

L'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France
Novembre 2016 - N° 412



**Jean-Pierre Sauvage,
prix Nobel de chimie 2016**

**Chimie verte,
santé et
beauté**



**Et aussi :
Innovation : des peptides-médicaments
La chimie au Sénégal**



Société Chimique de France



FONDATION
DE LA MAISON DE LA CHIMIE
Fondation de la Maison de la Chimie

L'Actualité Chimique est un périodique mensuel qui permet d'assurer des échanges de connaissances, d'idées, de points de vue dans la communauté des chimistes. La revue publie des articles scientifiques de haut niveau sur les sciences chimiques, de l'approche fondamentale aux développements et aux applications industrielles dans de nombreux domaines. Les articles s'adressent donc à un large lectorat et sont lus par des chimistes spécialisés ou non dans un domaine (chercheurs, industriels), mais également par de jeunes scientifiques en formation et par leurs professeurs : ils doivent donc **être accessibles à l'ensemble du lectorat**.

Tout manuscrit adressé à la Rédaction est soumis à un ou deux experts du Comité de lecture. L'acceptation finale pour publication est conditionnée à un éventuel travail de révision ou de réécriture de l'article par ses auteurs, sur la base des remarques ou suggestions émises par les experts.

Les articles de *L'Actualité Chimique* sont référencés dans *Chemical Abstracts*.

I – Recommandations pratiques pour rédiger votre manuscrit

Les recommandations qui suivent sont nécessaires au bon déroulement de la composition ; nous vous demandons donc de les respecter.

- Le titre de votre article devra être clair et « accrocheur ». Prévoir éventuellement un sous-titre pour éviter un titre trop long.
- Les articles doivent être rédigés en français (exceptionnellement en anglais, après accord de la Rédaction) et être relativement brefs (10-15 pages en times 12 et en double interligne, soit 4 à 6 pages de la revue imprimée)*. Le texte devra éviter toute rédaction ésotérique ; il est indispensable par exemple d'expliquer les sigles ou abréviations. Si nécessaire, prévoir un glossaire ou des encadrés explicatifs pour les termes ou expressions techniques. Certains compléments pourront être publiés sous forme d'annexes sur le site Internet de la revue.
- Pour faciliter la lecture de votre article, prévoir des paragraphes, introduits par des titres (voire des sous-titres).

* Pour un article de longueur « standard » (4 à 6 pages), on peut compter environ 5 600 caractères (espaces compris) par page imprimée de la revue (incluant titres, résumés, légendes des figures, références...), auxquels il faut soustraire le nombre de caractères évalué pour chaque figure. Pour un court article (2-3 pages), compter environ 5 200 caractères par page imprimée.

Un manuscrit doit obligatoirement contenir :

- Les noms, prénoms, fonctions (professeur, directeur de recherche...) et coordonnées (adresse postale et courriel) – préciser l'auteur correspondant – et une photographie type identité (fichier jpeg de bonne définition) de chaque auteur.
- Le titre de l'article en anglais, un court résumé en français et en anglais (une dizaine de lignes), 5-6 mots-clés en français et en anglais. Le résumé, destiné également à notre base de données sur Internet, doit faciliter

la recherche ; il doit donc être bref et refléter l'esprit de l'article, en dégagant ses points essentiels.

- Des illustrations, de préférence en couleur, destinées à « accrocher » le lecteur et à favoriser la compréhension de l'article (photos, tableaux, figures...). Accompagnées d'une légende et des sources éventuelles, elles doivent être numérotées et appelées dans le texte, et leurs fichiers adressés indépendamment du texte en format jpg, power point, gif... en bonne définition pour l'impression (300 dpi). Éviter les termes anglais y figurant (les traduire si possible). Les illustrations devront être adaptées au mieux au format de la revue (une colonne : 8,4 cm ; deux colonnes : 17,4 cm).
- Des encadrés sont les bienvenus pour expliciter ou mettre en relief un principe ou un fait particulier.



L'auteur doit s'assurer des autorisations nécessaires à toute reproduction et s'acquitter des droits éventuels.

• Notes et références :

Limiter la bibliographie à une vingtaine de références les plus représentatives.

Les références doivent **être numérotées par ordre d'apparition dans le manuscrit** [numéros entre crochets] et regroupées à la fin du manuscrit en **respectant le standard** suivant :

- [1] Dupont M., Durant J.-M. (nom, initiale du prénom), *La chimie est belle* (titre de l'article), *L'Act. Chim.* (abréviation usuelle de la revue en italique), 2011 (année en gras), 3(5) (volume en ital), p. 5 (1^{ère} page de l'article).
- [2] Martin J., *La chimie et la vie* (titre de l'ouvrage en ital), R. Dupont, J. Durant (éditeurs), Springer (édition), 2011, p. 56-71 (éventuellement les pages s'il s'agit d'une partie de l'ouvrage).
- [3] Costa M., *Titre de la thèse* (en ital), thèse de doctorat, ENS Lyon, 1996.
- [4] www.lactualitechimique.org (éventuellement date de consultation).
- [5] Dupont, *Titre* (en ital), Brevet US 0148785 (numéro officiel du brevet), 1999.

Les notes doivent également être appelées entre parenthèses et en exposant par ordre d'apparition dans le manuscrit (ex. : voir⁽¹⁾) et regroupées en fin de manuscrit.



Attention, ne pas faire de liens, les notes et références risquant de disparaître lors du travail éditorial.

II – Envoi du manuscrit

Le manuscrit, obligatoirement **sous format word**, doit être adressé à la Rédaction par voie électronique. Un accusé de réception vous sera envoyé avec attribution d'un numéro de dossier à rappeler dans les correspondances ultérieures.

III – Publication

En cas d'acceptation, aucun engagement sur la date de publication ne peut être fourni, mais l'auteur sera informé au plus tôt.

L'auteur recevra les épreuves de son article pour vérification avant publication.

RÉDACTION

Rédactrice en chef par intérim :

Gilberte Chambaud

Rédactrice en chef adjointe :

Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Chef de rubrique, Collection « Chimie et » :

Minh-Thu Dinh-Audouin

Conseiller de la Rédaction : Jean-Pierre Foulon

Secrétariat : Martine Maman

Webmestre : Pierre Miquel

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Rose Agnès Jacquesy,

Enseignement et formation : Katia Fajerweg, TP :

Xavier Bataille, Industrie : Joël Barrault, Histoire de

la chimie : Danielle Fauque, Un point sur : Jean-

Pierre Foulon, Chimie des aliments et du goût :

Hervé This, En bref : Séverine Bléneau-Serdel et

Roselyne Messal, Actualités de la SCF et Agenda :

Roselyne Messal, Livres et médias : Yves Dubosc

Comité de rédaction :

J. Belloni, E. Bordes-Richard, C. Cartier dit Moulin,

G. Chatel, P. Colombar, C. de Novion, J. Fournier,

N. Jaffrezic, F. Launay, J. Livage, M.-T. Ménager,

C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat,

A. Picot, H. Toulhoat, L. Valade, P. Walter,

S. Younes

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@lactualitechimie.org

www.lactualitechimie.org

Directrice de la publication : Gilberte Chambaud,

présidente de la Société Chimique de France

Imprimerie : Friedling Graphique, 68170 Rixheim

Maquette articles : Redouane Sahih

sahih.redouane@gmail.com

Maquette hors articles : Mag Design

mag.design@me.com - www.magdesign.fr

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, www.edif.fr

Index des annonceurs : p. 7

© SCF 2016 - Tous droits réservés

Dépôt légal : novembre 2016

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^{er} de l'arti-

cle 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procé-

dé 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 2016 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Abonnement papier + électronique

Particuliers : France 105 € - Étranger 110 €

Institutions : France 205 € - Étranger 220 €

Lycées : France 120 € - Étranger 140 €

Abonnement électronique seul (France/Étranger)

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

Membres de la SCF : abonnement inclus

dans la cotisation ou à tarif préférentiel

Abonnement : SCF, Martine Maman

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

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

abonnement@lactualitechimie.org

Prix de vente au numéro : 20 € (port inclus)

Le dossier : Chimie verte, santé et beauté

I-XVI

Une chimie verte et durable : de l'innovation à l'industrie ?, par **J. Barrault** III

Aérosol-thérapie et sevrage tabagique : application de la chimie verte à la

santé, par **A. Piccirilli, V. Bonnarne, P. Bertrand et P. Ayrault** V

Les tensioactifs biosourcés pour la cosmétique, ou comment allier naturalité

et performance, par **H. Rolland et A. Milius** IX

La *trans* ϵ -viniférine et la maladie d'Alzheimer : une issue thérapeutique ?,

par **J. Guillard, G. Page, F. Perrona et A. Rioux-Bilan** XIV

Exprimez-vous !

2

Éditorial

3

La noblesse du Nobel, par **I. Tkatchenko**

3

Clin d'œil étymologique

4

À propos de l'inuline, par **P. Avenas**

4

Chroniques

5

Cherche valeureux entrepreneurs pour la valorisation, par **J.-C. Bernier**

5

À propos de

8

La chimie au Sénégal : entre scepticisme et espoirs, par **M. Fall, S.A. Ndiaye**

et **M. Diop**

8

Recherche et développement

15

Peptides-médicaments et maladies auto-immunes chroniques,

par **J.-P. Briand et S. Muller**

15

Génétique et épigénétique : un code au-dessus du code !,

par **N.P.F. Barthes, B.Y. Michel, J. Shaya, N. Martinet et A. Burger**

20

Prix de thèse 2016 de la division Chimie physique

L'alimentation en énergie des microdispositifs implantables :

vers un nouveau joker ?, par **Y. Holade**

28

Enseignement et formation

32

Les travaux pratiques

La détermination de la quantité de magnésium dans l'eau de cuisson

des haricots verts, par **S. Besançon, M.-C. Feore, L. Fort et H. This**

32

En bref

36

Livres et médias

41

Agenda

43

Actualités de la SCF

44

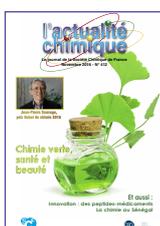
Un point sur

47

L'analyse Raman et le comportement mécanique des polymères,

par **P. Colombar**

47



Couverture :

Photo « chimie verte » : © guy – Fotolia.com.

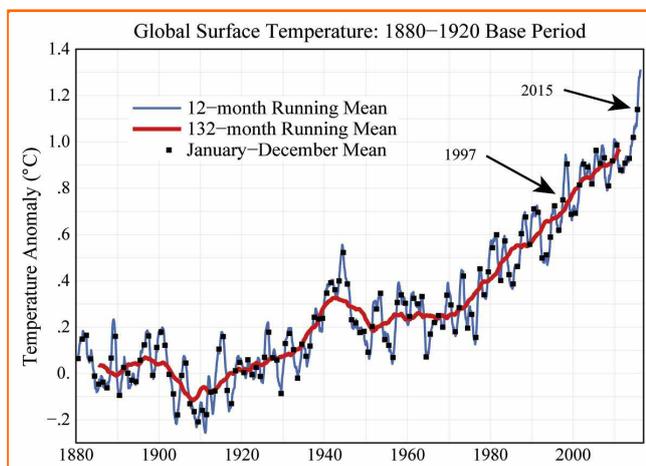
Photographie de Jean-Pierre Sauvage : © Catherine Schröder/Université de Strasbourg.

Conception graphique : Mag Design – www.magdesign.fr

Dans une chronique récente [1], Jean-Claude Bernier se livre à une violente attaque contre la communauté des climatologues, les accusant de « manipuler ou masquer les données gênantes », d'avoir « abandonné toute prétention à la neutralité et à l'objectivité », d'être devenus des « mercenaires de la science » et d'exclure les contradicteurs. Ces accusations faites à ceux qu'il qualifie de « réchauffistes » sont très adaptées à sa propre chronique.

J.-C. Bernier explique à ses lecteurs ce qui, selon lui, est l'état réel du climat de la Terre. Ce faisant, il commet des erreurs tellement énormes qu'il est manifeste que sa connaissance du sujet est très pauvre. Nous donnons ci-dessous quelques exemples qui ne constituent pas, tant s'en faut, une liste exhaustive.

J.-C. Bernier écrit : « Or depuis 1997, toutes les mesures de températures montrent que celles-ci ne bougent pratiquement plus. Certains auteurs tirent même une droite de régression sur des moyennes vraies qui a une pente légèrement négative. » Cette affirmation est en contradiction flagrante avec les résultats des cinq groupes qui fournissent une estimation de la température moyenne à la surface de la Terre [2] : le réchauffement se poursuit depuis 1970 au rythme moyen de 0,17-0,18 °C par décennie, l'année 2015 est largement la plus chaude enregistrée et il est quasi certain que 2016 va battre le record de 2015.



Estimation de la température moyenne de la Terre selon la NASA. Figure adaptée de l'original par James Hansen et Makiko Sato (www.columbia.edu/~mhs119/Temperature) pour montrer l'année 1997 en réponse à la phrase extraite de la chronique de J.-C. Bernier « Or depuis 1997, toutes les mesures de températures montrent que celles-ci ne bougent pratiquement plus. »

De même, concernant le niveau des mers, on lit : « les données mondiales sont extrêmement diverses et comprises entre - 3 et + 3 mm/an ; une moyenne de + 1,5 mm parait raisonnable, soit sur la période 1990-2015 une élévation moyenne de 4 cm. » Comment concilier cette affirmation avec le traitement exhaustif des mesures marégraphiques et le suivi global par télédétection qui montrent une élévation moyenne de $3,4 \pm 0,4$ mm/an depuis 1993 [3] ?

Sur le rapport du GIEC, l'auteur décrit « [...] un pavé de 35 pages est largement diffusé aux médias et responsables de gouvernements. Ce dernier est fabriqué par un bureau exécutif composé d'administratifs compétents intergouvernementaux, non scientifiques. » J.-C. Bernier fait là référence au « Résumé à l'intention des décideurs » [4] dont la lecture est recommandée. L'équipe de rédaction y est clairement indiquée et elle est exclusivement composée de scientifiques (climatologues pour le groupe I). Ayant participé à cette rédaction, je peux affirmer que ce sont bien des scientifiques, choisis parmi les auteurs principaux, qui ont élaboré le résumé.

On trouve dans le texte de J.-C. Bernier les arguments éculés qui tournent en boucle sur les sites climato-sceptiques sans lien avec la littérature scientifique, tels que la fable d'un Groenland médiéval vert où l'agriculture prospérait [5], l'argument soi-disant « de bon sens » qu'il est impossible d'anticiper le climat puisque l'on est incapable de prévoir la météo du week-end suivant, la supposée non prise en compte de la variabilité du Soleil, ou l'affirmation que Greenpeace et d'autres ONG orientent les conclusions du GIEC. À cela il faut ajouter qu'il fait dans sa chronique une interprétation très personnelle des articles cités. Les sites climato-sceptiques sont manifestement sa seule source d'information, et on pourrait donc accorder à l'auteur l'indulgence d'une certaine naïveté, et une méconnaissance de la littérature scientifique. Cependant, ce dénigrement de la communauté des climatologues et de leurs travaux sur des bases clairement erronées n'est pas acceptable, en particulier par un scientifique. Ce faisant, il porte atteinte à l'ensemble de la démarche scientifique et aux relations entre science et société.

François-Marie Bréon

Chercheur au Laboratoire des Sciences du Climat et de l'Environnement (UMR CEA-CNRS-UVSQ)

- [1] Bernier J.-C., COP21 : le doute scientifique est-il encore possible ?, *L'Act. Chim.*, **2016**, 408-409, p. 5.
- [2] Estimations de la température moyenne mondiale selon : NASA : data.giss.nasa.gov/gistemp/graphs ; NOAA : www.ncdc.noaa.gov/cag/time-series/global ; CRU (Univ. East Anglia) : crudata.uea.ac.uk/cru/data/temperature/HadCRUT4.png ; BEST (Univ. Berkeley) : berkeleyearth.org ; JMA : ds.data.jma.go.jp/tcc/tcc/products/gwp/temp/ann_wld.html
- [3] Estimations du niveau moyen des mers selon : Université du Colorado : sealevel.colorado.edu ; CNES : www.aviso.altimetry.fr ; CSIRO : www.cmar.csiro.au/sealevel/index.html
- [4] Rapports du GIEC et en particulier le résumé pour les décideurs sur les éléments scientifiques du changement climatique : www.ipcc.ch/report/ar5 ; www.ipcc.ch/pdf/assessment-report/ar5/wg1/WG1AR5_SummaryVolume_FINAL_FRENCH.pdf
- [5] Masson-Delmotte V., Gauthier E., Gré Millet D., Huctin J.-M., Swingedouw D., *Le Groenland. Climat, écologie, société*, CNRS Éditions, **2016**.



La noblesse du Nobel

Chaque automne, depuis plus d'un siècle, la communauté scientifique tourne ses yeux vers la Suède. Les prix Nobel tombent les uns après les autres, récompensant de brillants scientifiques, mais au maximum trois pour chaque discipline. Un choix difficile et parfois cornélien pour nos collègues suédois (et norvégiens pour le prix Nobel de la paix) des comités *ad hoc*. Chaque année, des milliers de membres des académies, des professeurs d'université, des scientifiques, de précédents lauréats, etc. sont invités à présenter des candidats pour le prix Nobel de l'année à venir. Plutôt que de lire les documents officiels sur le site Internet [1], notre confrère britannique *Chemistry World* a demandé à Bengt Norden, membre du comité Nobel de chimie de 1995 à 2004, de présenter avec une série de vidéos [2] les critères de sélection, le processus de mise en candidature (« *Il n'est jamais, au grand jamais, arrivé que celui qui est nommé pour la première fois remporte le Prix* »), les enquêtes entreprises (« *Nous creusons jusqu'à ce que nous soyons satisfaits* »), et la suite (« *Lorsque nous appelons, nous disons que vous avez encore vingt minutes de paix dans votre vie* »).

Il faudra toutefois attendre 2066 pour apprendre quels furent les nominés et par qui en cette année 2016. Il est intéressant de noter que de 1901 à 1950, il y eut 1 987 nominations pour notre discipline, les propositions françaises (283) arrivant en troisième position après les nominations allemandes (611) et américaines (345), mais pour déboucher sur seulement cinq lauréats, dont deux femmes : une maigre consolation avec ce ratio ! Depuis quelques années, avec le développement des outils de bibliométrie et le Web of Science, puis la popularisation de l'Internet, la mode du « Qui va gagner le Nobel » est devenue une pratique courante qui va croissant, avec la publication de votes reflétant la pertinence de tels scrutins où l'on trouve même Donald Trump... !

Toutefois, il se dessine des tendances et effectivement nous découvrons ainsi dans ces « sondages » les noms des trois lauréats 2016. C'est avec une très grande fierté que les chimistes français et la Société Chimique de France ont appris que Jean-Pierre Sauvage partageait ce prix avec Sir James Fraser Stoddart et Bernard (Ben) Feringa. Comme le fut Yves Chauvin, prix Nobel de chimie en 2005, pour la compréhension de la métathèse des oléfines, Jean-Pierre Sauvage est le pionnier de la « topochimie » en publiant, voici vingt-trois ans, le premier exemple de caténane [3], concrétisation de l'existence de liaisons mécaniques ouvrant un nouveau chapitre de la chimie où des molécules sont entrelacées sans liaisons covalentes ou ioniques.

Un prix Nobel qui récompense aussi le « cœur » de la chimie : la synthèse. Même si, pour reprendre une des vidéos de B. Norden, « *la division artificielle de la chimie en cinq domaines est inappropriée* », récompenser de temps en temps les fondamentaux est essentiel. Il est intéressant de noter que cette année, les deux autres prix pour lesquels les frontières avec la chimie sont perméables récompensent également le noyau dur de la physique et de la physiologie. Il est même plaisant de constater que les travaux de David J. Thouless, F. Duncan M. Haldane et J. Michael Kosterlitz s'appuient pareillement sur la topologie !

Le vœu d'Alfred Nobel était d'honorer les hommes et les femmes de tous les coins du globe pour des réalisations exceptionnelles au plus grand bénéfice de l'humanité. Chimiste et industriel, la notion d'application lui semblait aller de soi, mais quid de ces *objets* d'échelle nanométrique ? Nous vivons déjà dans l'ère des nanotechnologies avec l'emploi de *structures* nanométriques, par exemple les multicouches induisant la magnétorésistance... géante. Les travaux des lauréats 2016 nous conduisent vers une seconde vague de nanotechnologies proposant des *machines* moléculaires, encore rudimentaires certes, mais déjà fascinantes qu'évoquent dans le numéro d'avril dernier les articles de Jean-Pierre Sauvage [4] et le dossier du numéro d'octobre [5].

Souvenons-nous du pompage optique élaboré en 1950 qui valut à Alfred Kastler le prix Nobel de physique en 1966 : il a fallu un quart de siècle pour en voir l'utilité avec le développement fantastique des lasers au milieu des années 1970. À quand la fiction du « Voyage fantastique » de Richard Fleischer (1966) devenue réalité ?

Igor Tkatchenko

[1] www.nobelprize.org/nomination

[2] www.chemistryworld.com/opinion/behind-closed-doors-how-to-win-the-nobel-prize/8991.article

[3] Dietrich-Buchecker C.O., Sauvage J.-P., Kintzinger J.-P., Une nouvelle famille de molécules : les métallo-caténanes, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, p. 5095.

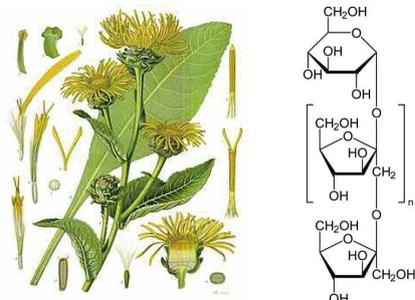
[4] Sauvage J.-P., Topologie chimique et machinerie moléculaire : avant-propos, *L'Act. Chim.*, **2016**, 406, p. 11 (téléchargement libre sur : www.lactualitechimique.org/Topologie-chimique-et-machinerie-moleculaire-avant-propos) ; Sauvage J.-P., Duplan V., Niess F., Systèmes moléculaires contractiles et extensibles : vers des muscles moléculaires, *L'Act. Chim.*, **2016**, 406, p. 13.

[5] Joachim C. et coll., La *NanoCar Race*, première course internationale de molécule-voitures, *L'Act. Chim.*, **2016**, 411, p. 1.



À propos de l'inuline

L'inuline occupe une place particulière parmi les polysaccharides d'origine naturelle. Elle a été découverte en 1804 par le pharmacologiste allemand Rose, à partir de racines d'une plante réputée depuis l'Antiquité pour ses vertus médicinales, la grande aunée. *Inuline* vient du nom latin de cette plante, lui-même emprunté au grec.



La grande aunée (*Inula helenium*) atteint trois mètres de haut. L'inuline (à droite) est un polymère de fructose (c'est un fructane).

Une plante aux racines mythologiques

Théophraste qualifiait en grec la grande aunée de *panacée de Chiron*, ce qui renvoie deux fois, et à la mythologie, et à la médecine. En effet, Chiron (du grec *kheir*, « main », cf. *chirurgien*) était le Centaure omniscient, donc aussi médecin et chirurgien : ce fut le précepteur d'Asclépios, devenu lui-même le dieu de la médecine, dont la fille *Panacée* (du grec *pan*, « tout », et *akesis*, « guérison ») guérissait tous les maux, d'où la *panacée* dans le langage courant.

Plus tard, Dioscoride donnait à la même grande aunée un autre nom grec, *helenion*, rappelant à nouveau un personnage mythologique, cette fois Hélène (grec *Helenē*), dont l'enlèvement a provoqué la guerre de Troie. Mais en quoi la plus belle femme de l'Antiquité, après Aphrodite, est-elle concernée ici ? La réponse réside dans un mélange de sciences naturelles et de légendes.

Au cours de son retour de Troie, la belle Hélène avait dû être éloignée sur l'île de Pharos pour échapper aux avances du roi d'Égypte. Or Pharos, proche du delta du Nil, était infestée de serpents et on a donné à Hélène une plante guérissant leurs morsures, plante nommée *helenion*, « herbe d'Hélène ». Une variante de la légende affirme que cette plante est née sur l'île des larmes mêmes d'Hélène. Toujours est-il que, par analogie, quelques autres plantes censées soigner les morsures de serpents ont aussi été nommées en grec *helenion*, et c'est le cas de la grande aunée, puisque, selon Théophraste, « on l'utilise contre les vipères. »

Où l'on trouve la métathèse... en linguistique

Le grec *helenion* a été emprunté par le latin, en évoluant vers des noms variés de la grande aunée : de la forme

elena vient son nom anglais, *elecampane* (de *ele(na) campana*), puis de *elna* vient *aunée* en français, et *ella* devient *Alant* « aunée » en allemand. Et la surprise vient de son nom latin *inula*, employé par Pline l'Ancien, que l'on relie aussi à *helenion*, en admettant que les consonnes /l/ et /n/ se sont échangées dans l'évolution. Un tel échange est parfaitement répertorié par les linguistes, sous le nom de *métathèse*, un nom familier aux chimistes qui l'appliquent aussi, mais à un échange de positions d'atomes sur une molécule au cours d'une réaction.

En 1753, Linné nommait en tout cas la grande aunée *Inula helenium*, et du nom de genre *Inula* dérive *inuline*, en anglais *inulin*, en espagnol *inulina*, en allemand *Inulin*...

De l'inuline à l'inSuline : après la métathèse... une addition !

L'inuline est aujourd'hui un prébiotique, qui présente de l'intérêt dans certains régimes alimentaires, par exemple en cas de diabète. Mais dans ce dernier cas, on connaît mieux le rôle plus important de l'insuline, dont le nom ne diffère curieusement d'*inuline* que par l'addition d'une lettre :

inuline + s = insuline

L'insuline a été nommée en 1909 à partir du latin *insula*, « île, îlot », car on avait constaté que cette protéine était sécrétée par des cellules du pancréas regroupées dans des amas cellulaires dits (en 1905) « îlots de Langerhans », du nom de leur découvreur.

Épilogue

L'insuline n'est certes pas, comme l'inuline, riche de références à l'Antiquité, mais c'est tout de même au latin, encore une fois, que son nom remonte directement : *insuline* a rejoint la grande famille des mots comme *péninsule*, *insulaire*, *isolé*, *île*... qui descendent du latin *insula*, « île ». Avec *inuline* et une lettre de moins, tout était différent et l'on évoquait la belle Hélène au désespoir sur une île de la Méditerranée... Une autre histoire d'île, dirait-on, mais on ne s'étendra pas sur ce qui n'est qu'une coïncidence.



Hélène de Troie, qui donna le nom *helenion* à la grande aunée.

Pour aller plus loin :

The European Polysaccharide Network of Excellence (EPNOE), Research, initiatives and results, P. Navard (ed.), Springer, 2012. Chap. 2 : Etymology of main polysaccharide names, par P. Avenas.



Pierre Avenas a été directeur de la R & D dans l'industrie chimique.

Courriel : pier.avenas@orange.fr

Cherche valeureux entrepreneurs pour la valorisation

Un récent rapport de l'ANRT, « Regards croisés sur la recherche partenariale », et une audition publique de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) fin juin sur la valorisation de la recherche se sont penchés sur les mécanismes et l'état de la valorisation en France.

Un début artisanal mais prometteur

L'histoire de la valorisation de la recherche publique est une longue saga. Pour des organismes tels que le CNRS ou le CEA, elle était en effet inscrite dans leurs gènes, sinon leurs statuts, dès leur création, leur rôle initial étant la recherche appliquée. Pour l'enseignement supérieur, les universités, cette mission n'était pas initialement inscrite, bien que dans les sciences dures, certains professeurs renommés et leurs laboratoires avaient de nombreux rapports avec l'industrie et leurs anciens élèves qui y travaillaient à l'innovation permanente des procédés et des produits.

Après 1945, ces relations personnelles et en circuit court persistent et s'intensifient lors de la reconstruction du pays. Mais après 1960, le gouvernement organise un premier organisme, l'ANVAR (Agence nationale de valorisation de la recherche), dont les chargés de mission ont fort à faire pour inciter enseignants et chercheurs à déposer des brevets ; ces derniers sont alors rédigés par des cabinets privés qui initient les chercheurs aux « revendications ».

Après 1968 et les « événements », les collaborations avec « le grand capital » deviennent particulièrement sacrilèges – je me rappelle avoir été menacé en 1969 à Orsay par des individus casqués empêchant la conférence d'un directeur d'Elf aux étudiants de 3^e cycle en chimie. Les assises de la recherche en 1982 et les nationalisations de grandes entreprises, dont celles de chimie et de pétrochimie, changent partiellement les mentalités des universitaires qui deviennent plus conscients de l'apport intellectuel à la compétitivité de la nation par la recherche et les collaborations s'intensifient. Dans la décennie 80, les bureaux université-industrie voient le jour dans quelques grandes universités scientifiques et médicales, et parfois un vice-président est chargé des relations industrielles, alors qu'à côté de la filiale FIST⁽¹⁾, les

délégations régionales du CNRS étoffent les services de la valorisation. Ces organisations locales ou nationales bénéficient fréquemment de relations personnelles ; elles sont souvent – du moins en chimie et notamment dans les écoles d'ingénieurs – le résultat des relations de confiance entre anciens élèves dirigeants des services de recherche dans des grands groupes et enseignants-chercheurs des laboratoires publics.

L'intervention de l'État et le début du trop-plein

Il faut le rapport Guillaume en 1998 et la loi Allègre de 1999 sur l'innovation et la recherche pour que la mission de valorisation soit inscrite parmi celles des universités. La rémunération des inventeurs et des universités, la possibilité de prendre des parts dans des sociétés innovantes ouvrent un nouveau champ. Les SAIC (Services des Activités Industrielles et Commerciales) sont alors créés à l'initiative des conseils, sans parfois bien réfléchir à la charge financière qu'ils représentent ou représenteront. Au milieu des années 2000, le fantasme des « clusters » anglo-saxons, les vallées californiennes et les campus d'Oxford ou de Cambridge où se mêlent recherche et innovation, conduisent en 2004-2005 à la création des pôles de compétitivité regroupant localement entreprises, universités et établissements ; 71 maillent actuellement le territoire national [1]. Dix ans après, elles sont en évaluation, en n'oubliant pas que la culture anglo-saxonne desdits clusters s'est faite progressivement sur plus de 40 ans alors que les pôles ont été bâtis *ex nihilo* par injonction de la puissance publique et qu'il faut du temps au temps pour se connaître, s'apprécier et travailler ensemble.

L'État jugeant que les rapprochements entreprises-laboratoires devaient encore se renforcer, bénit par onction financière en 2006 les Instituts Carnot qui labellisent les ensembles de laboratoires travaillant déjà en bonne interaction avec l'industrie et justifiant de fortes ressources contractuelles déjà existantes mais qui doivent croître. Ils sont 34 en 2016, dont certains organismes nationaux et réseaux de centres de recherche. Enfin, dernier avatar des Investissements d'avenir, l'éclosion en 2012 des SATT (Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies) de statut privé qui sont

quatorze réparties en région et ont vocation à remplacer les multiples bureaux. Leur rôle est l'information des chercheurs, la détection de travaux intéressants, la protection intellectuelle, la maturation, le marketing et la création de valeurs à partir des recherches publiques. Les universités, le CNRS et les écoles y sont associés au forceps ; elles y intègrent parfois partiellement leurs propres services qui semblaient plutôt bien marcher et externalisent à regret la valorisation à une SAS (société par actions simplifiée) qui fonctionnera suivant les critères d'une société privée en privilégiant les « rendements » à court terme (on notera que rien que le fonctionnement des SATT exige de l'ordre de 56 M€ annuels, loin des royalties universitaires).

Force est de constater que les alternances politiques, l'intervention de l'État et son goût à légiférer ont conduit à construire des cathédrales qui risquent d'évoluer vers des tours de Babel. Prenons en effet une UMR de chimie de grande qualité : elle a bonne réputation auprès de l'industrie et de l'HCERES⁽²⁾ (A+), elle est associée au CNRS, elle fait partie d'un pôle de compétitivité, elle est moteur de son Institut Carnot et doit aussi rendre des comptes à la SATT à laquelle adhère son université. La situation de son (sa) directeur(trice) ne devient-elle pas kafkaïenne ainsi que celle de ses partenaires, ne serait-ce que pour la propriété industrielle, la gestion des contrats, l'animation des réseaux, mais aussi les multiples réunions et rapports, et j'en oublie... ?

Les constats

Les élus et experts du ministère constatent que si la France est au sixième rang mondial pour son PIB, elle n'est que 18^e en innovation (et 44^e en efficacité), que la recherche publique est plutôt excellente – 5^e ou 6^e pour les publications et citations –, mais nous ne sommes que 4^e en Europe pour les dépôts de brevets, et, corrélativement, la part de l'industrie au PIB est passée de 30 % en 1970 à 10,2 % en 2015. Ils mettent en parallèle les efforts faits avec les programmes Investissements d'avenir – 35 milliards d'euros (Md€) en 2008, 12 Md€ en 2013 et 10 en 2016 (dont 900 M€ sur dix ans pour les SATT) –, les 5 Md€ annuels du crédit d'impôt recherche (CIR), et estiment que le retour sur investissements joue l'Arlésienne.



Les usagers dans les laboratoires constatent que finalement quantités de fées se penchent au chevet du chercheur, car suivant une caractéristique bien française, on a ajouté des couches qui s'interpénètrent sans supprimer les anciennes.

En citant les SAIC des universités, FIST, la DIRE (Direction de l'innovation et des relations avec les entreprises), les services valorisation des délégations régionales pour le CNRS, CEA Tech et CEA Investissement, Inserm Transfert, les comités de valorisation thématiques des Alliances (sic), le département valorisation de l'INRIA, de l'INRA, les instituts de recherche technologiques (IRT), INSAVALOR, ARMINES, les services *ad hoc* des 71 pôles de compétitivité, ceux des 34 Instituts Carnot, les 14 SATT (ouf !)..., cela représente un peu plus de 3 000 personnes, sans compter les cabinets privés auxquels fait parfois appel la puissance publique. Ceux qui sont à la pailasse espèrent que tous ces « valorisateurs », juristes, chargés d'affaires, chefs de projets, communicants... ne se marchent pas trop sur les pieds et appellent à la mutualisation des moyens et surtout à moins de bureaucratisme.

Même si le dernier bilan des SATT

revendique le remplacement de 183 bureaux par 14, en oubliant les nombreuses exceptions, il passe sous silence l'opacité de la gestion de ces SAS, les coûts des prélèvements, la revendication de l'exclusivité de la propriété et des retombées espérées du « licensing » qui finit par entrainer des problèmes pour certains appels d'offres européens. Du côté des industriels ou des entrepreneurs, la situation est aussi confuse : qui *in fine* a l'exclusivité de la propriété ? De nombreux bureaux et nouvelles créations à côté de France Brevet se disputent la propriété intellectuelle (PI). Si le CIR est plébiscité, sa procédure d'obtention est parfois obscure. La chasse aux aides est plus ardue que celle du dahu : OSEO, PIA, FUI, BPI, CVT, CEA Tech, grands groupes, fonds régionaux... les choix sont complexes, non pérennes, instables et difficiles à comprendre. Car comme me le disait un industriel, à chaque fois qu'on me parle du guichet unique, j'ai peur qu'on en ajoute un aux 150 existants.

Les verrous et blocages

Les préoccupations du ministre sont proches des constatations et observations de l'ANRT. Si la fluidité entre la recherche publique, l'université et l'entreprise s'est considérablement

améliorée en 40 ans, il y a encore des marges de progrès. Ne serait-ce que pour la PI : un à deux ans pour se mettre d'accord sur un brevet ou une licence pour *in fine* n'avoir rien à se partager, est-ce bien raisonnable ? Les bureaux de valorisation, les SATT, les comités de valorisation thématiques et autres schmilblicks sont-ils vécus par les chercheurs comme des aides ou des écrans ? C'est le second avis qui prévaut d'après Suzanne Berger du MIT [2].

Dans un contexte de réduction budgétaire, les établissements et universités espèrent tirer au mieux les retombées économiques de la valorisation de leurs travaux. Cela reste une grande illusion : le déficit abyssal de certains SAIC aurait dû faire réfléchir quelques présidents naïfs. Un blockbuster comme le Taxotère® et ses inventeurs pugnaces, ça n'arrive pas tous les ans. La R & D publique financée par l'industrie progresse mais n'atteint en France que 2,3 % de la dépense de recherche – à comparer aux 4,8 % aux États-Unis et aux 14 % en Allemagne – et elle est très inégalement répartie. L'expérience montre qu'un bureau de valorisation est rarement rentable. Même aux États-Unis, où la loi Bayh-Dole de 1980 a permis la réussite d'entreprises de taille

mondiale, les recettes des universités issues des licences dépassent rarement 5 % de leur budget, et encore pour les meilleures. En France, lorsqu'elles existent, elles sont de l'ordre de 1 à 2 %. La création des SATT leur supposait une autonomie financière après dix ans de fonctionnement. Devant les chiffres des masses salariales (parfois largement supérieures à celles des chercheurs universitaires) et les comptes financiers, le ministère a revu ses prévisions à au moins vingt ans, tant pis pour les associés.

Après seize ans, le bilan de la loi Allègre est plutôt positif, ne serait-ce que pour la culture des chercheurs. Même si la priorité reste l'avancement des connaissances et la publication des résultats, la sensibilisation aux travaux utiles à la société, la rémunération des inventeurs, la possibilité de créer de jeunes pousses sont entrées dans le paysage qui peut encore être élargi aux sciences humaines. La communication ministérielle doit aussi être étendue, notamment aux entreprises. On citait lors d'un colloque de DRH que 63 % d'entre eux ignoraient les procédures du crédit d'impôt recherche et que 54 % ne connaissaient pas l'allègement des charges lors de l'embauche d'un docteur en entreprise.

Reste le gros souci de la maturation de l'innovation technologique et des investissements nécessaires à la survie des start-up. De nombreux moyens existent – on les a cités – pour alimenter une trésorerie de quelques centaines de milliers d'euros, après l'incubateur et la preuve de concept, fournir un prototype, un produit, une molécule pré-médicament... Mais manquent souvent après les quelques millions d'euros pour transformer la jeune pousse en entreprise. La crainte exprimée est celle de transformer la France en un champ de jeunes entreprises innovantes comme des fleurs sans défense où les prédateurs américains ou chinois viennent se servir. Récemment, quatre entreprises sur cinq créées au Genopole

ont été rachetées par des capitaux étrangers, d'autres comme Medtech de Montpellier passe sous contrôle américain et des pépites comme Withings, Captain Train ou Aldebaran sont passées sous pavillon étranger. Un capitaine d'industrie japonais cité fin juin (OPESCT) estimait qu'en France, on savait créer mais qu'on ne savait pas développer. D'où une forte préoccupation : comment protéger les fondateurs qui se trouvent floués par dilution du capital ?

Des recommandations

Très curieusement, alors qu'ont fleuri les « machins », fin juin, le représentant du CNRS, le ministre et le rapport de l'ANRT se retrouvent sur des lignes proches en souhaitant une simplification et en mettant au centre le chercheur, le labo et leurs relations privilégiées avec l'ingénieur et l'entreprise. Le CNRS avec son expérience rappelle les plus de 5 000 familles de brevets en portfolio, les 1 280 contrats d'exploitation industrielle, mais surtout les 126 laboratoires CNRS/industrie et les seize UMR en co-tutelle entreprise/CNRS. C'est là, comme le recommande l'ANRT, que sont développées les relations personnelles chercheur-ingénieur travaillant ensemble, les contrats directs avec des procédures simplifiées par les accords cadre entre un laboratoire et une entreprise, permettant avec le temps que s'établisse la confiance et que s'accordent les priorités respectives. De même, rappelle-t-elle, que les contrats et licences ne sont pas les seuls objets de la valorisation : les thèses co-financées, le consulting, la mobilité public-privé dans les deux sens, le chercheur public membre des conseils d'administration ou des conseils scientifiques dans l'industrie sont les multiples facettes du rapprochement industrie-recherche, de la dynamique de l'innovation et de la valorisation en période de rupture technologique.

Plusieurs chercheurs ou membres expérimentés de bureaux de valorisation participant à l'audition publique de l'OPESCT⁽³⁾ ou interviewés par Suzanne Berger ont insisté sur la

valeur temps, nécessaire aux nouvelles structures avec l'embauche de jeunes collaborateurs souvent inexpérimentés en matière de recherche et de technologies. L'expérience de la culture des chercheurs, des industriels, s'apprend progressivement, et la réussite de grandes universités américaines ou de l'Institut de micro-électronique et composants (IMEC) à Louvain se bâtit sur plusieurs dizaines d'années.

Enfin, lors de l'audition, il a été aussi souligné que l'évaluation des laboratoires et des chercheurs ne doit pas seulement prendre en compte les publications « de rang A » et « l'indice h », mais également les brevets, les chiffres d'affaires, le nombre d'emplois générés par les travaux. Je peux citer un souvenir personnel, les paroles d'Hubert Curien lors de l'inauguration d'un des premiers CRITT⁽⁴⁾ en Alsace en 1988 : « *Dans les dossiers des chercheurs, les collaborations avec l'industrie ne sont plus inscrites en rouge, mais elles ne sont pas encore en vert.* »

En 2016, combien d'industriels dans les comités d'évaluation de l'HCERES ?



Jean-Claude Bernier
Septembre 2016

(1) FIST (France Innovation Scientifique et Transfert SA), filiale valorisation du CNRS et de l'ANVAR.

(2) HCERES : Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur, autorité administrative indépendante.

(3) OPESCT : Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.

(4) CRITT : Centre régional d'innovation et de transfert de technologie.

[1] Voir la chronique parue en avril 2016 : « Vive les pôles » (n° 406, p. 4).

[2] Rapport « Reforms in the French industrial ecosystem », Suzanne Berger (MIT), janvier 2016.

Index des annonceurs

CultureSciences-Chimie	p. 40	Fondation de la Maison de la Chimie	p. 14
EDP Sciences	p. 14	UdPPC	p. 35
EuCheMS	encart		



Régie publicitaire : EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort
Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00 - edition@edif.fr - http://www.edif.fr

La chimie au Sénégal

Entre scepticisme et espoirs

Modou Fall, Serigne Amadou Ndiaye et Mayoro Diop

Résumé Au Sénégal, le système scolaire et universitaire est marqué par une prédominance des matières littéraires sur les matières scientifiques. La pratique de la chimie y est cependant relativement importante dans le contexte sous-régional, aussi bien au niveau universitaire (enseignement et recherche) qu'au plan industriel, avec toutefois des situations contrastées. Le dynamisme de la vie associative et la découverte récente de gaz et de pétrole permettront-ils une mutation de la chimie au Sénégal ? Cet article présente la situation actuelle dans ce pays.

Mots-clés **Chimie au Sénégal, Comité Sénégalais pour la Chimie.**

Abstract **Chemistry in Senegal: between skepticism and hopes**
In Senegal, the education and university system is marked by a domination of arts and humanities on science and technology. The practice of chemistry is there relatively important in the sub-regional context, in the universities (education and research) as well as in the industries, with however contrasted situations. The dynamism of the associations of chemists and the recent discovery of gas and oil will they enable a change in the chemical sector in Senegal? This article presents the current situation in this country.

Keywords **Chemistry in Senegal, Senegalese Committee for Chemistry.**

Le Sénégal est un pays d'Afrique de l'Ouest de 14 millions d'habitants. La pratique de la chimie y est relativement ancienne. Nous présentons dans cet article l'état général de l'enseignement, de la recherche et de l'industrie chimique, sans oublier la vie associative qui a connu un regain d'activités ces dernières années.

L'enseignement

L'enseignement secondaire

L'enseignement de la chimie, discipline expérimentale, vise à susciter chez les élèves une vocation scientifique, à leur transmettre un certain nombre de connaissances, de savoir-faire et de savoir-être, et à leur procurer une vision assez complète de leur environnement afin de pouvoir agir sur celui-ci tout en préservant son équilibre.

Tout au long du programme, les élèves sont formés à des activités de recherche et d'analyse de diverses sources d'informations (encyclopédies, manuels scolaires, livres, films, cassettes vidéo, Internet). À l'occasion d'excursions, ils peuvent visiter des usines et des sites naturels : stations de collecte ou d'épuration d'eau, fabriques de boissons, centrales électriques, etc. Ces visites et excursions contribuent à une ouverture de l'esprit des élèves sur les applications possibles et surtout les réalités extérieures à l'école (problèmes du traitement de l'eau, industrie alimentaire, problèmes des saisons, etc.). Il est prévu que le professeur veille à enseigner des éléments d'histoire des sciences pour mettre en valeur le caractère évolutif des connaissances et poser ainsi les premières bases d'épistémologie.

Toutefois, on a noté ces dernières années un véritable désamour des élèves sénégalais pour les matières scientifiques. Le directeur de l'Enseignement moyen-secondaire du

Ministère de l'Éducation nationale en a fait le constat en décembre 2015 : « *Nous avons aujourd'hui 32 % de scientifiques contre 68 % de littéraires, et nous voulons inverser cette tendance à l'horizon 2025. Pour cela, il faut prendre des mesures ardues et elles ont été prises* » [1]. Parmi ces mesures figurent l'augmentation du volume horaire des matières scientifiques au détriment des matières littéraires, effective depuis la rentrée 2014-2015, et la généralisation de l'enseignement des sciences physiques (qui incluent la physique et la chimie) dès la classe de 4^{ème} à partir de la rentrée scolaire 2016-2017, pour « *susciter chez eux [les élèves] l'amour de la science.* »

Par ailleurs, vingt nouveaux blocs scientifiques sont en construction et seront équipés, alors que les huit blocs existants seront réhabilités et rééquipés. Ces blocs sont des lieux de formation et d'animation pédagogique polarisant plusieurs collèges. On y enseigne quatre disciplines expérimentales, parmi lesquelles les sciences physiques.

Ces mesures suffiront-elles à inverser la tendance en 2025 ?

Au baccalauréat 2016 (session normale), 152 575 candidats dont seulement 32 625 en séries scientifiques et techniques (21,4 %) se sont inscrits pour participer à l'épreuve. Les filles représentent 47,7 % de l'effectif. Le taux de réussite global est de 43,3 % pour les séries scientifiques et techniques, contre 34,7 % pour les séries littéraires.

L'enseignement supérieur

La tendance observée dans les lycées se prolonge dans les universités. Les étudiants des facultés et écoles à caractère scientifique représentent selon nos statistiques moins de 25 % des effectifs globaux. La chimie est encore couplée à la physique, jusqu'à la licence au moins. Le système LMD est



La bibliothèque centrale de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (photo DRTP, DR).

en vigueur depuis 2008, mais les différentes unités de valeur se compensent, ce qui fait qu'un étudiant peut arriver en master avec un niveau faible dans l'une ou l'autre discipline (physique ou chimie).

Les enseignements pratiques dans les universités sont menacés par la massification des étudiants. Les universités n'arrivent plus à assurer un approvisionnement convenable en produits chimiques et en verrerie. Le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR) annonce régulièrement des mesures salutaires, mais qui tardent parfois à être effectives. Il en est ainsi de l'annonce le 10 juillet 2015 de la construction et de l'équipement de cent laboratoires de travaux pratiques pour le premier cycle des universités et les grandes écoles, dont 21 de chimie.

L'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD) est la doyenne des cinq universités publiques sénégalaises actuellement fonctionnelles. À la Faculté des Sciences et Techniques, on dénombre quatre masters de chimie : Chimie physique appliquée à l'énergie et à l'analyse ; Chimie et biochimie des substances naturelles ; Chimie moléculaire ; Chimie et biochimie : aspects analytiques. Les trois premiers sont essentiellement des masters préparant à la recherche, alors que le dernier est professionnel. Il existe aussi un master dit d'enseignement, les diplômés ayant des compétences égales en physique et en chimie et pouvant rejoindre la Faculté des Sciences et Technologies de l'Éducation et de la Formation (FASTEF) pour une formation pédagogique complémentaire sanctionnée par le Certificat d'Aptitude à l'Enseignement Secondaire (CAES), spécialité Physique-Chimie (PC). L'École Supérieure Polytechnique (ESP) forme des techniciens supérieurs et des ingénieurs de conception en génie chimique et en industries alimentaires.

L'Université Assane Seck de Ziguinchor (UASZ), créée en 2007, propose deux masters intitulés « Chimie du solide et des matériaux » et « Synthèse organique et produits naturels ».

À **l'Université Alioune Diop de Bambey (UADB)**, créée en 2007, le master de chimie comporte trois options : chimie physique, chimie organique et chimie inorganique. Ces options sont généralement ouvertes alternativement chaque année. Les Universités de Thiès et de Saint-Louis n'ont pas encore de formations en chimie au niveau master.

Le 7 juillet 2016, le MESR a, dans un courrier adressé au recteur de l'UCAD, rappelé les récentes découvertes de pétrole et de gaz dans le pays et appelé l'université à prendre en compte cette nouvelle donne dans ses programmes. La création de nouvelles filières de formation aux métiers du pétrole et du gaz est suggérée aux établissements qui sont appelés à proposer des formations à vocation professionnelle permettant de répondre à cette future demande et « réparties sur tout le spectre de la formation supérieure, du niveau Bac +2 au Doctorat. »

La recherche scientifique

La recherche scientifique est coordonnée au niveau gouvernemental par la Direction générale de la Recherche du MESR. Elle est chargée « d'assurer la coordination, l'harmonisation des activités de recherche et d'innovation ainsi que la mutualisation des ressources. » Les activités de recherche sont essentiellement menées dans les universités publiques par les enseignants-chercheurs, mais également dans des instituts qui peuvent dépendre de plusieurs ministères.

La recherche universitaire

La recherche universitaire est menée pour l'essentiel dans les différents laboratoires des départements de chimie des cinq universités publiques. Le statut de l'enseignant-chercheur lui fait obligation de mener des activités de recherche, lesquelles conditionnent son avancement dans la hiérarchie. La recherche à l'UCAD est structurée autour de sept écoles doctorales, mais l'écrasante majorité des chimistes se retrouvent à l'École doctorale « Physique, chimie, science de la Terre, de l'Univers et de l'ingénieur » (ED-PCSTUI) dans cinq formations doctorales qui sont pour la plupart des prolongements des masters : « Chimie moléculaire », « Chimie physique appliquée à l'énergie », « Chimie et biochimie des produits naturels », « Physicochimie analytique » et « Génie des procédés et environnement ». Des chimistes sont dans une moindre mesure affiliés à l'École doctorale « Eau, qualité et usages de l'eau » (EDEQUE) dans la formation doctorale « Chimie, microbiologie et traitement de l'eau ». Quant à l'UASZ, elle a produit le 13 avril 2016

dans son école doctorale « Science, technologie et ingénierie » son premier docteur, pur produit de cette université : le chimiste Mohamad Moustapha Diémé.

Les laboratoires universitaires sont en général caractérisés par un manque criant de moyens élémentaires pour mener une activité de recherche. L'enseignant-chercheur est pratiquement laissé à lui-même, sans aucun budget. Ceux qui sont imaginatifs arrivent parfois à décrocher des financements extérieurs. Par le passé, plusieurs laboratoires ont pu avoir un équipement modeste grâce aux organismes de coopération bilatérale ou internationale. Les principaux financements provenaient pour la France des projets CAMPUS (puis projets CORUS) qui semblent avoir disparu, et dans une moindre mesure pour les chimistes, de l'IRD. Faute de maintenance adéquate, plusieurs équipements sont maintenant hors d'usage.

Au plan national, le MESR, à travers le Fonds d'impulsion de la recherche scientifique et technologique (FIRST) et le Projet d'appui à la promotion des enseignantes chercheuses (PAPES), octroie en principe chaque année des financements pouvant aller jusqu'à 30 000 euros à des équipes sélectionnées après appel d'offres dans des thématiques prédéfinies qui, malheureusement, laissent peu de chance à la recherche fondamentale. Ces financements peuvent permettre au chimiste sénégalais d'acquérir du petit matériel et des consommables permettant d'effectuer des travaux préliminaires, voire de cerner les contours d'une activité de recherche, mais les résultats ne sont généralement pas suffisamment consistants pour faire l'objet de publications.

Le ministère a toutefois un grand projet : la Plateforme d'appui technique à la recherche et l'innovation pour l'émergence (PATRIE). Cette plateforme comprendra des « *infrastructures et laboratoires mutualisés de très haut niveau avec des équipements sophistiqués couvrant les domaines de l'analyse chimique moléculaire et élémentaire, la caractérisation des matériaux, la biologie moléculaire, etc.* » Le MESR a d'ores et déjà annoncé le 25 juillet 2016 l'acquisition et l'installation de deux microscopes électroniques (à balayage et à transmission) et leurs accessoires pour la prise en charge d'échantillons vivants et non vivants.

Par ailleurs, l'accès aux revues scientifiques a été résolu, au moins partiellement. Le Centre national de documentation scientifique et technique (CNDST), sous la tutelle du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, a souscrit en 2015 un abonnement auprès de l'éditeur Elsevier pour l'accès aux bases de données ScienceDirect, Scopus, et aux revues Masson et de Cairn.info au profit des bibliothèques universitaires relevant des cinq universités publiques et de l'École Polytechnique de Thiès pour une durée de trois ans (2015-2017).

Pour le moment, les chimistes sénégalais (notamment les enseignants-chercheurs) sont obligés de se déplacer vers les laboratoires européens ou de plus en plus nord-américains pour des analyses de pointe. Dans la plupart des cas, l'enseignant-chercheur garde d'excellentes relations avec son « laboratoire d'accueil », où il a effectué sa thèse, pour ses séjours scientifiques et ceux de ses doctorants. Ses collègues peuvent l'accueillir dans leur laboratoire, mais ne peuvent pas toujours assurer le logement ni supporter les frais de laboratoires ou d'analyses. L'Agence universitaire de la francophonie lançait très souvent des programmes de bourses de mobilités, mais ils semblent avoir beaucoup diminué. Dans le cadre du plan de carrière des chercheurs et enseignants-chercheurs, les universités leur accordent tous les deux ans des « voyages d'études » pour séjourner dans

un laboratoire ou une autre structure de recherche à l'étranger. Ces voyages d'études permettent aux bénéficiaires d'effectuer certains travaux non réalisables sur place (parfois pour le compte de leurs doctorants) ou quelques analyses pointues pour par exemple finaliser un article.

L'Agence Nationale de la Recherche Scientifique Appliquée (ANRSA)

L'ANRSA [2] travaille à la promotion de la recherche scientifique au Sénégal, promotion qui se traduit par une nouvelle approche : « L'approche Innovation ». C'est une nouvelle orientation donnée à la politique de recherche scientifique au Sénégal. L'agence possède un instrument de diffusion des connaissances et d'appui à la valorisation des résultats de recherche (ARESA BIOPOLE) qui favorise l'accès à la formation des acteurs aux nouvelles techniques de production et à la compréhension des technologies à l'origine du développement de procédés innovants. Celles-ci incluent la production de biofertilisants et de biopesticides, l'extraction d'acides gras, l'extraction à chaud d'huiles essentielles, la conservation de fruits par déshydratation sous vide et la production de biocarburants.

L'ANRSA a aussi plusieurs programmes structurants, dont celui du Centre Africain de Recherches et d'Applications (CARA). La mission du CARA est de favoriser un environnement de recherche propice à l'innovation scientifique et technique par la création de laboratoires en sciences de niveau standard, équipés et dotés d'un financement adéquat. Les principaux objectifs sont de promouvoir un développement endogène par la valorisation des ressources naturelles passant par la création d'« espaces », dont un espace de recherche, de fournir des services de contrôle de qualité microbiologique, qualité du sol, de l'eau, étude toxicologique, biosécurité, etc. Les pôles de recherche incluent les biotechnologies agricoles et agroalimentaires, médicales et la chimie des produits naturels.

L'Institut de Technologie Alimentaire (ITA)

L'ITA [3] est un « *établissement public à caractère scientifique et technologique* », actuellement placé sous la tutelle du Ministère de l'Industrie et des Mines. Cet institut a pour missions, entre autres, de contrôler la qualité des produits agroalimentaires, et de guider et de coordonner les recherches et les études concernant le traitement, la transformation, le conditionnement, la conservation et l'utilisation des produits alimentaires. L'ITA dispose de quatre laboratoires modernes pour le contrôle de qualité : Chimie, Microbiologie, Mycotoxines et Analyses phytosanitaires. Le laboratoire de chimie collabore avec les universités et accueille des étudiants préparant des mémoires de master et des thèses.

L'Institut de Recherche pour le Développement (IRD)

Le centre « Instrumentation, moyens analytiques, observatoires en géophysique et océanographie » (IMAGO) [4] de l'IRD dispose à Dakar d'un Laboratoire de moyens analytiques (LAMA), dont l'objectif prioritaire est d'apporter un appui aux programmes de recherche de l'Institut. Il peut également être amené à collaborer avec des partenaires d'autres instituts ou être sollicité par des clients extérieurs. Le LAMA de Dakar réalise des analyses physico-chimiques de sols, d'eaux et de végétaux.

Tableau I - Production annuelle de substances minérales au Sénégal entre 2009 et 2012 (source : Direction des Mines et de la Géologie [6]).

Substances minérales (unités)	2009	2010	2011	2012
Or (t)	4,957	4,544	4,301	6,241
Argent (kg)	559	576	539	670
Phosphates Alumine (m ³)	7 225	-	17 520	-
Phosphates de chaux (m ³)	43 747	97 426	111 759	24 881
Attapulgites (m ³)	195 176	231 571	225 331	-
Marno calcaire pour cimenteries (m ³)	3 401 676	2 939 637	2 839 187	-
Calcaire granulats (m ³)	813 617,26	237 295	450 921,78	557 585
Basalte (m ³)	47 4110	263 945	604 097	801 730
Grès (m ³)	-	1 063	824,5	-
Sable (m ³)	1 279 811	442 162	1 061 383	810 193
Latérite (m ³)	44 546,76	54 798	419 054	745 939

L'industrie

Le Sénégal possède des ressources naturelles favorables au développement de l'industrie chimique. Selon l'Initiative pour la transparence dans les industries extractives du Sénégal (ITIE) [5], le pays dispose d'un potentiel géologique important avec une grande diversité de minéraux industriels (phosphates, calcaires industriels, barytine, etc.), de substances minérales comprenant des métaux précieux (or et platinoïdes), des métaux de base (fer, cuivre, chrome, nickel), des minéraux lourds (zircon et titane), des pierres ornementales et matériaux de construction, etc. Mais l'exploitation minière était jusqu'à une époque récente limitée aux phosphates, aux calcaires industriels et à l'attapulgite.

L'exploitation des phosphates en particulier a constitué un pilier important de l'industrie chimique, voire de toute l'économie sénégalaise depuis l'indépendance du pays en 1960. Mais l'activité minière s'est diversifiée à travers le développement de la filière phosphates-fertilisants, la relance du projet intégré sur le fer de la Falémé, l'exploitation de l'or dans la région de Kédougou, du zircon et de l'ilménite (un minerai utilisé dans l'industrie des pigments) dans la région de Thiès et du marbre et autres pierres ornementales dans le département de Kédougou. Dans le secteur minier, le Sénégal a accordé un nombre important de permis d'exploitation. Le *tableau I* montre les quantités de quelques matières minérales produites entre 2009 et 2012 [6].

La Direction des Mines et de la Géologie dispose d'un « Groupe des laboratoires d'analyses » (GLA) chargé d'effectuer les analyses chimiques, minéralogiques, géochimiques et pétrophysiques sur les substances minérales, polluants industriels, produits pétroliers et dérivés pour le compte de sociétés publiques et privées, notamment minières.

Phosphates

L'exploitation de mines de phosphates a commencé dans les années 1950 pour les deux grandes mines de phosphates de Taïba et de Lam-Lam dans la région de Thiès. Des explorations ont été intensivement menées ces dernières années dans d'autres parties du Sénégal. Dans la région de Matam, un important gisement de phosphates est actuellement exploité par la Société d'Études et de Réalisation des Phosphates de Matam (SERPM) en vue d'une utilisation directe en agriculture, comme fertilisant naturel. Dans la zone

de Thiès-Lam-Lam, il existe d'importantes réserves de phosphates alumino-calcaïques valorisables dans les filières engrais naturels et l'alimentation animale.

La société des Industries Chimiques du Sénégal (ICS) [7], jadis fleuron de l'industrie chimique du Sénégal, a démarré ses activités de production d'acide phosphorique en 1984. Le phosphate, jusqu'alors orienté vers l'exportation par la Compagnie Sénégalaise des Phosphates de Taïba (CSPT), est désormais transformé localement. En 1996, la fusion des ICS et de la CSPT donne naissance au Groupe des ICS. On observe alors une intégration verticale de la filière, allant de l'extraction du minerai à la valorisation en engrais phosphatés. À partir de 2001, on note une nouvelle politique d'investissements qui s'est traduite par le doublement de la production d'acide et l'ouverture d'une nouvelle mine. Une partie de la production était exportée (en Inde par exemple), l'autre était utilisée localement. Paradoxalement, l'entreprise a connu des périodes difficiles et frôlé la fermeture. La production de phosphate marchand, qui culminait à 1 800 kilotonnes (kt) en 1999, est passée à 552 kt en 2008. De 200 kt en 2002, la production d'engrais NPK est passée à 51 kt en 2008. Une recapitalisation fut décidée en 2008, avec la mise à la disposition de l'entreprise d'une importante enveloppe par son repreneur indien. Mais la situation n'a guère favorablement évolué. Le déficit de production et les dettes de l'entreprise ayant atteint un niveau record, une nouvelle recapitalisation fut décidée en août 2014, et un groupe indonésien a pris une participation majoritaire dans le capital des ICS. La production a repris depuis lors, mais l'État du Sénégal continue à distribuer d'importantes quantités d'engrais importé revendues aux paysans à des prix subventionnés.

Calcaires industriels

La partie centre-ouest du bassin sédimentaire sénégalais recèle d'importantes ressources en calcaires et marno-calcaires [5]. Les marno-calcaires éocènes de Bargny, à 30 km de Dakar, sont à l'origine de la première cimenterie d'Afrique de l'Ouest, la SOCOCIM, en activité depuis 1948. Il existe d'importants gisements de calcaires paléocènes situés dans la zone allant de Mbour au sud à Pout au nord. Une deuxième usine de ciment y a été ouverte à Kirène en 2002, et une troisième cimenterie de 2,5 Mt implantée à Pout a démarré ses activités au début de l'année 2015.

Or

L'exploitation de l'or à l'échelle industrielle a commencé dans la région de Kédougou. La production du premier lingot de la mine d'or de Sabodala après un long processus a été annoncée en 2009. En 2013, vingt-cinq permis de recherche d'or étaient occupés par huit entreprises étrangères et neuf entreprises nationales [5]. Au sud du gisement de Sabodala, un important potentiel aurifère a été découvert dans la zone de Massawa. Plus à l'est, le long de la frontière avec le Mali, des résultats intéressants ont été obtenus dans les zones de Guemedji. Les activités minières artisanales sont aussi en hausse dans cette partie du Sénégal. Leur ampleur réelle n'est toutefois pas connue avec précision.

Fer de la Falémé

Le gisement de fer de la Falémé est composé de plusieurs amas constitués d'un minerai altéré enrichi en martite et hydroxyde de fer [5]. Les gisements localisés en quatre zones distinctes sont estimés à 750 Mt. Le ministre de l'Industrie a annoncé en octobre 2015 la relance du « Projet intégré d'exploitation des mines de fer de la Falémé ». Le projet, qui prévoit une production annuelle de 15-25 Mt de fer, comporte une unité sidérurgique permettant de transformer une partie du minerai en acier pour une consommation locale et sous-régionale.

Minerais lourds

La société Grande Côte Opération (GCO) opère dans l'extraction de sables riches en minéraux lourds comme le zircon, le rutile, le leucoxène et l'ilménite. La mine de Diogo dans la zone côtière au nord de la région de Thiès est exploitée depuis 2014 pour une durée de 25 ans et devrait produire 85 kt de zircon, 15 kt de rutile et leucoxène et 570 kt d'ilménite [8], faisant du Sénégal l'un des plus grands producteurs mondiaux de ces minerais. La mine comprend un dragueur et des unités de concentré et de séparation des minerais. Un autre gisement de zircon a été découvert à Niafourang en Casamance. Mais l'exploitation de ce gisement découvert en pleine mangrove se heurte à une vive hostilité des populations qui redoutent une destruction de leurs terres de cultures.

Hydrocarbures

Dans ce secteur, onze permis de recherche et deux permis d'exploitation ont été octroyés en 2013 à un total de neuf sociétés [5]. Les activités d'exploration et de production des hydrocarbures (pétrole et gaz) ont été menées sur toute l'étendue du bassin sédimentaire sénégalais, divisé en blocs attribués à des compagnies pétrolières internationales dans le cadre de contrats de partage de production conclus avec l'État. Au total, treize compagnies pétrolières opéraient en 2013 au Sénégal en exploration-production des hydrocarbures. Les recherches semblent avoir confirmé l'existence de pétrole et de gaz au Sénégal. En mai 2016, le gouvernement sénégalais a annoncé la découverte, dans l'ouest du pays, de gisements de gaz naturel d'une capacité estimée à 140 milliards de m³. Elle fait suite à une précédente découverte, fin janvier 2016, d'un important gisement de gaz naturel avec des réserves estimées à 450 milliards de m³, au nord, à la frontière avec la Mauritanie. Déjà en 2014, deux découvertes de pétrole et de gaz naturel ont été successivement faites en eaux profondes, au large de Sangomar, à l'issue du forage de deux



La Société Africaine de Raffinage, fleuron de l'industrie chimique sénégalaise, partenaire du Comité Sénégalais pour la Chimie (photo SAR, DR).

puits d'exploration par l'association constituée par trois compagnies pétrolières et Petrosen.

Le gouvernement a également annoncé « *poursuivre résolument la mise en place d'un environnement propice pour le développement, à terme, de ces hydrocarbures, de façon à impacter favorablement l'ensemble de l'économie dans la plus grande transparence.* »

Le Ministère de l'Énergie et du Développement des Énergies renouvelables assure que « *pour les découvertes de pétrole au large de Sangomar et de gaz naturel à Cayar, les travaux d'évaluation sont en cours et seront poursuivis en étroite collaboration avec les partenaires.* » L'exploitation est prévue dans trois ans au moins et une partie du pétrole produit devrait être acheminée vers les cuves de la Société Africaine de Raffinage (SAR). Cette doyenne des raffineries d'Afrique de l'Ouest a été inaugurée en 1964 à Thiaroye près de Dakar. De 600 000 tonnes au démarrage de ses activités, la capacité de traitement de la SAR est passée à 1 200 000 tonnes par an actuellement [9]. Depuis sa création, la SAR assure (en temps normal) l'approvisionnement du marché domestique en gaz butane, essence, gasoil, kérosène, etc., mais aussi celui des pays limitrophes : Mali, Mauritanie, Gambie, Guinée et Guinée Bissau.

Le directeur général de la SAR a récemment évoqué dans la presse sénégalaise ces nouvelles découvertes qui, selon lui, offrent à sa société l'opportunité de revisiter « *nos projets en veilleuse pour conforter nos certitudes.* » Il s'agit de doter la SAR d'infrastructures adéquates pour sa mise à niveau. Il y a d'abord le projet d'expansion de la SAR qui consiste à agrandir la raffinerie pour porter la production à 3 Mt par an. La construction d'une nouvelle raffinerie est même évoquée. La société devra ensuite se conformer aux normes de qualité-produits AFRI, promues par l'Association des raffineurs africains (ARA) et qui constituent la référence en matière de qualité de carburants dans la région. Cela nécessitera la création « *d'unités de désulfuration afin de respecter le taux de soufre dans le gasoil et le taux de benzène dans l'essence.* »

Industrie agroalimentaire

Dans le domaine agroalimentaire, plusieurs grandes entreprises ont joué un rôle clé dans l'économie sénégalaise, parmi lesquelles on peut citer la Compagnie Sucrière Sénégalaise (CSS) et la Société Nationale de Commercialisation des Oléagineux du Sénégal (SONACOS).

Le complexe agro-industriel de la CSS [10] produit du sucre raffiné à partir de la canne à sucre. Ce processus

vertical de fabrication a conduit la CSS à se doter de moyens conséquents. La capacité de production annuelle actuelle de l'usine doit normalement avoir atteint 150 000 tonnes pour répondre aux besoins nationaux. La société est autonome au plan énergétique : elle valorise les résidus de canne (la bagasse) comme combustible dans une chaudière à vapeur qui, couplée à une centrale électrique, permet non seulement de fournir l'énergie nécessaire au fonctionnement du complexe industriel, mais également de ravitailler la ville de Richard-Toll. Depuis 2008, la CSS s'est dotée d'une distillerie et développe une activité de production de bioéthanol. L'entreprise a également envisagé l'extension des surfaces cultivées, qui requiert la fertilisation de parcelles soumises à un processus de lessivage des sels solubles.

La Société Nationale de Commercialisation des Oléagineux du Sénégal (SONACOS) était naguère la première société agroalimentaire et première société d'huile de table du Sénégal et le leader mondial d'exportation d'huile brute et de tourteaux d'arachide [11]. Sa capacité annuelle de trituration est d'environ 300 000 tonnes de graines coques. La variété d'arachide cultivée au Sénégal est riche en acide oléique (55-70 %), ce qui positionne l'huile d'arachide du Sénégal comme l'une des huiles les plus riches en acide oléique après l'huile d'olive. D'importants efforts ont été faits pour réduire, voire éliminer l'aflatoxine dans les produits finis (tourteaux et huile raffinée). Depuis quelques années, l'entreprise a connu des difficultés qui ont abouti à une privatisation en 2007. Elle change de nom et devient SUNEOR. Cette privatisation ayant manifestement échoué, la séparation entre l'actionnaire majoritaire de la SUNEOR et l'État du Sénégal est prononcée en 2015 et la société a été rebaptisée SONACOS-SA en juillet 2016.

À côté de ces « géants », des entreprises agroalimentaires de moindre envergure s'activent dans la transformation des légumes (tomates par exemple), des fruits (boissons, sirops, confitures, etc.), dans la filière laitière, etc.

Autres industries chimiques

Pour soutenir son développement et sa productivité, l'industrie chimique met à la disposition de l'agriculture, non seulement des engrais, mais également des pesticides. **SENCHEM (Sénégal Chimie)** [7], filiale commerciale des Industries Chimiques du Sénégal, possède aussi un site de fabrication de produits phytosanitaires situé à Thiaroye, dans la banlieue dakaroise. SENCHEM met à la disposition de l'agriculture en Afrique subsaharienne une gamme complète de produits : engrais, pesticides, matériels de traitements, etc.

L'autre grand acteur de l'agrochimie au Sénégal est implanté à Louga au nord du pays. Il s'agit de la **Société des Produits Industriels et Agricoles (SPIA)** [12]. Elle mène une activité de fabrication de produits phytosanitaires destinés à la protection des cultures (fongicides, insecticides, herbicides, etc.) et à la lutte contre les nuisibles (désinfectants, etc.) d'une part, au traitement par fumigation ou pulvérisation des denrées stockées et des locaux de stockage d'autre part. Aujourd'hui présente dans tous les secteurs de l'agriculture sénégalaise, la SPIA exporte également un volume important de ses productions vers d'autres pays d'Afrique.

Le secteur de la peinture est relativement développé au Sénégal, où l'on compte une demi-douzaine d'unités de formulation : Seigneurie-Afrique, SENAC, SAPEC, etc., qui mettent sur le marché des peintures pour le bâtiment, l'industrie, la marine, la carrosserie automobile... On note également quelques représentants de marques étrangères.

L'industrie pharmaceutique est également consistante. Valdafrique [13], avec son statut de laboratoire pharmaceutique, est un acteur majeur du marché des produits d'hygiène et de santé en Afrique de l'Ouest. De grands groupes européens et un groupe marocain se sont implantés dans la région de Dakar, où l'on compte plusieurs autres industries produisant des médicaments, savons, détergents, produits cosmétiques, etc.

Laboratoire de la Direction du Commerce Intérieur (LCI)

Le LCI est un « établissement public à caractère industriel et commercial », accrédité ISO/CEI 17025v2005 (COFRAC). Il est rattaché au Ministère du Commerce et du Secteur informel. Chargé « du contrôle de l'innocuité des aliments et de la préservation de la santé des consommateurs », il dispose de chromatographes et de spectrophotomètres permettant le dosage des vitamines, édulcorants, caféine, histamine, conservateurs, métaux lourds, etc.

La vie associative

Les chimistes sénégalais sont regroupés autour de deux principales associations : la Société Ouest-Africaine de Chimie – Section Sénégal (SOACHIM-Sénégal) et le Comité Sénégalais pour la Chimie (CSC).

La SOACHIM-Sénégal représente au niveau national la Société Ouest-Africaine de Chimie (SOACHIM) [14] qui a été créée par son assemblée constitutive le 4 février 1994 à Ouagadougou par des chercheurs et enseignants-chercheurs chimistes et biologistes d'universités francophones d'Afrique de l'Ouest. Cette association sous-régionale a pour but de « rassembler et de créer une véritable synergie entre les personnes physiques et morales concernées par les sciences chimiques et leurs applications dans les processus de développement des pays Ouest-Africains. » La SOACHIM-Sénégal a participé à toutes les éditions des journées annuelles. Elle a accueilli à Dakar les éditions de 1996 et de 2006 et s'apprête à organiser la 18^e édition en août 2017.

Le CSC [15] a été créé le 30 novembre 2013 à l'initiative d'enseignants-chercheurs, de chercheurs provenant d'instituts nationaux et internationaux et de chimistes appartenant au monde industriel. Reconnu par l'État du Sénégal le 2 avril 2014, il a pour objectifs principaux de vulgariser les protocoles et les résultats de la recherche par l'organisation de manifestations scientifiques, de renforcer les plateaux techniques de la recherche, de favoriser le rapprochement entre les universités, les autres structures de recherche et les industries chimiques et d'adhérer aux instances internationales traitant de sciences chimiques.

Le CSC a organisé en avril 2014 (dès sa première année d'existence) un colloque sur le thème « Pharmacopée plantes médicinales de l'Afrique de l'Ouest : enjeux et perspectives de développement ». Ce colloque a été marqué par les communications du professeur Emmanuel Bassène de la Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontologie de l'UCAD, spécialisé en pharmacognosie, et du Dr Eric Gbodossou, phytothérapeute sénégalais de renom. Ce dernier a fait un vibrant plaidoyer pour la santé par les plantes : « Hier le monde entier a couru derrière l'or jaune, aujourd'hui c'est l'or noir qui fait la loi, demain l'or vert dirigera le monde. 90 % de cet or vert se trouve dans le tiers monde et singulièrement en Afrique », s'est-il exclamé.



Cérémonie d'ouverture du colloque organisé par le CSC (photo CSC, DR).

Le CSC a ensuite organisé en novembre 2015 à Dakar les 1^{ères} Journées annuelles de chimie du Sénégal (JACS) sur le thème « Problématique du traitement des déchets industriels et ménagers : rôle du chimiste ». À l'issue de cette manifestation, le CSC a proposé à tous les acteurs la création d'un Laboratoire national d'analyses environnementales (LANANE) capable d'effectuer dans l'urgence si nécessaire, tous les prélèvements et les analyses appropriées. Le CSC est à la recherche de partenaires pour ce projet.

La seconde édition des JACS a été organisée en partenariat avec la SOACHIM-Sénégal le 25 juin 2016. Le thème choisi, « Défis énergétiques et développement durable : l'apport de la chimie », et le contexte actuel marqué par la découverte de pétrole et de gaz au Sénégal ont amené le ministre de l'Intégration africaine, venu présider la cérémonie d'ouverture, à inviter les chimistes sénégalais « à jouer leur partition avec perspicacité, dans cette configuration porteuse d'espoir, afin de tirer leur épingle du jeu et de contribuer à la création d'une industrie propre. »

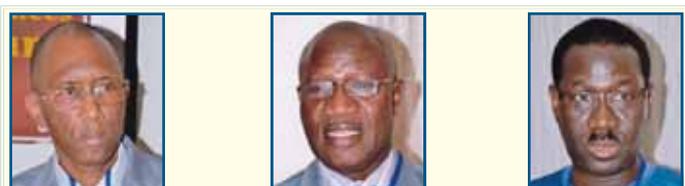
Par ailleurs, le CSC représente les chimistes du Sénégal à l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC). Tout au long de ce processus d'adhésion à l'IUPAC, le CSC a bénéficié de l'appui du Comité national français de la chimie (CNC). En sa qualité d'organisation nationale adhérente (NAO), le CSC a pris part à la 48^e assemblée générale de l'IUPAC (6-13 août 2015) à Busan en Corée du Sud. À cette

occasion, trois membres du CSC ont été élus dans trois divisions de l'IUPAC. Le représentant du CSC à la Division II (Chimie inorganique) a participé à Brest en juillet dernier, en marge de la 42^e Conférence internationale en chimie de coordination (ICCC 2016), au processus d'attribution de noms et de symboles aux quatre nouveaux éléments dont la découverte a été récemment confirmée par l'IUPAC. Le CSC compte participer à la 49^e assemblée générale à Sao Paulo au Brésil et à la 50^e assemblée générale coïncidant avec le centenaire de l'IUPAC et prévue à Paris en juillet 2019.

Références

Tous les sites ont été consultés en septembre 2016.

- [1] www.actuprime.com/ecole-senegalaise-plus-de-sciences-de-technologie-et-moins-de-litterature-ca-commence-en-4e-des-lan-prochain
- [2] www.anrsa.sn
- [3] www.ita.sn
- [4] www.imago.ird.fr/moyens-analytiques/dakar
- [5] www.itie.sn
- [6] www.dirmingeol.sn/pages_utiles/statistique_miniere.php
- [7] www.ics.sn
- [8] www.tizir.co.uk/projects-operations/grande-cote-mineral-sands
- [9] www.sar.sn
- [10] <http://css.sn>
- [11] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Suneor>
- [12] www.spia-sn.com
- [13] www.valdafrique.com
- [14] www.soachim.org
- [15] www.csc.sn



M. Fall

S.A. Ndiaye

M. Diop

Modou Fall et **Serigne Amadou Ndiaye** sont professeurs et **Mayoro Diop** est maître de conférences au Département de chimie, Faculté des Sciences et Techniques, Université Cheikh Anta Diop de Dakar*. Modou Fall est secrétaire général et Serigne Amadou Ndiaye est président du Comité Sénégalais pour la Chimie et ancien Doyen de la Faculté. Mayoro Diop est Inspecteur général de l'Éducation et de la Formation.

* Université Cheikh Anta Diop, BP 5005, Dakar-Fann (Sénégal).
Courriel : modou.fall@ucad.edu.sn

CHIMIE ET...
une collection intelligente à vocation pédagogique à mettre en toutes les mains !!

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

edp sciences

Peptides-médicaments et maladies auto-immunes chroniques

Jean-Paul Briand et Sylviane Muller

Résumé

Les maladies auto-immunes sont la conséquence d'une réponse immune contre l'organisme lui-même, anormalement considéré comme étranger. Prototype des maladies auto-immunes, le lupus érythémateux disséminé se caractérise par un état inflammatoire et des dommages variés dans des tissus sains. Les traitements actuels sont principalement basés sur des médicaments de type immunosuppresseur qui engendrent de nombreux effets secondaires. Il y a donc un besoin urgent de développer des stratégies efficaces et sans danger pour contrôler ce syndrome complexe. Dans ce cadre, le peptide synthétique P140/Lupuzor™ est un candidat-médicament très prometteur. Ce phosphopeptide a montré son efficacité dans un essai clinique de phase IIb et est actuellement évalué dans un essai multicentrique de phase III. Ce n'est pas un immunosuppresseur ; il cible les lymphocytes T auxiliaires autoréactifs, ce qui engendre une réduction de la différenciation de cellules B autoréactives et de fait, le taux d'autoanticorps circulants. Des résultats récents concernant son mécanisme d'action permettent de mieux comprendre comment un seul peptide peut contrôler une maladie systémique aussi hétérogène et exercer son activité remarquable chez les patients atteints par ce désordre auto-immun particulièrement handicapant. Il illustre le potentiel des peptides-médicaments dans l'arsenal des outils thérapeutiques que nous avons aujourd'hui à notre disposition.

Mots-clés

Peptides thérapeutiques, lupus érythémateux disséminé, souris lupique modèle, essai clinique, immunomodulation.

Abstract

Peptide-based drugs and autoimmune diseases

Autoimmune diseases are the consequence of immunity directed against the organism itself. The immune system abnormally recognizes self-components as foreign and produces antibodies targeting normal cells and tissues. Systemic lupus erythematosus is a prototypic autoimmune syndrome characterized by inflammation and damage of various tissues. Current treatments are mainly based on immunosuppressive drugs that can lead to important side effects. There is therefore an urgent need to develop effective and safe drugs to control lupus. In the pipeline of novel strategies, the synthetic peptide P140/Lupuzor™ holds a lot of promise. This phosphopeptide has successfully completed phase IIb clinical trials and is currently evaluated in a placebo-controlled multicentre phase III clinical trial. P140 is not an immunosuppressant; it targets autoreactive helper T lymphocytes resulting in a reduction of autoreactive B cells differentiation and autoantibody levels. Our recent mechanistic data allow us to better understand how a single peptide can control a so heterogeneous systemic disease and exert its remarkable clinical activity in patients affected by this disorder. It exemplifies the potential of peptide-based drugs in the arsenal of therapeutic tools.

Keywords

Therapeutic peptides, systemic lupus erythematosus, lupus mouse model, clinical trial, immunomodulation.

Par définition, les dogmes ont la vie dure et celui-là est réellement une affirmation qui reste intangible dans l'esprit des développeurs de médicaments : les peptides synthétiques ne sont pas de bons outils pharmacologiques ! Et pourtant, de plus en plus d'exemples démontrent le contraire et nous poussent à les exploiter encore davantage à des fins thérapeutiques. Nous avons pris l'angle des maladies auto-immunes chroniques dans la suite de cet article mais des applications de peptides-vaccins ou de peptides-médicaments dans les domaines prophylactiques et thérapeutiques infectieux, neurologiques et métaboliques sont également très bien documentées [1].

N'oublions pas que les premiers peptides utilisés en thérapeutique furent des peptides naturels (peptides dits « bioactifs ») dont le premier d'entre eux, l'insuline, valut le prix Nobel de physiologie ou médecine à F.G. Banting et

J.J.R. Macleod en 1923. L'insuline, dont on connaît le rôle dans le traitement du diabète, est constituée de deux chaînes peptidiques, A (21 résidus d'acides aminés) et B (30 résidus), reliées entre elles par deux ponts disulfure et un pont disulfure intra-chaîne dans la chaîne A (*figure 1*). On citera aussi la cyclosporine, peptide cyclique de onze résidus d'acides aminés (*figure 1*), dont l'activité d'immunosuppresseur est notamment utilisée dans la transplantation d'organes pour repousser le rejet aigu des allogreffes, en dermatologie et dans le traitement de certaines maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé (LED). Aucun analogue plus efficace n'a pu se substituer à ce peptide naturel qui renferme des résidus d'acides aminés dextrogyres (D) peu fréquents dans le monde vivant.

De nombreux peptides doués d'activités biologiques et de propriétés pharmacologiques sont ainsi issus du monde

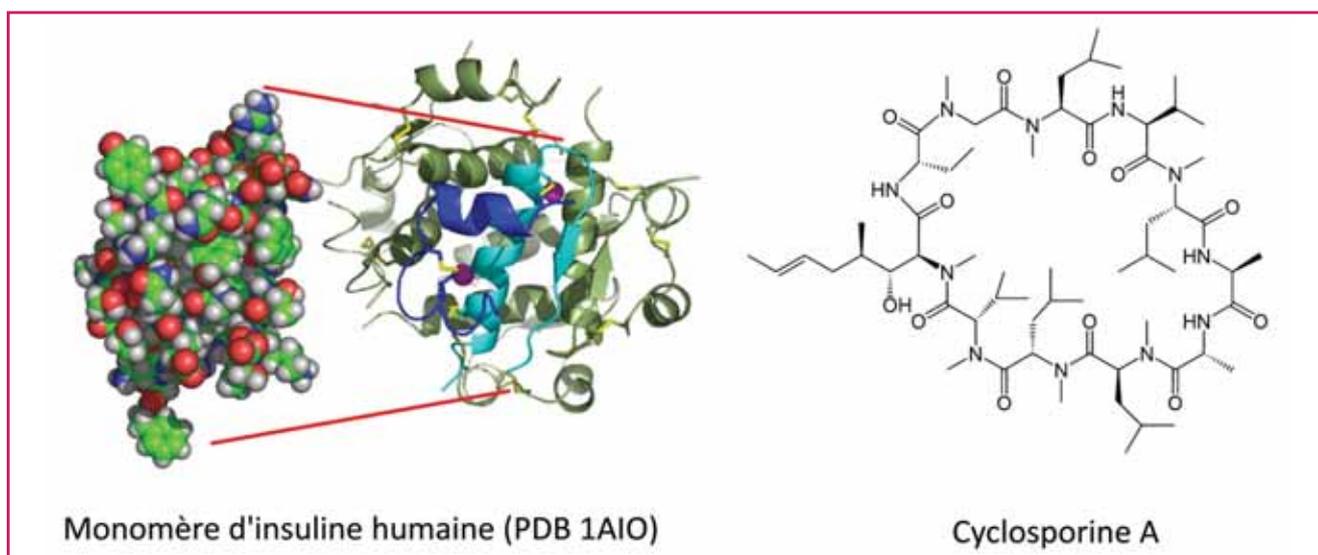


Figure 1 - Structure de l'insuline et de la cyclosporine A, deux peptides naturels bioactifs.

naturel et dans l'immense diversité du monde vivant, gageons que nombre de produits extrêmement puissants seront encore découverts.

Pourquoi ce rejet idéologique des médicaments de type peptidique ? Que leur reproche-t-on ?

Les peptides sont dits sensibles aux peptidases, de courte durée de demi-vie (quelques minutes), de faible solubilité, de biodisponibilité médiocre (la dose de peptide qui atteindrait sous sa forme initiale active la circulation sanguine serait minime), d'affinité pour leurs récepteurs incompatible avec toute utilisation *in vivo* et doués de caractéristiques pharmacocinétiques telles qu'ils sont éliminés très rapidement de l'organisme. Leur spécificité pour leur cible pharmacologique est très souvent remise en question – combien de fois a-t-on entendu dire que les peptides se « collent à tout » – et le peu de sélectivité de leur action est elle aussi très souvent avancée pour écarter les peptides de l'arsenal d'outils pouvant potentiellement entrer dans la composition de médicaments.

Qu'a-t'il été fait pour « redorer » l'image des peptides médicaments ?

Des années de recherche et de développement ont permis de corriger les défauts intrinsèques de l'outil peptide – certains sont en effet tout à fait indéniables [2]. À l'inverse même, ces travaux ont permis de dégager nombre de qualités et avantages des peptides qui en font aujourd'hui des objets thérapeutiques de premier plan [3-6]. C'est ainsi que l'on a pu rendre certains peptides beaucoup plus résistants aux protéases sans leur ôter leur activité pharmacologique et biologique. Ceci a pu être réalisé au cours de leur synthèse en introduisant des modifications au niveau du résidu N-terminal (acétylation) ou C-terminal (amidation), ou en substituant dans la séquence un acide aminé L par un acide aminé D ou un acide aminé β , par exemple, ou encore en changeant la liaison peptidique naturelle $-\text{CO}-\text{NH}-$ par des liaisons réduites $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, retro-inverso $-\text{NH}-\text{CO}-$, carba $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, carbaza $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}-$, aza- β^3 - CONHNRCH_2- , etc. [7-12].

Il est aussi possible de s'affranchir de la sensibilité des peptides aux exopeptidases en les cyclisant. Si leur activité biologique n'est pas affectée par cet élément de contrainte structurale, cette stratégie peut s'avérer très efficace [13].

La sélectivité et spécificité des peptides synthétiques ont pu être largement améliorées en introduisant des changements sur les chaînes latérales, c'est-à-dire de leur séquence. Il est aussi possible d'introduire des résidus d'acides aminés mimant des modifications post-traductionnelles qui interviennent très souvent dans l'activité desdits peptides (phosphorylation, acétylation, ubiquitination, déimination, diverses méthylation et glycosylations) [14-17]. Certaines de ces améliorations résultent d'études chémoinformatiques et de modélisation moléculaire [18].

En fait, les peptides présentent de nombreux avantages sur d'autres médicaments classiques (de type petites molécules) ou proposés comme médicaments du futur (thérapies cellulaires et génétique et même celles basées sur l'emploi d'anticorps (Ac) monoclonaux ou de protéines de fusion). Leur activité par unité de masse est élevée et leur immunogénicité (aptitude à induire une réponse immunitaire) est généralement nulle (en absence d'adjuvant), vu leur taille, ce qui évite la possibilité de développement d'Ac antimédicamenteux spécifiques (ADA) aux effets indésirables. Les peptides synthétiques sont souvent très stables quand ils sont stockés convenablement, au froid, à l'abri de la lumière et de l'humidité, et il s'avère que certains ont des durées de demi-vie tout à fait suffisantes dans l'organisme (plusieurs heures) pour leur permettre d'atteindre leur cible et engendrer leur effet. Insistons sur le fait que les produits de dégradation des peptides sont évidemment des acides aminés, ce qui limite grandement les risques de toxicité [19]. Ils peuvent être synthétisés en très grande quantité, dans des conditions parfaitement contrôlées de type GMP (« good manufacturing practices ») requises pour obtenir le statut ultérieur de médicament par les agences. Leur solubilité, fonction de leur séquence, peut demeurer une source de complications sérieuses et des solvants tels que le DMSO par exemple sont alors ajoutés comme adjuvants solubilisants (des peptides dans des solutions de DMSO à 20 % ont déjà été injectés chez l'homme par voie intradermique lors d'études cliniques). La question du choix du solvant est critique car, évidemment, il ne doit pas interagir ou entraîner une dégradation

du peptide. Notons ici qu'à l'inverse de certaines petites molécules, il s'avère que les peptides thérapeutiques sont souvent utilisés à faibles doses pour être efficaces et donc que cette problématique peut souvent être levée.

Un aspect important à relever concerne le spectre très large de voies d'administration possibles des peptides chez l'homme. Ils sont couramment injectés par voie intraveineuse ou sous-cutanée. En ce qui concerne les stratégies non invasives qui sont aujourd'hui largement préférées, s'il est vrai que la voie orale ne peut souvent pas être retenue, toutes les autres voies connues de délivrance sont exploitées. Les exemples sont multiples, couvrant l'administration mucosale, nasale, pulmonaire et transcutanée [6, 20-22]. Des moyens ingénieux ont été développés au cours des années pour pallier les défauts de faible biodisponibilité des peptides. On relèvera la mise au point de formulation pégylée de certains peptides ou d'enrobages ou de nano/microcapsules permettant leur diffusion facilitée, par exemple pour passer la voie digestive [23-24], ou une libération retardée qui autorise des injections moins fréquentes du médicament-peptide. Il est également cité des exemples d'adjonction de séquences spécifiques permettant de les adresser à un organe ou tissu cible, voire une cellule particulière. Citons enfin l'emploi de dispositifs facilitant leur administration au travers de la peau, comme ces propulseurs à gaz à haute pression évitant l'injection proprement dite qui peut être inconfortable car invasive et source d'infections et coûts additionnels [25].

Ainsi, un certain nombre de barrières ont été levées au cours des dernières décennies et grâce à des méthodes de synthèse en phase solide, automatisées et possibles à grandes échelles, des avancées remarquables ont pu être obtenues. Dans ce contexte technologiquement favorable, et même si des doutes conceptuels résistent toujours à l'encontre des peptides, une série de résultats vient nous montrer que les peptides sont des outils médicaments de haute valeur ajoutée.

Aventures peptidiques dans le domaine des maladies auto-immunes chroniques

Les pathologies auto-immunes touchent environ 8 % de la population en France. Le LED sur lequel nous travaillons plus particulièrement affecte environ 20 000 personnes en France (chiffres de 2010) et plus de 5 millions de patients dans le monde. Mais qu'est-ce que l'auto-immunité et pourquoi recherchons-nous de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les traiter ?

L'auto-immunité est une anomalie de l'immunité qui conduit certains individus à réagir contre une partie de leur organisme, par l'intermédiaire d'autoAc et de cellules de l'immunité qui sont alors dites autoréactives. Cet état anormal de l'immunité peut conduire à une pathologie auto-immune qui peut prendre diverses formes, comme le LED, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type I, la maladie de Crohn ou la sclérose en plaques (SEP). Dans la très grande majorité des maladies auto-immunes et inflammatoires, et notamment dans le LED, il n'existe aucun autre traitement possible que celui consistant à abaisser de manière globale l'ensemble des processus de la réponse immunitaire qui s'avère excessive. Il est fait appel à des corticoïdes et immunosuppresseurs qui, s'ils s'avèrent efficaces, engendrent aussi des effets secondaires néfastes qui peuvent parfois être très graves, voire mortels.

Les stratégies plus sélectives basées notamment sur des Ac thérapeutiques ciblant des cytokines pro-inflammatoires

ou des protéines de surface de certains lymphocytes restent également globales, non dénuées d'effets délétères à long terme, contraignantes et chères. À plus ou moins court terme, des ADA peuvent être retrouvés dans la circulation des patients, même si les Ac monoclonaux administrés étaient d'origine humaine ou avaient été humanisés, nécessitant de modifier la stratégie thérapeutique adoptée. Les solutions d'avenir s'orientent dès lors vers le développement d'autres familles de médicaments, notamment des petites molécules chimiques ou des peptides, davantage capables de bloquer l'inflammation en amont de la réaction immunitaire et qui sont en général très bien tolérées.

Outre les nécessités cliniques d'améliorer les stratégies actuelles, d'autres considérations poussent également les sociétés pharmaceutiques à remplacer les Ac thérapeutiques par d'autres outils. De très nombreux brevets protégeant ces Ac arrivent en effet à expiration dans les années proches (le poids global des ventes d'Ac thérapeutiques est d'aujourd'hui de 50 milliards de dollars [26]) et une activité grandissante vers les médicaments biologiques similaires (ou biosimilaires) et substitutifs agite le monde pharmaceutique. Sept des dix médicaments les plus vendus dans le monde sont des produits de biotechnologie et ont déjà perdu ou vont perdre leur couverture brevet dans les années à venir : Remicade® (infiximab), Rituxan® (rituximab), Humira® (adalimumab), Enbrel® (étanercept), Avastin® (bévacizumab), Herceptin® (trastuzumab) et Lantus® (insuline glargine) [1, 26-27]. À la lecture de cette liste qui inclut des médicaments de référence administrés aux patients atteints de maladies auto-immunes inflammatoires, il paraît évident que les biosimilaires et d'autres formes médicamenteuses substitutives sont indiscutablement une question d'actualité pour l'ensemble des rhumatologues. Dans ce champ, les peptides thérapeutiques ont toute leur place et les agences du médicament leur prêtent toute attention.

Dans plusieurs revues antérieures, nous avons décrit plusieurs familles de peptides ayant montré des activités prometteuses dans des modèles murins de maladies auto-immunes [4, 28]. Dérivés de segments d'autoAc, de cytokines, de protéines entrant dans des circuits de signalisation intracellulaire, ces peptides ont rarement été exploités dans des essais cliniques chez l'homme. Certains se sont aussi avérés décevants en termes d'efficacité dans les premiers essais réalisés chez les patients. D'autres au contraire ont montré de véritables potentialités et poursuivent leur développement clinique ou ont déjà pénétré le marché du médicament [1]. Nous citerons des peptides de la protéine de stress HSP60, l'acétate de glatiramer (connu sous le nom de Cop-1 ou Copaxone) qui est un copolymère des résidus (Tyr-Glu-Ala-Lys)n utilisé dans les cas de SEP et qui en réduirait le nombre de poussées, ou le cocktail de peptides issus de la protéine basique de la myéline (ATX-MS-1467), également exploité dans les cas de SEP [29]. Le peptide P140, issu de nos recherches et développé par ImmuPharma France, rentre dans cette famille de nouveaux candidats médicaments ; il est extrêmement prometteur pour traiter le LED.

Le peptide P140/Lupuzor™

Depuis sa découverte, le peptide P140 a fait l'objet d'intenses recherches et de développements. Étape par étape, ses propriétés ont été élucidées, dans un contexte fondamental et translationnel, et les essais cliniques se sont enchaînés (figure 2). Dans un essai de phase IIb incluant près de 150 patients lupiques, son efficacité a été démontrée en

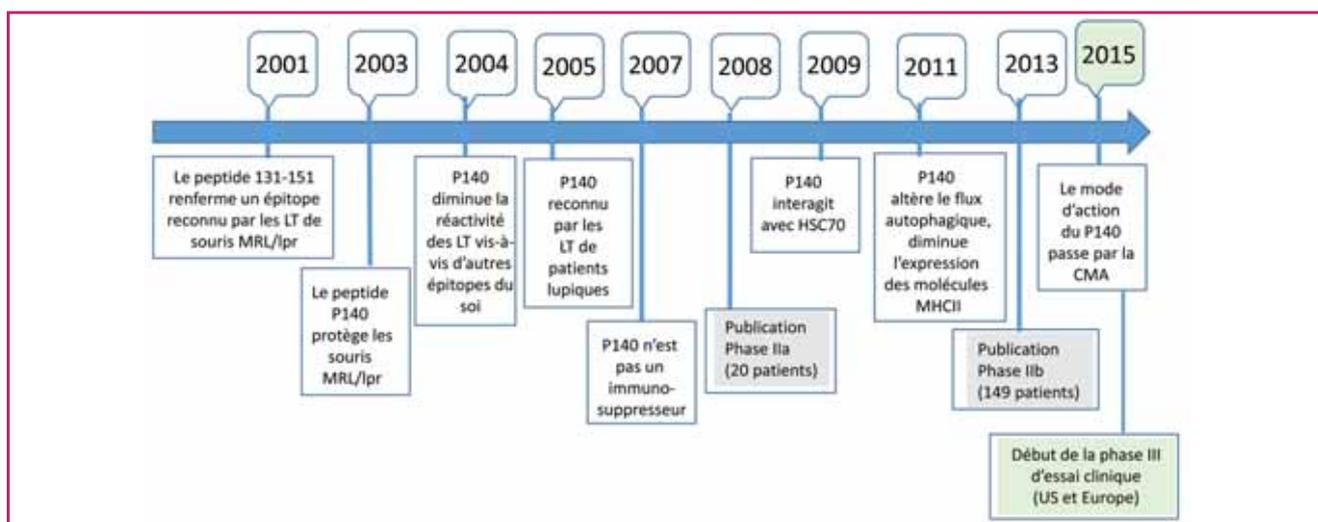


Figure 2 - Déroulé des grandes étapes de l'avènement du P140/Lupuzor™.

CMA : autophagie médiée par les chaperonnes ; HSC70 : protéine de stress HSC70/HSPA8 ; LT : lymphocytes T ; MHCII ou CMHII : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.

termes de répondeurs sur le plan à la fois biologique et clinique avec seulement une injection par mois pendant trois mois [30-31]. Aucun effet secondaire indésirable notable n'a été observé et un essai multicentrique décisif de phase III vient de débiter en Amérique du Nord et en Europe (figure 2).

Contrairement à d'autres peptides médicamenteux, le peptide P140 n'est pas dérivé d'un peptide naturel mais a été identifié suite à un criblage systématique de peptides synthétiques couvrant la séquence de l'une des protéines spécifiques du complexe ribonucléoprotéique U1snRNP formant le spliceosome [32]. Cette protéine, appelée U1-70K, est une cible majeure des autoAc circulant dans le sang des patients atteints de LED et de connectivite mixte. Ce n'est que sous sa forme phosphorylée sur le résidu sérine¹⁴⁰ de la séquence 131-151 que le peptide s'avère protecteur contre le lupus qui se développe chez la souris lupique [33]. Le peptide non phosphorylé est non protecteur. C'est de l'étude systématique de peptides phosphorylés (sur les résidus sérine en positions 137 et 140) et acétylés (sur les résidus lysine 138 et 142) que le P140 a émergé comme peptide de choix.

Le mécanisme d'action du P140 commence à être bien connu chez la souris lupique MRL/lpr que nous utilisons comme modèle d'étude [34-35]. La cible du P140 est très différente de celle touchée par l'immense majorité des nouvelles stratégies qui sont développées et qui se concentrent sur le lymphocyte B [36]. Nous avons pu montrer que chez la souris MRL/lpr qui développe un lupus très agres-

sif, le peptide P140 bloque la cascade d'activation des cellules auto-immunes très en amont, au niveau des cellules présentatrices d'antigènes (figure 3). La prolifération des cellules auto-immunes se retrouve de fait très diminuée, et donc aussi la production des cytokines pro-inflammatoires et des autoAc qui se déposent dans les tissus.

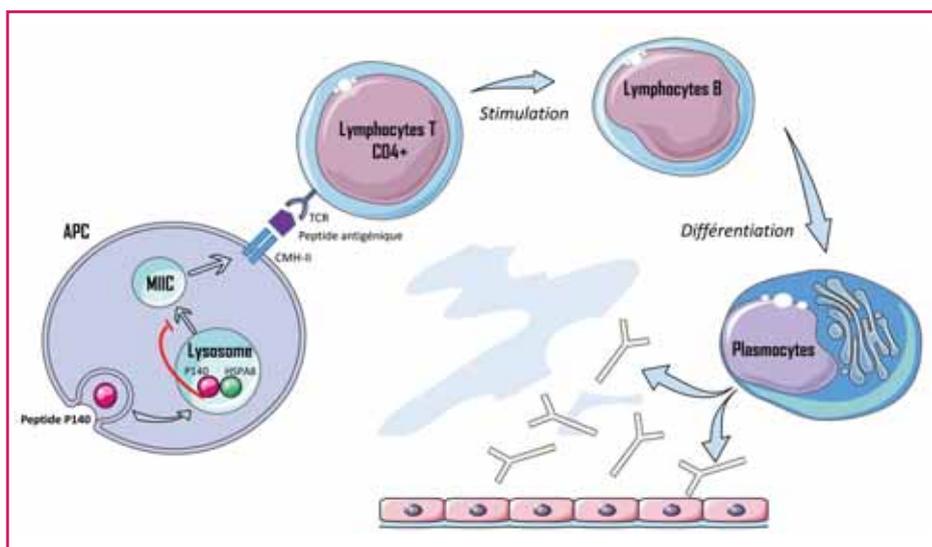


Figure 3 - Vue simplifiée du mécanisme d'action du peptide P140 chez la souris MRL/lpr.

Le peptide P140 entre dans les cellules présentatrices d'antigènes (APC) qui sont principalement des lymphocytes B dans le lupus, via la voie des clathrines. Il se retrouve dans le lysosome où il est capable de se lier à HSPA8, une protéine de choc thermique constitutive qui est liée à une forme d'autophagie appelée autophagie médiée par les chaperonnes (CMA). En se liant à HSPA8, le peptide P140 pourrait inhiber la CMA et affecter, directement ou indirectement, une seconde forme d'autophagie, la macroautophagie, qui est un processus moins sélectif. Dans un contexte lupique, l'autophagie pourrait être impliquée dans la survie des cellules autoréactives. Des études ont montré un lien entre la macroautophagie et la présentation d'antigènes endogènes aux lymphocytes T via les molécules du CMH de classe II. Le peptide P140 par son intervention sur la CMA et la macroautophagie pourrait provoquer une baisse de la charge des peptides du soi sur les molécules du CMH-II dans le compartiment endosomal MIIC, une chute de l'expression des molécules du CMH-II chargée à la surface de l'APC (cellules B), ce qui engendrerait une baisse de réactivité des lymphocytes T et B en absence de signalisation appropriée, et une diminution de la maturation et différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'Ac, dont certaines sous-populations peuvent être pathogènes se fixant dans les tissus. Cette série d'évènements initiée sous l'effet du P140 par la régulation de la CMA qui apparaît hyperactivée dans le lupus ne toucherait que la cascade auto-immune et n'affecterait pas la globalité des réponses immunitaires.

Si nous imaginons que ce mécanisme est également en jeu chez les patients qui reçoivent le peptide P140/LupuzorTM, il y a tout lieu de comprendre comment, par ce mécanisme d'action, le peptide réduit l'inflammation des tissus cibles (reins, peau, poumons) et améliore considérablement l'état des patients lupiques. Dans ce mécanisme nouvellement identifié, le système immunitaire n'est pas touché dans sa globalité par le peptide thérapeutique. On observe une action sélective du peptide P140 sur les cellules auto-immunes mais pas sur les cellules immunitaires protectrices. C'est ainsi que le système immunitaire réagit normalement vis-à-vis d'une infection, par exemple [37]. Serait ainsi levée la question critique de santé publique posée par les traitements actuels, non spécifiques et engendrant de nombreux effets secondaires contraignants, voire dangereux selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes.

Le peptide P140, qui n'induit pas de réponse immunitaire contre lui-même (il n'est pas « immunogène » [38]), est administré aujourd'hui par voie sous-cutanée à raison d'injections espacées d'un mois. Afin d'atteindre une efficacité maximale et maintenue, il est envisagé de l'administrer pendant six mois. Il semble que les effets bénéfiques de ce genre d'immunomodulateurs se poursuivent dans le temps, même longtemps après avoir arrêté les prises médicamenteuses. Les études actuellement en cours nous diront si c'est aussi le cas du LupuzorTM.

Conclusion

La route est très longue qui amène à la mise au point d'un nouveau médicament. De nombreuses embûches conceptuelles, technologiques et financières sèment ce parcours depuis la découverte au laboratoire d'une molécule active, et peu d'élus se retrouvent sélectionnés pour le grand saut. L'outil médicament parfait n'existe pas et tout est une question de bénéfice/risque dans un monde où règne souvent l'absence de traitement efficace et où la demande est forte. Le peptide thérapeutique, parce qu'il est très malléable et transformable, et ceci à des coûts qui restent très acceptables, occupe une place de choix. Apprenons à le maîtriser, à le construire de manière adéquate, à l'exploiter en connaissant ses avantages et en corrigeant ses défauts en fonction de son utilisation. Le P140/LupuzorTM est exemplaire à cet égard en termes d'innocuité et d'efficacité. Gageons que d'autres « P140 » entreront bientôt dans la composition de nouveaux médicaments destinés à des pathologies pour lesquelles aujourd'hui nous sommes si démunis.

Références

- Craik D.J., Fairlie D.P., Liras S., Price D., The future of peptide-based drugs, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2013**, *81*, p. 136.
- Zompra A.A., Galanis A.S., Werbitzky O., Albericio F., Manufacturing peptides as active pharmaceutical ingredients, *Future Med. Chem.*, **2009**, *1*, p. 361.
- Briand J.-P., Muller S., Synthetic peptides for the analysis of B-cell epitopes in autoantigens, Chapt. 9 in *Autoantibodies and autoimmunity: molecular mechanisms in health and disease*, K.M. Pollard (ed), Wiley-VCH, **2005**, p. 189-224.
- Briand J.-P., Muller S., Emerging peptide therapeutics for inflammatory autoimmune diseases, *Curr. Pharm. Des.*, **2010**, *16*, p. 1136.
- Gentilucci L., De Marco R., Cerisoli L., Chemical modifications designed to improve peptide stability: incorporation of non-natural amino acids, pseudo-peptide bonds, and cyclization, *Curr. Pharm. Des.*, **2010**, *16*, p. 3185.
- Partidos C.D., Beignon A.-S., Semetey V., Briand J.-P., Muller S., The bare skin and the nose as non-invasive routes for administering peptide vaccines, *Vaccine*, **2001**, *19*, p. 2708.
- Benkirane N., Guichard G., Briand J.-P., Muller S., Exploration of requirements for peptidomimetic immune recognition: antigenic and immunogenic properties of reduced peptide bond pseudopeptide analogues of a histone hexapeptide, *J. Biol. Chem.*, **1996**, *271*, p. 33218.
- Briand J.-P., Benkirane N., Guichard G., Newman J.F.E., Van Regenmortel M.H.V., Brown F., Muller S., A retro-inverso peptide corresponding to the GH loop of foot-and-mouth disease virus elicits high levels of long lasting protective neutralizing antibodies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997**, *94*, p. 12545.

- Dali H., Busnel O., Hoebeke J., Bi L., Decker P., Briand J.-P., Baudy-Floc'h M., Muller S., Heteroclitic properties of mixed α - and aza- β^3 -peptides mimicking a supradominant CD4 T cell epitope presented by nucleosome, *Mol. Immunol.*, **2007**, *44*, p. 3024.
- Fauchère J.L., Thuriéau C., Evaluation of the stability of peptides and pseudopeptides as a tool in peptide drug design, *Adv. Drug Res.*, **1992**, *23*, p. 127.
- Guichard G., Benkirane N., Zeder-Lutz G., Van Regenmortel M.H.V., Briand J.-P., Muller S., Antigenic mimicry of natural L-peptides with retro-inverso peptidomimetics, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*, p. 9765.
- Guichard G., Connan F., Graff R., Muller S., Guillet J.-G., Choppin J., Briand J.-P., Partially modified retro-inverso pseudopeptides as non-natural ligands for the human class I histocompatibility molecule, HLA-A2, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, p. 2030.
- Muller S., Plaué S., Samama J.P., Valette M., Briand J.-P., Van Regenmortel M.H., Antigenic properties and protective capacity of a cyclic peptide corresponding to site A of influenza virus haemagglutinin, *Vaccine*, **1990**, *8*, p. 308.
- Chatterjee J., Gilon C., Hoffman A., Kessler H., N-methylation of peptides: a new perspective in medicinal chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, p. 1331.
- Hoffmann M.H., Trembleau S., Muller S., Steiner G., Nucleic acid-associated autoantigens: pathogenic involvement and therapeutic potential, *J. Autoimmun.*, **2010**, *34*, p. J178.
- Plaué S., Muller S., Van Regenmortel M.H.V., A branched, synthetic octapeptide of ubiquitinated histone H2A as target of autoantibodies, *J. Exp. Med.*, **1989**, *169*, p. 1607.
- Van Bavel C.C., Dieker J.W., Kroeze Y., Tamboer W.P., Voll R., Muller S., Berden J.H., Van Der Vlag J., Apoptosis-induced histone H3 methylation is targeted by autoantibodies in systemic lupus erythematosus, *Ann. Rheum. Dis.*, **2011**, *70*, p. 201.
- Lins L. et al., *De novo* design of peptides with specific lipid-binding properties, *Biophys. J.*, **2006**, *90*, p. 470.
- Loffet A., Peptides as drugs: is there a market?, *J. Pept. Sci.*, **2002**, *8*, p. 1.
- Prego C., Garcia M., Torres D., Alonso M.J., Transmucosal macromolecular drug delivery, *J. Control Release*, **2005**, *101*, p. 151.
- Maggio E.T., Recent developments in intranasal drug delivery technology are creating new vistas for peptide and protein therapeutics, *Drug Delivery Companies Report*, **2005**, *13*, p. 29.
- Skyler J.S. et al., Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study, *The Lancet*, **2001**, *357*, p. 331.
- Malkov D. et al., Oral delivery of insulin with the eligen technology: mechanistic studies, *Curr. Drug Delivery*, **2005**, *2*, p. 191.
- Wawrezynieck A., Danicher L., Muller S., Frère Y., Double encapsulation: a solution for oral peptide delivery, *Bioencapsul. Innov.*, **2013**, *1*, p. 16.
- Stout R.R. et al., Needle-free injections using a spring-powered device for subcutaneous, intramuscular and intradermal injections, *Drug. Delivery Techn.*, **2007**, *7*, p. 7.
- Udpa N., Million R.P., Monoclonal antibody biosimilars, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2016**, *15*, p. 13.
- Schaevebeke T., Biosimilaires, espoirs ou crainte ?, *Rhumatos*, **2015**, *12*, p. 2.
- Schall N., Page N., Macri M., Chaloin O., Briand J.-P., Muller S., Supra-molecular approaches to treat lupus and other autoimmune diseases, *J. Autoimmun.*, **2012**, *39*, p. 143.
- Streeter H.B., Rigden R., Martin K.F., Scolding N.J., Wraith D.C., Preclinical development and first-in-human study of ATX-MS-1467 for immunotherapy of MS, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **2015**, *2*, p. e93.
- Zimmer R., Scherbarth H.R., Rillo O.L., Gomez-Reino J., Muller S., Lupuzor/P140 peptide in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb clinical trial, *Ann. Rheum. Dis.*, **2013**, *72*, p. 1830.
- Muller S., Wallace D.J., The importance of implementing proper selection of excipients in lupus clinical trials, *Lupus*, **2014**, *23*, p. 609.
- Monneaux F., Briand J.-P., Muller S., B and T cell immune response to small nuclear ribonucleoprotein particles in lupus mice: autoreactive CD4⁺ T cells recognise a T cell epitope located within the RNP80 motif of the 70K protein, *Eur. J. Immunol.*, **2000**, *30*, p. 2191.
- Monneaux F., Lozano J.M., Patarroyo M.E., Briand J.-P., Muller S., T cell recognition and therapeutic effects of a phosphorylated synthetic peptide of the 70K snRNP protein administered in MRL/lpr lupus mice, *Eur. J. Immunol.*, **2003**, *33*, p. 287.
- Page N., Gros F., Schall N., Décossas M., Bagnard D., Briand J.-P., Muller S., HSC70 blockade by the therapeutic peptide P140 affects autophagic processes and endogenous MHCII presentation in murine lupus, *Ann. Rheum. Dis.*, **2011**, *70*, p. 837.
- Macri C., Wang F., Tasset I., Schall N., Page N., Briand J.-P., Cuervo A.M., Muller S., Modulation of deregulated chaperone-mediated autophagy by a phosphopeptide, *Autophagy*, **2015**, *11*, p. 472.
- Sthoeger Z., Sharabi A., Mozes E., Novel approaches to the development of targeted therapeutic agents for systemic lupus erythematosus, *J. Autoimmun.*, **2014**, *54*, p. 60.
- Monneaux F., Parietti V., Briand J.-P., Muller S., Importance of spliceosome RNP1 motif for intermolecular T-B cell spreading and tolerance restoration in lupus, *Arthritis Res. Ther.*, **2007**, *9*, p. R111.
- Schall N., Muller S., Resetting the autoreactive immune system with a therapeutic peptide in lupus, *Lupus*, **2015**, *24*, p. 412.



J.-P. Briand

Jean-Paul Briand a été directeur de recherche au CNRS dans l'UPR CNRS « Immunopathologie et chimie thérapeutique », Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg*.

Sylviane Muller est directrice de recherche au CNRS et professeur en charge de la chaire

d'immunologie thérapeutique à l'Institut d'Études Avancées de l'Université de Strasbourg (USIAS). Elle dirige l'UPR CNRS « Immunopathologie et chimie thérapeutique » et l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg*, ainsi que le LabEx Medalis, centre de recherche du médicament. Elle a reçu la **Médaille de l'Innovation du CNRS en 2015**.

* Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, UPR 3572 CNRS, 15 rue René Descartes, F-67000 Strasbourg.
Courriel : S.Muller@ibmc-cnrs.unistra.fr



S. Muller

Génétique et épigénétique

Un code au-dessus du code !

Nicolas P.F. Barthes, Benoît Y. Michel, Janah Shaya, Nadine Martinet et Alain Burger

Résumé

La méthylation de l'ADN est une des marques épigénétiques majeures qui intervient dans la régulation de processus physiologiques importants comme l'empreinte génomique parentale et l'expression tissu-spécifique des gènes. Par ailleurs, la méthylation de l'ADN a été reconnue comme un élément pathologique majeur conduisant au cancer. Les marques épigénétiques s'accumulent pour le meilleur mais aussi pour le pire, au cours du temps et en fonction de l'environnement des organismes concernés. Pour le chimiste, l'épigénétique c'est évidemment la thérapeutique avec des petites molécules, mais c'est aussi bien plus. En effet, des outils chimiques sont indispensables pour décrypter les mécanismes de la mise en place fidèle de la méthylation de l'ADN de la cellule mère à ses cellules filles ; cet article en décrit quelques-uns. La transmission à la première génération des épimutations révolutionne notre conception de l'hérédité. En effet, tout n'est pas inné, beaucoup est acquis. Le mode de vie, la nutrition, le microbiote et l'environnement peuvent tous modifier l'épigénétique et créer des épimutations génératrices de pathologies. C'est à ce titre qu'enfin s'ouvre le champ de la prévention des maladies comme le syndrome métabolique et le cancer, en changeant la nutrition et en jouant sur les facteurs environnementaux : pesticides, tabac... L'actualité des perturbateurs endocriniens contenus dans les plastiques nous le rappelle douloureusement.

Mots-clés

Épigénétique, méthylation de l'ADN, interactions ADN/protéine, cancer, DNMT1, UHRF1.

Abstract

Genetics and epigenetics: a code above the code!

DNA methylation is one of the major epigenetic marks involved in the regulation of important physiological processes such as parental genomic imprinting and tissue-specific gene expression. In addition, DNA methylation has been recognized as a major pathological reason leading to cancer. Epigenetic marks are accumulated for better but also for worse over time and on the basis of the environmental factors for the concerned organisms. For the chemist, epigenetics is obviously therapy using small molecules but it is also much more. Indeed, chemical tools are required to decipher the mechanisms of faithful DNA methylation establishment from the mother cell to its daughter ones; this article describes herein some of them. Transmission to the first generation of epimutations revolutionizes our conception of heredity. Indeed, all is not innate, a lot is acquired. Lifestyle, nutrition, microbiota, environment can all of them alter epigenetics and spur epimutations generating pathologies. Changing nutrition and playing on the environmental factors (pesticides, tobacco...) open up new prospects to prevent diseases such as metabolic syndrome and cancer. Recent events involving endocrine disruptors contained in plastics painfully remind us.

Keywords

Epigenetics, DNA methylation, nucleic acid/protein interactions, cancer, DNMT1, UHRF1.

L'acide désoxyribonucléique, ou ADN, est indispensable à toutes les formes de vie. L'enchaînement successif de ses bases constitue le code génétique qui est transcrit grâce à la machinerie transcriptionnelle. Mais les interactions de l'ADN avec d'autres entités biologiques et l'état moléculaire de ses bases en modifient aussi la transcription. Au-dessus du code génétique, il existe en effet un supra code : « le code épigénétique ». En modifiant la transcription du code génétique, il « édite » le génome. Le code épigénétique se met en place tout au long de la vie et sa transmission à la première génération de la descendance est avérée, perturbant les notions d'hérédité classique. La réversibilité des marques épigénétiques laisse aussi la place à l'intervention thérapeutique. La fidélité de leur mise en place est la garantie de la longévité en bonne santé.

Les marques épigénétiques sont éditrices du génome

Le terme « épigénétique » a été utilisé la première fois en 1942 par Conrad Hal Waddington [1]. Il est créé à partir

des termes grecques « épi » (ἐπί) et « génétique » (γενετικός), avec comme signification « au-dessus du gène ». L'épigénétique englobe l'ensemble des variations des caractères phénotypiques non encodées dans l'ADN (génotype). Elle est cependant transmissible à la descendance (première génération) [2].

Contrairement aux mutations génotypiques, ces épimodifications sont réversibles et fondent le développement des médicaments épigénétiques. L'ADN lui-même ainsi que les protéines sur lesquelles il s'enroule, les histones, sont épimodifiables. La modification chimique des bases de l'ADN comme la méthylation de la cytosine, mais aussi le compactage/décompactage des histones épimodifiées (par acétylation, méthylation, phosphorylation...) régulent l'accessibilité à l'ADN pour la machinerie transcriptionnelle, et par conséquent son éventuelle transcription/expression (figure 1). Enfin, les ARN non codants, sont parfois inclus dans l'armement épigénétique parce qu'ils régulent aussi la transcription des gènes ; certains possèdent même des cytosines méthylables.

L'ensemble des acteurs épigénétiques agissent en synergie afin d'atteindre un but commun : l'édition du génome,

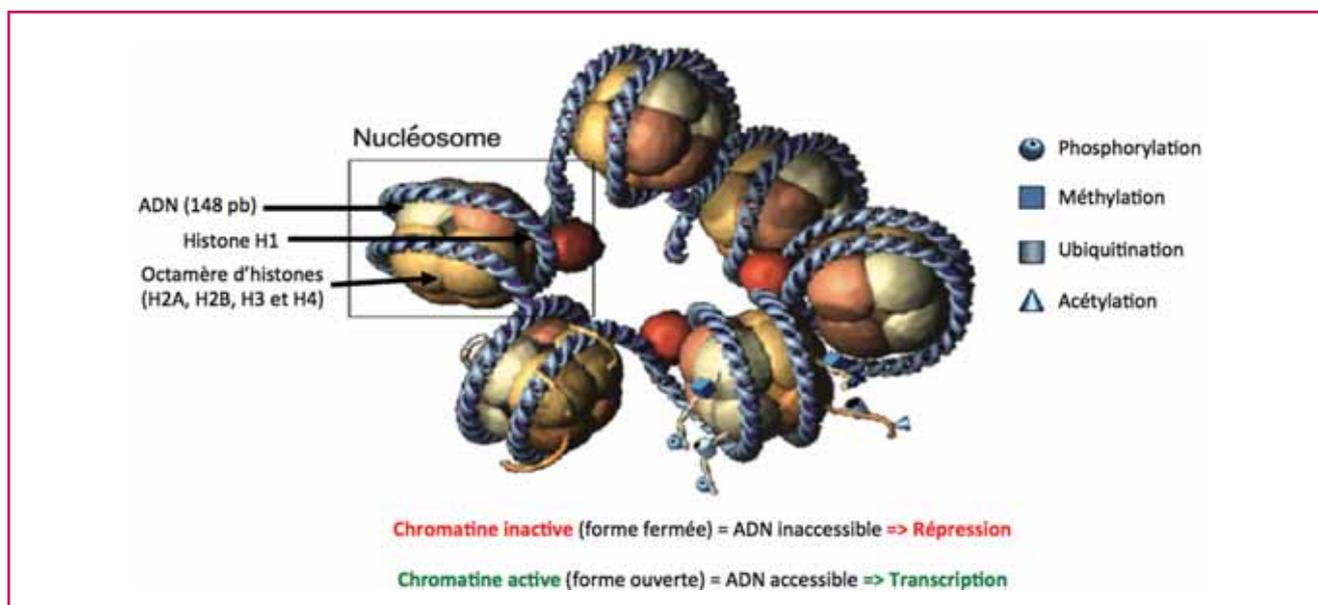


Figure 1 - Marques épigénétiques (adapté de [3]).

c'est-à-dire l'expression et/ou la répression des gènes. Les épimodifications du génome sont physiologiques pendant le développement de l'embryon (empreinte génique). Sous l'influence des facteurs environnementaux auxquels un individu est soumis (nourriture, exposition au soleil, tabagisme, pollution...), elles peuvent conduire à des dérégulations pathologiques : transformation cellulaire maligne, maladie d'Alzheimer, maladie d'Huntington, syndrome métabolique, entre autres.

La méthylation de l'ADN est une marque multifonctionnelle jouant un rôle direct sur l'expression des gènes et un rôle indirect sur la structuration de la chromatine adjacente, mais aussi sur l'expression des miARN encodés dans le génome. Elle semble donc être la « clé de voûte » de cette machinerie transcriptionnelle complexe.

Méthylation de l'ADN

La méthylation de la cytosine (C) est la principale modification épigénétique touchant directement l'ADN. L'ajout d'un motif méthyle (CH_3) en position 5 du noyau pyrimidique (5mC) ne modifie en rien la séquence d'ADN (figure 2). Chez l'homme, les 5mC représentent 1 % du génome pour

environ 21 % de C non modifiées (ou Cp, avec C : cytosine et p : phosphate) [4].

La synthèse de la 5mC est catalysée par les « DNA méthyltransférases » (DNMT), présentes au moins au nombre de 5 (DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b et DNMT3L) ; DNMT3L, bien qu'incluse dans la famille des DNMT, n'a pas d'activité catalytique. Elles abritent une poche pour leur cofacteur, la S-adénosyl-L-méthionine (SAM) [5]. SAM possède un groupe méthyle hautement réactif et les méthylases, comme les DNMT, l'utilisent pour méthyler leurs substrats en donnant ensuite de la S-adénosyl-L-homocystéine (SAH), recyclable en SAM.

Chez les mammifères, la 5mC, représentant 1 % de l'ensemble de leur génome (figure 3), se retrouve quasi exclusivement au niveau des dinucléotides CpG et plus rarement au niveau de trinucléotides CpXpG ou CpXpX (X = A, T ou C). Cependant, dans certaines régions appelées îlots CpG (iCpG), ces dinucléotides CpG sont majoritaires (> 55 % de la séquence) et constituent des régions promotrices de gènes une fois sur deux. Le reste des dinucléotides CpG se répartissent moitié/moitié dans les régions intragéniques et intergéniques. Les iCpG sont généralement déméthylés, sauf dans les cellules cancéreuses (figure 3) [6-7].

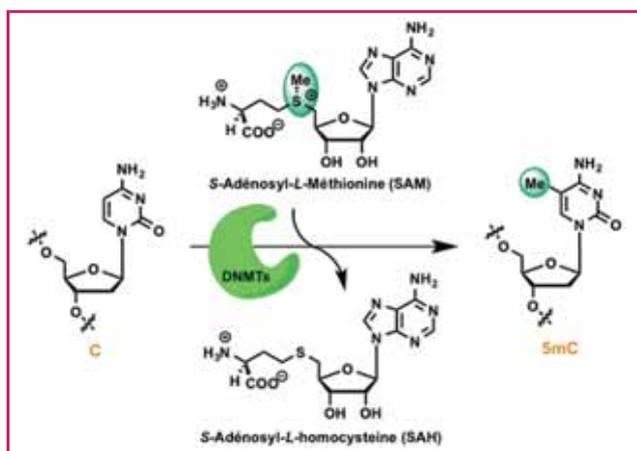


Figure 2 - Méthylation de la cytosine C de l'ADN.

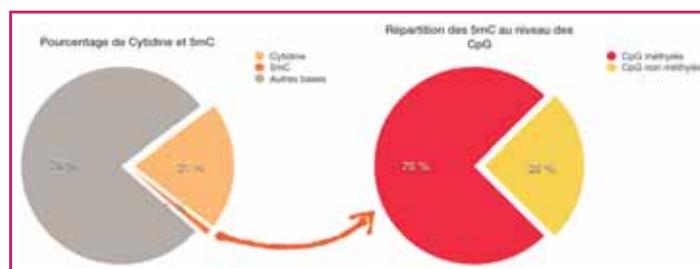


Figure 3 - Répartition des 5mC dans le génome.

Les états actifs et réprimés des gènes sont corrélés au taux de méthylation de leurs régions promotrices [8]. La méthylation *in vitro* du promoteur du gène de la β -globuline, par l'intermédiaire d'une méthylase, empêche sa transcription. D'ailleurs, le traitement par des agents déméthylants de l'ADN est actuellement promu [5, 7a].

La présence des groupes méthyles sur les iCpG des promoteurs géniques se traduit par une répression transcriptionnelle et deux mécanismes peuvent être mis en cause :

- Les méthyles induisent un gène stérique qui empêche la liaison avec les polymérase ; ne pouvant pas être lu, le gène n'est pas transcrit et est alors réprimé [7c].
- Les iCpG méthylés peuvent être reconnus par au moins trois familles de protéines capables de recruter des enzymes de modification des histones pour finaliser un remodelage de la chromatine. La méthylation de l'ADN s'accompagne le plus souvent d'un compactage répressif de la chromatine (figure 1) [8].

Notons que chez les bactéries, une autre méthylation a été identifiée : la 6-méthyl-2'-désoxyadénosine (6mA) (figure 4). Elle régule la réplication et la transcription bactérienne et facilite la réparation des mésappariements de l'ADN. Elle est aussi présente chez les eucaryotes (plantes et champignons) où elle joue un rôle épigénétique. Chez *Chlamydomonas reinhardtii*, elle est présente dans près de 14 000 gènes, soit 84 % du génome. On la retrouve essentiellement au niveau de dinucléotides ApT, avec une surreprésentation au niveau des promoteurs géniques (contrairement à la 5mC). Elle participerait au positionnement de l'ADN au niveau du nucléosome et interviendrait également sur l'expression génique. Sa présence est avérée dans les ARNm des vertébrés [9] et sa quantification au sein de l'ADN reste encore difficile à déterminer ; par exemple, il a été détecté moins de 10^3 adénines modifiées dans un génome entier murin (3×10^9 pb) [9a].

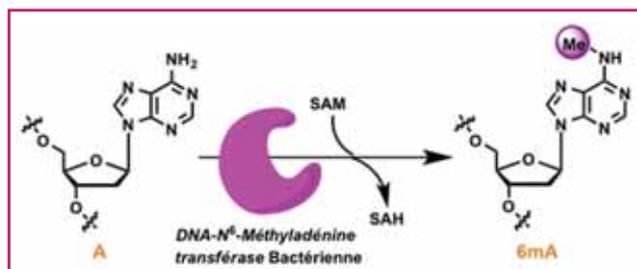


Figure 4 - Méthylation de l'adénosine bactérienne.

Déméthylation de l'ADN

Cette déméthylation, bien qu'incomprise, est observée de la maturation à la fusion des gamètes et lors du développement de l'embryon avec des phases successives de déméthylation puis reméthylation (voir figure 7 p. 23). Alors que la méthylation de l'ADN est étroitement liée à sa réplication, sa déméthylation ne semble pas dépendre du cycle cellulaire. Si l'hyperméthylation d'un promoteur génique entraîne sa répression, sa déméthylation a plutôt tendance à l'activer.

La 5mC peut être déméthylée via deux processus bien distincts. Un premier mécanisme passif intervient après la réplication de l'ADN et serait la conséquence d'une activité plus faible de DNMT1. Cette dernière permet de reproduire le profil initial de méthylation de l'ADN après réplication. Une activité plus faible de l'enzyme peut en effet entraîner une déméthylation passive et progressive de l'ADN au cours des mitoses successives (figure 5) [7b, 10].

Le second mécanisme, actif, ressemble à un processus de « nettoyage », permettant de réparer les erreurs de méthylation acquises au cours de la division cellulaire [11]. Plusieurs mécanismes ont été proposés. TET (« ten-eleven translocation ») oxyderait séquentiellement la 5mC en 5caC

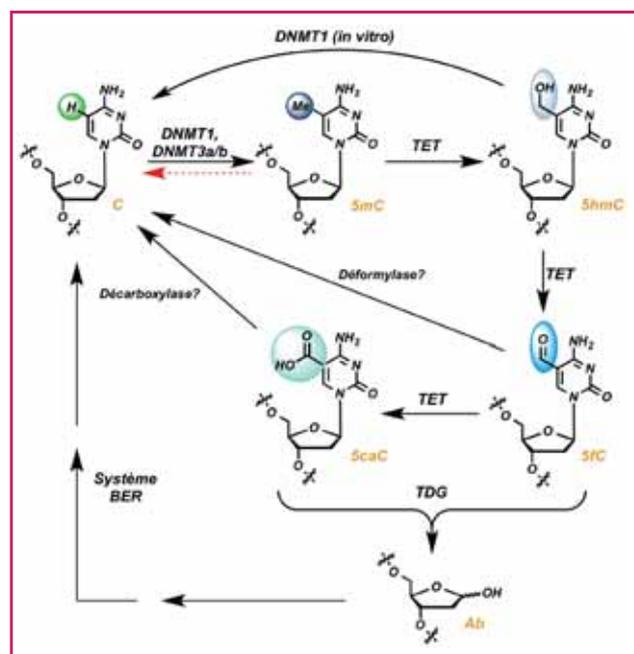


Figure 5 - Déméthylation active et passive (flèche rouge) de la 5mC.

(« 5-carboxylic acid C »), en passant par les intermédiaires successifs : hydroxyméthyle (5hmC) puis formyle (5fC) [5, 9b, 12]. Les mécanismes actifs permettant le retour à la C restent hypothétiques à ce jour et nécessitent d'être confirmés ou infirmés (figure 5) :

- Une première hypothèse mise sur une réparation de l'ADN par excision de base (BER, « base excision repair ») impliquant une série itérative d'enzymes. Elle débuterait par l'excision des bases 5fC et/ou 5caC par la TDG (« thymine DNA glycosylase ») pour former un site abasique sur l'ADN en cours de « nettoyage » qui sera réparé ultérieurement [7b, 13].

- Une seconde hypothèse évoque l'action d'une décarboxylase, non identifiée, qui viendrait décarboxyler 5caC, pour redonner directement la C de départ. L'existence d'une déformylase, qui agirait sur 5fC, a également été évoquée [5, 7b].

- Enfin, *in vitro*, DNMT1 est capable de convertir directement 5hmC en C [10].

L'étude de ces différents intermédiaires de déméthylation de l'ADN est actuellement en plein essor [14]. Notons également que parmi tous ces analogues de C, la 5hmC peut, elle aussi, être considérée comme une marque épigénétique à part entière. Dans un chromosome X inactif, on constate une déplétion en 5hmC, alors qu'elle s'accumulera à nouveau quand X est réactivé. C'est en faisant varier le rapport 5hmC/5mC dans un promoteur génique qu'est régulée l'expression des gènes concernés. La 5hmC semble intervenir lors du développement embryonnaire [4, 9b].

Enfin, en ce qui concerne la 6mA, les premières études démontrent l'existence d'enzymes permettant de la déméthyliser activement : DMAD chez les drosophiles, NMAD-1 chez *Caenorhabditis elegans*, et il semblerait qu'une enzyme similaire soit également présente chez l'homme, METTL4 [9a]. Cependant, aucun mécanisme de déméthylation passive de la 6mA n'a encore été observé.

Dans un second temps, la discussion se focalisera sur le rôle biologique de la méthylation de l'ADN au niveau de la cytosine, ainsi que sur les effets que l'environnement peut avoir sur elle et sur son mécanisme de mise en place, à l'échelle moléculaire.

Développement et méthylation de l'ADN

Comme mentionné précédemment, la méthylation/déméthylation de l'ADN joue un rôle majeur dans le développement embryonnaire dont certains aspects seront développés ci-après. Mais la spéciation tissulaire, qui fait qu'à partir de l'œuf se développent les différents organes, nécessite la mise en place d'une méthylation de l'ADN précise qui commence à se clarifier grâce aux techniques de séquençage de cellule unique.

Division cellulaire

Au cours de la mitose cellulaire, la réplication de l'ADN permet de dupliquer l'information génétique afin de donner deux duplex d'ADN identiques, qui sont ensuite répartis entre les deux cellules filles (figure 6). La cellule mère présente un profil de méthylation symétrique du fait de la méthylation de ses deux brins. Cependant au cours de la réplication, les nucléotides utilisés pour produire les brins complémentaires des brins parents sont « naturels » car n'ayant subi aucune modification chimique. Une fois la réplication achevée, les cellules filles ne présentent qu'un seul brin d'ADN méthylé, provenant de la cellule mère (figure 6a) ; l'autre brin, nouvellement synthétisé, ne l'est pas : on parle d'ADN hémiméthylé. Pour redonner un ADN symétrique, identique à celui de la cellule mère, DNMT1 vient méthyler le brin néoformé, en se basant sur le modèle des 5mC présentes sur le brin parent. Les cellules filles vont donc ainsi posséder un ADN diméthylé symétrique, fidèlement reproduit (figure 6b) [4, 11]. Cette étape est indispensable au bon fonctionnement de nos cellules.

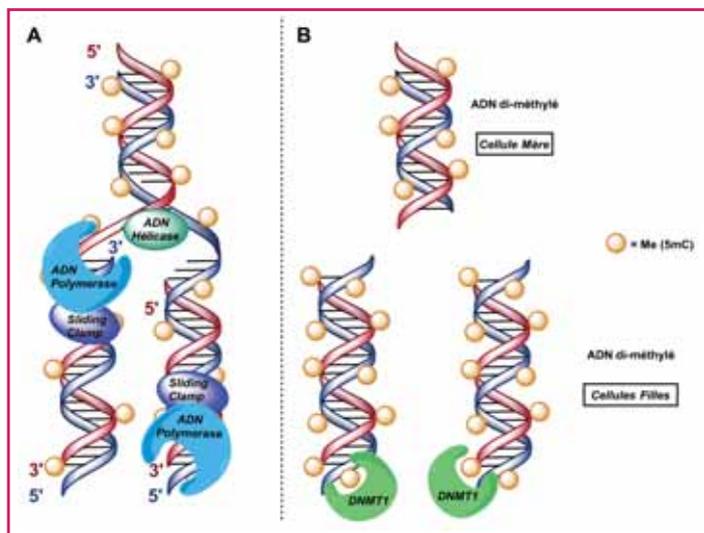


Figure 6 - Représentation simplifiée de (A) la réplication de l'ADN et (B) la conservation du patron de méthylation de l'ADN au cours de la mitose.

Empreinte génomique parentale

Outre la mitose, un autre processus de division cellulaire a lieu lors de la production de gamètes : la méiose. Les gamètes sont les cellules reproductrices (spermatozoïdes et ovules), à l'origine du transfert d'information génétique des parents vers la descendance. Elles ne présentent que la moitié du génome de chaque parent, soit 23 chromosomes. La fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde donne lieu à une cellule-œuf qui présente à nouveau un matériel génétique

complet (46 chromosomes), indispensable au développement du nouvel être.

La fusion entre un génome mâle et un génome femelle est nécessaire car ils sont complémentaires l'un de l'autre. Cependant, ils présentent des différences de méthylation de l'ADN, « l'empreinte génique parentale » permettant « l'expression mono-allélique » des gènes. Un même gène peut être « éteint » (mC) chez le père et « allumé » (C) chez la mère. Cela implique donc que le gène transmis par le père ne sera pas exprimé chez l'enfant. Des empreintes parentales anormales conduisent à des maladies : syndromes d'Angelman et de Beckwith-Wiedemann [15-17].

Les cellules germinales primaires, obtenues après méiose, subissent d'abord une étape d'effacement de la méthylation des 5mC. Puis une nouvelle empreinte propre au sexe du futur embryon, mais toujours liée à l'empreinte parentale, est créée sans que l'on sache comment (figure 7) [15, 17].

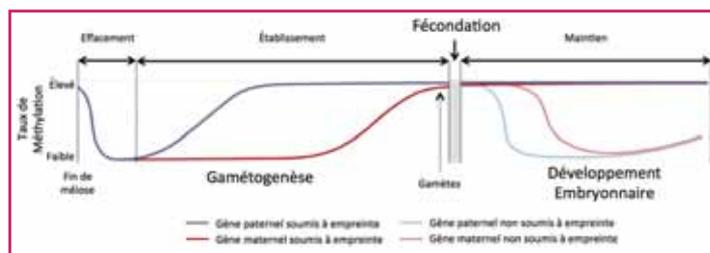


Figure 7 - Évolution du taux de méthylation de l'ADN parental, des gamètes à l'embryon (adapté de [15]).

Influence de l'environnement sur le développement

L'épigénome est en constante évolution de la gestation à la vieillesse [18]. L'environnement où vit une mère influence l'épigénétique de son embryon. La famine subie par une future mère entraîne la naissance d'enfants sujets au diabète de type 2 plus tard [19]. Une déméthylation délétère du promoteur de l'« insulin-like growth factor 1 » accompagne ce développement. Les perturbateurs endocriniens modifiant la maturation sexuelle et la méthylation de l'ADN sont d'autres exemples [2, 20].

Les souris *Agouti* présentées en figure 8A sont des modèles qui permettent de visualiser aisément les modifications de l'épigénome transmises aux souriceaux suite aux intoxications subies par leur mère. Le gène *Agouti* sauvage code pour la production d'eumélanine noire (*Agouti* biméthylé) ou de phéomélanine jaune (*Agouti* non méthylé). Une grande variation de couleur du pelage peut ainsi être obtenue, de la méthylation mono-allélique à la méthylation des quatre allèles. Chez ces animaux modèles, Jirtle et coll. ont étudié l'influence sur l'épigénome fœtal de la consommation par la mère d'un œstrogène xénobiotique, le bisphénol A (BPA) [21]. Ils ont observé que la prise de BPA quinze jours avant la période d'accouplement, ainsi que tout au long de la gestation et de la lactation, augmentait le nombre de nouveau-nés présentant une robe jaune. Les mères ingérant du BPA présentaient un taux de méthylation de l'ADN moins important que les souris contrôles. L'exposition à ce perturbateur endocrinien bien connu induit donc une hypométhylation de l'ADN et cette modification se répercute sur la coloration de la robe de leur progéniture [18].

D'autres études ont également été réalisées sur ces souris *Agouti*. La figure 8B présente deux souris génétiquement



Figure 8 - Influence de l'environnement chez les souris (A et B – adapté de [18]) et les abeilles (C et D).

identiques et de même âge. Pendant la grossesse, leurs mères ont été nourries avec du BPA, mais la mère de la souris jaune (gauche) a suivi le régime alimentaire standard des souris alors que celle de la souris brune (droite) a reçu, en plus du régime standard, des compléments alimentaires donneurs de méthyle (vitamine B12, choline, acide folique et bêtaïne). Le traitement au BPA a pour effet de déméthyle le gène *Agouti*, donnant ainsi une couleur jaune à la robe. La consommation des agents donneurs de groupe méthyle permet d'atténuer, voire d'annuler, les effets du BPA ingéré par la mère. En effet, la consommation de ces composés a pour conséquence d'augmenter la quantité de SAM disponible pour la méthylation de l'ADN (ou de diminuer celle de l'inhibiteur SAH). Ceci a eu pour effet d'augmenter le taux de méthylation de l'ADN chez les embryons en développement [22].

Un autre exemple en lien avec la nutrition concerne les abeilles. Sur la *figure 8C* sont représentés une ouvrière, une reine et un faux bourdon (mâle). En fonction de sa nourriture, une même larve peut devenir soit une ouvrière, soit une reine. En effet, si la larve est nourrie avec du miel, elle devient une ouvrière. En revanche, si elle est nourrie avec de la gelée royale, c'est une reine qui se développe (*figure 8D*). La consommation de gelée royale induit ici une inhibition de la méthylase DNMT3 [23].

Mais la nourriture n'est pas le seul facteur pouvant influencer le développement des individus ; citons par exemple la température : chez tous les crocodyliens et certaines tortues et lézards, la température au cours du mi-trimestre d'embryogenèse détermine le sexe de l'individu [24].

Concernant le changement de sexe, en fonction de la présence et du comportement de ses congénères, un poisson peut se transformer en un individu du sexe opposé [24].

D'autres facteurs environnementaux vont modifier l'épigénome comme l'exposition à des virus, au tabac, à l'alcool, à la pollution, à la prise d'antibiotiques... [18, 20]. Chez les jumeaux monozygotes humains, le profil de méthylation est identique à la naissance. Cependant, au fur et à mesure qu'ils vieillissent, il évolue. Ceci est en réalité lié à l'accumulation de différentes marques épigénétiques, en lien avec les nombreux facteurs environnementaux auxquels chacun d'entre eux a été exposé [25-26]. Ainsi, deux jumeaux ayant un génome identique ne sont jamais exactement semblables [27].

Les plantes aussi peuvent subir les effets de l'environnement comme en attestent les *figures 9A* et *B*. L'illustration montre une fleur (*Linaria vulgaris*) normale (*9B*) et son analogue pélorique⁽¹⁾ (*9A*). Ces *Linaria* péloriques résultent d'une épimutation héréditaire, causée par une vaste méthylation du



Figure 9 - Effet de l'environnement sur des *Linaria vulgaris* : (A) une fleur pélorique, (B) une fleur normale et (C) évolution graduelle de l'épimutation [28a]. Reproduit avec l'aimable autorisation du Pr. Coen.

gène *Lcyc*, qui devient alors silencieux, entraînant une modification du phénotype floral. La *figure 9C* montre l'évolution (de gauche à droite) entre l'espèce sauvage (gauche) et l'épimutant (droite) en passant par divers individus semi-péloriques [28].

Ainsi, l'influence de l'environnement sur la méthylation joue un rôle majeur lors du développement, mais également pendant l'évolution du génome, et par conséquent sur le phénotype des individus. De plus, ce nouveau paradigme pourrait expliquer la plasticité du génome pour une meilleure adaptation à l'environnement (évolution) et met en lumière la relation étroite entre style de vie et apparition de diverses pathologies [29]. Par exemple, on compte énormément sur l'épigénétique pour une adaptation des végétaux aux changements climatiques puisque de nombreux circuits régulateurs du cycle circadien et de la thermomorphogenèse sont régulés épigénétiquement [30].

Transmissions de la méthylation de l'ADN et couple DNMT1/UHRF1 (SRA)

DNMT1

DNMT1 est omniprésente dans notre organisme : fortement exprimée dans les tissus fœtaux, le cœur, les reins, le placenta, et moins exprimée dans la rate, les poumons, le cerveau, l'intestin grêle, le côlon, le foie et les muscles squelettiques. Quatre isoformes peuvent être observées : DNMT1a (la plus abondante) et DNMT1b sont naturellement présentes dans notre organisme ; DNMT1o et DNMTp ne sont exprimées que dans les ovocytes et lors de la spermatogenèse [7b, 26].

DNMT1 est impliquée dans le maintien du patron de méthylation de l'ADN. En effet, elle est très peu abondante lorsque les cellules sont en quiescence (G0) et n'est induite que lors de l'entrée en phase S (réplication de l'ADN). Plus particulièrement, son domaine RFTD (« replication focus targeting domain ») permet son recrutement au niveau de la fourche de réplication de l'ADN [7b, 26, 31-32]. Elle présente une affinité sélective pour l'ADN hémiméthylé. Son activité

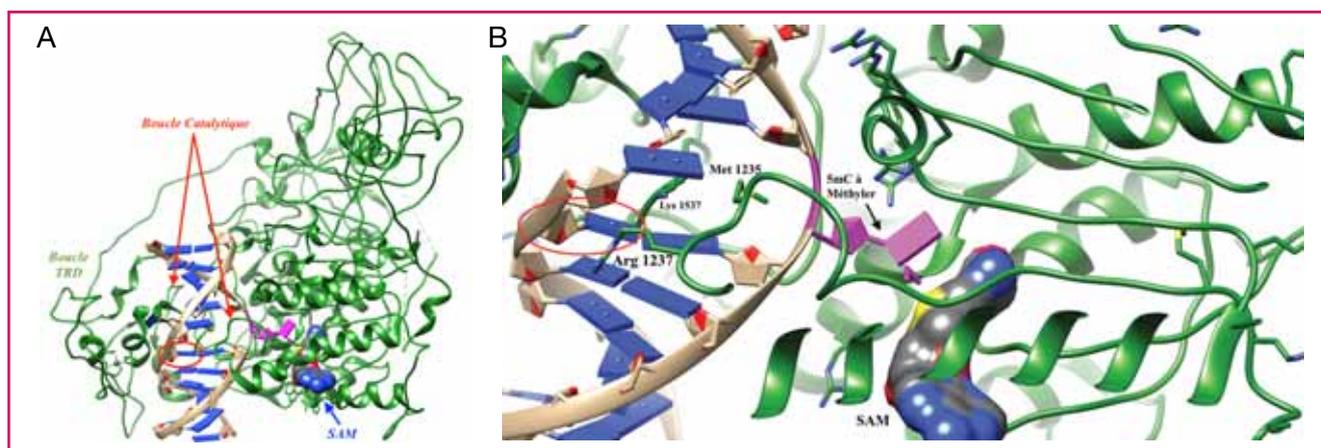


Figure 10 - (A) Structure cristallographique du complexe DNMT1 (murine)/ADN hémiméthylé (PDB : 4DA4 ; vert : DNMT1 ; bleu marine : bases nucléiques ; beige : ponts phosphodiester ; magenta : C à méthyler ; cercle rouge : 5mC du brin parent ; gris : SAM) et (B) zoom sur le site de stabilisation de l'ouverture du duplex d'ADN [33] (structure produite sur Chimera®).

« méthyltransférase » est en effet 30 à 40 fois plus importante pour les duplex d'ADN hémiméthylés que pour ceux qui sont non méthylés [7b]. DNMT1 reconnaît la 5mC du brin parent (cercle rouge, *figure 10A*) en positionnant son groupe méthyle à l'intérieur d'une poche hydrophobe se trouvant sur la boucle TRD (« target recognition domain »). Le duplex hémiméthylé est maintenu en place grâce à cette boucle TRD et à la boucle catalytique (*figure 10A*) se positionnant respectivement au niveau des grands et petits sillons de l'ADN.

Cette méthylase murine est la seule ayant été cocrystallisée avec un duplex d'ADN hémiméthylé. On constate que la C à méthyler (*figures 10A* et *B*) est basculée hors du duplex d'ADN pour se positionner parfaitement dans la poche catalytique de la DNMT1, au plus près de SAM. Afin de stabiliser la position laissée vacante par le basculement de la base, deux acides aminés (Met1235 et Lys1537) viennent occlure l'ouverture du duplex d'ADN [33]. Ce mécanisme semble être identique chez toutes les enzymes homologues à DNMT1 puisqu'il est également observé dans le cas des méthyltransférases (*M.Mpel*) de champignons microscopiques (*Mycoplasma penetrans*) [34].

Le mécanisme couramment admis de formation de la 5mC (*figure 11*) commence par une addition de Michael du thiol de Cys1229 sur la position 6 de la C. Cette réaction est favorisée grâce à une catalyse acide de l'azote N3 par Glu1269 [33a]. Ensuite, l'énamine ainsi formée va se

condenser sur le SAM afin de transférer le groupement méthyle en C5 de la nucléobase tout en libérant SAH. Cette étape bénéficie d'une catalyse basique, au travers de la déprotonation du N3 par le résidu glutamate. Enfin, la β -élimination de la cystéine restaure l'aromaticité de la nucléobase et permet la dissociation de la 5mC du site actif de l'enzyme [5, 26].

Une fois la méthylation achevée, 5mC reprend sa place au sein du duplex d'ADN et DNMT1 « relâche son étreinte ».

UHRF1/SRA

Le maintien du profil de méthylation assuré par DNMT1 se fait avec une très haute fidélité. Cependant, sa préférence pour l'ADN hémiméthylé ne suffit pas à expliquer cette fidélité. Elle repose en fait sur l'interaction de DNMT1 avec une autre protéine : UHRF1 (« ubiquitin-like, containing PHD and ring finger domains 1 »). Cette protéine au poids moléculaire apparent de 90 kDa possède cinq domaines bien distincts, dont SRA (« set and ring associated » – 210 résidus) capable de reconnaître la 5mC du brin parent (*figure 12*) [35]. Plus particulièrement, il la fait basculer de sa position intra-duplex vers son site de reconnaissance, un tonneau β , ainsi que l'ont montré différentes structures cristallographiques [33]. Un tel basculement permet probablement un ancrage spécifique de UHRF1 sur l'ADN en limitant le glissement linéaire le long du duplex.

Le rôle qu'elle joue sur la conservation du profil de méthylation ne fait aucun doute. En effet, dans le cas où les cellules sont dépourvues en UHRF1, ce maintien est compromis. Elle semble avoir la capacité d'interagir avec DNMT1 – ainsi qu'avec les deux DNMT3a et b – afin de les guider sur la C à méthyler [26, 35-36].

L'interaction avec l'ADN est renforcée par la présence de deux boucles qui, comme dans le cas de DNMT1, viennent maintenir le duplex en place : le « NKR finger » et le « thumb » (*figure 12*) [35]. Elles interagissent respectivement avec le grand et le petit sillon de l'ADN et les acides aminés du doigt NKR viennent stabiliser, grâce à des liaisons hydrogène et des interactions de van der Waals, la position laissée vacante par le « basculement » de la 5mC (*figure 12B*) [35].

Ainsi, UHRF1 permettrait de recruter DNMT1 et d'augmenter la fidélité de reproduction du patron de méthylation de l'ADN. Sur la base des résultats des différentes études

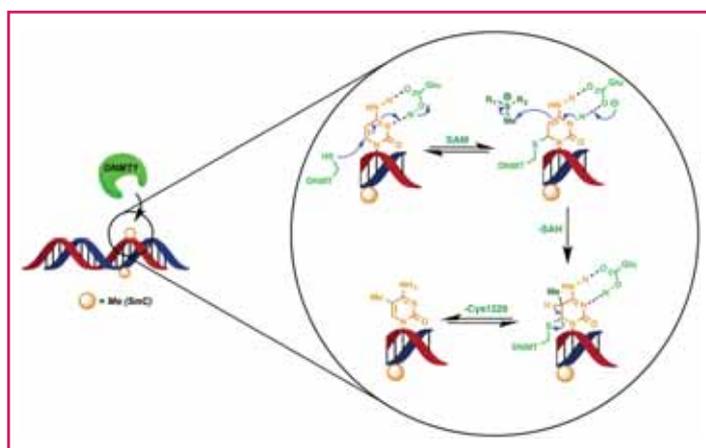


Figure 11 - Mécanisme de méthylation impliquant DNMT1 et SAM.

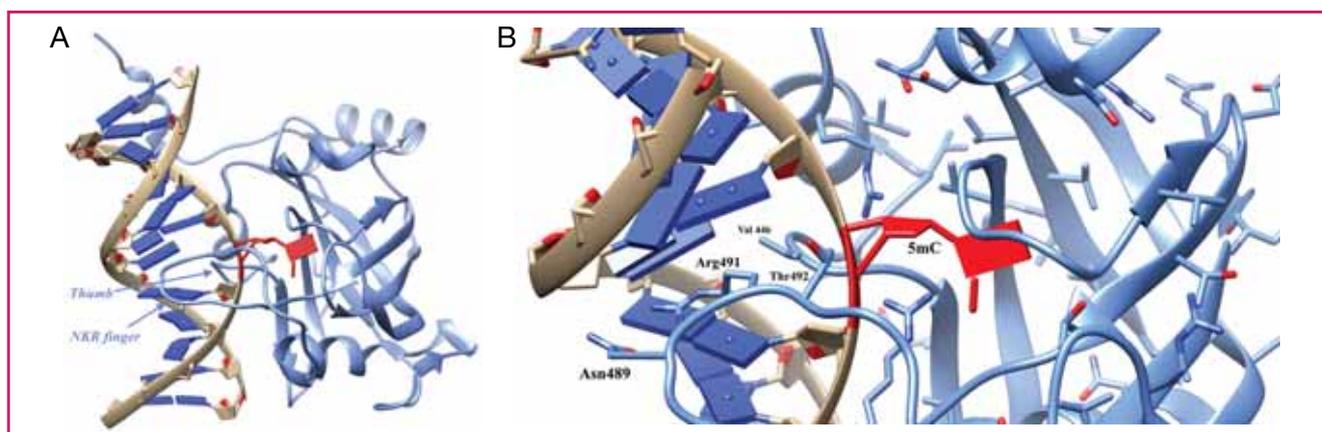


Figure 12 - (A) Structure cristallographique du complexe SRA/ADN hémiméthylé (PDB : 3CLZ ; bleu marine : bases nucléiques ; beige : ponts phosphodiesters ; bleu ciel : domaine SRA ; rouge : 5mC) et (B) zoom sur le site de stabilisation de l'ouverture du duplex d'ADN [35a] (structure produite sur Chimera®).

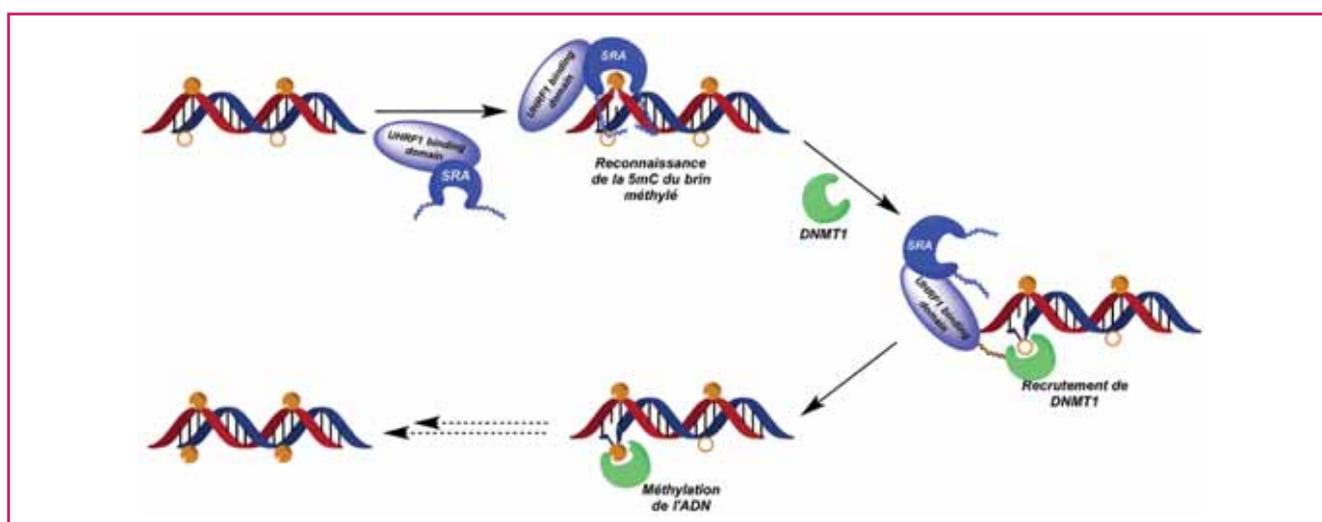


Figure 13 - Mécanisme concerté supposé entre UHRF1 et DNMT1 (adapté de [35b]).

statiques réalisées, un mécanisme en quatre étapes a été proposé pour expliquer le rôle de UHRF1 (figure 13) [35b]. Par le biais de son domaine SRA, UHRF1 se lierait dans un premier temps à l'ADN, puis reconnaîtrait la 5mC du brin parent et la ferait basculer dans sa poche spécialisée. Dans une seconde étape, le complexe UHRF1/ADN permettrait de recruter DNMT1, grâce à l'interaction d'un second site, conduisant à la formation d'un complexe ternaire transitoire. Puis l'approche de la méthylase déstabiliserait ce complexe ternaire, entraînant le départ de UHRF1 pour faciliter l'accès de DNMT1. Sa liaison à l'ADN conduirait alors à la reconnaissance et au basculement de la C à méthyler dans le site actif de l'enzyme. Dans une dernière étape, une fois la méthylation réalisée, DNMT1 se dissocierait de l'ADN, avec repositionnement de la 5mC « fraîchement méthylée » à l'intérieur du duplex. Cependant, la façon dont UHRF1 et DNMT1 communiquent entre elles pour conduire à la méthylation de l'ADN et leurs rôles précis dans ces différentes étapes, à l'échelle moléculaire, restent encore à élucider.

Notons au passage que ce mécanisme semble plus complexe encore, puisqu'il implique d'autres partenaires tels que le « sliding clamp » PCNA (« proliferating cell nuclear antigen ») permettant d'augmenter encore plus la processivité du couple UHRF1/DNMT1 [37].

Le chimiste et le physicien interviennent plus particulièrement à ce moment là pour tenter de visualiser dynamiquement ces étapes et ainsi de faire le lien entre les différentes structures cristallographiques. Des études de la première étape de ce mécanisme sont actuellement en cours au sein de notre groupe, afin de préciser le mécanisme de reconnaissance du domaine SRA de UHRF1 pour sa cible ADN hémiméthylé. Plus particulièrement, des oligonucléotides marqués avec notre rapporteur fluorescent ratiométrique, précédemment décrit dans la littérature [38], nous ont permis de suivre l'approche du domaine SRA de UHRF1 et de déterminer la cinétique de basculement de la 5mC dans sa poche de reconnaissance⁽²⁾.

Notes et références

- (1) Une plante pélorique ne présente plus de fleurs zygomorphes (symétrie bilatérale : figure 9B), mais des fleurs actinomorphes (symétrie radiale : figure 9A).
- (2) Publication soumise.
- [1] Waddington C.H., Canalization of development and the inheritance of acquired characters, *Nature*, **1942**, 150, p. 563.
- [2] Christodoulou M.S. *et al.*, Can we use the epigenetic bioactivity of caloric restriction and phytochemicals to promote healthy ageing?, *Med. Chem. Commun.*, **2014**, 5(12), p. 1804.
- [3] Bertrand P., Martinet N., Interpreting clinical assays for histone deacetylase inhibitors, *CMR*, **2011**, 3, p. 117.

- [4] a) Sun W., Guan M., Li X., 5-Hydroxymethylcytosine-mediated DNA demethylation in stem cells and development, *Stem Cells Dev.*, **2014**, *23*(9), p. 923 ; b) Jeltsch A., Jurkowska R.Z., New concepts in DNA methylation, *Trends Biochem. Sci.*, **2014**, *39*(7), p. 310.
- [5] Choi J., Majima T., Conformational changes of non-B DNA, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*(12), p. 5893.
- [6] a) Weber M. *et al.*, Chromosome-wide and promoter-specific analyses identify sites of differential DNA methylation in normal and transformed human cells, *Nat. Genet.*, **2005**, *37*(8), p. 853 ; b) Auclair G., Weber M., Mechanisms of DNA methylation and demethylation in mammals, *Biochimie*, **2012**, *94*(11), p. 2202.
- [7] a) Yisraeli J., Frank D., Razin A., Cedar H., Effect of in vitro DNA methylation on beta-globin gene expression, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1988**, *85*(13), p. 4638 ; b) Cartron P.-F., Pacaud R., Salbert G., Méthylation/déméthylation de l'ADN et expression du génome, *RFL*, **2015**, *473*, p. 37 ; c) Michel B.Y., Cuendet M., Barthes N.P.F., Burger A., Bertrand P., Martinet N., Détection des modifications de la méthylation de l'ADN et de la chromatine, *RFL*, **2015**, *473*, p. 55.
- [8] a) Laird P.W., Jaenisch R., DNA methylation and cancer, *Hum. Mol. Genet.*, **2003**, *3*, p. 1487 ; b) Deltour S., Chopin V., Leprince D., Modifications épigénétiques et cancer, *Médecine Sciences*, **2005**, *21*(4), p. 405 ; c) Rottach A., Leonhardt H., Spada F., DNA methylation-mediated epigenetic control, *J. Cell. Biochem.*, **2009**, *108*(1), p. 43.
- [9] a) Ratel D. *et al.*, Undetectable levels of N6-methyl adenine in mouse DNA: cloning and analysis of PRED28, a gene coding for a putative mammalian DNA adenine methyltransferase, *FEBS Lett.*, **2006**, *580*(13), p. 3179 ; b) López C.M.R., Lloyd A.J., Leonard K., Wilkinson M.J., Differential effect of three base modifications on DNA thermostability revealed by high resolution melting, *Anal. Chem.*, **2012**, *84*(17), p. 7336 ; c) Huang W. *et al.*, Determination of DNA adenine methylation in genomes of mammals and plants by liquid chromatography/mass spectrometry, *RSC Adv.*, **2015**, *5*(79), p. 64046 ; d) Greer E.L. *et al.*, DNA methylation on N6-adenine in *C. elegans*, *Cell*, **2015**, *161*(4), p. 868 ; e) Summerer D., N⁶-Methyladenine: a potential epigenetic mark in eukaryotic genomes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*(37), p. 10714.
- [10] Chentsova A., Kapourani E., Giannis A., Synthesis of novel derivatives of 5-hydroxymethylcytosine and 5-formylcytosine as tools for epigenetics, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*(1), p. 7.
- [11] Jones P.A., Liang G., Rethinking how DNA methylation patterns are maintained, *Nat. Rev. Genet.*, **2009**, *10*(11), p. 805.
- [12] Williams K., Christensen J., Helin K., DNA methylation: TET proteins-guardians of CpG islands?, *EMBO Rep.*, **2012**, *13*(1), p. 28.
- [13] Maiti A. *et al.*, Divergent mechanisms for enzymatic excision of 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine from DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*(42), p. 15813.
- [14] a) Dai Q. *et al.*, Weakened N3 hydrogen bonding by 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine reduces their base-pairing stability, *ACS Chem. Biol.*, **2016**, *11*(2), p. 470 ; b) Duprey J.-L.H.A. *et al.*, Single site discrimination of cytosine, 5-methylcytosine, and 5-hydroxymethylcytosine in target DNA using anthracene-tagged fluorescent probes, *ACS Chem. Biol.*, **2016**, *11*(3), p. 717 ; c) Booth M.J., Raiber E.-A., Balasubramanian S., Chemical methods for decoding cytosine modifications in DNA, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*(6), p. 2240 ; d) Szulik M.W. *et al.*, Differential stabilities and sequence-dependent base pair opening dynamics of Watson-Crick base pairs with 5-hydroxymethylcytosine, 5-formylcytosine, or 5-carboxylcytosine, *Biochemistry*, **2015**, *54*(5), p. 1294 ; e) Spruijt C.G. *et al.*, Dynamic readers for 5-(hydroxy)methylcytosine and its oxidized derivatives, *Cell*, **2013**, *152*(5), p. 1146.
- [15] Gabory A., Dandolo L., Épigénétique et développement : l'empreinte parentale, *Médecine Sciences*, **2005**, *21*(4), p. 390.
- [16] Daxinger L., Whitelaw E., Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals, *Nat. Rev. Genet.*, **2012**, *13*(3), p. 153.
- [17] Reik W., Walter J., Genomic imprinting: parental influence on the genome, *Nat. Rev. Genet.*, **2001**, *2*(1), p. 21.
- [18] Dolinoy D.C., Huang D., Jirtle R.L., Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2007**, *104*(32), p. 13056.
- [19] Almouzni G. *et al.*, Relationship between genome and epigenome: challenges and requirements for future research, *BMC Genomics*, **2014**, *15*(1), p. 487.
- [20] Le Dantec C., Chevaillier A., Renaudineau Y., Épigénétique et médecine prédictive, *RFL*, **2015**, *473*, p. 71.
- [21] Takeshita A. *et al.*, Bisphenol-A, an environmental estrogen, activates the human orphan nuclear receptor, steroid and xenobiotic receptor-mediated transcription, *Eur. J. Endocrinol.*, **2001**, *145*(4), p. 513.
- [22] a) Wolff G.L., Kodell R.L., Moore S.R., Cooney C.A., Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in *Avy/a* mice, *FASEB J.*, **1998**, *12*(11), p. 949 ; b) Laget S., Defossez P.A., Le double jeu de l'épigénétique, *Médecine Sciences*, **2008**, *24*, p. 724.
- [23] Kucharski R., Maleszka J., Foret S., Maleszka R., Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation, *Science*, **2008**, *319*(5871), p. 1827.
- [24] Crews D., Sex determination: where environment and genetics meet, *Evol. Dev.*, **2003**, *5*(1), p. 50.
- [25] Fraga M.F. *et al.*, Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2005**, *102*(30), p. 10604.
- [26] Martinet N., Michel B.Y., Bertrand P., Benhida R., Small molecules DNA methyltransferases inhibitors, *Med. Chem. Commun.*, **2012**, *3*(3), p. 263.
- [27] Monneret C., L'épigénétique: enjeux scientifiques, éthiques et sociétaux, *L'Act. Chim.*, **2016**, *407*, p. 6.
- [28] a) Cubas P., Vincent C., Coen E., An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry, *Nature*, **1999**, *401*(6749), p. 157 ; b) Cronk Q.C., Plant evolution and development in a post-genomic context, *Nat. Rev. Genet.*, **2001**, *2*(8), p. 607.
- [29] Kronholm I., Collins S., Epigenetic mutations can both help and hinder adaptive evolution, *Mol. Ecol.*, **2015**, *188*(47), p. 13564.
- [30] Quint M. *et al.*, Molecular and genetic control of plant thermomorphogenesis, *Nat. Plants.*, **2016**, *6*(2), p. 15190.
- [31] Howell C.Y. *et al.*, Genomic imprinting disrupted by a maternal effect mutation in the DNMT1 gene, *Cell*, **2001**, *104*(6), p. 829.
- [32] Robert M.F. *et al.*, DNMT1 is required to maintain CpG methylation and aberrant gene silencing in human cancer cells, *Nat. Genet.*, **2003**, *33*(1), p. 61.
- [33] a) Song J., Teplova M., Ishibe-Murakami S., Patel D.J., Structure-based mechanistic insights into DNMT1-mediated maintenance DNA methylation, *Science*, **2012**, *335*(6069), p. 709 ; b) Song J., Rechkoblit O., Bestor T.H., Patel D.J., Structure of DNMT1-DNA complex reveals a role for autoinhibition in maintenance DNA methylation, *Science*, **2011**, *331*(6020), p. 1036.
- [34] Wojciechowski M., Czapińska H., Bochtler M., CpG underrepresentation and the bacterial CpG-specific DNA methyltransferase M.Mpel, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2013**, *110*(1), p. 105.
- [35] a) Avvakumov G.V. *et al.*, Structural basis for recognition of hemi-methylated DNA by the SRA domain of human UHRF1, *Nature*, **2008**, *455*(7214), p. 822 ; b) Bronner C. *et al.*, The UHRF family: oncogenes that are druggable targets for cancer therapy in the near future?, *Pharmacol. Ther.*, **2007**, *115*(3), p. 419.
- [36] a) Bostick M. *et al.*, UHRF1 plays a role in maintaining DNA methylation in mammalian cells, *Science*, **2007**, *317*(5845), p. 1760 ; b) Arita K. *et al.*, Recognition of hemi-methylated DNA by the SRA protein UHRF1 by a base-flipping mechanism, *Nature*, **2008**, *455*(7214), p. 818 ; c) Hashimoto H. *et al.*, The SRA domain of UHRF1 flips 5-methylcytosine out of the DNA helix, *Nature*, **2008**, *455*(7214), p. 826.
- [37] Iida T. *et al.*, PCNA clamp facilitates action of DNA cytosine methyltransferase 1 on hemimethylated DNA, *Genes Cells*, **2002**, *7*(10), p. 997.
- [38] a) Dziuba D., Postupalenko V.Y., Spadafora M., Klymchenko A.S., Guérineau V., Mély Y., Benhida R., Burger A., A universal nucleoside with strong two-band switchable fluorescence and sensitivity to the environment for investigating DNA interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*(24), p. 10209 ; b) Kuznetsova A.A., Kuznetsov N.A., Vorobjev Y.N., Barthes N.P.F., Michel B.Y., Burger A., Fedorova O.S., New environment-sensitive multichannel DNA fluorescent label for investigation of the protein-DNA interactions, *PLoS ONE*, **2014**, *9*(6), e100007.



N.P.F. Barthes



B.Y. Michel



J. Shaya



N. Martinet

Nicolas P.F. Barthes est attaché temporaire d'enseignement et de recherche (ATER) à l'Université de Nice Sophia Antipolis. Il travaille sur le développement d'outils épigénétiques dans le groupe « Sondes fluorescentes »*.

Benoît Y. Michel est maître de conférences à l'Université Nice Sophia Antipolis dans l'équipe « Molécules bioactives » et co-encadre le groupe « Sondes fluorescentes »*.

Janah Shaya est doctorant à l'Université Nice Sophia Antipolis dans l'équipe « Molécules bioactives » et développe de nouveaux marqueurs fluorescents de l'ADN dans le groupe « Sondes fluorescentes »*.

Nadine Martinet est directrice de recherche Inserm. Experte sur l'épigénétique pour l'Union européenne et pour l'Office parlementaire des sciences et des techniques (OPST), elle a été vice-présidente du COST « Épigénétique » et membre fondateur du COST « Cancer Stem Cell Resistance »*.

Alain Burger (auteur correspondant) est professeur à l'Université Nice Sophia Antipolis dans l'équipe « Molécules bioactives » et anime le groupe « Sondes fluorescentes »*.

* Institut de Chimie de Nice, UMR 7272, Université de Nice Sophia Antipolis, CNRS, Parc Valrose, F-06108 Nice Cedex 2.
Courriels : nicolas.barthes@me.com ; benoit.michel@unice.fr ; janah.shaya@unice.fr ; nadine.martinet@inserm.fr ; alain.burger@unice.fr

L'alimentation en énergie des microdispositifs implantables

Vers un nouveau joker ?

Yaovi Holade

Résumé Conçues comme une alternative aux batteries lithium-ion en raison de leur basse température de fonctionnement, du plus large choix de combustible et de leur taille qui peut facilement être miniaturisée, les biopiles enzymatiques ont émergé comme une solution alternative pour extraire l'énergie électrique des liaisons chimiques des molécules pour l'autonomie des microdispositifs implantés, en fournissant une énergie propre, écologique, renouvelable et inépuisable. Cependant, la concrétisation de cette approche, qui serait d'une importance capitale, est confrontée à plusieurs défis. Tout en présentant un bref aperçu de l'état de l'art, cet article met en lumière les nouvelles pistes qui ont été sondées au cours de ma thèse de doctorat.

Mots-clés **Électrochimie, électrocatalyse, nanoparticules, glucose, biopiles.**

Abstract **Powering implantable micro-devices: towards a new joker?**
Designed as an alternative to lithium-ion batteries due to their low operating temperature, a wider fuel choice and their size that can be readily miniaturized, enzymatic biofuel cells have emerged as an option to extract electrical energy from chemical bonds for the autonomy of implanted micro-devices by providing clean, environmentally friendly, renewable and inexhaustible energy. However, the practical realization of this elegant opportunity of paramount importance is facing several challenges. While presenting a brief state-of-the-art, this article highlights new tracks that were probed as part of my PhD thesis.

Keywords **Electrochemistry, electrocatalysis, nanoparticles, glucose, biofuel cells.**

Mise en évidence à la fin du XVIII^e siècle grâce aux expériences de Luigi Galvani (1737-1798) et vulgarisée par la fameuse « pile Volta » d'Alessandro Volta (1745-1827), l'électrochimie, qui étymologiquement procède de la rencontre entre la chimie et la physique (*via* électricité : préfixe *électro*), a connu une évolution fulgurante ces dernières décennies (voir [1] pour un historique plus complet). De nos jours, elle occupe une place prépondérante par l'entremise de ses différentes applications (piles, batteries...), lesquelles découlent des grands sous-domaines que sont l'électrochimie analytique, l'électrochimie physique, l'électrochimie organique, l'électro-dépôt des métaux et « l'électrocatalyse, production et stockage d'énergie ».

Les biopiles [2] sont une classe particulière de piles à combustible faisant partie de la grande famille des générateurs électrochimiques. Ceux-ci convertissent l'énergie chimique (laquelle est stockée dans les molécules) en énergie électrique par le biais simultané de réactions dites d'oxydation et de réduction. Se produisant à la surface d'une électrode solide, ces réactions nécessitent la présence d'un catalyseur pour accélérer leur vitesse sans apparaître dans le bilan final. Le principe de base est illustré sur la *figure 1*. Le combustible est oxydé à la surface de l'anode et libère des électrons. *A contrario*, la cathode est le siège de la réduction du comburant et nécessite la présence d'électrons. Ainsi, lorsque ces deux électrodes plongent dans une solution riche en combustible et en comburant, une tension électrique (ou force électromotrice) est générée. Elle peut donc être utilisée pour alimenter un dispositif au moyen d'une simple connexion

électrique extérieure. L'expression générale de la tension de la pile E_{pile} est donnée par l'équation suivante :

$$E_{pile} = (E_{cathode} - E_{anode}) - \sum \text{pertes ohmiques}$$

Le double rôle de l'électrocatalyse est de réduire les surtensions (pertes) pour que la réduction à la cathode ait lieu à un potentiel $E_{cathode}$ le plus élevé possible, et parallèlement que l'oxydation à l'anode ait lieu à un potentiel E_{anode} le plus bas possible.

Valorisation de la biopile sucre/O₂ : un verrou scientifique de près d'un demi-siècle

Les travaux des trois chercheurs américains Yahiro, Lee et Kimble, rendus publics en 1964, sont considérés unanimement par la communauté des bioélectrochimistes comme ayant donné naissance au concept de la biopile enzymatique [3], qui pourrait donc fonctionner grâce à l'énergie d'êtres vivants.

La combinaison de l'enzyme « glucose oxydase » comme biocatalyseur anodique pour oxyder le glucose et du métal platine (Pt) comme cathode pour réduire l'oxygène a permis de générer une tension de pile en circuit ouvert de 175-350 mV. La définition d'une biopile enzymatique était *de facto* fixée comme une pile à combustible utilisant une enzyme comme électrocatalyseur à l'une des deux électrodes, dans ce cas l'anode. De la présence simultanée de sucre et d'oxygène peut donc résulter, en théorie, une réaction chimique

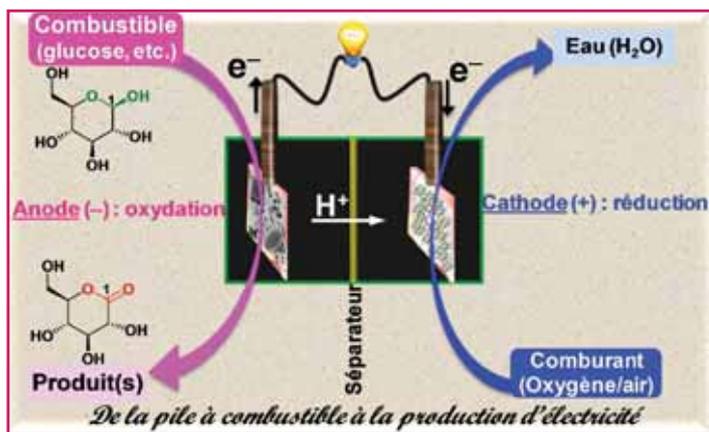


Figure 1 - Schéma général du principe de base d'une (bio)pile à combustible.

convertible en électricité, offrant ainsi une réserve énergétique illimitée pour les organismes vivants puisque les deux composés y coexistent constamment. Voilà qui pourrait alimenter des dispositifs médicaux implantés comme des stimulateurs cardiaques, des pompes à insuline ou des capteurs sous-cutanés pour la mesure du taux de sucre chez des patients diabétiques.

Des études récentes concernant l'utilisation d'une biopile enzymatique pour activer un stimulateur cardiaque [4] ont abouti à la conclusion selon laquelle le manque de stabilité des piles, qui demeure le verrou majeur, devrait être amélioré. L'une des solutions préconisées est l'optimisation des méthodes d'immobilisation des enzymes. En effet, l'enzyme, une fois immobilisée, adopte généralement une configuration dans laquelle la distance entre la surface de l'électrode et le centre catalytique (site actif) à l'intérieur de la protéine est souvent trop élevée pour permettre le transfert direct d'électrons. Dans ce cas, de petites molécules ayant un potentiel d'oxydoréduction approprié sont utilisées comme des « navettes », appelées médiateurs redox, pour faciliter le transport des électrons. Cette approche a pour conséquence d'induire une perte en tension de pile. De plus, dans une conception de pile sans membrane séparatrice (critère essentiel pour l'implantation *in vivo*), la glucose oxydase catalyse une réaction parasite de consommation de O_2 et du glucose. En plus d'appauvrir les électrodes en espèces électroréactives, cette réaction conduit à la formation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), fort inhibiteur de l'enzyme, ce qui conduit à une diminution drastique des performances de la pile. Enfin, les systèmes développés jusqu'à présent étaient peu durables, et donc moins compétitifs sur le marché face aux batteries lithium-ion (d'une durée de vie de plusieurs années) qui alimentent actuellement les dispositifs implantables.

Dès lors, une nouvelle classe de biopiles est née des efforts entrepris pour améliorer les performances de stabilité ; ces derniers ont abouti à la substitution dans les biopiles d'une enzyme par un catalyseur abiotique (métal nanostructuré) : il s'agit dans ce cas de biopiles hybrides. Cependant, à l'issue des premiers tests effectués à l'orée des années 2000, la nécessité d'améliorer l'activité des nanomatériaux s'est imposée. En effet, l'accessibilité des molécules du réactif aux sites actifs des catalyseurs métalliques était limitée par les molécules de tensioactif utilisé lors de la mise en œuvre de la méthode de préparation des nanomatériaux. C'est dans ce contexte que se situent les travaux réalisés en thèse pour

mettre au point une nouvelle méthode de synthèse des matériaux d'électrodes plus efficaces [5].

Nanoparticules métalliques comme une alternative aux enzymes : améliorer la stabilité

La nécessité de préparer des métaux nanodivisés provient du fait que les réactions catalytiques sont des processus de surface ; donc seuls les atomes exposés en surface et dans une moindre mesure ceux des secondes couches sont impliqués dans la réaction. Par ailleurs, ils possèdent des potentiels d'oxydoréduction spécifiques (dépendant du potentiel d'ionisation, lequel croît lorsque la taille décroît), plus négatifs que celui du métal massif correspondant, ce qui leur confère les propriétés requises comme relai de potentiel adéquat pour le transfert d'électrons [6]. L'utilisation de métaux à l'état massif n'est donc ni thermodynamiquement ni économiquement viable et est devenue obsolète.

Dès lors, pour améliorer la cinétique des deux réactions catalytiques qui ont lieu dans les piles à combustible, des électrodes à base de matériaux nanostructurés ont été élaborées puis caractérisées. Pour y parvenir, une méthode de préparation appelée en anglais « bromide anion exchange » (BAE), signifiant littéralement échange d'anion bromure, a été revisitée puis optimisée (rendements de synthèse > 90 %) [5]. Cette approche très simple consiste en l'échange anionique au bromure par encombrement stérique puis en la réduction des ions métalliques par un agent réducteur à forte cinétique comme le tétraborohydride de sodium ($NaBH_4$) ou un réducteur doux comme l'acide ascorbique. En effet, la plupart des sels précurseurs (métalliques) utilisés en synthèse des nanomatériaux sont chlorés. L'ion bromure ($r(Br^-) = 195 \text{ pm}$) étant plus volumineux que son homologue chlorure ($r(Cl^-) = 181 \text{ pm}$), la substitution partielle ou totale de Cl^- par Br^- va accentuer l'encombrement stérique autour de l'ion métallique, ce qui jouera un rôle crucial lors de la croissance des germes de nanoparticules. Il faut signaler que la force de complexation des ions métalliques à base d'or, de palladium, de platine, etc. avec des ions halogénures suit la série $I^- > Br^- > Cl^-$. En effet, Pd, Pt et Au ont la particularité de donner des cations moins électropositifs, et formeront donc des liaisons covalentes avec des atomes donneurs peu électronégatifs. Or, il s'avère que l'électronégativité (capacité à attirer les électrons lors de la formation d'une liaison chimique avec un autre élément) des halogènes décroît suivant le sens $F > Cl > Br > I$, aussi valable pour la force des ligands : $I^- < Br^- < Cl^- < F^-$ [7]. C'est cette tendance qui explique l'ordre de stabilité des halogénures ci-dessus. Cette substitution a été observée par le changement de couleur de la solution contenant les ions complexes (métalliques chlorés) qui, initialement jaune, vire au brun, caractéristique de celle des complexes renfermant le brome.

La méthode de synthèse BAE présente donc l'avantage de se passer des molécules organiques appelées tensioactifs destinés à prévenir la coalescence mais qui réduisent les performances des nanomatériaux en bloquant l'accès à certains sites actifs. Pour réduire le coût final du système, les nanoparticules ont été finement dispersées dans une poudre carbonée conductrice (20 % en masse). Dans certains cas, les nanoparticules d'or qui présentent une activité remarquable pour l'oxydation des hémicétons ont été associées au platine, le meilleur catalyseur pour la déshydrogénation du carbone anomérique des sucres. Ceci permet d'élaborer des catalyseurs plurimétalliques et d'augmenter ainsi la cinétique de

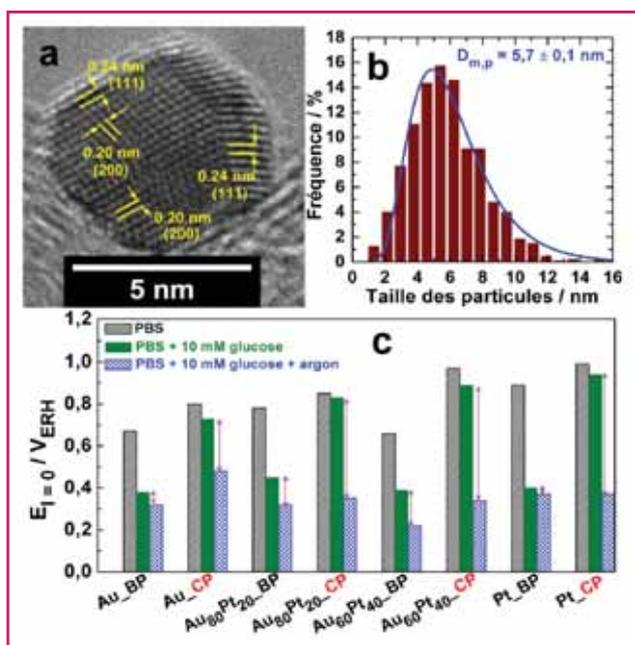


Figure 2 - a) Cliché de microscopie électronique en transmission d'une nanoparticule d'or supportée sur du carbone avec les distances entre les différentes rangées atomiques caractéristiques des facettes cristallines correspondantes (hkl). b) Histogramme de distribution en taille des nanoparticules d'or. c) Histogramme des potentiels $E_{l=0}$ en milieu PBS ($0,2 \text{ mol L}^{-1}$; pH 7,4). BP : « bucky-paper » et CP : « carbon paper » pour des nanoparticules de Au, de Pt, ou bimétalliques. ERH : électrode réversible à hydrogène (utilisée comme électrode de référence pour la mesure du potentiel).

la réaction, la stabilité des électrodes ainsi que les performances en pile [2]. La figure 2a montre un cliché de microscopie électronique en transmission à haute résolution d'une nanoparticule d'or, et la figure 2b la distribution en taille des nanoparticules (2-12 nm).

Conception de piles à combustible pour des applications en bionanotechnologie

De prime abord, une biopile hybride a été construite par substitution d'un des catalyseurs enzymatiques par une électrode abiotique pour oxyder le glucose [2, 5] ; mais la stabilité était limitée par la cathode. Nous avons eu alors l'idée de remplacer les deux catalyseurs par des nanomatériaux

métalliques dans un modèle sans membrane séparatrice. Cependant, une telle tentative est confrontée au fait que les métaux catalysent, *a fortiori*, les réactions d'oxydation et de réduction alors qu'en ce qui concerne les enzymes, la sélectivité est naturellement garantie.

Une étude fondamentale en milieu tampon phosphate salin (PBS, pH = 7,4) a été effectuée en modifiant le support (« carbon paper » (CP) ou « buckypaper » (BP)) par un dépôt de différents catalyseurs. Les potentiels à $I = 0$ ($E_{(I=0)}$) d'électrodes à base de nanoparticules mono- ou bimétalliques sur les deux supports sont comparés sur la figure 2c. Les critères de sélection sont les suivants : en présence de O_2 , la cathode sélective voit son potentiel $E_{(I=0)}$ varier peu par ajout du glucose, et en présence du glucose, l'anode sélective voit son potentiel $E_{(I=0)}$ varier peu par addition de O_2 . Ainsi, le relevé des valeurs de $E_{(I=0)}$ montre qu'il faut choisir comme support BP et CP respectivement pour l'anode et la cathode. Le choix du couple de nanoparticules dépend plus de la nature de l'application visée. La figure 3 montre les résultats obtenus avec le couple Au_BP et Au₆₀Pt₄₀_CP pour construire une pile testée avec succès pour l'activation d'un stimulateur cardiaque. Une puissance maximale $P_{max} = 52 \mu\text{W cm}^{-2}$ a pu être générée en utilisant le sucre du sérum humain à ca. 5 mM ($0,9 \text{ g L}^{-1}$ en glucose) [5, 8]. En état hyperglycémique à 20 mM ($3,6 \text{ g L}^{-1}$ en glucose), P_{max} est égale à $95 \mu\text{W cm}^{-2}$. Il faut cependant souligner qu'afin d'assurer le fonctionnement normal du stimulateur cardiaque qui requiert une tension minimale et continue de 2,8-3 V, un dispositif électronique miniaturisé a été conçu pour amplifier la faible tension délivrée par la pile.

La seconde application concerne l'emploi d'une pile abiotique (Au₈₀Pt₂₀_BP et Pt_CP) pour extraire l'énergie des fruits comestibles pour l'activation de systèmes de capteurs [9]. La figure 4a présente les performances électriques pour une orange ($P_{max} = 82 \mu\text{W cm}^{-2}$), mais celles-ci sont un peu plus faibles que pour la prune ($P_{max} = 129 \mu\text{W cm}^{-2}$) puisque cette dernière est plus riche en sucre. Le dispositif expérimental de la figure 4b montre les différents éléments : conversion de l'énergie chimique du jus de fruit en énergie électrique, système électronique pour le stockage de l'énergie électrique dans le supercondensateur, envoi du message codé par paquets, réception de l'information par l'antenne et enfin son décodage pour être affiché sur l'écran. Le système de transmission (au seuil de 2,3 V) continue jusqu'à ce que le condensateur soit déchargé, puis le processus reprend de nouveau, permettant ainsi l'activation et la transmission automatique (mode Wifi) de façon périodique.

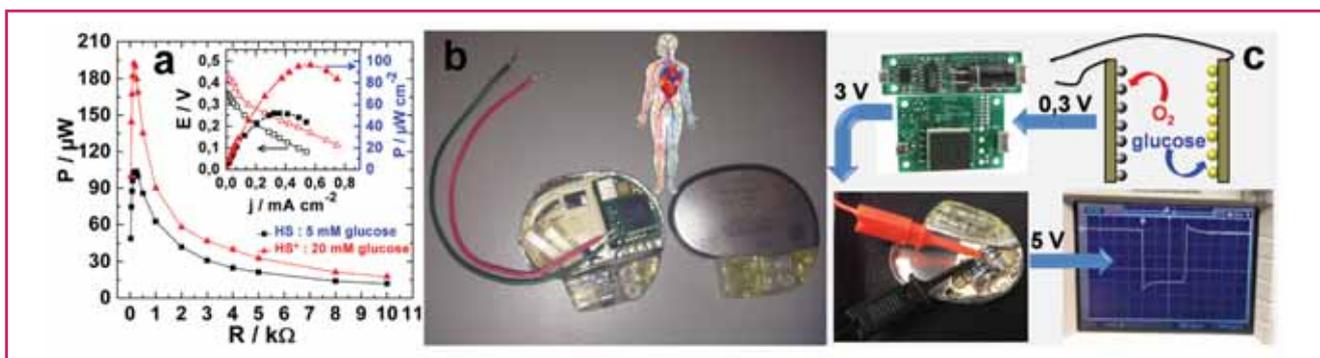


Figure 3 - a) Performances en puissance P et en tension E (en fonction de la résistance R de la charge branchée aux bornes de la pile ou en fonction de la densité de courant j) de la pile sucre/oxygène sans membrane et sans enzyme : l'anode Au_BP et la cathode Au₆₀Pt₄₀_CP plongent dans le sérum humain (HS ; pH = 7,75). b) Stimulateur cardiaque médical avec sa batterie (droite) et ouvert pour la connexion à la pile (gauche). c) Dispositif expérimental d'activation du stimulateur cardiaque : visualisation sur l'oscilloscope des signaux caractéristiques en fonctionnement normal. Reproduit avec autorisation et adapté de [8].

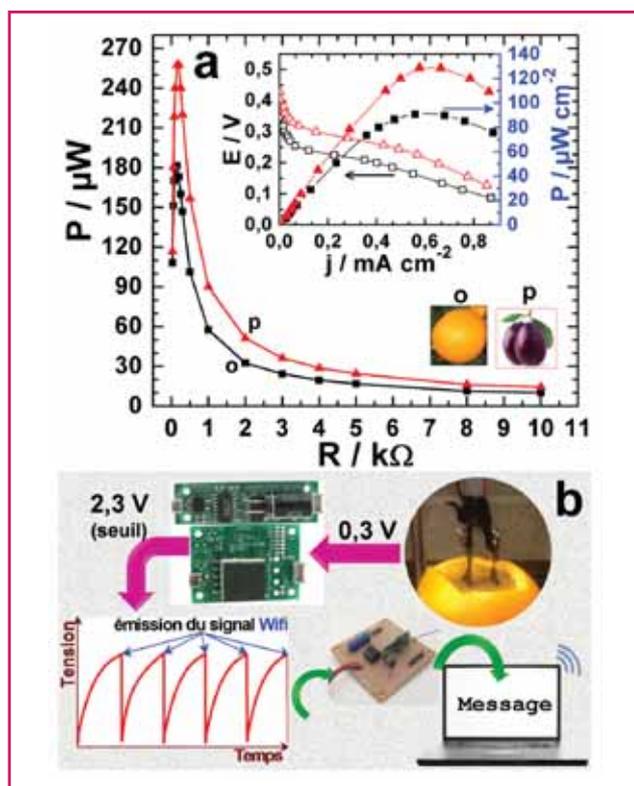


Figure 4 - a) Performances en puissance P et en tension E (en fonction de la résistance R de la charge branchée aux bornes de la pile ou en fonction de la densité de courant j) de la pile sans membrane et sans enzyme : l'anode Au₈₀Pt₂₀_BP et la cathode Pt_CP sont implantées dans les fruits (« o » pour orange et « p » pour prune). b) Schéma récapitulatif des différentes étapes de la transmission d'informations en mode Wifi, activée par la pile abiotique par extraction de l'énergie de l'orange jusqu'au message transmis (par Wifi), décodé et affiché sur l'écran d'un moniteur indiquant le bon fonctionnement du dispositif. Reproduit avec autorisation et adapté de [9].

Conclusion et perspectives

L'émergence de biopiles, systèmes autonomes en énergie pour des applications implantables, de télédétection et télésurveillance, par extraction de l'énergie électrique de sources biologiques abondantes, a ouvert de nouveaux axes de recherche. Dans les biopiles hybrides, une alternative

basée sur une formulation d'électrodes à base de métaux nanostructurés a été développée. Des piles sans membrane séparatrice ni enzyme et avec des électrodes à base de ces nano-objets ont été réalisées avec succès pour activer un stimulateur cardiaque et un système de transmission d'information en mode Wifi, ce qui ouvre une ère nouvelle pour l'alimentation des implants médicaux ou des appareils sans fil de détection et de surveillance.

Références

- [1] Trémillon B., L'évolution de l'électrochimie: de la pile de Volta aux nanotechnologies, *L'Act. Chim.*, **2009**, 327-328, p. 10.
- [2] Holade Y., Oliot M., Bergel A., Servat K., Biopiles enzymatiques et microbiennes, *L'Act. Chim.*, **2015**, 400-401, p. 81.
- [3] Yahiro A.T., Lee S.M., Kimble D.O., Bioelectrochemistry: I. Enzyme utilizing bio-fuel cell studies, *Biochim. Biophys. Acta*, **1964**, 88, p. 375.
- [4] MacVittie K., Halamek J., Halamkova L., Southcott M., Jemison W.D., Lobel R., Katz E., From "cyborg" lobsters to a pacemaker powered by implantable biofuel cells, *Energy Environ. Sci.*, **2013**, 6, p. 81.
- [5] Holade Y., *Transformation électrocatalytique de sucres couplée à la réduction enzymatique de l'oxygène moléculaire pour la production d'énergie*, Thèse de doctorat, Université de Poitiers, **2015**.
- [6] Belloni J., Mostafavi M., Les agrégats, précurseurs des nanoparticules, *L'Act. Chim.*, **2011**, 348-349, p. 13.
- [7] Berthier G., Un traitement unifié de l'interaction métal-ligands, *L'Act. Chim.*, **1978**, 50, p. 31.
- [8] Holade Y., MacVittie K., Conlon T., Guz N., Servat K., Napporn T.W., Kokoh K.B., Katz E., Pacemaker activated by an abiotic biofuel cell operated in human serum solution, *Electroanalysis*, **2014**, 26, p. 2445.
- [9] Holade Y., MacVittie K., Conlon T., Guz N., Servat K., Napporn T.W., Kokoh K.B., Katz E., Wireless information transmission system powered by an abiotic biofuel cell implanted in an orange, *Electroanalysis*, **2015**, 27, p. 276.



Yaovi Holade a reçu le **Prix de thèse 2016 de la division de Chimie physique de la SCF**.

Sa thèse de doctorat (2012-2015), financée par l'ANR, a été réalisée sous la direction du Prof. K. Boniface Kokoh et du Dr. Karine Servat à l'Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP) de l'Université de Poitiers*.

Il est actuellement maître de conférences à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM), Institut Européen des Membranes (IEM)**.

* Université de Poitiers, IC2MP, UMR 7285 CNRS, 4 rue Michel Brunet, B27, TSA 51106, F-86073 Poitiers Cedex 9.
Courriel : yaovi.holade@univ-poitiers.fr

** École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM), Institut Européen des Membranes (IEM), UMR 5635 CNRS, Place Eugène Bataillon, F-34095 Montpellier Cedex 5.
Courriel : yaovi.holade@enscm.fr

Lancement des adhésions 2017 !

A vos marques, prêts, adhérez !

Et vous ?

Découvrir les avantages
sur www.societechimiquedefrance.fr

La détermination de la quantité de magnésium dans l'eau de cuisson des haricots verts

Stéphane Besançon, Marie-Claude Feore, Laure Fort et Hervé This

Résumé

Les phénomènes observables macroscopiquement sont utiles pour l'apprentissage des sciences, mais il est bon qu'ils conduisent à des activités quantitatives. Quand on traite thermiquement, en phase aqueuse, des gousses immatures de *Phaseolus vulgaris* L. (haricots verts), la phéophytinisation des chlorophylles s'accompagne d'un changement de couleur visible et de la libération d'ions magnésium en solution. Dans cette activité, le dosage des ions magnésium libérés est comparé par deux méthodes : l'absorption atomique et le dosage par le sel disodique de l'acide tétraacétique éthylène diamine (EDTA).

Mots-clés

***Phaseolus vulgaris* L., traitement thermique, cuisson, magnésium, chlorophylles, phéophytines.**

Abstract

A class activity: determining the quantity of magnesium in the cooking water of the green beans

Macroscopically observable phenomena are useful for science education, but they have to lead to interpretable mechanisms. When the immature pods of *Phaseolus vulgaris* L. (green beans) are thermally processed in water ("cooked"), the pheophytinization of chlorophylls molecules is associated with a visible color change because of many chemical processes including "pheophytinization", i.e. the replacement of magnesium ions by protons in the tetrapyrrolic group at the core of chlorophylls. Where do these magnesium ions go? Using two analytical methods (atomic absorption, and chemical dosage using the disodium salt of ethylene diamine tetraacetic acid), it is shown that the ions can move toward the aqueous solutions in which the pods are thermally processed.

Keywords

***Phaseolus vulgaris* L., thermal processing, cooking, magnesium, chlorophylls, pheophytins.**



Les Ateliers Science & Cuisine sont des activités expérimentales en relation avec les programmes 2008-2012 de sciences physiques et de sciences de la vie et de la Terre du second degré [1]. Créés à la demande de l'Inspection de l'Académie de Paris en 2004, à la suite des Ateliers expérimentaux du goût qui avaient été introduits dans l'Éducation nationale pour les classes du premier degré [2], ils ne cessent de s'enrichir de nouvelles activités qui profitent de l'engouement des élèves pour l'activité de « cuisine » (témoignée par la présence de programmes de télévision dans de nombreux pays du monde).

Ces ateliers se présentent sous la forme de fiches expérimentales, comprenant une partie pour les élèves et une partie pour les professeurs, accessibles sur divers sites, tel celui de l'Académie de Paris ou celui du Centre international de gastronomie moléculaire AgroParisTech-INRA.

Une des fiches récemment mise au point concerne les « légumes verts », largement consommés par l'ensemble des populations humaines [3]. S'ils sont principalement appréciés pour leur contenu en composés « bioactifs » [4], leur couleur est un facteur d'appréciation de leur qualité [5]. Pour les végétaux frais, cette couleur est notamment due aux chlorophylles et aux caroténoïdes [3, 6-8] (figure 1). Toutefois ces composés sont souvent accompagnés de dérivés, notamment de dérivés des chlorophylles, telles les phéophytines [7], dont la quantité augmente au cours des traitements thermiques [3, 5, 9-10].

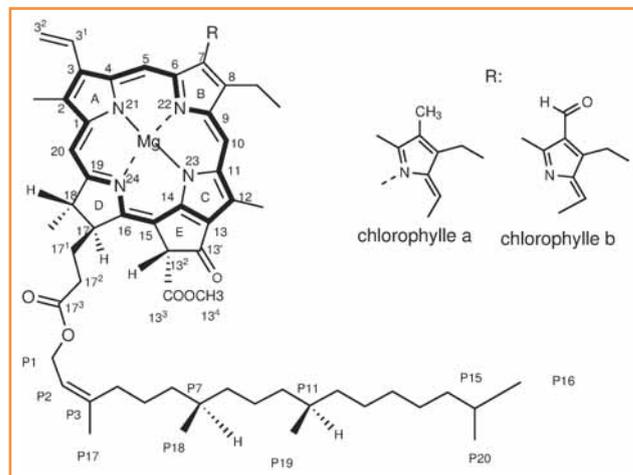


Figure 1 - Structure des chlorophylles des haricots.

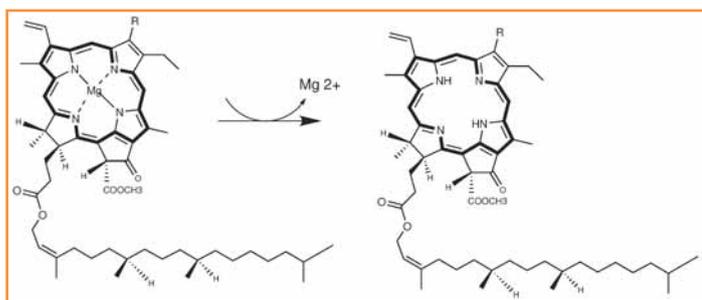


Figure 2 - La réaction de phéophytinisation.

La contribution de ces dernières à la couleur est importante, même quand elles sont en petite quantité, car le coefficient d'extinction molaire des phéophytines (dans la plupart des solvants) est supérieur à celui des chlorophylles dont elles sont dérivées [3, 5, 11-13].

Lors de la phéophytinisation, c'est-à-dire de la transformation des chlorophylles en phéophytines [3, 5], les ions magnésium du centre du groupe tétrapyrrolique des chlorophylles sont remplacés par deux protons (figure 2). Où vont les ions magnésium ?

En étudiant la « précision culinaire » relative à l'effet protecteur de l'hydrogencarbonate de sodium sur la couleur des végétaux verts, nous avons cherché les ions magnésium dans l'eau de cuisson, en effectuant les dosages par deux méthodes : absorption atomique et dosage à l'aide d'acide tétraacétique éthylène diamine (EDTA) [14]. Les expériences ont été effectuées pour les gousses immatures de *Phaseolus vulgaris* L. (haricots verts), en raison de l'importance de la couleur dans la « qualité » de tels légumes [3].

On verra ici que la méthode de dosage par l'EDTA donne des résultats fiables, de sorte qu'ils peuvent faire l'objet de travaux pratiques.

Matériels et méthodes

Pour nos expériences préliminaires, nous avons utilisé : le sel disodique de l'EDTA (AnalaR Normapur VWR) ; un tampon au pH = 10 préparé à partir de chlorure d'ammonium (RP Normapur Prolabo), d'hydroxyde d'ammonium (RP Normapur Prolabo, densité $d = 0,90$) et d'eau distillée milli-Q ; du noir ériochrome T (EBT) et de l'hydrogencarbonate de sodium (Sigma Aldrich) ; une solution d'acide nitrique (solution à 65 %, PlasmaPure, SCP Science). Nous avons également utilisé de l'eau de Volvic, choisie pour sa faible minéralisation

et notamment sa faible teneur en ions calcium (important pour la cuisson des légumes). Son contenu affiché en ions (Ca^{2+} : 11,5 mg/L ; Mg^{2+} : 8 mg/L ; pH = 7) a été dosé par l'emploi de la méthode à l'EDTA (méthode donnée ci-après) ; la somme des concentrations en ions calcium et magnésium a été trouvée égale à $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L (mesure répétée).

Enfin, des haricots verts peuvent être obtenus toute l'année (pour nos expériences, effectuées en hiver, les haricots avaient été cultivés au Kenya).

Plusieurs expériences ont été effectuées, avec différentes méthodes analytiques (voir tableau I).

Les premières expériences consistaient à faire un « blanc », en dosant les ions magnésium par l'EDTA dans les deux eaux utilisées. Puis on a voulu connaître un ordre de grandeur de la concentration en ions magnésium dans deux situations expérimentales : traitements « courts » (30 min, expérience T1) et traitements « longs » (180 min, expérience T2). Pour ces explorations, la méthode d'absorption atomique a été privilégiée.

Sur la base des résultats obtenus, on a alors procédé à des dosages à l'EDTA (confirmés par absorption atomique) pour deux durées de traitement thermique. Enfin, une dernière expérience a testé l'intérêt de l'ajout d'hydrogencarbonate de sodium à l'eau utilisée pour le traitement thermique.

Pour les expériences avec un traitement thermique, la température d'ébullition a été atteinte en moins de 1,5 min après le début du chauffage. Après le traitement thermique, 2 mL de solution aqueuse ont été prélevés, filtrés (filtre seringue 33 mm, PVDF 0,45 μm , Millex HV, Millipore), avant une acidification à l'acide nitrique à 2 % et une dilution par la même solution d'acide nitrique, avant l'analyse par absorption atomique. De l'eau du robinet a été utilisée comme contrôle. Les facteurs de dilution ont été respectivement 10, 100 et 200 pour l'eau du robinet, les solutions T1 et T2.

Le traitement thermique dans l'eau de Volvic (T3) a été comparé au traitement thermique où de l'hydrogencarbonate de sodium a été ajouté à l'eau de Volvic (T5) et à de l'eau milli-Q.

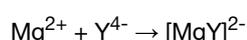
Les analyses par absorption atomique ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre Hitachi Z5000 (Polarized Zeeman Atomic Absorption Spectrophotometer). Les ions magnésium ont été détectés à une longueur d'onde caractéristique de 285,2 nm par la méthode d'absorption atomique de flamme (FAAS). Pour chaque solution, trois mesures ont été faites, à l'aide du micro-échantillonneur, avec l'injection de 100 μL (sd 1 μL). Une courbe de calibration a été établie,

Tableau I.

N° de l'expérience	Masse de haricots (g)	Solution	Température (°C)	Temps de traitement thermique (min)	Méthode d'analyse
T0	0	Eau milli-Q	ambiante	0	EDTA
T'0	0	Eau de Volvic	ambiante	0	EDTA
T1	200	Eau milli-Q 500 g	100	30	Absorption atomique
T2	200	Eau milli-Q 500 g	100	180	Absorption atomique
T3	55	Eau milli-Q 175 g	100, reflux	30	Absorption atomique, EDTA
T4	55	Eau milli-Q 175 g	100, reflux	60	Absorption atomique, EDTA
T5	55	Eau de Volvic 175 g	100, reflux	30	EDTA
T6	55	Eau de Volvic 175 g + NaHCO_3 , 0,2 g	100, reflux	20	EDTA

à l'aide de solutions standard Merck : ces solutions ont été préparées à partir d'une solution étalon à 1 000 mg/L, par une série de dilutions en cascade. Les solutions finalement utilisées ont été à des concentrations de 0, 0,2 et 0,4 mg/L, conformément aux recommandations du *Guide d'utilisation Hitachi*. Les solutions inconnues dosées ont été diluées afin d'être dans la gamme d'étalonnage, après des tests préliminaires.

D'autre part, le dosage des ions magnésium dans l'eau, qui fait l'objet de séances pédagogiques expérimentales que nous voulions mettre au point, a été effectué par la méthode titrimétrique par l'EDTA [12]. Dans une burette de 25 mL, on a préparé une solution à $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L d'EDTA dans de l'eau milli-Q. Dans un bécher agité par un agitateur magnétique, un volume connu des solutions à doser était placé (T3 : 5 mL ; T4 : 3,70 mL) et additionné de 3 mL de tampon et d'EBT. De l'eau milli-Q était utilisée comme témoin (avec tampon et EBT). Le point d'équivalence était déterminé par le changement de couleur de l'EBT, conformément à l'équation simplifiée :



Deux mesures ont été faites pour chaque solution.

Résultats

Les résultats sont indiqués dans le *tableau II* où l'on voit que la concentration en ions magnésium dans l'eau milli-Q n'est pas accessible à des dosages par l'EDTA (T0), tandis que les ions de l'eau de Volvic peuvent être détectés (T'0). D'autre part, des dosages effectués par les deux méthodes (T3, T4) montrent un accord (à environ 15 % près).

Quand on chauffe 200 g de haricots verts dans 500 g d'eau (T1, T2), pendant 30 ou 180 min, on voit que la concentration en ions magnésium double environ.

Enfin, on observe que la concentration en ions magnésium est significativement réduite quand on ajoute de l'hydrogénocarbonate de sodium (T5, T6), correspondant aux observations préliminaires, ce qui montre une réduction de la phéophytinisation des chlorophylles en milieu alcalin.

Solution	Absorption atomique (mol/L)	Dosage EDTA (mol/L)
T0	-	trop faible pour être utilisé par ce test
T'0	-	$1,0 \times 10^{-3}$
T1	$34,77 \times 10^{-3}$	-
T2	$57,73 \times 10^{-3}$	-
T3	$1,45 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-3}$
T4	$2,40 \times 10^{-3}$	$2,1 \times 10^{-3}$
T5	-	$1,3 \times 10^{-3}$
T6	-	$0,57 \times 10^{-3}$

Discussion

Les évolutions de la couleur des haricots verts ont été largement explorées dans le cadre des traitements thermiques associés à la préparation des aliments [7]. Lors de ces études, diverses « précisions culinaires » ont été testées [15], tels l'effet du chlorure de sodium, l'influence de la température et de la durée de traitement thermique, l'effet éventuel

du « blanchissement », l'effet éventuel d'un trempage dans l'eau glacée en fin de traitement thermique, l'effet du pH de l'eau où les tissus végétaux sont traités, l'effet de cuisson par micro-ondes ou par de très hautes pressions (« pascalisation »).

Ces explorations sont pédagogiquement intéressantes, pour de nombreuses raisons. Notamment, elles conduisent à s'interroger sur l'usage des adjectifs (« vert ») et la nécessité, pour des explorations rigoureuses, de remplacer ces mots par la réponse à la question « combien ? », qui permet ensuite l'exploration des mécanismes des phénomènes. On a notamment montré comment des dispositifs simples, tels des couches minces et un scanner de table, permettent d'accéder à des déterminations des quantités des divers pigments [16]. Évidemment, des techniques plus complexes valident utilement les analyses [17], mais il a été montré que les dosages simples donnaient des résultats accessibles en classe.

Les « couleurs » des tissus végétaux, classiquement attribuées à « la » chlorophylle par M. Caventou, sont en réalité dues aux chlorophylles et aux caroténoïdes, mais aussi à des composés phénoliques, par exemple. Pour les chlorophylles, plusieurs sortes se distinguent ; notamment la chlorophylle a qui est commune à tous les organismes photosynthétiques, mais des systèmes végétaux comme les haricots verts contiennent également des chlorophylles a', b, b' et leurs dérivés. Parmi ces derniers, ce sont les phéophytines qui correspondent à la perte d'un ion magnésium et à son remplacement par deux protons. Le changement conduit à une déformation du cycle tétrapyrrolique et, de ce fait, à une délocalisation différente des électrons, d'où un changement de couleur. Cela étant, bien d'autres dérivés existent dans les tissus végétaux ou sont formés lors de traitements thermiques : par désestérification, énoilisation, épimérisation, décarbométhoxylation, allomérisation... Chaque dérivé a un spectre d'absorption particulier, de sorte que la couleur totale dépend des proportions de chaque forme... et aussi de la présence des composés de types caroténoïdes, dont les principaux sont divers carotènes ou dérivés : lutéine, violaxanthine, néoxanthine.

Combien le tissu végétal contient-il de ces composés ? Nos explorations, avec une optimisation des conditions d'extraction (les composés qui contribuent à la couleur sont souvent dégradés en même temps qu'ils sont extraits dans les solvants d'extraction), conduisent à environ 12 mg de chlorophylle a pour 100 g de haricots frais, 4 mg de chlorophylle b et 0,5 mg de caroténoïdes. Dans l'hypothèse d'une libération complète du magnésium dans l'eau de traitement thermique, cela correspondrait à environ 0,43 mg par 100 g de tissu frais, à comparer au traitement thermique le plus énergique que nous ayons fait, et pour lequel nous dosons 34,43 mg de magnésium.

Références

- [1] Groupe de gastronomie moléculaire, Ateliers Science & Cuisine, www.agroparistech.fr/1-Les-Ateliers-Science-Cuisine.html (consulté le 05/10/2016).
- [2] Groupe de gastronomie moléculaire, Ateliers expérimentaux du goût.
- [3] Belitz H.-D., Grosch W., Schieberle P., *Food Chemistry*, 3rd ed., Springer-Verlag, 2004, p. 1070.
- [4] This H., Solutions are solutions, and gels are almost solutions, *Pure Appl. Chem.*, 2013, 85, p. 257.
- [5] Wrolstad R.E., *Handbook of Food Analytical Chemistry*, 1st ed., John Wiley & Sons, 2005, vol. 2, p. 155.
- [6] Khachick F., Mudlagiri B., Beecher G.R., Holden J., Lubsey W.R., Tenorio M.D., Barbera M.R., Effect of food preparation on qualitative and quantitative distribution of major carotenoid constituents of tomatoes and several green vegetables, *J. Agric. Food Chem.*, 1992, 40, p. 390.

- [7] Valverde J., This H., Vignolle M., Quantitative determination of photosynthetic pigments in green beans using thin-layer chromatography and a flatbed scanner as densitometer, *J. Chem. Educ.*, **2007**, *84*, p. 1505.
- [8] Putzbach K., Krucker M., Albert K., Grusak M.A., Tang G., Dolnikowski G.G., Structure determination of partially deuterated carotenoids from intrinsically labelled vegetables by HPLC-MS and ^1H NMR, *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, *53*, p. 671.
- [9] Eijkelhoff C., Dekker J.P., A routine method to determine the chlorophyll a, pheophytin a and β -carotene contents of isolated photosystem II reaction center complexes, *Photosynth. Res.*, **1997**, *52*, p. 69.
- [10] Turkmen N., Poyrazoglu E.S., Sari F., Velioglu Y.S., Effects of cooking methods on chlorophylls, pheophytins and colour of selected green vegetables, *Int. J. Food Sci. Tech.*, **2006**, *41*, p. 281.
- [11] Lichtenthaler H.K., Chlorophyll and carotenoids: pigments of photosynthetic biomembranes, *Methods Enzymol.*, **1987**, *148*, p. 350.
- [12] Wellburn A.R., The spectral determination of chlorophylls a and b, as well as total carotenoids, using various solvents with spectrophotometers of different resolution, *J. Plant Physiol.*, **1994**, *144*, p. 307.
- [13] Kupper H., Seibert S., Parameswaran A., Fast, sensitive, and inexpensive alternative to analytical pigment HPLC: quantification of chlorophylls and carotenoids in crude extracts by fitting with Gauss peak spectra, *Anal. Chem.*, **2007**, *79*, p. 7611.
- [14] AOAC, *Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists*, 16th ed., Arlington (VA), AOAC International, **1995**.
- [15] This H., *Les Précisions culinaires*, Éditions Quae/Belin, **2013**.
- [16] Valverde J., Vignolle M., This H., Quantitative determination of photosynthetic pigments in green beans using thin-layer chromatography and flatbed scanner as densitometer, *J. Chem. Educ.*, **2007**, *84*, p. 1505.
- [17] Valverde J., This H., ^1H NMR quantitative determination of photosynthetic pigments from green beans (*Phaseolus vulgaris* L.), *J. Agric. Food Chem.*, **2008**, *56*(2), p. 314.



S. Besançon



M.-C. Feore



L. Fort



H. This

Stéphane Besançon est technicien Formation Recherche à l'UFR de chimie analytique/UMR 1145, AgroParisTech.

Marie-Claude Feore est professeure certifiée de sciences physiques et chimiques, ancienne élève de l'École de chimie de Paris, attachée au groupe INRA-AgroParisTech de gastronomie moléculaire, et co-animatrice des Ateliers Science & Cuisine.

Laure Fort est professeure honoraire de lycée, agrégée en sciences physiques, attachée au groupe INRA-AgroParisTech de gastronomie moléculaire, et co-animatrice des Ateliers Science & Cuisine.

Hervé This (*auteur correspondant*) est physico-chimiste INRA, professeur associé à AgroParisTech, dans le groupe de gastronomie moléculaire de l'UMR 1145, et directeur du Centre international de gastronomie moléculaire AgroParisTech-INRA*.

* UMR Ingénierie Procédés Aliments, AgroParisTech, INRA, Université Paris-Saclay, F-91300 Massy.
INRA, UMR 1145, Groupe de gastronomie moléculaire, AgroParisTech, UFR de chimie analytique, 16 rue Claude Bernard, F-75005 Paris.
Courriel : herve.this@inra.fr



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

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

Publication numérique mensuelle
avec impression papier trimestrielle



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

- ◆ Pour tous : 1907 → 2008
- ◆ Pour les abonnés : 2009 → 2016



Un congrès organisé chaque année
par une académie différente



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

Espace Labo	Espace Collège	Espace Lycée	Documents thématiques
Textes statutaires et documents Gestion du laboratoire...	Programmes Liens intéressants	Enquêtes Programmes...	Autour de la classification périodique Métrologie...

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

Jean-Pierre Sauvage, pionnier des machines moléculaires, prix Nobel de chimie 2016 !

Le 5 octobre dernier, Jean-Pierre Sauvage a reçu le prix Nobel de chimie (voir brève ci-après). Ses travaux ont fait entrer les nanosciences dans une nouvelle dimension en concevant des nanomachines capables de reproduire les mouvements du vivant.

Né à Paris le 21 octobre 1944, il a effectué sa thèse à l'Université de Strasbourg sous la direction de Jean-Marie Lehn. Après un post-doctorat à Oxford, il revient en France et intègre le CNRS en 1971 où il effectuera toute sa carrière jusqu'en 2014. Membre de l'Académie des sciences depuis 1997, Jean-Pierre Sauvage est professeur émérite à l'Université de Strasbourg où il poursuit ses travaux au sein de l'Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (ISIS-CNRS/Université de Strasbourg).

Auteur ou co-auteur d'environ 500 articles scientifiques, il a reçu de nombreuses distinctions dont la Médaille d'argent du CNRS en 1988, le prix Pierre Süe de la Société Chimique de France en 2004 et le Grand Prix de la Fondation de la Maison de la Chimie en 2014. Par ailleurs, il est membre de la Société Chimique de France et a écrit à plusieurs reprises pour *L'Actualité Chimique*, notamment deux articles parus en avril dernier et retraçant ses découvertes : « Topologie chimique et machinerie moléculaire : avant-propos » et « Systèmes moléculaires contractiles et extensibles : vers des muscles moléculaires » (co-écrit avec V. Duplan et F. Niess)⁽¹⁾.

Pour en savoir plus, vous pouvez visionner la vidéo du CNRS de 2008 où il explique ses travaux sur les machines moléculaires⁽²⁾, ou encore la visioconférence⁽³⁾ qui s'est tenue avec lui le 5 octobre même au siège du CNRS.



(1) Articles téléchargeables librement sur le site www.lactualitechimie.org

(2) www.dailymotion.com/video/x4w4o94_machines-moleculaires-news

(3) <https://www.facebook.com/cnrs.fr/videos/1299407450082867>

Prix et distinctions

Prix Nobel 2016

La première semaine du mois d'octobre s'est ouverte à Stockholm avec l'annonce du prix Nobel de médecine/physiologie, suivi mardi par la physique et mercredi par la chimie, amenant la joie dans la communauté des chimistes français (voir encadré ci-dessus) !

En plus de chercheurs éminents, le millésime 2016 couronne aussi le cœur des disciplines concernées :

- Le **prix Nobel de physiologie ou médecine** récompense **Yoshinori Ohsumi** (Université de Tokyo) pour sa découverte des mécanismes de l'autophagie, processus éliminant les protéines à longue durée de vie, des complexes macromoléculaires étendus et les organites devenus obsolètes ou endommagés, qui a totalement transformé la compréhension de cette fonction cellulaire vitale et ouvre de nouvelles voies.

- Le **prix Nobel de physique**, décerné à trois britanniques ayant migré aux États-Unis : **David J. Thouless** (Université du Washington, Seattle),

F. Duncan M. Haldane (Université de Princeton) et **J. Michael Kosterlitz** (Brown University, Providence, RI) qui ont employé les outils de la topologie pour étudier les phases inhabituelles ou des états de la matière, tels que les supraconducteurs, les superfluides ou de films minces magnétiques, études ouvrant la perspective de découvrir de nouvelles phases exotiques de la matière et conduire à leur application en science des matériaux et électronique (voir brève suivante).

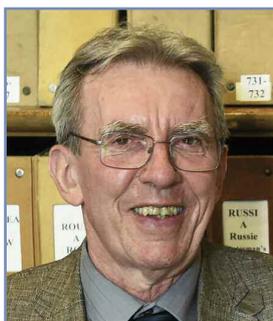
- Le **prix Nobel de chimie**, partagé par le Français **Jean-Pierre Sauvage** (Université de Strasbourg) (voir encadré), le Britannique **Sir J. Fraser Stoddart** (Northwestern University, Evanston, IL, États-Unis) et le Néerlandais **Bernard (Ben) L. Feringa** (Université de Groningue, Pays-Bas) pour leurs travaux sur la conception et la synthèse de machines moléculaires. Ils ont concrétisé le rêve de créer des objets nanométriques où les molécules sont enchevêtrées et interagissent directement les unes avec les autres par des liaisons mécaniques, apportant ainsi au chimiste une nouvelle dimension dans « l'art de créer l'objet de ses études ».

En 1983, Jean-Pierre Sauvage a réussi à lier deux molécules en forme d'anneau pour former une chaîne, appelée caténane. Normalement, les molécules sont jointes par des liaisons covalentes fortes dans lesquelles les atomes partagent des électrons, mais dans la chaîne, ils étaient plutôt reliés entre eux par une liaison mécanique plus libre. Pour qu'une machine puisse exécuter une tâche, elle doit être constituée de parties qui peuvent se déplacer les unes par rapport aux autres. Les deux anneaux emboîtés correspondent à cette exigence.

En 1991, Fraser Stoddart a développé un rotaxane. Il a enfilé un anneau moléculaire sur un axe moléculaire fin et a démontré que l'anneau était en mesure de se déplacer le long de l'axe. Parmi ses développements basés sur rotaxanes, il y a l'ascenseur moléculaire, un muscle moléculaire et une puce d'ordinateur basée sur une molécule. Bernard Feringa est le premier à avoir développé un moteur moléculaire. En 1999, il a obtenu une pale de rotor moléculaire tournant continuellement dans le même sens. En utilisant des moteurs moléculaires, il a fait tourner un cylindre de verre 10 000 fois plus grand que le moteur et également conçu une nanovoiture – art que l'on retrouve dans la future *NanoCar Race* qui a fait l'objet du dossier de notre numéro d'octobre.

À propos du prix Nobel de physique 2016

Le prix Nobel de physique 2016 a été attribué à David J. Thouless (pour une moitié), F. Duncan M. Haldane et J. Michael Kosterlitz (pour l'autre moitié)



Les prix Nobel de chimie 2016, de gauche à droite : Jean-Pierre Sauvage (© Brigitte Eymann/Académie des sciences), Sir J. Fraser Stoddart (© 2016 Evanston Photographic Studios/Genie Lemieux), Ben Feringa (© University of Groningen/Stijntje de Olde).

« pour leurs découvertes théoriques sur les transitions de phases topologiques et de phases topologiques de la matière » [1].

Il s'agit de trois physiciens théoriciens, professeurs d'universités américaines, spécialistes des mondes uni- et bi-dimensionnel (1D et 2D). Deux d'entre eux, D.J. Thouless et J.M. Kosterlitz, sont connus depuis 1972 pour leurs travaux sur une phase magnétique très particulière, dite de Kosterlitz-Thouless, de dimension 2 (plans, 2D), où l'anisotropie d'interaction entre les spins est planaire (XY) : les spins s'orientent de manière préférentielle dans un plan. On peut dire que cette phase (dite 2D XY) présente un ordre dominé par des paires de vortex et d'anti-vortex, la transition de Kosterlitz-Thouless correspondant à leur dissociation en vortex libres [2].

Le troisième récipiendaire, F.D.M. Haldane, a émis en 1982 une conjecture selon laquelle des composés unidimensionnels antiferromagnétiques (ou chaînes de spins) se comportent différemment si les spins sont demi-entiers [fermions, par exemple Cu(II)] ou entiers [bosons, par exemple Ni(II) octaédrique]. Pour les spins entiers, une bande d'énergie interdite se forme au bas de la bande d'énergie, c'est le « gap de Haldane » [3]. Les lecteurs de *L'Actualité Chimique* ont déjà pu se familiariser avec cette conjecture et sa vérification expérimentale par des Français [4] dans un article publié en 2005 à l'occasion de l'Année mondiale de la physique [5].

Les trois lauréats ont depuis étendu leurs recherches à l'étude de transitions de phases et de phases de la matière où la topologie joue un rôle central, ce qui a profondément changé la conception moderne des phases de la matière. Cela permet d'envisager et de mieux comprendre des propriétés autres que magnétiques (supraconducteurs, isolants topologiques...) et d'autres phénomènes (effet Hall quantique...).

F.D.M. Haldane a écrit prudemment dans un de ses articles que « *le modèle particulier présenté ici n'est sûrement pas réalisable directement physiquement* » [6].

Les découvertes théoriques des trois lauréats ont d'abord été controversées par un « establishment » attaché aux paradigmes dominants. Elles ont peu à peu été confirmées par des expériences associant chimistes et physiciens, réalisant souvent des tours de force de plus en plus difficiles. Elles sont ainsi aujourd'hui reconnues – avec retard mais avec éclat – comme de réelles avancées de la connaissance, confirmant s'il le fallait

la robustesse sur le long terme de la méthode scientifique.

Michel Verdaguer, professeur émérite (UPMC, Paris), **Jean-Pierre Renard**, directeur de recherche émérite (IEF, Orsay), **Véronique Gadet**, professeur CPGE (lycée Louis le Grand, Paris) et **Louis-Pierre Regnault**, directeur de recherche (CEA et ILL, Grenoble)

- [1] https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2016
 [2] Kosterlitz J.M., Thouless D.J., Long range order and metastability in two dimensional solids and superfluids, *J. Phys. C: Solid State Phys.*, **1972**, 5, p. L124.
 [3] Haldane F.D.M., Continuum dynamics of the 1-D Heisenberg antiferromagnet: identification with the O(3) nonlinear sigma model, *Phys. Lett. A*, **1983**, 93, p. 464.
 [4] Renard J.-P., Verdaguer M., Regnault L.-P., Erkelens W.A.C., Rossat-Mignod J., Stirling W.G., Presumption for a quantum energy gap in the quasi one-dimensional $S = 1$ Heisenberg antiferromagnet $Ni(C_2H_8N_2)NO_2(ClO_4)$, *Europhys. Lett.*, **1987**, 3, p. 945.
 [5] Gadet V., Regnault L.-P., Renard J.-P., Verdaguer M., Du « gap de Haldane » aux aimants moléculaires, *L'Act. Chim.*, **2005**, 407, p. 10.
 [6] Haldane F.D.M., Model for a quantum Hall effect without Landau levels: condensed-matter realization of the "parity anomaly", *Phys. Rev. Lett.*, **1988**, 61, p. 2015.

Claude Grison, lauréate du prix François Sommer Homme Nature 2016



© Thibaut Vergoz/CNRS Photothèque.

Le prix François Sommer Homme Nature* 2016 a été remis le 21 septembre dernier à Claude Grison pour ses travaux d'avant-garde dans le domaine de la chimie verte. Professeure de chimie bio-organique à l'Université de Montpellier, elle dirige le Laboratoire de chimie bio-inspirée et d'innovations écologiques (ChimEco, CNRS/Univ. Montpellier).

Depuis 2008, elle a choisi de développer un nouveau domaine de recherche à l'interface de l'écologie scientifique et de la chimie durable : l'**écocatalyse**. À partir des stratégies d'adaptation de plantes rares, qui dépolluent les sols ou les effluents industriels chargés en métaux de transition (zinc, nickel, manganèse, cuivre, palladium, platine...) par phyto-extraction et rhizofiltration, elle crée de nouveaux catalyseurs naturels performants pour l'industrie et la chimie verte

en transformant les éléments métalliques stockés dans ces plantes. L'écocatalyse rend ainsi la dépollution des sols économiquement viable.

Claude Grison a publié 38 brevets CNRS, et ses travaux sont actuellement en cours d'application dans plusieurs secteurs industriels, dont la pharmacie et la cosmétique. Elle a reçu de nombreuses distinctions, dont la Médaille CNRS de l'innovation 2014. Elle succède à un autre chimiste : Clément Sanchez, premier lauréat du prix en 2014 pour l'élaboration bio-inspirée de matériaux hybrides à structures hiérarchiques.

* La Fondation François Sommer a initié ce prix, doté de 50 000 € et décerné tous les ans, en 2012 afin de récompenser des travaux de recherche pluridisciplinaires présentant des perspectives innovantes et prometteuses en matière de relations entre l'homme et la nature.
 • En savoir plus et voir la vidéo de l'intervention de Claude Grison lors de la remise du prix : <https://fondationfrancoissommer.org/2016/09/21/prix-francois-sommer-homme-nature-2016>
 Film « Nature = Futur - Des plantes pour la chimie verte » (sept. 2016) sur ses travaux : <https://www.youtube.com/watch?v=qRsbCDtiNeU&feature=youtu.be&list=PL6X0Z1I43Efk44ceBLHWKredKNA5pVQ>

Lauréats des Grands Prix de l'Académie des sciences 2016

La liste des Grands Prix attribués en 2016 a été publiée le 5 octobre dernier. Parmi eux :

- Prix Irène Joliot-Curie pour la catégorie Jeune femme scientifique (15 000 €) : **Nathalie Carrasco**, professeure des universités, directrice de l'équipe de recherche Chimie des atmosphères ionisées au sein du Laboratoire Atmosphères Milieux et Observations Spatiales de l'Université de Versailles Saint-Quentin. Elle est récompensée pour ses recherches sur la réactivité atmosphérique propice à l'émergence de la vie, qui constituent un enjeu de taille pour la recherche sur les origines de la vie.

- Prix Irène Joliot-Curie pour la catégorie Femme recherche et entreprise (15 000 €) : **Sylvaine Neveu**, docteur en génie des procédés, directrice scientifique du groupe Solvay. Depuis son entrée dans le groupe en 1994, elle veille à ce que la parité femmes-hommes soit respectée dans les embauches, sans aucun compromis sur l'excellence scientifique et technique. Elle promeut continuellement le développement des personnes dont elle a la responsabilité en accord avec la charte éthique du groupe.

- Fondation scientifique franco-taiwanaise (38 200 €) : prix décerné conjointement à **Jean-Yves Saillard**, professeur

émérite à l'Institut des sciences chimiques de Rennes à l'Université de Rennes 1, et **Chen-Wei Liu**, professeur de chimie inorganique à l'Université nationale Dong Hwa (Taïwan), pour leurs travaux dans le domaine de la chimie quantique appliquée à la science moléculaire.

- Prix Michel Gouilloud Schlumberger (20 000 €) : **Sylvain Bernard**, géochimiste, chargé de recherche au CNRS à l'Institut de minéralogie, de physique des matériaux et de cosmochimie au Muséum national d'Histoire naturelle à Paris.

- Prix Léon Velluz (15 000 €) : **Sylviane Muller**, directrice de recherche au CNRS à l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg (voir son article p. 15).

- Prix Constellium (15 000 €) : **Yannick Champion**, directeur de recherche au CNRS, directeur du laboratoire Science et Ingénierie des Matériaux et Procédés (SIMaP) à Grenoble.

- Prix Lamb (10 000 €) : **Laurent Calvez**, maître de conférences à l'Université de Rennes, équipe Verres et Céramiques à l'Institut des sciences chimiques.

- Prix fondé par l'État (7 600 €) : **Christian Serre**, directeur de recherche au CNRS à l'Institut Lavoisier à Versailles.

• En savoir plus : www.academie-sciences.fr/fr/Laureats/les-laureats-des-grands-prix-attribues-en-2016.html

Recherche et développement

Un nouveau laboratoire franco-japonais sur le comportement des matériaux en conditions extrêmes

Pour renforcer leur collaboration en science et ingénierie des matériaux, le CNRS, l'Université de Lyon et l'Université du Tohoku ont inauguré le 4 octobre dernier une unité mixte internationale (UMI) basée à Sendai au Japon. Nommée Engineering Science

Lyon – Tohoku for Materials and Systems under Extreme Conditions (ELyTMax), ce nouveau laboratoire étudie le comportement des matériaux soumis à des sollicitations extrêmes et complexes (pression, température, irradiation ou encore environnement hautement corrosif). L'un de ses objectifs principaux est de comprendre leurs mécanismes de dégradation au fil du temps pour mieux évaluer leur durée de vie.

Trois axes de recherche y sont plus particulièrement développés :

- L'analyse de l'évolution des matériaux utilisés dans l'industrie, pour la production d'énergie ou le transport par exemple : les recherches menées mettent en œuvre, en parallèle, des expériences et des modélisations, dans un contexte de vitesse de déformation extrêmement élevée, afin de développer des stratégies de conditionnement, de protection et de cicatrization des surfaces utilisées dans l'industrie.

- L'étude des microsystèmes utilisés pour la conversion d'énergie et leur résistance à la pression et aux champs électriques : les chercheurs étudient, par des approches multi-échelles (moléculaire, macroscopique, etc.) et thermodynamiques, de nouveaux matériaux et systèmes de conversion d'énergie, en s'attachant à comprendre, par exemple, la manière dont la nano-architecture des matériaux est responsable des effets macroscopiques observés. L'étude et la modélisation des mécanismes physiques permettent de simuler leur fonctionnement et de les optimiser en amont de leur fabrication.

- L'étude du vieillissement des matériaux utilisés dans des applications biomédicales (prothèses ou substituts osseux), qui sont soumis à des contraintes mécaniques et dynamiques particulièrement élevées, couplées à un environnement physicochimique pouvant accélérer leur vieillissement.

Les projets développés s'appuient particulièrement sur les complémentarités, différentes selon les axes de recherche, entre les chercheurs français et

japonais, les chercheurs lyonnais possédant une grande expertise dans l'approche électrochimique de l'étude de la corrosion tandis que l'Université du Tohoku excelle dans l'analyse de la corrosion en conditions extrêmes. Cette coopération permet d'envisager une approche complète de la science des matériaux en s'appuyant à la fois sur le développement de techniques expérimentales et sur la modélisation des mécanismes physiques et physico-chimiques mis en jeu.

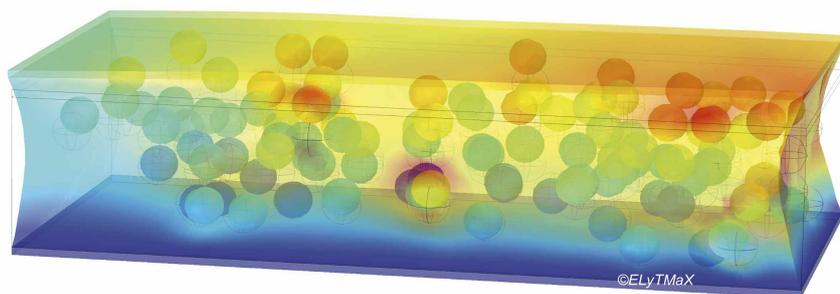
L'Université du Tohoku entretient depuis plus de trente ans des relations avec des équipes de recherche lyonnaises. C'est ainsi que depuis 2004, des bureaux de liaisons ont été créés dans les deux universités, accompagnés de nombreux accords académiques, pour faciliter l'échange d'étudiants et de jeunes chercheurs entre les deux pays. Après la création d'un laboratoire international associé (LIA) en 2008, les liens entre l'Université de Lyon, l'Université du Tohoku et le CNRS se renforcent à nouveau en 2016 avec la création de cette UMI qui est dirigée par Kazuhiro Ogawa (Université du Tohoku) et Jean-Yves Cavaille (INSA Lyon). Ce laboratoire est la première UMI à avoir été créée avec une COMUE⁽¹⁾ et la première ayant pour thématique les matériaux de structure. ELyTMax est également la première UMI japonaise située hors du Kanto, la région de Tokyo, et la principale structure internationale de l'Université du Tohoku, qui voit la coopération avec les chercheurs français comme un accès privilégié pour renforcer ses collaborations avec l'Europe.

• Source : CNRS, 04/10/2016.

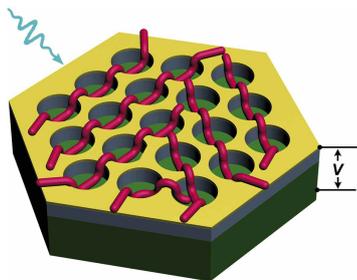
(1) Il s'agit de l'Université de Lyon qui regroupe notamment l'Université Claude Bernard Lyon 1, l'Université Lumière Lyon 2, l'Université Jean Moulin Lyon 3, l'Université Jean Monnet Saint-Étienne, l'École normale supérieure de Lyon, l'École centrale de Lyon, l'INSA Lyon, Sciences Po Lyon, VetAgro Sup, l'ENTPE, l'ENISE et le CNRS.

Des nanofils supramoléculaires intégrés pour une photodétection rapide

Les nanofils supramoléculaires constitués de briques organiques semi-conductrices auto-assemblées sont des composants appropriés pour le développement de dispositifs optoélectroniques qui convertissent l'énergie lumineuse en courant en raison de leurs propriétés optiques (absorption et sensibilité à la lumière), électroniques (transport de porteurs de charge) et morphologiques (rapport surface sur



Déformation de matériaux hétérogènes sous champs électromagnétiques. © ELyTMax.



© Paolo Samori.

volume) supérieures. La fabrication de dispositifs à base de nanofils organiques reste toutefois difficile, principalement à cause d'un manque de contrôle du contact entre le nanofil et les électrodes.

Des chercheurs du Laboratoire de nanochimie et du Laboratoire des nanostructures de l'Institut de science et d'ingénierie supramoléculaires (CNRS/Université de Strasbourg), menés par Paolo Samori et Emanuele Orgiu, en collaboration avec l'Université de Nova Gorica (Slovénie), ont mis au point un nouveau processus de fabrication simple à mettre en œuvre [1].

Ils ont ainsi développé une nouvelle stratégie pour connecter simultanément

des centaines de nanofils supramoléculaires à des nanoélectrodes et assurer une collecte directe et efficace de l'énergie lumineuse. À cet effet, un réseau en nid d'abeilles de millions de nanoélectrodes en forme de puits a été fabriqué en combinant lithographie par nanosphères et gravure ionique réactive. Un semi-conducteur organique de type n (transporteur d'électrons) disponible dans le commerce a été choisi comme brique moléculaire pour former des nanofils supramoléculaires robustes.

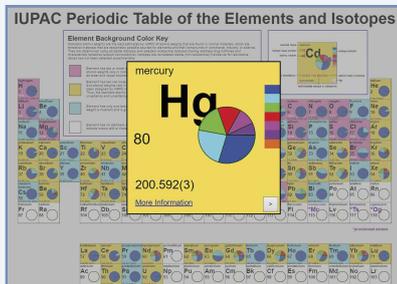
Après auto-assemblage des nanofils, dépôt sur la structure à nanomailles et traitement thermique sous atmosphère inerte, un effet photovoltaïque attribué à l'absorption de la lumière par les nanofils supramoléculaires a été observé. Les dispositifs photoniques présentent alors des caractéristiques exceptionnelles, comme un rapport signal sur bruit élevé (10^7), un temps de photoréponse ultrarapide (10 ns) et une efficacité supérieure à 55 %.

Ces résultats sont prometteurs pour la réalisation de dispositifs optoélectroniques de haute performance basés sur des nanostructures organiques, comme par exemple des diodes électroluminescentes.

• Source : CNRS, 30/09/2016.

[1] Zhang L. *et al.*, A nanomesh scaffold for supramolecular nanowire optoelectronic devices, *Nature Nanotechnology*, 2016, 11, p. 900.

Nouveau tableau périodique électronique interactif des éléments et des isotopes



L'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) et le King's Centre for Visualization in Science ont publié en août dernier, lors de la Conférence internationale sur l'enseignement de la chimie (Kuching, Malaisie) un nouveau tableau périodique électronique interactif des éléments et des isotopes (qui donne les différents isotopes avec leurs abondances pour chaque élément).

Ce tableau s'accompagne de ressources éducatives qui expliquent ce que sont les isotopes, ce qu'ils nous apportent dans nos connaissances, comment on détermine le poids atomique...

• www.isotopesmatter.com
Version imprimable : http://ciaaw.org/pubs/Periodic_Table_Isotopes.pdf

Industrie

Total se sépare d'Atotech

Le groupe Total a annoncé en octobre la cession de sa filiale de chimie de spécialités Atotech au groupe américain Carlyle, un gestionnaire d'actifs mondial fortement implanté en Asie, Europe et États-Unis, pour 3,2 milliards de dollars. Dans le groupe Total depuis 1993, Atotech est le leader mondial de la chimie de métallisation avec deux grands pôles d'activités : l'électronique (circuits imprimés, semi-conducteurs) et les applications générales de traitement de surface (automobile, construction, ameublement). Présent dans plus de 40 pays, Atotech emploie plus de 4 000 salariés dans le monde, principalement en Chine et en Allemagne, et dispose de 18 sites de production et « TechCenters » (Europe, Asie, Amérique). En 2015, son chiffre d'affaires s'élevait à 1 milliard d'euros.

• Source : Total, 07/10/2016.

Enseignement et formation

Rejoignez le Village de la Chimie 2017 !



Depuis 2004, le **Village de la Chimie des Sciences de la Nature et de la Vie** apporte aux jeunes une information concrète et pratique sur les métiers de la chimie et les formations pour les exercer. Il constitue **un lieu d'échanges unique et exceptionnel entre les écoles, l'entreprise et nos grands scientifiques pour permettre aux jeunes de bâtir leur avenir professionnel.**

Ainsi, lors des treize éditions de cette manifestation, plus de 80 000 jeunes sont venus rencontrer des industriels, des représentants de tous les organismes de formation aux métiers de la chimie et écouter des conférences animées par des scientifiques et des professionnels renommés.

Sous l'impulsion de la section régionale Ile-de-France de l'Union des Industries Chimiques, start-up, PME et grandes entreprises de la profession participent à cette initiative, mais également un grand nombre d'entreprises d'autres secteurs d'activité qui emploient des chimistes.

Tous les scientifiques et professionnels qui voudraient rejoindre l'aventure et apporter leur contribution à ce prochain village sont invités à prendre contact dès que possible avec Philippe Souweine*, directeur du Village.

De solides partenariats ont été tissés avec la Société Chimique de France, Universcience, la Fondation de la Maison de la Chimie, le Collège de France et l'Académie des sciences. La prochaine édition aura lieu les **vendredi 24** (9 h-17 h) et **samedi 25** (10 h-17 h) **février 2017 au Parc Floral de Paris-Bois de Vincennes.**

• **Accès libre, inscriptions :**

www.villagedelachimie.org

Les établissements de formation d'Ile-de-France peuvent bénéficier de la prise en charge du transport.

* p.souweine@uic-idf.fr

Le campus de Jussieu rénové : la chimie en bonne place !

C'est l'aboutissement de vingt années de travaux que nous avons découvert le 29 septembre dernier, lors de l'inauguration du campus de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC). L'interminable chantier avait été engagé par le président Jacques Chirac pour désamianter



Vue du campus de Jussieu, bibliothèque, laboratoire de l'IPCM et plateforme RMN.
© Photos Minh-Thu Dinh-Audouin/SCF, DR.

et rénover la première université française en sciences, ingénierie et médecine, au cœur de la capitale. Un siècle plus tôt, « *Marie Curie pensait déjà installer la Faculté des Sciences à la Halle aux Vins* », rappelait Jean Chambaz, président de l'UPMC, dans son discours d'inauguration au président François Hollande. Près de cinquante ans après, l'architecte Édouard Albert commençait une œuvre ambitieuse, intégrant déjà l'art contemporain, une œuvre que les cabinets Architecture-Studio et Reichen et Robert & Associés ont complétée et valorisée en créant un campus végétalisé, lumineux et ouvert sur la ville. Il abrite désormais un auditorium, qui en fait un centre de conférences international. Pour Jean Chambaz, « *c'est un des lieux emblématiques de la science française* » !

Dans une dynamique générale d'unification des forces, la nouvelle Université Paris-Sorbonne est en marche pour combiner d'ici moins de deux ans sciences humaines, médecine, sciences et ingénierie, afin de renforcer sa visibilité et son attractivité et devenir un creuset de l'interdisciplinarité, explique le président de l'UPMC. En témoigne l'Institut des sciences du calcul et des données (ISCD), qui nous a ouvert ses portes pour nous expliquer comment la modélisation 3D peut faire se croiser des mathématiciens, physiciens, chimistes, biologistes, médecins, archéologues, chercheurs en sciences humaines, etc. C'est aussi la construction de Paris Parc, « *lieu dédié aux échanges entre Sorbonne Universités et les entreprises, un catalyseur d'échanges, de créativité et d'innovation, de formation à l'entrepreneuriat.* »

Le campus propose également un nouveau lieu de vie aux étudiants, qui peuvent désormais occuper des espaces végétalisés, une bibliothèque moderne, et profiter des installations sportives et culturelles. Un nouveau lieu de travail aussi pour les chercheurs, avec des locaux neufs, remis aux normes, et du matériel de pointe comme on en trouve dans les grands groupes industriels – en témoigne la nouvelle plateforme RMN ! Olivia Bistri-Aslanoff, chargée de recherche CNRS à l'Institut parisien de chimie moléculaire (IPCM), nous a fait visiter les laboratoires de l'équipe « *Glycochimie organique biologique et supramoléculaire* » (GOBS) dirigée par le Prof. Matthieu Sollogoub. Elle nous le confirme, les laboratoires de chimie de Jussieu n'ont plus rien à voir avec ceux que nous connaissions il y a vingt ans : plus une seule hotte en bois, plus de vapeurs de solvants et de produits chimiques dans les couloirs. À partir des tours, on peut admirer par une baie vitrée le magnifique campus. Le message a été lancé au président François Hollande : forte de ce beau campus, et avec le soutien de l'État, la nouvelle université saura relever les défis pour contribuer à la recherche au niveau mondial et assurer la réussite de nos étudiants, les ambitions de notre pays, a conclu Jean Chambaz.

Minh-Thu Dinh-Audouin et
Katherine Leiva

Et n'oubliez pas les
« **Actualités web** » du site,
régulièrement alimentées.

www.lactualitechimique.org

45
Sc
21

Culture
iencesChimie



1794

ENS



MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE, DE
L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE



Site de ressources en Chimie pour les enseignants

Thèmes en lien avec les
**PROGRAMMES
D'ENSEIGNEMENT**

Contenu validé par des
CHERCHEURS

● **Articles, Vidéos, Diaporamas**

● **AGENDA, ACTUALITÉS**
événements, conférences, parutions
scientifiques...

http://culturesciences.chimie.ens.fr



Livres



De la solution à l'oxyde
Chimie aqueuse des cations
métalliques
Synthèse de nanostructures (2^e éd.)
 J.-P. Jolivet
 444 p., 65 €
 EDP Sciences/CNRS Éditions
 Collection Savoirs actuels, 2015

La première édition de cet ouvrage, parue en 1994, avait déjà marqué la communauté des nombreux chimistes concernés par la synthèse d'oxydes divisés, autant dans les laboratoires académiques que dans les laboratoires industriels. Cette classe de matériaux trouve en effet une très vaste gamme d'applications, depuis la catalyse hétérogène (supports et phases actives) jusqu'aux pigments, en passant par les précurseurs de céramiques, les matériaux pour l'optique, le magnétisme, l'électronique... En outre, ils sont omniprésents dans notre environnement, et aussi bien les mécanismes de leur genèse que leurs propriétés de volume et de surface sont au cœur de bien des questions de chimie environnementale, de géochimie, voire de biologie et de cosmochimie.

Les progrès considérables réalisés en quelques décennies dans la synthèse de nanostructures d'oxydes de composition chimique, taille et morphologie contrôlées, autorisent de grands espoirs, autant pour l'accès à des propriétés d'usage exacerbées ou nouvelles, que pour offrir des systèmes modèles mieux définis à des stratégies expérimentales visant la compréhension de phénomènes. Notre ami Jean-Pierre Jolivet, professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), est l'un des acteurs reconnus de ces progrès, avec ses collègues et ses élèves du Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée (LCMC). Ensemble, ils ont concrétisé la célèbre « chimie douce », piste ouverte par Jacques Livage au milieu des années 1970. Ce livre a pour base le cours dispensé par Jean-Pierre pendant de longues années aux étudiants du master « Matériaux » de l'UPMC, mais tout en conservant sa vocation pédagogique, il est devenu une véritable somme à l'usage des professionnels.

Cette deuxième édition augmente la première de vingt ans de résultats nouveaux, fruits d'une intense activité sur un front de recherche à l'échelle mondiale, au sein duquel le LCMC a constamment gardé un rôle éminent, capitalisant de ce fait une information de première main. L'introduction (chapitre 1) met d'emblée l'accent sur les propriétés spécifiques des nanoparticules et les extraordinaires enjeux de leur élaboration rationnelle. Ceci contribue à motiver le lecteur pour suivre le parcours ardu mais très méthodique auquel l'invite son professeur : ce parcours convoque l'ensemble des connaissances de socle en chimie et physique exigées d'un étudiant à l'issue de la licence et invite de surcroît à les approfondir. Le chapitre 2 décrit l'eau, à la fois le plus simple et le plus complexe des solvants, et la spéciation des cations en solution aqueuse. Le chapitre 3 décrit les mécanismes de condensation conduisant aux polycations et polyanions par les voies d'oligomérisation et oxolation des cations hydroxylés. Le suivant est consacré aux aspects thermodynamiques, cinétiques et structuraux de la formation des oxydes en solution, détaillant les effets de valence et de position des cations dans le tableau périodique. Le chapitre 5 expose l'état des connaissances sur la chimie et la physico-chimie de surface des oxydes, en considérant plus particulièrement les interfaces oxyde-solutions et les caractéristiques qui stabilisent la dispersion des nanoparticules, la réactivité des surfaces, l'adsorption, et enfin le contrôle de la taille et de la morphologie des nanoparticules.

Les chapitres suivants (6 à 8) illustrent pour des systèmes spécifiques mais de grande importance industrielle ou par leur rôle dans la nature, le puissant éclairage des principes de base précédemment exposés : alumines (y compris ces « alumines de transition » qui constituent le principal support des catalyseurs en raffinage et pétrochimie) et aluminosilicates (y compris les argiles et les zéolithes) ; les oxydes de fer, dans toute leur versatilité ; les dioxydes de Ti, Mn et Zr, choisis pour la richesse de leurs chimies, liée à leur polymorphisme, et pour l'importance de leurs applications (catalyse et photocatalyse pour TiO_2 , matériaux d'électrodes pour MnO_2 , céramiques et conducteurs ioniques à haute température pour les zircons ZrO_2).

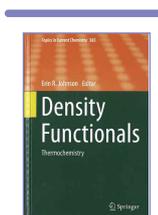
La conclusion est concise mais d'une grande densité conceptuelle : avec cette « antisèche » en tête, l'étudiant

pourra affronter tous les contrôles, et l'ingénieur tous les projets, à condition évidemment d'avoir bien étudié et bien digéré l'ensemble au préalable !

Près de 800 références sont indiquées en fin d'ouvrage, classées par premier auteur dans l'ordre alphabétique et appelées au fil du livre par ce nom d'auteur et l'année de publication. Le lecteur bénéficie également d'un index, toujours fort utile, tandis que les versions en couleur de nombreuses figures, parfois fort belles, sont reportées dans un cahier final d'une dizaine de pages.

Un très bel outil de travail, de connaissance, de réflexion : l'œuvre d'une vie. Merci Jean-Pierre.

Hervé Toulhoat



Density functionals
Thermochemistry
Topics in current chemistry 365

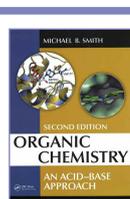
E.R. Johnson (ed.)
 189 p., 200,44 €
 eBook : 154,69 €
 Springer, 2015

Avec l'explosion de l'utilisation des modélisations employant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), cet ouvrage spécialisé permet d'apprécier la qualité des résultats de modélisation publiés ces dernières années dans de nombreux domaines, de la chimie à la physique, la biologie ou les matériaux. Divisé en sept chapitres, il est le fruit de la contribution de nombreux auteurs, dont certains sont renommés comme John P. Perdew, Axel D. Becke ou Stephan Grimme.

La DFT est une théorie exacte qui relie la densité électronique d'un système chimique à son énergie. Elle permet de prédire *ab initio* les propriétés thermodynamiques de molécules, ce qui est d'intérêt fondamental dans de nombreux domaines. Bien que son existence soit démontrée, la forme de la fonctionnelle reliant densité électronique et énergie n'est pas connue, et de nombreuses propositions d'approximation ont été faites. L'utilisation de ces fonctionnelles approximées conduit nécessairement à une erreur sur l'estimation des grandeurs thermodynamiques calculées.

Après une présentation de la théorie et du zoo des fonctionnelles proposées dans la littérature, le premier chapitre s'attache à évaluer l'erreur commise par des fonctionnelles récentes sur des données thermodynamiques de référence et des réactions chimiques « de la vraie vie », plus représentatives de l'usage de ces fonctionnelles. Ce chapitre démontre clairement les avancées récentes dans le développement de nouvelles fonctionnelles plus précises, conduisant à une erreur d'environ 2 kcal/mol pour des systèmes étendus (plus de cinquante atomes). Le second chapitre se focalise sur la chimie de surface, soulignant les limitations des approximations toujours couramment utilisées dans le domaine (« generalized gradient approximation »). Le troisième s'attaque à une problématique qui a suscité de nombreux développements ces dernières années : l'inclusion des interactions de van der Waals dans l'évaluation de l'énergie par les fonctionnelles. Dans chacun de ces chapitres, la validation de nouvelles fonctionnelles passe par une comparaison à des données de référence et une évaluation statistique de l'erreur commise. Le quatrième chapitre souligne la difficulté de cet exercice et combien le choix du jeu de données de références et des critères de qualité peut influencer les conclusions. Cette analyse peut s'étendre à tout domaine scientifique nécessitant la validation d'un modèle ou d'un jeu d'approximation et intéressera de nombreux lecteurs. Les deux derniers chapitres abordent des développements récents visant des systèmes fortement corrélés ou magnétiques et s'adressent aux spécialistes du domaine. Par son contenu de référence, ce livre trouvera naturellement sa place sur les étagères des laboratoires de recherche qui produisent ou utilisent des résultats DFT.

Carine Michel



**Organic chemistry (2nd ed.)
An acid-base approach**
M.B. Smith
1155 p., 86 £
CRC Press, 2016

La seconde édition de ce gros ouvrage présente des nouveautés intéressantes pour les lecteurs, étudiants en apprentissage de la chimie organique.



La Lettre de l'Académie des sciences n° 37-38

La séance solennelle commémorant **les 350 ans de l'Académie des sciences (1666-2016)** s'est tenue le 28 juin dernier sous la coupole de l'Institut de France. Huit académiciens, comme autant de sections de l'Académie, ont retracé l'histoire de leur discipline en mettant en lumière les étapes importantes qui ont été franchies et en rendant hommage aux principaux scientifiques, français ou étrangers, qui ont concouru à l'évolution, voire à la révolution, de leur discipline. Ce numéro spécial (printemps-été/automne-hiver 2016) présente les actes de cette grande journée dédiée à l'histoire des sciences, notamment l'allocution de Jacques Livage : « La chimie, science de la matière : comprendre et créer ! ».

Saviez-vous quels ont été les deux premiers chimistes à l'intégrer en 1666 ? **Claude Bourdelin** (1621-1699), académicien chimiste en 1666, pensionnaire chimiste, premier titulaire nommé par Louis XIV le 28 janvier 1699, et **Samuel Cottereau du Clos, dit Duclos** (vers 1598-1685), médecin du roi et chimiste, académicien chimiste en 1666. Ils travaillèrent aussitôt ensemble à l'examen des eaux minérales du royaume [1].

• À découvrir sur :

www.academie-sciences.fr/fr/La-Lettre-de-l-Academie-des-sciences/350-ans-de-science.html

[1] Dorveaux P., Apothicaires membres de l'Académie royale des Sciences. I. Claude Bourdelin, *Bulletin de la Société d'Histoire de la Pharmacie*, 1929, 64, p. 289, www.persee.fr/doc/pharm_0995-838x_1929_num_17_64_10611.

Celle-ci est abordée par types de mécanismes réactionnels en général. Des figures des chimistes cités sont présentes assez souvent dans le texte, et des exemples d'applications aux produits naturels illustrent abondamment chaque chapitre.

L'approche acido-basique est privilégiée et les notions de nucléophilie-électrophilie sont introduites progressivement. La rétrosynthèse est définie avec des exemples simples, et des exercices progressifs permettent des analyses plus vastes après le chapitre de la chimie organométallique qui est présenté de façon simple et précise. Les deux chapitres sur les oxydations et les réductions sont très pédagogiques. De plus, des exercices d'application sont proposés aux lecteurs, avec des solutions accessibles sur un site web dédié. Un glossaire précis des abréviations utilisées et un index détaillé complètent l'ouvrage. La qualité de la typographie et des figures est à mentionner.

Un regret cependant : il manque parfois l'aspect orbitalaire dans l'interprétation des mécanismes réactionnels qui n'est seulement présenté que lors des réactions de Diels-Alder et péricycliques.

En résumé, un ouvrage utile destiné aux étudiants qui cherchent à « apprivoiser » la chimie organique.

Jean-Pierre Foulon

À signaler



Chimie verte Concepts et applications

J. Augé, M.-C. Scherrmann
505 p., 69 €
EDP Sciences, Collection
Savoirs actuels, 2016

Comment les concepts de chimie verte peuvent conduire à élaborer une chimie innovante avec des objectifs économiques, environnementaux et éthiques, donnant au chimiste une place prépondérante dans la société : les réactions décrites dans cet ouvrage mettent en exergue l'économie d'atomes, la prévention des déchets, la recherche de catalyseurs efficaces, l'optimisation du milieu réactionnel, des réactifs et des procédés, l'efficacité du traitement post-réactionnel, pour une chimie pleinement respectueuse de l'environnement.

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° 987 (octobre 2016)

- Les multiples visages des orbitales moléculaires, par A. Moncomble et V. Tognetti.
- Questionnement sur la perception des couleurs : une illusion d'optique avec le bleu de bromophénol, par J. Piard, J.-P. Placial-Marzin et C. Doré.

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

25 novembre 2016

GSO 2016

Journée du Grand Sud-Ouest

Pessac

- laurent.bouffier@enscbp.fr

28-30 novembre 2016

Conference on green energy

Chicago (IL, États-Unis)

- <http://greenenergy.conferenceseries.com>

29-30 novembre 2016

Journées d'automne du Groupe français de photochimie, photophysique et photosciences (GFP2P)

Orsay

- mohamed.sarakha@univ-bpclermont.fr

1^{er} décembre 2016

Batteries redox flow

Paris

Atelier de la subdivision Électrochimie.

- hubert.perrot@upmc.fr

7-8 décembre 2016

European biopolymer summit

Londres (Royaume-Uni)

- www.wplgroup.com/aci/event/biopolymer-conference-europe

8-9 décembre 2016

EPNOE 2016

European Polysaccharide Network of Excellence meeting

Nice

- www.epnoe.eu

18 janvier 2017

HistoireS et philosophieS de la chimie

Quels apports pour son enseignement ?

Paris

Voir p. 46.

- <https://www.eventbrite.fr/e/billets-journee-histoires-et-philosophies-de-la-chimie-28190843572>

18-19 janvier 2017

Future of polyolefins

Amsterdam (Pays-bas)

- www.wplgroup.com/aci/event/polyolefins-conference

26 janvier 2017

Journée GFP/CACEMI sur les brevets

Paris

- <http://cacemi.cnam.fr/mieux-utiliser-internet-pour-mettre-a-jour-ses-connaissances-sur-les-materiaux-via-les-brevets-application-aux-polymeres-840183.kjsp>

26-27 janvier 2017

JCC 2017

Journées de chimie de coordination

Grenoble

Ces journées marqueront les 40 ans de la division Chimie de coordination (voir p. 46).

- <http://jcc2017.sciencesconf.org>

30 janvier-1^{er} février 2017

Chimiométrie 2017

Paris

- <https://chemom2017.sciencesconf.org>

1-2 février 2017

Lignofuels 2017

Advanced biofuels and materials

Helsinki (Finlande)

- www.wplgroup.com/aci/event/lignocellulosic-fuel-conference-europe

8-10 février 2017

24^e Journées jeunes chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique

Châtenay-Malabry

- www.sct-asso.fr/yrfm.html

9 février 2017

Forum Horizon Chimie

Paris

- www.forumhorizonchimie.fr

15 février 2017

Chemistry for our future

Tel Aviv (Israël)

- [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1521-3773/homepage/israel2017/index.html](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1521-3773/homepage/israel2017/index.html)

15-17 février 2017

CRF 2017

Chemical reactions in foods

Prague (Rép. Tchèque)

- www.crf2017.eu

22-23 février 2017

8th Carbon dioxide utilization summit

San Antonio (TX, États-Unis)

- www.wplgroup.com/aci/event/co2-us

24-25 février 2017

Village de la chimie 2017

Paris

Voir p. 39.

- www.villagedelachimie.org

6-10 mars 2017

5th International conference on multifunctional, hybrid and nanomaterials

Lisbonne (Portugal)

- www.hybridmaterialsconference.com

13-14 mars 2017

Computational chemistry for pollutant mitigation

Rueil-Malmaison

- www.rs-compchemistry.com/Projet/jcms/c_1627644/fr/home

14-16 mars 2017

Intersol'2017

Congrès international sur les sols, les sédiments et l'eau

Lyon

- www.intersol.fr

23-24 mars 2017

Workshop « Electron transfer, radical ions and radical chemistry »

Lyon

- <https://mmedebielle.wordpress.com/2017-workshop-electron-transfer-radical-ions-and-radical-chemistry-march-23-and-24-2017>

28 mars 2017

CO₂ : waste or resources?

Lille

- www.webs-event.com

25-26 avril 2017

Plant based summit 2017

Lille

- www.plantbasedsummit.com

16-19 mai 2017

ISGC 2017

International symposium on green chemistry

La Rochelle

Voir p. 46.

- www.isgc-symposium.com

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : www.societechimiquedefrance.fr, rubrique **Manifestations**.

Lancement des campagnes d'adhésion

Après le lancement des adhésions étudiantes 2016-2017, c'est maintenant la campagne d'adhésions 2017 pour tous les membres qui est lancée. Vous allez recevoir le nouvel imprimé, rénové et simplifié, et vous pourrez aussi adhérer directement en vous connectant au site de la SCF. N'oubliez pas que l'adhésion à la SCF donne droit à une réduction d'impôt de 66 % sur le montant total de l'adhésion. Pour que vous puissiez bénéficier au mieux de cette mesure, nous avons créé des adhésions incluant l'abonnement papier à *L'Actualité Chimique*, y compris pour les cotisations à tarif réduit. Les adhésions sans la revue sont toujours également possibles pour les tarifs réduits. Par ailleurs, les adhésions complémentaires à des sociétés partenaires à des tarifs avantageux (hormis celle pour l'IUPAC) donnent droit aux mêmes avantages fiscaux si elles sont prises avec l'adhésion SCF.

Déclaration commune des membres de l'EuCheMS

Lors de l'Assemblée générale de l'EuCheMS (European Association for Chemical and Molecular Sciences), qui s'est tenue début septembre à Séville à l'occasion du 6^e Congrès, les sociétés membres ont produit une déclaration sur l'usage du chlore comme arme chimique*.

*À voir sur : www.euchems.eu/seville-declaration-use-chlorine-warfare

Élections aux comités et divisions de l'IUPAC

Pour rappel, la France est organisatrice du congrès IUPAC 2019 qui se déroulera à Paris en juillet 2019. Ce sera l'occasion de fêter le centenaire de la création à Paris de cette organisation. Dans ce temps où la SCF avec ses partenaires (INC-CNRS, Fondation de la Maison de la Chimie, UIC) s'engage fortement auprès de l'IUPAC via le Comité national de la chimie (CNC), nous sollicitons vos candidatures aux élections dans les comités et divisions de l'IUPAC. Vous pouvez nous adresser vos candidatures qui seront transmises à l'IUPAC par le CNC*.

* presidence@societechimiquedefrance.fr

Informations sur les élections : <https://iupac.org/iupac-elections-for-the-2018-2019-term>

Le Bureau de la SCF

Prix des divisions 2016

Catalyse

Prix Jeune chercheur

• Frédéric Maillard



Frédéric Maillard a obtenu son doctorat de chimie physique, théorique et analytique à l'Université de Poitiers en 2002. Il a travaillé deux ans comme post-doctorant dans le groupe du Prof. U. Stimming à l'Université Technique de Munich (Allemagne) puis a rejoint la France en 2005, d'abord comme ingénieur R & D à la SAFT (Poitiers), puis comme chargé de recherche CNRS au LEPMI (Électrochimie et physicochimie des matériaux et des interfaces, Grenoble). Habilité à diriger des recherches en 2011, il est désormais responsable du groupe « Électrocatalyse » du LEPMI depuis janvier 2014. Frédéric Maillard est spécialiste d'électrocatalyse appliquée aux systèmes de stockage et de conversion électrochimique de l'énergie. Il couple depuis de nombreuses années électrochimie

et techniques physiques (spectroscopie infrarouge et Raman, spectroscopie d'absorption ou de diffraction des rayons X, spectrométrie de masse, microscopies électroniques) afin d'établir des relations structure-activité-durabilité dans les nanomatériaux utilisés dans les piles à combustible à membrane échangeuse de protons (PEMFC). Ses travaux lui ont valu le prix d'électrochimie appliquée de la Société Internationale d'Électrochimie (ISE) en 2011 et le prix du jeune chercheur en électrochimie de la section française de l'ISE en 2015.

Co-inventeur de deux brevets, il a publié 71 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture (indice h de 26), sept chapitres dans des ouvrages scientifiques et treize actes étendus de congrès internationaux. Éditeur associé d'*Electrocatalysis* (Springer), il est également fortement impliqué dans l'organisation de manifestations scientifiques liées à l'électrochimie (FDCC 2011, deux symposiums à la réunion annuelle de l'ISE à Lausanne, ELCAT 2014 et EMN 2016). Il enseigne l'électrochimie et la chimie analytique à Phelma (école d'ingénieurs, Grenoble).

Chimie organique

Prix de la division

• Louis Fensterbank



Ingénieur de l'École Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon (1990), L. Fensterbank a effectué sa thèse à l'Université de New York à Stony Brook (E.-U.)

sous la direction du Prof. Scott Sieburth, où il a étudié la réactivité de composés organiques silylés. De retour en France, il a intégré l'équipe de Max Malacria à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris, d'abord comme ATER puis comme chargé de recherche CNRS (1995). Il soutient son habilitation à diriger les recherches en 2001 et est promu professeur des universités en 2004.

Ses thèmes de recherche se situent dans le développement de méthodes de synthèse au moyen de la chimie radicalaire ou organométallique. Il a d'abord développé des processus radicalaires originaux, conduisant à des systèmes moléculaires complexes à partir de substrats simples. Les réactions radicalaires en cascade ont ainsi permis l'accès à des structures terpéniques ainsi qu'à des dérivés hétérocycliques, utilisant les cyanamides comme accepteurs radicalaires.

Dans le cadre d'une chimie radicalaire plus « verte » s'affranchissant des hydrures d'étain, de nouveaux processus de génération de radicaux ont été étudiés, à base de composés organiques tels que les NHC-boranes, ou totalement inorganiques tels que le couple $\text{FeCl}_2/\text{NaBH}_4$ pour des réactions radicalaires classiques. Ces découvertes ont stimulé l'étude de nouveaux systèmes redox fondés sur l'oxydation d'anions.

La chimie organométallique occupe également une part importante de ses travaux de recherche. Il a ainsi développé l'activation électrophile de systèmes π par des complexes d'or ou de platine. Appliquée à des substrats polyinsaturés, cette activation permet l'élaboration de systèmes polycycliques et peut être appliquée à la synthèse de terpènes complexes. De nombreuses études mécanistiques, ainsi que le développement de versions énantio-sélectives de cette réaction ont accompagné ces travaux.

Élu membre junior de l'Institut universitaire de France en 2008, Louis Fensterbank est responsable de l'équipe « Méthodes et applications en chimie organique » à l'Institut parisien de chimie moléculaire. Il a obtenu le prix Clavel-Lespiau de l'Académie des sciences en 2014.

Prix Chercheur avancé

• Nicolas Blanchard



Après des études à l'École Normale Supérieure de Paris, Nicolas Blanchard a effectué ses travaux de thèse à l'École Supérieure de Physique et Chimie

Industrielles sous la direction de Janine Cossy. Sa thèse, soutenue en 2000, était consacrée à la synthèse totale de la zincophorine. Il a ensuite effectué un stage postdoctoral à l'Université du Michigan (E.-U.) sous la direction du Prof. W. Roush, au cours duquel il a contribué à la synthèse totale de la formamicine. Il a par la suite intégré en décembre 2002 le CNRS comme chargé de recherche, d'abord à l'Université de Paris-Sud à Orsay, puis à partir de 2006, à l'Université de Haute-Alsace à Mulhouse. Il a soutenu son habilitation à diriger les recherches en 2009 et a été promu directeur de recherche en 2012.

En collaboration avec une équipe de l'Institut Pasteur à Paris, Nicolas Blanchard a étudié la synthèse et les relations structure-activité des mycolactones, une famille de macrolactones impliquées dans une pathologie jusque là peu étudiée, l'ulcère de Buruli*. En développant des voies de synthèses rapides, flexibles et efficaces, il a pu constituer une chimiothèque d'analogues des mycolactones, afin d'étudier le rôle de ces composés comme facteur de virulence de cette maladie.

Outre ces travaux de synthèse totale et de chimie médicinale, il a également développé de nouvelles méthodes de synthèse dans trois domaines différents : les réactions de cycloaddition de Diels-Alder d'ynamides en vue de l'obtention de composés hétérocycliques, les réactions cuprocatalysées de trifluorométhylation d'alcynes, ainsi que la chimie radicalaire de dérivés du bore, du silicium et du germanium. Ces derniers travaux ont conduit à des collaborations avec des équipes de chimie des polymères pour des réactions de polymérisation radicalaire dans des conditions douces.

Nicolas Blanchard a été lauréat de la Médaille de bronze du CNRS en 2012* et a obtenu le Syngenta Lectureship Award en 2015, ainsi que le prix Guy Ourisson en 2014. Il est membre distingué junior de la SCF (promotion 2014).

*Chany A.-C., Tresse C., Casarotto V., Blanchard N., La synthèse totale, un outil indispensable pour comprendre l'ulcère de Buruli, *L'Act. Chim.*, 2014, 381, p. 28.

Prix Jeune chercheur

• Abderrahmane Amgoune



Abderrahmane Amgoune (36 ans) a obtenu son master de chimie à l'Université de Lyon en 2003, puis effectué ses travaux de thèse à l'Université

de Rennes, sous la direction de Jean-François Carpentier. Sa thèse, soutenue en 2006, était consacrée à la préparation de nouveaux complexes organométalliques du groupe 3 comme catalyseurs pour la polymérisation de lactones. Il a par la suite effectué son stage postdoctoral à l'Université de Konstanz (Allemagne), sous la direction du Prof. Stephan Mecking, sur la polymérisation d'alcènes catalysée par les complexes organométalliques des groupes 8-10. Il a été recruté comme chargé de recherche au CNRS en 2008 au Laboratoire d'hétérochimie fondamentale et appliquée de l'Université Paul Sabatier à Toulouse, dirigé par Didier Bourissou, et a obtenu son habilitation à diriger les recherches en 2014.

Abderrahmane Amgoune a développé un nouvel axe de recherche portant sur la synthèse, les propriétés et la réactivité de nouveaux complexes à base d'or ou de cuivre. Il explore de nouvelles transformations catalytiques avec des complexes d'or mettant en jeu des processus redox. Il a également étudié la conception de nouveaux systèmes catalytiques pour la polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques, ainsi que la synthèse de copolymères biodégradables à architecture contrôlée pour des applications dans le domaine biomédical. Il a ainsi développé un catalyseur de type dual, combinant un acide de Lewis (zinc) et une base organique (amine). Ce système de type paire de Lewis frustrée s'est révélé très efficace pour la préparation de copolymères de structure macrocyclique.

Prix Enseignant-chercheur

• Thomas Poisson



Thomas Poisson a obtenu son master de chimie à l'Université de Rouen, puis préparé sa thèse, soutenue en 2008, à l'Institut de recherche en chimie

organique fine de Rouen sous la direction de Vincent Levacher. Il a ensuite effectué deux stages postdoctoraux : le premier à Tokyo (Japon) sous la direction du Prof. Shu Kobayashi, le

deuxième à Aachen (Allemagne) sous la direction du Prof. Magnus Rueping. Il est nommé maître de conférences en 2011 et intègre l'équipe « Synthèse de biomolécules fluorées » de Xavier Pannecoucke. Il a soutenu son habilitation à diriger les recherches en 2015.

Thomas Poisson a développé des méthodes modernes basées sur la chimie organométallique et la catalyse pour l'introduction sur divers substrats de motifs fluorés du type difluorocarboxylate ou difluorophosphate. Il a en particulier développé une réaction cupro-catalysée pour l'introduction de motifs difluoroesters sur des alcènes fonctionnalisés. Cette méthode d'activation C-H a été appliquée à la fonctionnalisation régiosélective de glycols et à la synthèse d'analogues d'hydrates de carbone. Elle a été ensuite étendue à la fonctionnalisation d'autres systèmes insaturés tels que les énamides.

Il a également développé des réactions d'addition d'organométalliques fluorés sur des dérivés carbonylés. La réaction de Reformatsky à base d'indium(0) a ainsi permis l'addition de difluoroesters et de difluorophosphates sur une large gamme de dérivés carbonylés ou équivalents azotés.

Prix Dina Surdin

• Sébastien Alazet



Après son master de chimie à l'Université Claude Bernard de Lyon en 2012, Sébastien Alazet a obtenu un financement du ministère de la

Recherche et de l'Enseignement supérieur pour effectuer ses études doctorales à l'Université de Lyon sous la direction de Thierry Billard.

Son travail de thèse a porté sur deux aspects novateurs de la chimie des dérivés organiques fluorés. La première partie était consacrée au développement et aux applications d'un nouvel agent de transfert du groupement SCF, sur une large gamme d'entités nucléophiles telles que les aromatiques, alcynes, amines ou dérivés organométalliques. La réaction de trifluorométhylthiolation permet ainsi d'obtenir une large gamme de trifluorométhylthioéthers à l'échelle préparative. La deuxième partie de son travail de thèse concernait la synthèse de composés de type benzimidazoles marqués au fluor 18 comme radioligands de la protéine alpha-synucléine. Ces marqueurs sont susceptibles d'être employés dans le diagnostic et le suivi de l'évolution de

maladies neurodégénératives. Ses travaux de thèse lui ont valu l'obtention du « Dupont 2015 Fluorine Chemistry Student Award ».

Il effectue actuellement un stage post-doctoral dans l'équipe du professeur Jérôme Waser à l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (Suisse).

Prix de thèse

• Amélie Martin



Amélie Martin est diplômée de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse. Elle a poursuivi ses études doctorales à l'Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers, sous la direction d'Yves Blériot et Sébastien Thibaudeau.

Lors de sa thèse, elle a étudié les aspects mécanistiques de la réaction de glycosylation, en tâchant d'observer les intermédiaires réactionnels présumés de cette réaction. L'utilisation combinée de milieux superacides et de donneurs de glycosyle modifiés a permis la première observation du cation glycosyle, intermédiaire postulé mais jamais observé. Les expériences de RMN ont permis de mettre en évidence cet intermédiaire réactionnel, ouvrant de très nombreuses perspectives tant pour l'aspect mécanistique que synthétique de la réaction de glycosylation. En collaboration avec le Prof. Jésus Jiménez-Barbero du CIC bioGUNE à Bilbao (Espagne), la modélisation de ces espèces ioniques a permis d'établir leur conformation. Les résultats obtenus lors de sa thèse ont conduit à l'établissement de nombreuses collaborations nationales et internationales.

16-19 mai 2017

ISGC 2017

International symposium
on green chemistry

La Rochelle

Au programme :

- Renewable carbon, biomass conversion, valorization of waste
- Smart use of fossil
- Polymers
- Environmental impact and life cycle assessment
- Mechanism
- Catalytic systems
- Biotechnologies
- Alternative solvents
- Non-thermal activation methods
- Networking and education

• www.isgc-symposium.com

HistoireS et PhilosophieS de la chimie : quels apports pour son enseignement ?

18 janvier 2017, Paris

En 2017, la division Enseignement-Formation propose un nouveau format de rencontres intitulé « **Journée thématique de l'enseignement** », plus compact, plus ciblé, localisé à Paris ou en province. Les deux premières journées seront consacrées à :

- *HistoireS et PhilosophieS de la chimie*, le 18 janvier à Paris ;
- *Chimie et Jeu*, le 17 mai à Lyon.

La journée thématique « HistoireS et PhilosophieS » (à l'ENCPB, de 9 h à 18 h), organisée par la division Enseignement-Formation avec le partenariat du club Histoire de la chimie de la SCF et du groupe Physique-chimie de l'Inspection générale de l'Éducation nationale, vise à créer un dialogue entre les différents acteurs concernés par la chimie, son enseignement, son histoire, sa philosophie : enseignants du secondaire et du supérieur, historiens, philosophes, chercheurs en chimie, didacticiens...

Les échanges permettront d'interroger le rôle de l'histoire et de l'épistémologie dans l'enseignement de la chimie. Comment les intégrer dans cet enseignement et quels peuvent en être les bienfaits ? Quelles méthodologies mettre en œuvre pour faire de l'histoire et de la philosophie de la chimie ? Où trouver des sources ? Des conférences plénières permettront d'éclairer ces aspects, et des enseignants illustreront l'utilisation de l'histoire et de l'épistémologie sous forme d'ateliers.

Faire de l'histoire des sciences, ce n'est pas faire preuve de passéisme ; c'est s'intéresser au savoir vivant, au moment où il se construit. Faire de la philosophie des sciences, ce n'est pas gloser sur des concepts abstraits ; c'est questionner la méthode scientifique dans ses aspects les plus concrets.

Conférenciers : Vangelis Antzoulatos (Lille), Anouk Barberousse (Lille), Denis Caroti (Nice), Père Grapi (Barcelone), Éric Jacques (Metz), Pierre Laszlo (Liège), Alain Rabier (Toulouse). Table ronde animée par Hervé This (Paris).

Si vous souhaitez faire connaître, partager, diffuser vos expériences ou vos travaux sous forme d'article, de poster, d'une communication lors de cette journée, prenez contact avec Xavier Bataille et Vangelis Antzoulatos*.

* Inscription (à effectuer en ligne) : 15 € (incluant pauses café et buffet pour le déjeuner).

* xavierbataille@free.fr ; vangelis.antzoulatos@gmail.com

<https://www.eventbrite.fr/e/billets-journee-histoires-et-philosophies-de-la-chimie-28190843572>

26-27 janvier 2017

JCC 2017

Journées de chimie de coordination

Grenoble

Cette édition 2017 sera l'occasion de célébrer les 40 ans de la division Chimie de coordination et de proposer une conférence à l'interface de deux divisions de la SCF (DCP/subdivision Electrochimie et DCC).

Au programme :

- *From interlocking compounds to molecular machine prototypes : the transition metal approach*, par **Jean-Pierre Sauvage** (Institut de science et d'ingénierie supramoléculaires, ISIS), prix Nobel 2016.
- *Des complexes, des structures et du magnétisme - La quête de l'aimant à la façon chimie de coordination*, par **Dominique Luneau** (Laboratoire des matériaux et interfaces, Université Claude Bernard Lyon 1), prix de la division Chimie de coordination 2016.
- *Électrochimie et complexes métalliques bioinspirés pour l'activation de petites molécules*, par **Élodie Anxolabehere-Mallart** (Laboratoire d'électrochimie moléculaire, Université Paris Diderot - Paris 7).
- *Études en chimie quantique de composés métalliques pour l'optoélectronique et l'électronique moléculaire*, par **Karine Costuas** (Institut des sciences chimiques de Rennes).
- *Le ligand cyclopropyle : un prisme pour l'activation de petites molécules*, par **Michel Etienne** (Laboratoire de chimie de coordination, Université Paul Sabatier - Toulouse III).

Une vingtaine de communications orales et des communications par affiches compléteront ces cinq conférences plénières.

• <http://jcc2017.sciencesconf.org>

L'analyse Raman et le comportement mécanique des polymères

Les liaisons chimiques et leur arrangement (« structure ») contrôlent la plupart des propriétés physiques, et en particulier les propriétés mécaniques. La liaison chimique (~ 0,1 à 0,2 nm) reliant les atomes est souvent assimilée à un ressort. Plus fortes et plus nombreuses seront les liaisons, plus forts seront les ressorts dans une unité de volume, et meilleure sera la tenue mécanique. La nature même des liaisons chimiques modifie le comportement mécanique global : ainsi dans une liaison métallique, les électrons étant mis en commun, il n'y a pas de direction privilégiée et le matériau peut se déformer plastiquement loin de sa température de fusion et de son point de rupture. Au contraire, avec la liaison covalente (directionnelle) ou ionique (binaire), la fracture est fragile. Comme le schématise la figure 1a, la mise en tension d'un matériau à liaisons covalentes va se répercuter sur chaque ressort entre atomes. L'exemple est celui d'une fibre polymère, avec un enchevêtrement de longues macromolécules. La mise en tension macroscopique va conduire à un allongement des macromolécules et la mise en tension de la brique ultime, la liaison chimique. Nous montrons ci-après comment l'analyse du comportement vibrationnel *operando* permet de comprendre la mécanique de la rupture et la fatigue de matériaux.

Les polymères obtenus à partir d'un état liquide, fondu ou en solution, présentent une structure complexe dite « semi-cristalline », soit du fait de la coexistence de régions ordonnées, voire cristallisées, et de régions amorphes, plus ou moins isotropes, soit du fait de leur état paracristallin – quelle que soit l'origine prise, sur une distance limitée de quelques nm à quelques dizaines de nm, le désordre d'orientation est suffisamment faible pour qu'une unité structurale existe sur la distance concernée. Il est souvent très difficile de trancher entre les deux modèles, équivalents pour la diffraction des rayons X [1]. En effet, si la longueur des liaisons covalentes est un quasi-invariant, la modification de l'angle entre deux liaisons demande peu d'énergie et la rotation diédrale autour de la liaison est très facile. C'est cette rotation qui permet aux chaînes macromoléculaires de tourner, de faire des boucles ou même des nœuds.

Spectroscopie Raman et structure des polymères

La spectroscopie de vibration (absorption infrarouge, diffusion Raman, diffusion inélastique incohérente de neutrons) est une double analyse de la matière (figure 1b). L'axe horizontal exprimé en cm^{-1} (nombre d'onde), μm (longueur d'onde) ou en THz (fréquence) correspond à l'analyse mécanique : la position des modes de vibration est fonction directement de la masse des atomes et de la force du ressort activé par le mode de vibration ; l'axe vertical est une mesure du transfert de charge, c'est-à-dire de la conductivité locale à très haute fréquence [2]. Les pics Raman seront d'autant plus intenses que la liaison est covalente et met en jeu beaucoup d'électrons.

Dans un polymère, à l'exception de l'atome d'hydrogène très léger, les masses des atomes sont assez similaires. On trouve donc aux plus hauts nombres d'onde les modes d'élongation X-H : le mouvement le long de la liaison forte demande le plus d'énergie et seul l'atome terminal (le plus léger) bouge significativement. Pour le polyamide 66 (PA 66, [poly(hexaméthylène adipamide)]) [3-4], le nombre 6 indique combien de CH_2 ont été insérés entre les groupements amide ($\text{HNC}-\text{C}=\text{O}-\text{C}$). Le mode d'élongation des vibreurs N-H est ainsi à $\sim 3\,300\text{ cm}^{-1}$, puis les modes des C-H₂ vers $3\,000\text{ cm}^{-1}$ et l'élongation des C=O vers $1\,635\text{ cm}^{-1}$. En fait, de par la mise en commun d'électrons dans le groupement amide, ce mode est mixte avec la participation du mode C=N vers $1\,445\text{ cm}^{-1}$ et souvent appelé mode amide I. Les modes à plus bas nombres

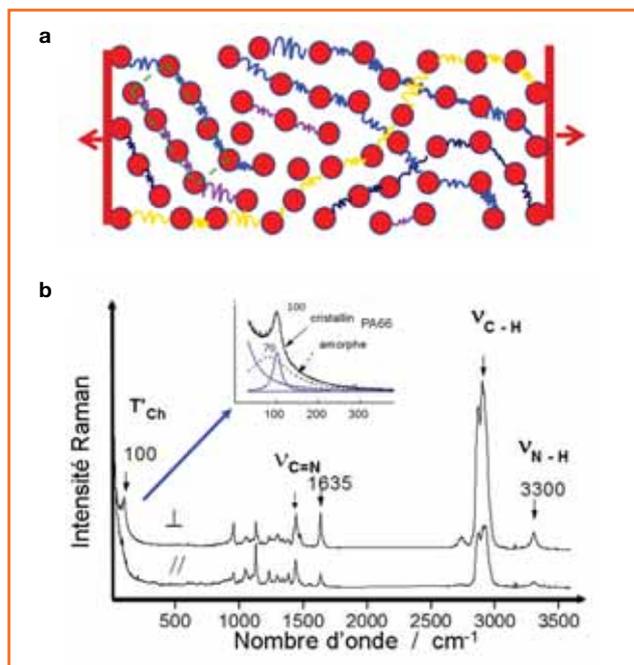


Figure 1 - a) Schéma de la structure locale d'un matériau à liaison covalente (polymère) mis en tension : la contrainte s'applique aux « ressorts » reliant les atomes ; b) spectres Raman d'une fibre de polyamide 66 mesurés avec l'orientation du vecteur électrique de la lumière parallèle et perpendiculaire à la fibre ; en insert : zoom sur les modes de faible énergie.

d'onde mettent en jeu les modes de déformation et en dessous de 200 cm^{-1} se trouvent les modes collectifs des chaînes polymères (appelés modes de réseau dans une structure cristalline). Mettant en jeu les chaînes « dans leur ensemble » et non simplement une unité vibrationnelle réduite, comme par exemple le groupement amide, ces modes dépendent de la structure à moyenne et longue distances et donnent une information similaire à celle donnée par la diffraction des rayons X [2, 5]. Dans l'exemple simple du PA 66, on observe deux bandes : une de forme lorentzienne, due aux macromolécules « ordonnées », et une plus large, de forme gaussienne, due aux macromolécules « désordonnées », amorphes. Cette dernière bande est à plus faible énergie du fait de la moindre compacité des régions amorphes. Si la structure est plus complexe comme pour les fibres de PET (polyéthylène téréphtalate), de Kevlar, etc. [2, 5], plusieurs modes sont observés.

Micro- et nanomécanisme

Les spectroscopies de vibrations sont sensibles à la modification des longueurs de liaison et à leur état de contrainte du fait de l'anharmonicité du potentiel de la liaison chimique. Le couplage d'un dispositif mécanique appliquant de façon contrôlée contrainte (σ) ou allongement (ϵ), de pression ou de tension avec un spectromètre Raman à haute résolution permet de mesurer très précisément les petites modifications du spectre induites par la sollicitation (micro-)mécanique (mesure *operando*). Les exemples concernant la mise en tension de fibres PA 66 et PET à hautes performances et la mise en compression de fibres PA 66 sont présentés figure 2. La figure 2a montre (en vert) la courbe de contrainte-allongement

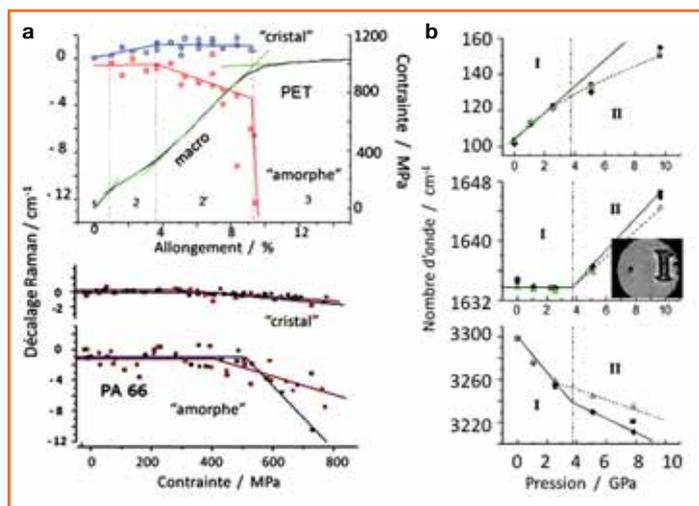


Figure 2 - Évolution du décalage Raman mesuré sous contrainte de traction uniaxiale (a) ou sous compression hydrostatique (b) pour des fibres de PA 66 (a, b) et de PET (a). Un exemple de courbe macroscopique de contrainte-allongement est donné pour la fibre de PET (a). Notez la coïncidence des changements de comportements macro et nano (Raman) et les comportements différenciés des modes de faible énergie caractéristiques des macromolécules ordonnées (« cristal ») et désordonnées (« amorphe »). En b) sont aussi comparés les modes de faible énergie, $\nu_{C=O}$ (amide I) et ν_{N-H} (en pointillés : modes des macromolécules amorphes). En insert : photo du morceau de fibre et de la bille de saphir entre les enclumes diamant.

typique obtenue pour une fibre viscoplastique (ici PET). Cette courbe présente quatre régimes : un premier comportement linéaire, un second régime caractérisé par une diminution du module d'Young, un troisième régime de « durcissement structural » avec augmentation du module d'Young, puis un plateau jusqu'à la rupture de la fibre. Les nombres d'onde des modes de chaîne des régions cristallines et amorphes sont donnés en bleu et rouge respectivement. On observe la coïncidence entre les changements de régime macroscopique et ceux mesurés à l'échelle (sub)nanométrique des liaisons chimiques.

Cette coïncidence est observée pour toutes les fibres étudiées (PP, PET, PA 66, soies, kératines, etc.). Dans le cas du PET, on observe une faible mise en compression des chaînes cristallines (figure 2a) car les zones correspondantes sont dispersées dans la matrice amorphe. Les chaînes amorphes déterminent le comportement mécanique : dans le premier régime, du fait de la faible densité dans les zones amorphes, les chaînes amorphes peuvent se réarranger « librement » sous l'effet de la tension sans mettre en tension les liaisons chimiques et cela explique l'abaissement du module d'Young macroscopique ; cette possibilité « consommée », les chaînes sont mises en tension progressivement puis dramatiquement dans le dernier régime jusqu'à ce que la rupture totale se produise. Pour les fibres PA 66, le comportement est différent : les chaînes cristallines et amorphes déterminent conjointement le comportement mécanique en accord avec une texture où une même chaîne macromoléculaire appartient à la fois aux « régions » ordonnées et désordonnées [5-6]. La mise en contrainte à l'échelle nanométrique entraîne un abaissement des nombres d'onde dans le régime macroscopique de quasi-plateau (ouverture/déroulage des chaînes) ; le phénomène est plus prononcé pour les chaînes amorphes. L'exemple donné figure 2a montre les résultats pour deux fibres provenant de deux producteurs différents [7]. Les résistances à la rupture en tension uniaxiale de ces fibres sont identiques, mais en fatigue, la résistance de la fibre de l'un des producteurs est beaucoup plus faible (données en noir).

On observe que dans le régime précédent, les pentes sont très différentes, la pente la plus forte correspondant au module d'Young des zones amorphes le plus faible et à la fibre ayant le meilleur comportement en fatigue [7]. L'analyse des contraintes résiduelles depuis le front de rupture jusqu'à loin de ce point pour ces différentes fibres coupées, rompues par tension ou en fatigue, montre que le cyclage de fatigue – on cycle la fibre entre des tensions égales à ~ 10 % et ~ 70 % de la valeur ultime moyenne de rupture – conduit à une disparition progressive du désordre dans les zones amorphes, en quelque sorte à une perte des possibilités d'accommodement, de réarrangement des chaînes. On observe en outre que pour les fibres présentant le meilleur comportement, la peau des fibres est comprimée. C'est le même effet que pour le verre trempé : la mise en contrainte de compression de la peau protège ; il faut d'abord annihiler cette protection avant de solliciter le matériau.

L'application d'une sollicitation de compression directionnelle à une fibre (diamètre entre 10 et 30 μm typiquement) étant difficile, l'analyse du comportement en compression hydrostatique est une solution. Pour cela, un morceau de fibre est placé entre deux enclumes de diamant (milieu optique transparent) qui comprime un volume de gaz hélium. Une bille de saphir permet de mesurer la pression (figure 2b). La comparaison des comportements de trois modes caractéristiques de la fibre PA 66 informe sur la tenue à la compression : jusqu'à 4 GPa, le mode amide I ($\nu_{C=O}$) n'est pas perturbé ; au-delà, la compression met en contact (électrique avant qu'il soit stérique) les chaînes. Le vibrateur N-H est le plus sensible du fait de la (faible) liaison hydrogène s'établissant avec les accepteurs voisins (vibrateurs C=O de la même chaîne ou de chaînes voisines) et de la très forte anharmonicité de la liaison N-H. Comme au bas nombre d'onde il est possible de différencier les comportements des chaînes ordonnées de celles amorphes (en pointillés), on voit qu'elles sont les premières à changer de comportement.

Ces quelques exemples témoignent de la puissance des spectroscopies de vibration pour expliciter le comportement mécanique des matériaux à liaisons covalentes, ici polymères sous forme de fibres, mais la même démarche est efficace dans l'étude des hydrogels [8] ou des composites renforcés par des fibres céramique ou polymère [6]. Ces méthodes utilisant des instruments de coût modéré restent cependant peu utilisées, sans doute parce qu'elles demandent une réelle symbiose entre les approches de chimiste et de physicien du solide.

Références

- [1] Guinier A., *Théorie et Technique de la Radiocristallographie*, Dunod, 1956.
- [2] Colombar P., Imagerie Raman de matériaux et dispositifs nano/microhétérogènes, *Techniques de l'Ingénieur*, 2013, RE 5v2/13.
- [3] Michel J.-M., *Contribution à l'histoire industrielle des polymères en France*, Société Chimique de France, 2009, www.societechimiquedefrance.fr/fr/documentations-scientifiques/contribution-a-l-histoire-industrielle-des-polymeres-en-france-par-jean-marie-michel (consulté en août 2016).
- [4] Bunsell A.R., Schwartz P., *Handbook of Tensile Properties of Textiles and Technical Fibres*, CRC Press, 2009.
- [5] Colombar P., Understanding the nano- and macromechanical behaviour, the failure and fatigue mechanisms of advanced and natural polymer fibres by Raman/IR microspectrometry, *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.*, 2013, 4, p. 013001.
- [6] Colombar P., Analysis of strain and stress in ceramic, polymer and metal matrix composites by Raman spectroscopy, *Adv. Eng. Mater.*, 2002, 4(8), p. 535.
- [7] Herrera Ramirez J.M., Colombar P., Bunsell A., Micro-Raman study of the fatigue fracture and tensile behaviour of polyamide (PA 66) fibres, *J. Raman Spectrosc.*, 2004, 35, p. 1063.
- [8] Trouilh M., Hourdet D., Marcellan A., Colombar P., Analyse Raman *in situ* de la déformation d'un hydrogel nanocomposite, *Revue des Matériaux & Composites Avancés*, 2014, 24(1), p. 67.

Cette fiche a été préparée par **Philippe Colombar**, directeur de recherche au CNRS (pôle 2 Nanomaterials, UMR 8233 MORARIS, philippe.colombar@upmc.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bleneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.

le dossier

Chimie verte, santé et beauté

Dossier coordonné par Joël Barrault



**l'actualité
chimique**

Le dossier de *L'Actualité Chimique*

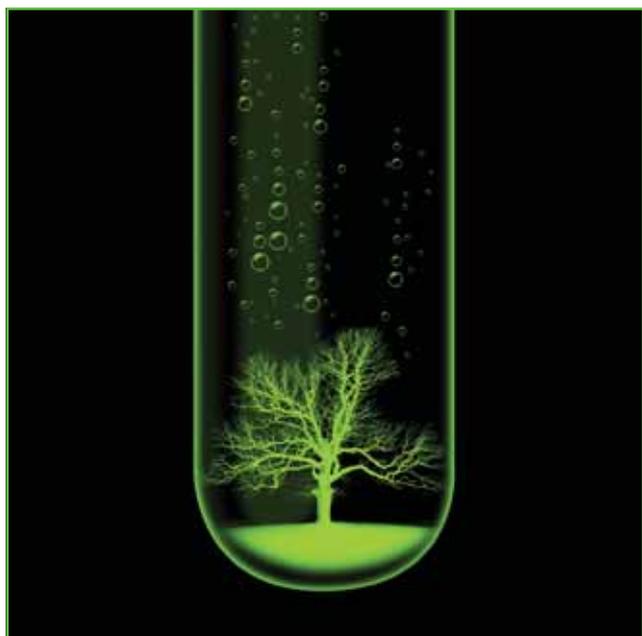
- Ce dossier est publié pour sensibiliser un grand nombre de lecteurs intéressés aux développements actuels dans le domaine des sciences chimiques. Il s'appuie sur des résultats de recherches pouvant avoir d'importantes conséquences, soit dans le domaine purement scientifique, soit par leurs applications.
- Il s'adresse à un large public de scientifiques : étudiants, chercheurs, professeurs, industriels... désireux de comprendre les évolutions scientifiques, ou tout simplement curieux.

Ce dossier est détachable : n'hésitez pas à le faire lire autour de vous !

Une chimie verte et durable

De l'innovation à l'industrie ?

Joël Barrault



© INFINITY - Fotolia.com

Avec l'impact environnemental croissant des activités humaines et l'épuisement des matières premières fossiles privilégiées jusque-là, le concept de développement durable revêt une importance majeure. Face à la raréfaction du pétrole, indépendamment des aspects géopolitiques et environnementaux, des solutions alternatives, souvent peu compétitives aujourd'hui, peuvent le devenir plus rapidement si la dimension écologique est prise en considération. La biomasse fournit des produits importants comme les molécules et macromolécules glucidiques (glucose, fructose, saccharose, amidon, cellulose, pectines, hémicelluloses, inuline, alginates, chitine, lactose...), et d'autres composés tels que les triglycérides et les terpènes. Parallèlement à leur utilisation dans le domaine prioritaire de l'alimentation, il existe tout un domaine de valorisation non alimentaire de ces ressources, en particulier de la fraction alimentaire non viable.

Des valorisations de la biomasse allant de grands intermédiaires pour des applications dans de nombreux secteurs industriels à des molécules à haute valeur ajoutée utilisées dans le domaine de la santé, en passant par la formulation de matériaux durables et l'obtention de biocarburants, se sont développées. Il reste beaucoup à faire et à titre d'exemple, dans les applications énergétiques, un produit (souvent le glucose) est très majoritairement extrait laissant de nombreux coproduits dont la valeur intrinsèque se trouve souvent altérée irrémédiablement par le procédé choisi.

Il nous faut donc continuer d'examiner l'opportunité de mettre au point de nouvelles approches de bioraffinerie pour

générer d'autres synthons, des fractions intermédiaires et, plus généralement, des produits et des matériaux nouveaux. Ces nouvelles approches doivent être à la fois écocompatibles et suffisamment robustes pour prendre en compte l'inévitable variabilité des agroressources. Cette évolution doit toujours se poursuivre sans générer une concurrence dangereuse aux usages alimentaires des surfaces agricoles. Pour trouver des solutions économiquement viables, il faut accroître le développement d'une chimie et d'une enzymologie du végétal intégrant, le plus en amont possible, la plante dans son intégralité et proposer des voies de transformations adaptées à la fois aux agroressources et aux cibles visées.

En effet, au sein de ces agroressources, les molécules et macromolécules d'intérêt sont présentes dans les tissus et organites sous forme d'assemblages complexes dont la structure et les mécanismes de formation ne sont pas complètement élucidés. Le fractionnement raisonné (bioraffinage) de ces assemblages, pour utiliser au mieux le potentiel de chaque constituant, nécessite à la fois une bonne connaissance de leur structure et l'utilisation couplée de méthodes physiques, enzymatiques et chimiques (plus généralement catalytiques) pour les désassembler. Les procédés en résultant doivent être optimisés dans le cadre d'une chimie plus respectueuse de l'environnement en utilisant le moins possible de solvants organiques, des réactifs ne présentant pas de danger pour l'environnement, et si possible des réactions en milieu condensé. L'utilisation d'activations physiques et la mise au point de réactions chimio-enzymatiques, encore peu développées, représentent des ruptures scientifique et technologique par rapport à l'état actuel des connaissances*.

Parallèlement, dans un rapport du Commissariat général au développement durable, intitulé *Les filières industrielles stratégiques de l'économie verte*, le constat suivant était effectué : « Les filières de la croissance verte sont les conditions d'une nouvelle « économie verte », qui ne se limite pas à quelques filières et qui doit nous permettre d'adapter nos modes de vie pour que près de 10 milliards d'hommes puissent partager la même planète en 2050 dans des conditions acceptables pour tous, tant en termes de climat que de conditions de vie. Il s'agit donc de construire un système économique qui, à long terme, utilise moins ou mieux la ressource énergétique et les matières premières non renouvelables, une économie à la fois sobre et décarbonée :

- qui émet beaucoup moins de gaz à effet de serre ;
- qui privilégie les ecotechnologies : l'ensemble des technologies dont l'emploi est moins néfaste pour l'environnement que le recours aux techniques habituelles répondant aux mêmes besoins ;
- qui pratique la production et la consommation responsables, pense les productions en termes de cycle de vie** ;

- dans laquelle les transports sont raisonnés, les villes durables, les territoires pensés et gérés globalement selon un mode de développement durable ;
- qui protège et rétablit les services écosystémiques rendus par l'eau, les sols, la biodiversité ;
- qui évalue les effets des décisions sur les générations futures. »

Depuis ces constats, de nombreux programmes de recherche et de développement ont été mis en place dans les pays industrialisés, de nombreux congrès et de nombreuses discussions aux niveaux national et international – portant souvent sur des travaux réalisés dans des laboratoires de R & D pour évaluer de nouveaux concepts, de nouvelles techniques, de nouvelles réactions – ont été organisés, et des milliers de publications, parfois d'un intérêt discutable, ont été présentées...

Par contre, le transfert des résultats les plus pertinents n'a pas suivi pour des raisons scientifiques et économiques ; l'évaluation à l'échelle pilote d'études de laboratoire, de façon à mieux appréhender les aspects « procédés », et les réalisations industrielles ont été beaucoup moins présentées.

Organiser des symposiums plus techniques dans ces domaines en direction de la société est une démarche récente. Dans le cadre de ses missions d'animation culturelle, technique et scientifique, l'Espace Mendès France, CCSTI - Région Poitou-Charentes, en collaboration avec la division de Chimie industrielle de la Société Chimique de France et l'Union des Industries Chimiques PCL (Poitou-Charentes Limousin), ont organisé le 5 novembre 2015 à Poitiers, sous ma responsabilité scientifique, une journée d'entretiens sur la chimie verte et durable (voir encadré) qui a réuni plus de 200 participants.

Le principal objectif était de présenter à un large auditoire (étudiants d'IUT, de masters, doctorants, citoyens...) :

- les gisements de ressources connus (cultures dédiées, coproduits, déchets...);
- les principes du développement durable ;
- des applications industrielles dans différents secteurs comme la cosmétique, les matériaux, la santé, l'agriculture... ;
- certains aspects sociétaux.

Trois exemples de chimie verte et durable issus de cette journée vous sont présentés dans les pages de ce dossier.

* Joël Barrault et Alain Buléon, GdR CNRS-INRA BIOMATRO.

** L'analyse du cycle de vie (ACV) est l'outil le plus abouti en matière d'évaluation globale et multicritère des impacts environnementaux. Cette méthode normalisée permet de mesurer les effets quantifiables de produits ou de services sur l'environnement. Cette analyse recense et quantifie, tout au long de la vie des produits, les flux physiques de matière

Programme des conférences de la Journée d'entretiens sur la chimie verte et durable : de l'innovation à l'industrie ? (5 novembre 2015, Poitiers)

- Les principes de la chimie verte pour un développement durable : enjeux scientifiques, techniques et sociétaux, par Joël Barrault.
 - Les ressources renouvelables : les sources de données, les ressources existantes et les volumes supplémentaires disponibles, par Philippe Bonnard (chargé d'études Biomasse/environnement, FranceAgriMer).
 - Une industrie à l'interface de différents secteurs alimentaire, non alimentaire, énergie... : filières et débouchés, par Jean Pierre Barthole (directeur, société DuPont).
 - La création d'une société industrielle : les questions techniques et financières, par Antoine Piccirilli (directeur, Laboratoire Xeres).
 - Produits cosmétiques et produits de santé à partir de matières premières renouvelables : enjeux et perspectives, par Alain Milius (SEPPIC, directeur scientifique, Air Liquide, spécialités pour la santé).
 - Séparation des constituants de substances végétales ou recyclées (bois, pailles...), par Fabienne Perrona (direction, SAS Ecoethanol-Valagro).
 - Molécules actives pour la santé ou/et l'agriculture, issues de végétaux, par Jérôme Guillard (professeur, UFR Médecine Pharmacie).
 - La chimie dans son époque : environnement, chimie douce et chimie verte », par Pierre Teissier (maître de conférences en histoire des sciences et des techniques, Université de Nantes) et Laura Maxim (chargée de recherche, Institut des sciences de la communication du CNRS, Paris).
 - Et l'Europe dans tout ça ?, par Valentin Magord (chargé de mission, Pôle des Éco-Industries de Poitou-Charentes).
- Cette journée a été ponctuée de différents débats.

* <http://emf.fr/21524/la-chimie-verte-et-durable-de-linnovation-%E2%80%A8a-lindustrie>

et d'énergie associés aux activités humaines. Elle en évalue les impacts potentiels puis interprète les résultats obtenus en fonction de ses objectifs initiaux (source : Ademe).

Qu'il s'agisse d'un bien, d'un service, voire d'un procédé, toutes les étapes du cycle de vie d'un produit devraient être prises en compte pour l'inventaire des flux, « du berceau à la tombe » : extraction des matières premières énergétiques et non énergétiques nécessaires à la fabrication du produit, distribution, utilisation, collecte et élimination vers les filières de fin de vie, ainsi que toutes les phases de transport.



Joël Barrault

est directeur de recherche émérite CNRS, président de Valagro Recherche, et secrétaire de la division Chimie industrielle de la Société Chimique de France.

* Courriels : Joel.barrault@univ-poitiers.fr ; Jbarrault@valagro-rd.com



Aérosol-thérapie et sevrage tabagique

Application de la chimie verte à la santé

Antoine Piccirilli, Vincent Bonnarne, Philippe Bertrand et Philippe Ayrault

Résumé Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le tabagisme constitue un péril sanitaire majeur. Alors que les substituts nicotiques classiques n'ont pas réussi à endiguer la forte mortalité induite par le tabac, la cigarette électronique apparaît aux yeux de nombreux professionnels de santé comme une des solutions possibles. Cependant, cette technologie nécessite des améliorations certaines en termes de sécurité et d'efficacité. Dans cet objectif, le propan-1,3-diol (PDO), composé issu de la chimie verte, apparaît comme une alternative intéressante au propylène glycol d'origine pétrochimique, principal constituant des formulations actuelles.

Mots-clés Chimie verte, sevrage tabagique, aérosol-thérapie, propan-1,3-diol.

Abstract **Health application of green chemistry: aerosol therapy and tobacco cessation**
According to the World Health Organization, the tobacco epidemic is one of the biggest public health threats the world has ever faced. Regarding the low efficiency of tobacco substitutes such as the conventional nicotine replacement therapies, the electronic nicotine delivery systems (e.g. electronic cigarette) appear to some health experts like a possible solution to reduce tobacco use. However, this technology needs a lot of improvements in terms of safety and efficiency. In this context, 1,3 propanediol, a biobased glycol issued from the green chemistry, appears like an interesting alternative to the synthetic propylene glycol which is used as a carrier of nicotine in the current formulations.

Keywords Green chemistry, tobacco cessation, aerosol therapy, 1,3 propanediol.

Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « la consommation de tabac est l'une des plus graves menaces ayant jamais pesé sur la santé publique mondiale. »

Les constats de l'Organisation sont en effet édifiants [1] :

- le tabac tue la moitié de ceux qui en consomment ;
- l'épidémie de tabagisme tue près de 6 millions de personnes chaque année (une personne environ meurt toutes les six secondes du fait de ce fléau, ce qui représente un décès d'adulte sur dix) ;
- en l'état actuel des choses, le tabac sera responsable du décès prématuré de 600 millions de personnes au XXI^e siècle.

Il est donc indispensable pour lutter efficacement contre le tabagisme de mener conjointement des politiques anti-tabac ambitieuses et restrictives – notamment pour protéger les jeunes adultes – et de mettre au point des thérapies de sevrage tabagique enfin efficaces.

Alors que les substituts nicotiques actuels – gommes, comprimés, patchs nicotinés, couplés ou non à des antidé-

presseurs – affichent de très faibles taux de réussite (< 8 %), l'aérosol-thérapie nicotinée, plus proche de l'univers du fumeur – aspiration d'une vapeur, effets sensoriels en gorge, délivrance de la nicotine plus efficace et pas si éloignée de la cigarette tabac –, apparaît pour les plus grands experts de la lutte contre le tabagisme comme une technologie véritablement capable d'inverser la morbidité liée au tabagisme [2].

On entend par aérosol-thérapie l'administration de molécules médicamenteuses par voie inhalée, en particulier, les molécules actives devant agir au niveau des voies respiratoires et/ou du cerveau (*figure 1*). Aussi, ce mode d'administration est aujourd'hui revisité par l'industrie pharmaceutique, et ce pour de multiples raisons :

- une meilleure tolérance des traitements car moins toxiques : en effet, une moindre toxicité des molécules administrées est observée car celles-ci, en transitant par les voies aériennes (poumons), évitent les organes les plus sensibles (tube digestif, estomac, intestin, foie, pancréas) pour atteindre

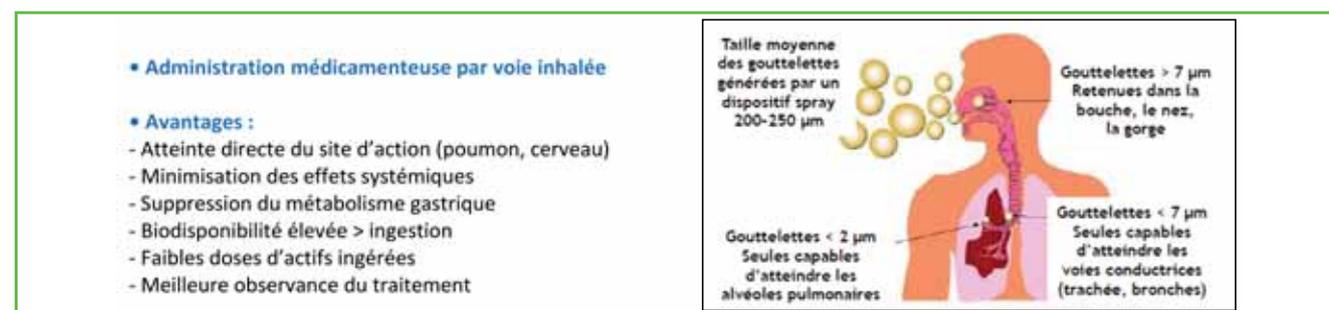


Figure 1 - Apports de l'aérosol-thérapie.

directement les organes sur lesquels elles sont censées agir (cerveau et voies aériennes) ;

- une moindre toxicité car les doses administrées sont plus faibles que par voie orale ;

- un plus grand confort pour le patient (spray portatif) qui se traduit par une meilleure observance du traitement. On sait en effet que l'observance du traitement par le patient conditionne en grande partie son efficacité, en particulier chez le sujet âgé.

C'est dans ce contexte qu'est apparue la cigarette électronique, avec un développement exponentiel ces cinq dernières années. Aussi, sans parler de sevrage tabagique, la cigarette électronique n'est autre qu'un dispositif d'aérosol-thérapie puisque sa fonction est de délivrer de la nicotine à un fumeur souhaitant substituer ce dispositif à la cigarette tabac, cette étape de substitution étant jugée comme fondamentale dans toute démarche de sevrage.

La cigarette électronique moins toxique que le tabac, oui mais...

De l'avis de certaines agences sanitaires et de certains instituts de recherche comme l'Institut Cochrane aux États-Unis [3], la cigarette électronique présente peu ou pas de risque sanitaire pour le fumeur déjà exposé à des milliers de molécules toxiques, dont nombre d'entre elles sont cancérogènes.

Cependant, de fortes interrogations demeurent quant à l'utilisation de certaines molécules dans les formulations des cigarettes électroniques :

- le propylène glycol et la glycérine, dont la décomposition thermique dans certaines conditions d'utilisation peut conduire à la formation de composés toxiques ; l'exposition au propylène glycol – molécule irritante des voies respiratoires – s'avère supérieure aux seuils fixés par les autorités sanitaires [4] ;

- l'éthanol, lequel par voie inhalée est potentiellement toxique pour le système nerveux central [5] ;

- des arômes alimentaires utilisés à des concentrations supérieures aux quantités autorisées dans les aliments et pour lesquels il existe très peu de données toxicologiques par voie inhalée [6].

Inhaler n'est pas un geste anodin

Les problématiques sanitaires liées à l'inhalation de la fumée du tabac, de poussières d'amiante ou la pollution en particules de l'air des grandes agglomérations rappellent que l'inhalation est une voie insidieuse d'exposition aux molécules toxiques. Dans le cas de la cigarette électronique, limiter le nombre de molécules inhalées et évaluer leur potentiel toxicologique par inhalation devient primordial. Les autorités sanitaires recommandent ce dispositif exclusivement aux fumeurs pour lesquels les substituts nicotiques se sont avérés inopérants. Aussi, la future directive européenne en charge d'encadrer la cigarette électronique exigera en 2016 une évaluation précise du risque toxicologique de chaque constituant des compositions mises sur le marché [7].

Des consommateurs à rassurer...

En 2014, des études alertant sur les risques de la cigarette électronique ont semé le trouble chez les consommateurs. Parfois controversées pour de justes raisons méthodologiques, ces études ont cependant mis l'accent sur la formation de substances toxiques produites par la

décomposition à haute température du propylène glycol et de la glycérine, deux composés majoritaires des formulations actuelles des cigarettes électroniques. Selon une étude TNS Sofrès réalisée en février 2015, plus de 73 % des utilisateurs de la cigarette électronique considèrent qu'elle présente des risques [8]. Aux États-Unis, les instances en charge de l'autorisation des arômes alimentaires se sont clairement positionnées, rappelant que les arômes utilisés dans la cigarette électronique sont détournés de leur usage et qu'il est totalement mensonger de revendiquer leur innocuité sous forme inhalée [9].

Une approche sécurisée des formulations consisterait donc :

- à utiliser des molécules et des dispositifs ne formant pas de substances toxiques ;

- à proscrire l'éthanol dans les formulations ;

- à limiter significativement les quantités d'arômes ;

- à sélectionner rigoureusement les molécules aromatiques sans risque toxicologique avéré par inhalation et diminuer significativement leur quantité dans les formulations.

Quand la cigarette électronique détrône les substituts nicotiques

La revue *Challenges* rapportait en 2014 une baisse de 35 % des ventes des substituts nicotiques, baisse corrélée à l'explosion des ventes de cigarettes électroniques [10].

Une tendance identique est observée aux États-Unis. Pour explication, Mitch Zeller, expert de la FDA (Food and Drug Administration) et spécialiste des produits du tabac, explique que la cigarette électronique délivre la nicotine de façon plus rapide que les patchs [11].

Six millions d'Européens déjà sevrés grâce à la cigarette électronique, oui mais...

D'après la Commission européenne, six millions de fumeurs en Europe se sont détournés du tabac grâce à la cigarette électronique [12]. Ces résultats prometteurs restent cependant à tempérer : selon le baromètre santé de l'INPES, sur douze millions de Français qui ont essayé la cigarette électronique, trois millions l'ont adoptée [13] et seuls 400 000 d'entre eux ont arrêté de fumer. Ce taux d'abandon de la cigarette électronique interpelle sur l'efficacité de cette technologie dont la délivrance en nicotine doit être impérativement optimisée. Si les dispositifs de cigarette électronique ont fortement progressé en matière de délivrance de nicotine, ils demeurent encore sept fois moins efficaces qu'une cigarette tabac [7]. Des études récentes ont montré par ailleurs que 40 % de la nicotine des formulations actuelles était absente dans la vapeur inhalée [14].

La délivrance de la nicotine : une priorité

Mitch Zeller rappelle que « les gens fument pour la nicotine mais meurent du goudron. » Une observation qui a conditionné l'ensemble des stratégies thérapeutiques de réduction du risque tabagique en faisant de la délivrance de nicotine une priorité. Pour le cardiologue Konstantin Farsalinos, un des plus grands spécialistes de la cigarette électronique, l'avenir de cette technologie repose sur une amélioration des formulations afin d'assurer non seulement la sécurité, mais aussi une meilleure délivrance de la nicotine [15].

Pour se défaire du tabac et faire de la cigarette électronique une technologie de sevrage tabagique, le couple matériel/formulation liquide doit impérativement apporter au fumeur sa dose de nicotine utile et efficace.

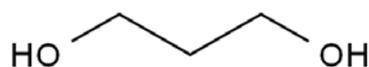


Figure 2 - Le propan-1,3-diol (bio-PDO).

Le propan-1,3-diol : une alternative efficace au propylène glycol et à la glycérine

D'origine exclusivement végétale, le propan-1,3-diol (ou PDO) (figure 2) est obtenu selon un procédé de biofermentation de la glycérine [16] ou du glucose ex-amidon [17]. Il est utilisé comme support d'arôme pour l'alimentaire et comme substitut non irritant du propylène glycol en cosmétique.

Le PDO est considéré comme sans danger (GRAS, « generally recognized as safe ») par la FDA pour un usage alimentaire [18]. Il est par ailleurs enregistré à la pharmacopée américaine sous la dénomination propanediol (USP NF 33, May 1, 2015). Sur le plan de sa toxicité et contrairement au propylène glycol, le PDO n'est pas un irritant cutané ou des voies respiratoires [18].

Un biosolvant stable à haute température

Testé par analyse thermique et thermogravimétrie différentielle (ATD-ATG) au sein des laboratoires de l'Institut CNRS IC2MP de l'Université de Poitiers, le PDO présente l'avantage de se vaporiser en présence d'air sans conduire à la formation de composés toxiques volatils (figure 3, [19]), contrairement au propylène glycol et au glycérol, lesquels dans les conditions de mésusage de la cigarette électronique ($T > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$) se décomposent en acroléine, formaldéhyde et acétaldéhyde [20].

À très haute température et par opposition au propylène glycol et à la glycérine, en mélange à 40 % dans le glycérol, il inhibe aussi la formation de produits lourds de condensation observés lorsqu'on chauffe dans les mêmes conditions le couple propylène glycol-glycérol [19].

Le PDO stabilise la nicotine sous forme native la plus assimilable

En milieu protique et à pH acide, la nicotine conduit à des formes mono- et diprotonées (figure 4). Or ces formes protonées sont nettement moins vaporisables que la forme native nicotine base [21]. Par conséquent, pour être efficacement

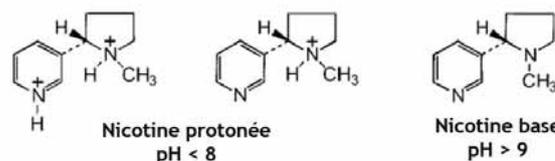


Figure 4 - Formes protonées de la nicotine.

délivrée, il est préférable que la nicotine soit présente sous sa forme native non protonée.

Ainsi, il a été mis en évidence par RMN du proton que le PDO stabilise la nicotine base car il est très peu acide par comparaison au propylène glycol et à la glycérine (tableau 1, étude réalisée au sein de l'Institut CNRS IC2MP de l'Université de Poitiers).

Tableau I - Déplacements chimiques des protons de la nicotine à 1,8 % dans le PDO et dans des solutions tamponnées de référence et de pH variable.

Déplacements chimiques des protons de la nicotine							
Ha	Hb	Hc	HMe	Hd	He	Hg	Hh
1,8 % nicotine dans le propan-1,3-diol							
3,12	3,02	2,26	2,00	8,34	8,34	7,73	7,33
Nicotine dans solution tampon à pH 7							
3,65	3,29	2,66	2,26	8,42	8,39	7,80	7,38
Nicotine dans solution tampon à pH 8							
3,39	3,14	2,44	2,11	8,37	8,35	7,75	7,35
Nicotine dans solution tampon à pH 10							
3,17	3,02	2,26	1,99	8,34	8,31	7,72	7,33

Indexation des protons de la nicotine

On constate que la formulation à base de PDO conduit à des déplacements chimiques les plus proches de ceux obtenus en condition tampon pH 10, démontrant que les solutions de PDO et de nicotine ont un caractère basique marqué. Dans ces conditions, la nicotine est uniquement présente dans une formulation de PDO sous la forme nicotine base.

Le PDO tend à accroître la délivrance *in vivo* de la nicotine : un test d'usage réalisé par les Laboratoires Xérès, au cours duquel a été mesurée l'augmentation du rythme cardiaque induite par la bio-assimilation de la nicotine, indique que dans la minute qui suit l'inhalation d'une solution à 15 mg de nicotine/mL de PDO, l'évolution du pouls se rapproche de celle d'une cigarette tabac (donnée de la littérature, figure 5) ; le PDO non nicotiné conduisant lui-même à une très légère augmentation du rythme cardiaque, induite par le stress physiologique lié à l'action d'inhaler une vapeur.

Cette observation est à corréliser avec un ressenti du picotement en gorge plus important qu'en présence du trio propylène glycol-glycérine-nicotine [22].

Ces résultats feront prochainement l'objet d'une étude de pharmacocinétique réalisée en milieu hospitalier sur un

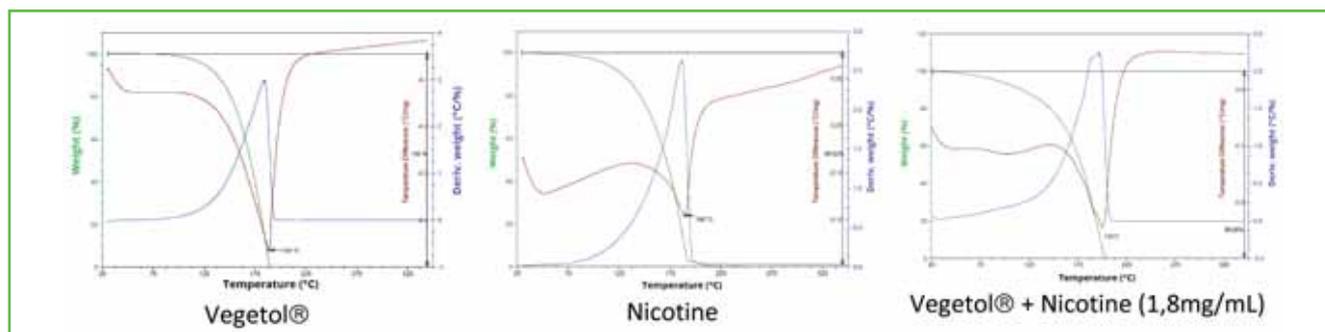


Figure 3 - ATD-ATG du PDO (noté Vegetol®), de la nicotine et d'une solution de nicotine dans le PDO (1,8 mg de nicotine/mL) [19].

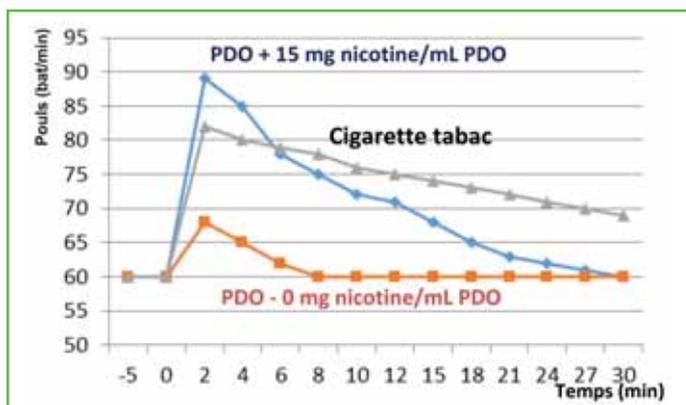


Figure 5 - Évolution du rythme cardiaque induite par l'inhalation d'une solution de nicotine (15 mg/mL) dans le PDO (test interne réalisé sur quatre sujets).

panel de vingt volontaires. Une confirmation de l'excellente bio-assimilation de la nicotine en présence de PDO ferait de ce couple un excellent substitut à la cigarette tabac afin de faire décrocher le fumeur, pour l'installer par la suite dans une véritable démarche de sevrage tabagique.

Enfin, autre avantage du PDO : c'est un puissant exhausteur d'arôme qui permet de réduire d'un facteur 2 à 5 les concentrations en molécules aromatiques dans les formulations, ce qui en fait un atout certain en matière de sécurité par voie inhalée.

Conclusion

Le PDO apparaît comme un excellent substitut des glycols, glycérol et propylène glycol, usuellement mis en œuvre dans les vaporisateurs personnels. Il est en effet supérieur en termes de sécurité – absence de décomposition thermique, non irritant des voies respiratoires, exhausteur des arômes – et d'efficacité – stabilisation de la nicotine sous sa forme la plus assimilable, bio-assimilation accrue, ressenti élevé des stimuli induit par la nicotine en gorge. Sécurité et efficacité : les deux challenges que doit relever l'aérosol-thérapie pour devenir rapidement un outil indispensable de lutte contre le tabagisme.

Les Laboratoires Xérès remercient pour leur support financier la Région Poitou-Charentes et la Banque Publique d'Innovation (BPI).

Références

- [1] Tabagisme. Aide-mémoire n° 339, juillet 2015, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/fr.
- [2] Hartmann-Boyce J. *et al.*, Can electronic cigarettes help people stop smoking, and are they safe to use for this purpose?, 2016, www.cochrane.org/CD010216/TOBACCO_can-electronic-cigarettes-help-people-stop-smoking-and-are-they-safe-use-purpose
- [3] McNeill A. *et al.*, Public Health England 2015, E-cigarettes: an evidence update. A report commissioned by Public Health England, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/E-cigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf; Blaser J., Cornuz J., Experts' consensus on use of electronic cigarettes: a Delphi survey from

Switzerland, *BMJ Open*, 2015, <http://bmjopen.bmj.com/content/5/4/e007197.full.pdf+html>

- [4] Hahn J. *et coll.*, Electronic cigarettes: overview of chemical composition and exposure estimation, *Tobacco Induced Diseases*, 2014, 12(23), www.tobaccoinduceddiseases.com/content/pdf/s12971-014-0023-6.pdf
- [5] ANSES, Évaluation des risques liés à une exposition par inhalation de vapeur d'éthanol et/ou par contact avec la peau, <https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-des-risques-liés-à-l'éthanol>
- [6] Rapport de l'Office Français de Prévention du Tabagisme, 2014, www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000328.pdf
- [7] Directive européenne des produits du tabac, 2014, http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/dir_201440_en.pdf
- [8] Étude TNS Sofrès, 2015, www.buralistes.fr/sites/default/files/20150204_cp_ecig2.pdf
- [9] FEMA, 2013-2016, <https://tobacco.ucsf.edu/sites/tobacco.ucsf.edu/files/u9/FEMAGRAS%20Ecig%20030315.pdf>
- [10] Husson L.-E., Tabac: comment l'e-cigarette est en train de tuer les patches, *Challenges*, 2014, www.challenges.fr/economie/20140122.CHA9471/tabac-comment-l-e-cigarette-est-en-train-de-tuer-les-patches.html
- [11] Nocera J., Smoking, vaping and nicotine, *The New York Times*, 2015, www.nytimes.com/2015/05/26/opinion/joe-nocera-smoking-vaping-and-nicotine.html?_r=3
- [12] Commission européenne, 2015, http://europa.eu/rapid/press-release_IP-15-5028_fr.htm
- [13] INPES, 2015, www.inpes.sante.fr/70000/dp/15/dp150224-def.pdf
- [14] Goniewicz M.L. *et coll.*, Nicotine levels in electronic cigarettes, *Nicotine Tob. Res.*, 2013, 15(1), p. 158, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529223
- [15] *e-cig magazine*, mars 2015.
- [16] Brevet Tsinghua University EP 1892300.
- [17] Brevet DuPont US 2008/0176302.
- [18] GRAS Notice 1,3 propanediol, www.accessdata.fda.gov/scripts/fdccc/?set=GRASNotices&id=302
- [19] Ayrault P. *et coll.*, 3rd International symposium of green chemistry (ISGC), 3-7 mai 2015, La Rochelle, www.isgc2015.com/program/abstracts/stability-of-various-components-of-e-cigarettes-tested-by-thermal-analysis-tda-tga-664.html
- [20] Bekki K. *et coll.*, Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2014, 11(11), p. 11192, www.mdpi.com/1660-4601/11/11/11192/pdf
- [21] How tobacco smoke causes disease - The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease - A report of the surgeon general, US Department of Health Diseases and Public Services, 2010, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/pdf/Bookshelf_NBK53017.pdf
- [22] Brevet des Laboratoires Xérès, PCT/FR 2015/050599.



A. Piccirilli V. Bonnarne P. Bertrand P. Ayrault

Antoine Piccirilli est directeur scientifique et Vincent Bonnarne, directeur R & D, des Laboratoires Xérès*.

Philippe Bertrand est maître de conférences, et Philippe Ayrault, ingénieur d'études, à l'Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers (IC2MP), Université de Poitiers**. Philippe Ayrault est le vice-président de la subdivision Chimie analytique de la division Chimie-physique de la SCF.

* Laboratoires Xérès, 18 chemin de Tison, F-86000 Poitiers.
Courriel : a-piccirilli@laboxeres.com

** UMR 7285, IC2MP, Université de Poitiers, 40 avenue du Recteur Pineau, F-86000 Poitiers.
Courriels : philippe.bertrand@univ-poitiers.fr ; philippe.ayrault@univ-poitiers.fr

Les tensioactifs biosourcés pour la cosmétique

Ou comment allier naturalité et performance

Hervé Rolland et Alain Milius

Résumé	Parmi les produits utilisés en cosmétique, les tensioactifs sont très utiles pour accéder à des combinaisons stables d'ingrédients parfois antagonistes en termes de solubilité, et le marché cosmétique n'échappe pas au souhait toujours plus marqué de disposer de solutions naturelles et néanmoins performantes. Cet article développe l'offre actuelle en tensioactifs 100 % biosourcés et constitue une mise au point sur les problématiques limitant encore leur développement.
Mots-clés	Cosmétiques, tensioactifs, biosourcés, alkylpolyglycosides.
Abstract	Biobased surfactants for cosmetic, or how to combine naturalness and performance Cosmetic products are made of complex associations of ingredients which are expected to act efficiently in the final formula. Among those, the role of surfactants is a key step in order to target stable and ready-to-use formulations made with ingredients with an opposite solubility. The cosmetic market is deeply impacted with a demand asking for as much natural as possible while highly performing products. This article discloses the updated offer in 100% biobased surfactants and gives an insight view upon some limits which could slow down the expansion of this range of products.
Keywords	Cosmetics, surfactants, biobased, alkylpolyglycosides.

Les exigences de la formulation cosmétique

Il convient de distinguer les formulations cosmétiques destinées à l'hygiène de celles destinées au soin. Dans le premier cas, il s'agit de constituer des formules valorisées pour leurs propriétés moussantes et nettoyantes, typiquement les shampoings et les gels douches. Dans ce domaine de l'hygiène, les ingrédients impliqués, sauf cas très particuliers, sont tenus de présenter une excellente solubilité dans l'eau. Cette caractéristique est non seulement justifiée par le souhait de favoriser la présentation de plusieurs ingrédients sous la forme d'une solution aqueuse homogène, mais également parce que l'usage réservé à ce type de formulation est précisément d'être rincé.

Dans le second cas, le domaine du soin, la problématique est différente. Il s'agit de permettre l'application sur la peau d'une crème dont la viscosité peut être variable et qui se définit dans la plupart des cas comme une émulsion directe, soit une phase huileuse dispersée dans une phase continue aqueuse. Les formulations de ce type permettent d'atteindre une combinaison harmonieuse, sous une forme homogène et facile d'emploi, d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile contenant chacune des constituants de nature antagoniste, tantôt lipophiles, tantôt hydrophiles, auxquels un rôle précis a été attribué. On distingue alors les ingrédients actifs dont la fonction est d'induire une activité, par exemple en termes d'hydratation, d'effet anti-âge, etc., des excipients qui permettent la stabilité de la formule tout en apportant idéalement des bénéfices sensoriels comme la facilité d'étalement ou la douceur. Parmi les excipients,

on peut citer les modificateurs de rhéologie, bien souvent de nature polymère tels que les gommés polysaccharidiques ou les polyacrylates, mais surtout les tensioactifs qui sont les plus représentés et dont on traitera principalement dans cet article.

Le marché

Ses caractéristiques

La valeur du marché mondial des ingrédients cosmétiques est estimée à 20 milliards de dollars. L'Europe, où figurent bon nombre d'acteurs significatifs, revendique environ un quart de ce montant. Si l'on traite désormais du marché des tensioactifs, la demande mondiale s'élève à 12 millions de tonnes, dont 2 millions pour la cosmétique. Cette fois encore, l'Europe représente 25 % du marché [1].

Ses attentes

D'après un récent sondage, la notion de beauté, à laquelle est indéfectiblement lié le marché cosmétique, correspond pour une très large majorité des consommatrices aux notions de nature (72 %) et d'harmonie (70 %), alors que des notions telles que la sensualité (31 %) ou la mode (23 %) passent au second plan [2].

Concomitamment et en dépassant un paradoxe apparent, la confiance dans le progrès scientifique et technique s'accroît puisqu'elle a progressé dans l'opinion française entre 2008 et 2014, passant de 46 à 56 %, augmentant notamment de cinq points entre 2013 et 2014 [3]. En d'autres



Figure 1 - La pyramide de Maslow des ingrédients cosmétiques.

termes, appliqués aux domaines des ingrédients cosmétiques, il faut disposer de produits toujours plus innovants, marquant un net progrès par rapport à l'existant, tout en veillant à renforcer leur origine naturelle, perçue comme une source de bienfaits. La *figure 1*, librement inspirée de la représentation sous forme de triangle popularisée par le célèbre psychologue américain Abraham Maslow pour hiérarchiser les besoins d'un individu dans un contexte professionnel, recense les attentes qui pèsent aujourd'hui sur un ingrédient cosmétique. Le défi s'annonce donc relevé pour les producteurs d'ingrédients cosmétiques, et notamment de tensioactifs où les composés d'origine 100 % végétale représentent aujourd'hui moins de 10 % de la consommation.

Le cas des tensioactifs

Les produits cosmétiques font nécessairement appel à des tensioactifs [4]. Ces derniers se caractérisent par une structure amphiphile où coexistent au sein d'une même molécule une partie hydrophile présentant une grande affinité avec l'eau et une partie lipophile manifestant une affinité préférentielle pour les phases grasses. Ces deux enchaînements sont reliés par une fonction chimique dont la maîtrise est fondamentale dans la construction de cet édifice moléculaire. Cette architecture modélisée dans la *figure 2* leur permet de se placer naturellement aux interfaces (liquide/gaz, liquide/liquide, liquide/solide ou gaz/liquide), en adoptant une orientation induite par leur polarité et en abaissant significativement les énergies (ou « tensions ») de surface. Cette faculté permet la formation de mousses, de dispersions et surtout d'émulsions.

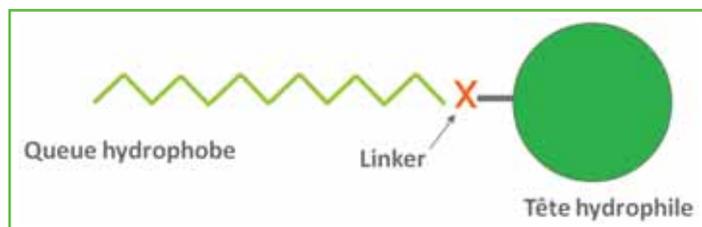


Figure 2 - Architecture d'un tensioactif.

Les tensioactifs se prêtent à différents types de classement qui permettent de mieux cerner leur nature et leur usage. Les principaux sont brièvement rappelés ci-après :

• Par nature ionique

Si les structures chimiques concernées ne portent pas de charge, elles sont qualifiées de non ioniques ; s'il leur est

attachée une charge négative contrebalancée par un ion simple (contre-ion), elles sont identifiées comme anioniques ; si des charges de nature différente coexistent dans l'enchaînement carboné, ce sont des amphotères ; et enfin, la présence d'une charge positive sur la structure principale leur confère le statut de cationique.

• Par affinité

Chaque tensioactif peut également être indexé sur une échelle de 1 à 20 qui renvoie à son affinité pour l'eau et pour les phases grasses. On évoque ainsi sa balance hydrophile/lipophile consacrée par l'acronyme anglo-saxon HLB (« hydrophilic lipophilic balance »). Cette notion a été introduite par Griffin [5] en s'appliquant tout d'abord aux tensioactifs non ioniques éthoxylés. Le modèle a ensuite été sophistiqué par Davies [6] pour le rendre plus universel en introduisant une notion de contribution de groupe. Ce classement présente un caractère prédictif à l'usage du produit considéré (*tableau I*).

HLB	Fonctions
18-20	Solubilisant
13-18	Dispersant, solubilisant, agent moussant
10-13	Émulsionnant E/H
8-10	Agents mouillants, détergents
6-8	Agents mouillants, émulsionnant H/E
1-4	Solubilisant

• Selon l'origine des matières premières

Les matières premières constitutives des tensioactifs, tant pour la partie hydrophile que pour la partie lipophile, peuvent avoir une origine pétrochimique ou naturelle. Dans ce dernier cas, il est fait préférentiellement appel à la filière végétale. Le *tableau II* décrit l'ensemble des cas de figure pouvant se rencontrer, des tensioactifs éminemment synthétiques à ceux pouvant revendiquer une origine intégralement biosourcée (nous verrons comment soutenir cette affirmation). Cette dernière catégorie est celle qui est privilégiée dans l'industrie cosmétique.

Type	Tête hydrophile	Queue hydrophobe
100 % synthétique	Pétrochimique	Pétrochimique
Mixte ou semi-naturel	Pétrochimique	Végétal
Mixte ou semi-naturel	Végétal	Pétrochimique
100 % végétal	Végétal	Végétal

Zoom sur les tensioactifs 100 % biosourcés

Perspective historique

Replacé dans un contexte historique, il apparaît que le développement de tensioactifs biosourcés ne constitue pas une tendance récente, comme une vision linéaire de l'histoire pourrait le laisser à penser. L'observation d'une période suffisamment longue nous enseigne en réalité que, d'abord par nécessité, les premiers usages des tensioactifs ont fait appel

à des produits naturels, généralement sous forme d'infusions ou de décoctions aqueuses. Ainsi, l'utilisation des saponines pour la désinfection de plaies superficielles se serait pratiquée en des temps préhistoriques. Plus près de nous, le savon a été le tensioactif par excellence pendant des siècles et la première trace écrite de son usage date de 2500 av. J.-C., sur une tablette retrouvée en Mésopotamie [7]. Dans ce cas, sa synthèse reposait sur le traitement de graisses animales ou d'huiles végétales avec des cendres, naturellement riches en potasse. Il faut ensuite attendre la révolution industrielle au XIX^e siècle pour observer des évolutions significatives et assister au remplacement progressif du savon par des tensioactifs anioniques tels que les paraffines sulfonates puis les sulfates, encore aujourd'hui présents dans bon nombre de formules moussantes. Le XX^e siècle voit l'avènement de la pétrochimie dont les grands intermédiaires constituent une source importante de matières premières dans le domaine des tensioactifs, tant pour la partie lipophile (avec les alcools supportés par la technologie Ziegler ou les alkyl phénols) que pour la partie hydrophile (essentiellement avec l'oxyde d'éthylène).

Dès la fin du XX^e siècle, en réaction aux chocs pétroliers de 1973 et 1979, le concept même de développement durable fait sa première apparition lors de la commission mondiale sur l'environnement. Le développement qui eut lieu en 1987 donna lieu à la rédaction d'un rapport, popularisé sous le nom de rapport Brundtland et intitulé *Our common Future*. Cette tendance n'épargne pas l'activité industrielle en général et trouve un écho particulièrement favorable dans le secteur de la cosmétique. Cela induit un regain d'intérêt marqué pour les ingrédients d'origine végétale, notamment les tensioactifs, au détriment des produits synthétiques, essentiellement d'origine pétrochimique.

Il convient donc de considérer ici une version cyclique de l'histoire (telle que reproduite sur la figure 3) et non une version linéaire.

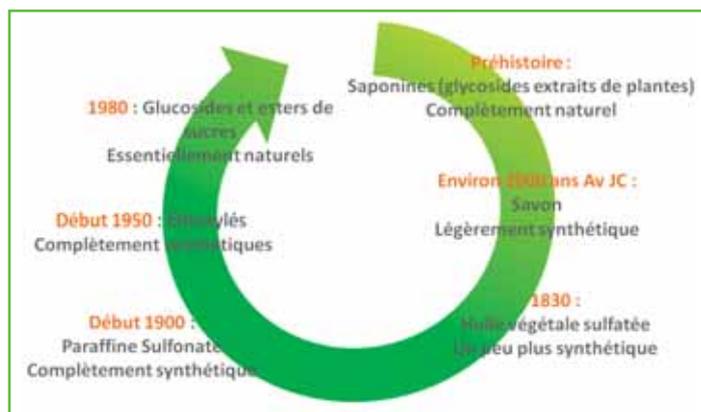


Figure 3 - Historique des tensioactifs biosourcés.

L'offre actuelle

On évoque ici les produits constitués de matières premières pouvant clairement revendiquer une origine naturelle. Sans prétendre à l'exhaustivité, on peut dans ce contexte citer trois principales classes de tensioactifs :

• Les acylats de protéines

Ces produits (figure 4) sont synthétisés par réaction entre un chlorure d'acide gras et des acides aminés ou des peptides, d'après un mode opératoire originel décrit par Schotten-Baumann [8-9]. L'étape réactionnelle se déroule

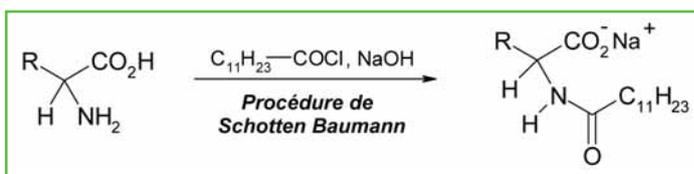


Figure 4 - Tensioactifs dérivés de protéines.

généralement dans l'eau à des températures modérées et en veillant à une excellente maîtrise du pH. Ils revendiquent généralement de bonnes propriétés moussantes ainsi qu'une excellente tolérance. Sur ce segment de marché – celui des agents moussants –, ils apparaissent néanmoins difficilement compétitifs vis-à-vis de l'offre de produits synthétiques tels que les alkyl éther sulfates.

• Les esters de polyols et de sucres non réducteurs (figure 5)

- Les esters de polyols : les produits les plus représentatifs de cette catégorie sont les esters de sorbitan. Il s'agit de tensioactifs qui ont une importance significative depuis plus de soixante ans. Leur fabrication requiert le contrôle d'une réaction impliquant d'une part des acides gras, d'autre part du sorbitol, soit le produit de réduction du glucose.

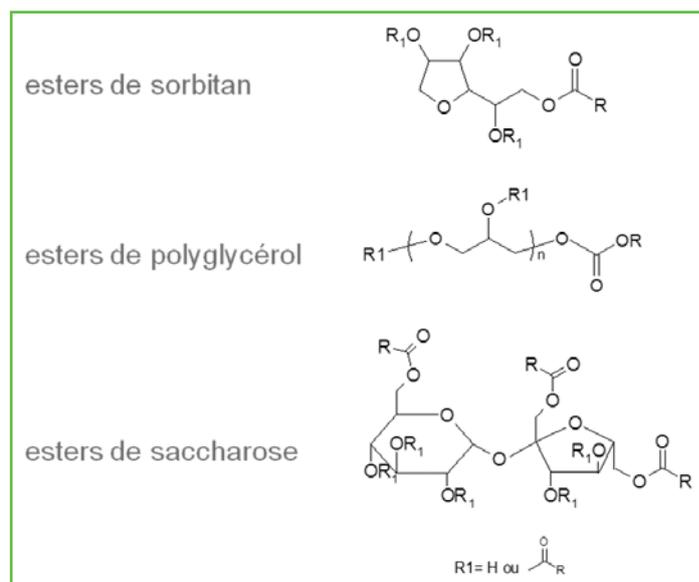


Figure 5 - Tensioactifs dérivés de polyols et de sucres non réducteurs.

Plus récemment, les esters de polyglycérol sont apparus comme une alternative crédible dans le domaine des tensioactifs non ioniques.

Dans ces deux cas de figure cependant, deux limitations apparaissent distinctement. La grosseur de la tête polaire ne peut être aisément modulée et la gamme de HLB est difficilement couverte dans une famille homologue de composés. Dans le cas des esters de sorbitan, il faut alors avoir recours au greffage d'oxyde d'éthylène (ce qui donne naissance à une famille de produits dont le nom consacré est celui de *polysorbates*) avec pour conséquence la perte du caractère 100 % biosourcé. Dans celui des esters de polyglycérol, la polymérisation du glycérol préalablement à son estérification ne permet pas d'atteindre des degrés de polymérisation excédant au maximum dix unités. L'autre limitation vient de la fragilité intrinsèque de la fonction ester qui s'expose à

des réactions d'hydrolyse en milieux aqueux, d'autant plus prononcées que le pH desdites solutions s'éloigne de la neutralité.

- **Les esters de sucres non réducteurs** : les esters de saccharose sont les plus représentatifs de cette famille si l'on prend en considération les volumes fabriqués. Si leur origine biosourcée est attestée, leur méthode de synthèse fait appel à des solvants organiques (diméthyl sulfoxyde ou acétate d'éthyle) dont il faut ensuite se débarrasser et qui impactent négativement la qualité des eaux de lavage. Les esters de saccharose peuvent donc difficilement prétendre satisfaire pleinement les principes de chimie verte. La fonctionnalité ester prévaut encore ici pour relier la partie lipophile et la partie hydrophile (le saccharose, sucre disponible en abondance et plus connu pour ses usages alimentaires).

• Les dérivés de sucres réducteurs (alkylpolyglycosides)

Les alkylpolyglycosides constituent la classe de tensioactifs biosourcés la plus importante. La production mondiale est de 120 à 150 000 tonnes environ, dont on estime que les deux tiers sont destinées à l'industrie cosmétique. Ces dérivés sont obtenus par voie chimique à travers une réaction mise au point par Emil Fisher [10]. Elle est basée sur la condensation d'un alcool gras en position anomérique d'un sucre réducteur tel que le glucose, hexose disponible industriellement en abondance (figure 6), ou, plus rarement, d'un pentose tel que le xylose. Leur synthèse est réalisée en l'absence de solvant, supportée par un catalyseur et la dépense d'atomes limitée à la perte d'une molécule d'eau puisqu'il s'agit d'une réaction de condensation. À l'issue de la réaction, l'alcool gras systématiquement introduit en excès vis-à-vis du sucre peut être recyclé, dans le cas où une présentation en milieux aqueux des alkylpolyglycosides est envisagée (cas des applications moussantes), ou laissé dans le mélange réactionnel (cas des applications émulsionnantes) où il contribue positivement à la structuration des émulsions. Ces caractéristiques révèlent une excellente adéquation avec les principes de chimie verte.

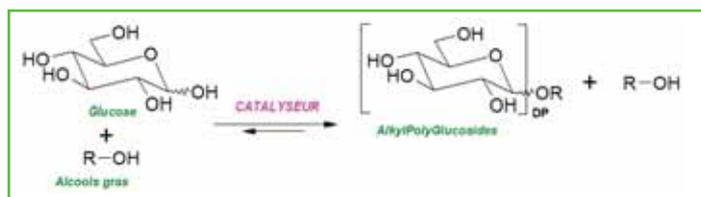


Figure 6 - Tensioactifs dérivés de sucres réducteurs.

Le spectre d'utilisation des alkylpolyglycosides est particulièrement large dans le domaine cosmétique puisque, en fonction de la longueur de la chaîne grasse, ils peuvent se révéler performants en tant que solubilisants (C7 à C10), moussants (C8 à C12) ou émulsionnants (C14 à C22).

Parmi les tensioactifs 100 % biosourcés, on peut également citer les dérivés d'inuline, les rhamnosités et les sophorolipides, dont le développement demeure encore restreint.

Pourquoi une offre aussi limitée en tensioactifs 100% biosourcés pour la cosmétique ?

Il serait vain de prétendre que l'offre en tensioactifs biosourcés satisfait aujourd'hui toutes les attentes du marché et ne se confronte à aucun verrou technologique. Les développements ci-après vont permettre d'illustrer ce constat.

On peut dans un premier temps regretter que les parties hydrophobes constitutives des tensioactifs, notamment lorsqu'on évoque les alcools gras, ne présentent pas une aussi grande variété de choix que celle qu'autorise la filière pétrochimique. À travers cette dernière, en faisant par exemple appel au procédé « oxo », il est possible de disposer de nombreuses chaînes grasses dont on peut contrôler la nature et le degré de ramification et que l'on ne rencontre pas dans la filière oléochimique. À peine peut-on citer dans cette dernière les alcools de Guerbet qui, à partir d'alcools gras linéaires, permettent d'accéder à des acides ou des alcools ramifiés. Néanmoins, cette technologie majeure significativement le coût des chaînes grasses disponibles et impose par essence, du fait de la nature même de la réaction, un type de ramification univoque, en l'occurrence le greffage en β de la fonction alcool ou acide d'une chaîne dont la longueur est inférieure de deux carbones à la chaîne principale.

Dans un deuxième temps, il faut aussi concéder que l'architecture moléculaire des tensioactifs biosourcés laisse apparaître certaines limitations, notamment s'agissant du design de la partie hydrophile. On a évoqué ci-dessus l'ambivalence de l'architecture moléculaire d'un tensioactif où le domaine de performance est conditionné par les pondérations respectives des parties lipophile et hydrophile. C'est précisément la construction de cette partie hydrophile qui peut poser problème dans la construction d'agents de surface d'origine exclusivement naturelle, lorsque l'on fait intervenir notamment des sucres dont l'hydrophilie est limitée et qui sont intrinsèquement peu ou pas polymérisables. Dans le domaine des produits synthétiques, l'oxyde d'éthylène est de très loin le synthon moléculaire le plus utilisé. Son mode de greffage par polymérisation anionique vivante sur des chaînes grasses présentant des hydrogènes actifs – comme les alcools gras ou les acides gras – accorde toute latitude pour ajuster la partie hydrophile. L'émergence d'une filière biosourcée de l'oxyde d'éthylène, basée sur la déshydratation d'éthanol obtenu par fermentation de biomasse pour obtenir l'éthylène qui subit ensuite une oxydation ménagée – à l'instar des procédés industriels traditionnels mis en œuvre sur l'éthylène issu des vapocraqueurs – n'apporte pas une réponse définitive aux attentes du marché des excipients cosmétiques. En effet, si la stricte équivalence des structures est incontestable et le caractère biosourcé parfaitement soutenable, ces dérivés ne peuvent se départir de l'image de dangerosité et de toxicité liée à l'oxyde d'éthylène.

Pour ces raisons, le développement de tensioactifs biosourcés fait préférentiellement intervenir des sucres pour constituer la partie hydrophile du tensioactif et les gammes esters de sorbitol, de polyglycérol, de saccharose ou les alkylpolyglycosides relèvent de cette démarche. Si seuls les alkylpolyglycosides peuvent revendiquer une certaine stabilité à l'hydrolyse, s'appuyant sur la stabilité intrinsèque d'une liaison acétal par opposition aux liaisons esters, dans ces différents cas, la tête hydrophile dérivée du sucre possède une capacité de polymérisation limitée et quoiqu'il en soit bien inférieure à celle caractérisant l'oxyde d'éthylène (tableau III).

Le cas des alkylpolyglycosides, la classe la plus répandue de tensioactifs biosourcés non ioniques, mérite d'être souligné puisque, si des séquences polyglucoses existent naturellement dans bon nombre de polysaccharides naturels tels que la cellulose ou l'amidon, la réaction de condensation d'un alcool gras sur le glucose se déroule dans des conditions analogues à celle qui prévaut pour dépolymériser un enchaînement polyglucose. C'est la raison pour laquelle l'utilisation d'un excès de glucose ou d'un polysaccharide

Tableau III - Hydrophilie et stabilité des tensioactifs biosourcés en fonction de la tête hydrophile.

Tête hydrophile	Stabilité	Hydrophilie
Saccharose	--- (ester et acétal)	--
Sorbitol	-- (ester)	---
Polyglycérol	-- (ester)	--
Glucose (xylose)	+ (acétal)	-
Oxyde d'éthylène	+++ (éther)	+++

caractérisé par la répétition d'unités glucosidiques ne permet pas d'atteindre des tensioactifs dont la tête hydrophile dépasse significativement l'unité. Ainsi, les produits actuellement disponibles sur le marché, tous atteints à travers une réaction de Fischer, se caractérisent par un degré de polymérisation du glucose situé entre 1 et 2.

Le défi proposé aux chimistes consiste à développer des technologies capables d'atteindre des degrés de polymérisation d'au moins 4 de façon à étendre suffisamment les propriétés d'usage des alkylpolyglycosides et leur conférer ainsi une chance significative de substituer les tensioactifs mixtes et pétrochimiques.

Il faudra être capable de contrôler deux réactions compétitives : acétalisation (de l'alcool et/ou du glucose) et dépolymérisation. Différentes approches sont proposées dans la figure 7. L'approche 1, dite de maturation, a été largement étudiée dans les années 1990, sans pouvoir prétendre à un degré de polymérisation supérieur à 2,5 et sans concrétisation commerciale [11].

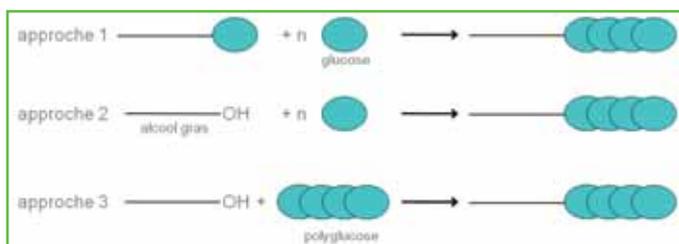


Figure 7 - Approches de synthèse d'alkylpolyglycosides à hydrophilie augmentée.

Enfin, la circonspection est souvent de mise lorsqu'il faut évaluer la qualité biosourcée de l'ingrédient considéré. On peut en effet considérer que les allégations de naturalité et la multitude de labels dont se parent de nombreux ingrédients cosmétiques peuvent au mieux plonger le consommateur dans une grande perplexité, au pire le conduire à considérer avec défiance le qualificatif de « naturel » ou « d'origine naturelle ».

Grâce à l'analyse isotopique, on peut distinguer les produits biosourcés, contenant du ^{14}C , des produits d'origine pétrochimique qui en sont dépourvus. On saluera ici l'initiative de l'Association Chimie du Végétal (ACDV) qui a permis la délivrance de certifications. Une norme européenne visant à qualifier les tensioactifs de la façon suivante, en rapport avec leur teneur en carbone biosourcé, est également en préparation [12]. La terminologie consacrée par ce texte est la suivante :

- bio-surfactants : > 95 % ;
- bio-based surfactants : 50-95 % ;
- bio-derived surfactants : 25-49 % ;
- other surfactants : < 25 %.

On relèvera également une démarche complémentaire, plus systémique et intégratrice, comme celle qui a trait à la réalisation récente de ce qui constitue à notre connaissance

le premier exemple de l'analyse de cycle de vie d'un émulsionnant cosmétique [13].

Conclusion

L'expression sociétale d'un retour à la nature n'épargne pas le domaine des ingrédients cosmétiques en général et celui des tensioactifs en particulier. Cette aspiration s'exprime sans se départir d'une exigence de performance envers les produits considérés. Les gammes actuelles répondent partiellement à cette attente. Néanmoins, pour la satisfaire pleinement, certains verrous technologiques doivent être pris en considération :

- la disponibilité plus faible des briques moléculaires issues du monde végétal ;
- la difficulté d'élaborer, par le biais de procédés éco-compatibles et à partir de synthons biosourcés, des séquences hydrophiles modulables ;
- la responsabilité qui incombe aux acteurs de la filière de déployer des méthodes indiscutables et partagées pour quantifier la naturalité, en dépit des efforts avérés déjà réalisés.

Afin de lever ces verrous technologiques, différentes approches ont été envisagées. Les solutions proposées ne sont cependant pas exhaustives et des démarches innovantes, qu'elles émanent d'acteurs industriels ou de démarches collaboratives entre ces derniers et des partenaires académiques, sont encore attendues. Dans ce contexte, les ingrédients cosmétiques appelés à connaître le succès seront ceux qui sauront relever le défi d'offrir une combinaison optimale d'efficacité technologique tout en revendiquant une origine exclusivement naturelle allié à des procédés d'obtention respectueux de l'environnement.

Il faudra beaucoup de motivation car il n'y a eu que peu d'avancées significatives depuis vingt ans. Mais les enjeux sont considérables car les tensioactifs 100 % biosourcés utilisés en cosmétique ne représentent que 10 % des deux millions de tonnes consommés.

Références

- [1] www.cosmetic-valley.com/page/presentation/chiffres-cles/
- [2] Étude CSA pour *Madame Figaro*, oct. 2014, Interrogation d'un échantillon représentatif de la population nationale de 1 003 femmes de 18 ans et plus.
- [3] Oudghiri R., Science fascinante, nature bienfaisante, *emarketing.fr*, oct. 2015.
- [4] Lukic M., Pantelic I., Savic S., An overview of novel surfactants for formulation of cosmetics with certain emphasis on acidic active substances, *Tenside Surf. Det.*, 2016, 53(1), p. 7.
- [5] Griffin W.C., Classification of surface-active agents by HLB, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1949, 1, p. 311.
- [6] Davies J.T., A quantitative kinetic theory of emulsion type. I. Physical chemistry of the emulsifying agent, gas/liquid and liquid/liquid interface, *Proceedings of the International Congress of Surface Activity*, 1957, p. 426.
- [7] Levey M., *The Oldest Soap History*, Temple University, Philadelphie, 1957.
- [8] Schotten C., Über die Oxydation des Piperidins, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1884, 17, p. 2544.
- [9] Baumann E., Über eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1886, 19, p. 3218.
- [10] Fischer E., Über die Glucoside der Alkohole, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1893, 26, p. 2400.
- [11] Beck R.H.F., Elseviers M., Van Havere M.M.R., Alkylpolyglycosides with a high degree of polymerisation and a process for the preparation thereof, Patent EP 0729970, 1996.
- [12] Séné C., 10th World Surfactants Congress (CESIO), Istanbul, 2015.
- [13] Guilbot J., Kerverdo S., Milius A., Escola R., Pomrehn F., Life cycle assessment of surfactants: the case of an alkyl polyglucoside used as a self emulsifier in cosmetics, *Green. Chem.*, 2013, 15, p. 3337.



H. Rolland

Hervé Rolland est coordinateur scientifique et **Alain Milius**, directeur des affaires scientifiques et réglementaires chez SEPPIC*.

* SEPPIC - Air Liquide Healthcare Specialty Ingredients, 22 Terrasse Bellini - Paris La Défense, F-92806 Puteaux. Courriels : herve.rolland@airliquide.com ; alain.milius@airliquide.com



A. Milius

La *trans* ϵ -viniférine et la maladie d'Alzheimer

Une issue thérapeutique ?

Jérôme Guillard, Guyène Page, Fabienne Perrona et Agnès Rioux-Bilan

Résumé La maladie d'Alzheimer est caractérisée par plusieurs altérations cellulaires et moléculaires contre lesquelles il serait nécessaire de trouver un médicament multicible. Les polyphénols présentant de multiples effets pharmacologiques ont été utilisés dans ce projet. Il a ainsi été mis en évidence que dans un modèle cellulaire de la maladie d'Alzheimer, la *trans* ϵ -viniférine présentait des propriétés anti-inflammatoires et de désagrégation du peptide β -amyloïde ($A\beta$) supérieures à celles du resvératrol. La *trans* ϵ -viniférine a également un effet anti-inflammatoire dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer et atténue la formation des dépôts amyloïdes. Elle pourrait donc être une molécule thérapeutique multicible pertinente.

Mots-clés *Trans* ϵ -viniférine, maladie d'Alzheimer, peptide amyloïde $A\beta$, dépôts amyloïdes, inflammation, molécule multicible.

Abstract *Trans* ϵ -viniferin, a natural polyphenol against Alzheimer's disease
Alzheimer's disease is a disease affecting many cellular and molecular targets and therefore requires a search for therapeutic multi-target molecules. Polyphenols presenting multiple pharmacological effects seem to be more efficient. Our findings demonstrated that *trans* ϵ -viniferin, a natural polyphenol, both induced the disaggregation of $A\beta_{42}$ peptide and rescued inflammation on murine primary neuronal cultures. Moreover, it goes through the blood brain barrier and decreases inflammation and size of amyloid plaques in APPswePS1dE9 mice.

Keywords *Trans* ϵ -viniferin, Alzheimer's disease, amyloid peptide, amyloid deposits, inflammation, multi-target molecule.

Les sarments de vigne constituent une source importante et renouvelable de molécules à très haute valeur ajoutée de type polyphénols issues de la voie des phénylpropanoïdes, telles que la *trans* ϵ -viniférine. Ces molécules sont de puissants antioxydants et probablement de forts médiateurs d'effets biologiques qui intéressent aujourd'hui les industriels.

Notre projet VinOX porte sur l'utilisation de cette source renouvelable et l'extraction principalement de la *trans* ϵ -viniférine et dans une moindre mesure du *trans*-resvératrol au moyen d'une écotechnologie (extrudeuse réactive, brevet Valagro WO 2014076425) pour les valoriser dans diverses applications (dont la protection naturelles des plantes et la conservation des organes), mais principalement sur une problématique de santé publique : la maladie d'Alzheimer, grâce à la collaboration étroite développée avec le laboratoire EA3808 de Poitiers. Cette écotechnologie est développée à l'échelle pilote par la société EcoEthanol. EcoEthanol Poitou-Charentes est filiale à 100 % de la société d'économie mixte Valagro Carbone Renouvelable Poitou-Charentes dont la Région Nouvelle-Aquitaine est l'actionnaire majoritaire. Valagro est un centre de R & D dédié à la valorisation industrielle de la biomasse, de ses coproduits et des déchets. Ses trois domaines d'expertise avec des applications multiples sont : l'oléochimie, la chimie de la lignocellulose et la chimie des matériaux.

Le procédé développé par Valagro et mis en œuvre sur l'unité d'EcoEthanol dans le projet VinOX est continu, réduit la quantité de solvant nécessaire, est économique et a démontré de hauts rendements d'extraction.

Préambule

La maladie d'Alzheimer est un véritable problème de santé publique. En effet, sa prévalence ne cesse d'augmenter, notamment à cause du vieillissement de la population. On estime ainsi que 18 millions de personnes sont atteintes dans le monde, 900 000 en France et 25 000 en Poitou-Charentes, région dont la moyenne d'âge des habitants est assez élevée et qui est donc particulièrement touchée. Si aucun traitement n'est découvert d'ici là, on estime que le nombre de personnes atteintes va quasiment doubler d'ici vingt ans.

La maladie d'Alzheimer évolue progressivement vers un syndrome associant confusion, difficultés de jugement, modifications de la personnalité, désorientation et perte des capacités de langage, conduisant à un état grabataire et une dépendance des patients nécessitant une prise en charge lourde et onéreuse, à la fois pour la société et les familles.

Les lésions histopathologiques caractéristiques de cette maladie sont les dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires, constituées de la protéine tau anormalement hyperphosphorylée, et les plaques séniles, formées de dépôts de peptide β -amyloïde ($A\beta$) agrégé. L'augmentation des dépôts amyloïdes dans le cerveau est induite par une diminution de la clairance de l' $A\beta$ et un déséquilibre des voies métaboliques de son précurseur APP (« amyloid protein precursor »). Chez un sujet sain, le précurseur APP est majoritairement clivé en APP soluble par la voie dite non amyloïdogénique. Chez un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer, cette voie devient minoritaire et c'est la seconde

voie, dite amyloïdogénique, conduisant à la libération d'A β , qui est prépondérante. Le peptide A β s'oligomérisise et s'agrège pour former les dépôts amyloïdes. Ces lésions, ainsi que le stress oxydant et la neuroinflammation conduisent à une perte neuronale cholinergique précoce, responsable des troubles cognitifs.

À ce jour, aucun traitement préventif, curatif ou ralentissant de manière significative la progression de la maladie d'Alzheimer n'existe. Ainsi les études cliniques quantifiant le rôle protecteur des anti-inflammatoires [1], des antioxydants [2] ou d'inhibiteurs de l'oligomérisation et de l'agrégation du peptide amyloïde [3] n'ont pas prouvé l'efficacité de ces molécules qui n'agissent que sur une seule cible de la maladie. La recherche de nouvelles molécules permettant de ralentir l'évolution de la maladie et le déclin cognitif est indispensable et la nécessité de trouver des molécules multicibles pour lutter contre la maladie d'Alzheimer est de plus en plus établie. Ainsi, des molécules prévenant l'agrégation du peptide A β ou provoquant sa désagrégation et ayant simultanément des actions anti-inflammatoires et antioxydantes sont des bons candidats.

Le resvératrol, polyphénol présentant des propriétés antioxydantes [4], anti-inflammatoires [5], chélatrices d'A β [6] et ayant un effet sur les dimères de tau dans divers modèles de la maladie d'Alzheimer semble intéressant mais présente l'inconvénient d'être rapidement métabolisé. La *trans* ϵ -viniférine, dimère du resvératrol, dont les effets anti-inflammatoires et sur l'agrégation du peptide A β *in vitro* sont significativement supérieurs à ce polyphénol de référence, est une molécule particulièrement prometteuse car facile d'accès et annuellement renouvelable (elle est présente dans les sarments de vigne à hauteur de 0,1 %, soit 1 g dans 1 kg de sarments).

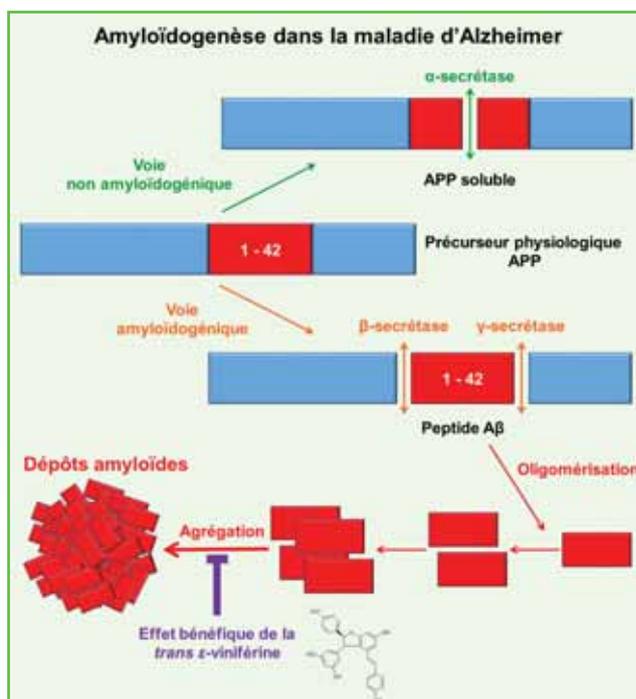
Résultats

En 2013, une première étude *in vitro*, financée par la Région Poitou-Charentes dans le cadre du projet VinOX, a été réalisée. Les propriétés anti-inflammatoires de la *trans* ϵ -viniférine et du resvératrol ont été évaluées et comparées dans un modèle cellulaire de la maladie d'Alzheimer, préalablement validé au sein de l'EA3808 [7]. Ainsi, à 1 μ M, concentration non toxique pour ces deux polyphénols, la *trans* ϵ -viniférine a un effet anti-inflammatoire supérieur à celui du resvératrol [8].

L'effet de ces polyphénols sur l'état du peptide A β a été également évalué. Outre leurs capacités d'inhibition de l'agrégation du peptide A β déjà connues, ces deux molécules sont également capables d'induire une désagrégation du peptide A β préalablement agrégé. Le resvératrol n'induit qu'une désagrégation partielle tandis que la *trans* ϵ -viniférine provoque la désagrégation quasi complète du peptide préalablement agrégé [8].

Ces résultats très prometteurs nous ont conduit à envisager un nouveau partenariat transdisciplinaire entre les laboratoires IC2MP et EA3808/CiMoTheMA pour la réalisation d'une étude *in vivo* dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. Dans un premier temps, il a été vérifié que la *trans* ϵ -viniférine passait la barrière hémato-encéphalique car le traitement mis en place consistait en une injection hebdomadaire des souris par voie intrapéritonéale. Dans un second temps, l'effet de ce stilbénolide sur les dépôts amyloïdes et la neuroinflammation a été évalué. Les premiers résultats ont montré que la *trans* ϵ -viniférine, à une dose non toxique pour les souris, avait des propriétés anti-inflammatoires et limitait la formation des dépôts amyloïdes dans ce modèle animal [9]. La *trans* ϵ -viniférine pourrait donc être sur la bonne voie d'une multithérapie.

Ces résultats doivent maintenant être confirmés sur une cohorte d'animaux plus importante. Il est également nécessaire de faire l'étude des effets de cette molécule sur des souris plus âgées, associée à une évaluation mnésique des animaux. Ceci permettra d'évaluer les effets de la *trans* ϵ -viniférine sur la mort neuronale cholinergique et le déclin cognitif. Pour ces nouvelles expérimentations, le partenariat entre IC2MP et CiMoTheMA sera réactivé.



Références

- [1] Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial Research Group (ADAPT), Results of a follow-up study to the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT), *Alzheimers Dement.*, **2013**, 9(6), p. 714.
- [2] Mecocci P., Polidori M.C., Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Biochim. Biophys. Acta*, **2012**, 1822(5), p. 631.
- [3] Aisen P.S. *et al.*, Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alpha Study), *Arch. Med. Sci.*, **2011**, 7(1), p. 102.
- [4] Huang T.-C. *et al.*, Resveratrol protects rats from A β -induced neurotoxicity by the reduction of iNOS expression and lipid peroxidation, *PLoS One*, **2011**, 6(12), e29102.
- [5] Capiralla H. *et al.*, Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A β -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF- κ B/STAT signaling cascade, *J. Neurochem.*, **2012**, 120(3), p. 461.
- [6] Granzotto A., Zatta P., Resveratrol acts not through anti-aggregative pathways but mainly via its scavenging properties against A β and A β -metal complexes toxicity, *PLoS One*, **2011**, 6(6), e21565.
- [7] Couturier J., Paccalin M., Morel M., Terro F., Milin S., Pontcharraud R., Fauconneau B., Page G., Prevention of the β -amyloid peptide-induced inflammatory process by inhibition of double-stranded RNA-dependent protein kinase in primary murine mixed co-cultures, *J. Neuroinflammation*, **2011**, 8(72), doi: 10.1186/1742-2094-8-72.
- [8] Vion E., Page G., Bourdeaud E., Chassaing D., Paccalin M., Guillard J., Rioux-Bilan A., Beneficial effects of *trans* ϵ -viniferin in a mouse primary cellular model of Alzheimer's disease, *J. Nutr.*, soumis pour publication.
- [9] Caillaud M., Guillard J., Chassaing D., Bourdeaud E., Paccalin M., Page G., Rioux-Bilan A., *Trans* ϵ -viniferin prevents amyloid aggregation and inflammation in a mouse Alzheimer model, *J. Alzheimers Dis.*, soumis pour publication.



J. Guillard

G. Page

A. Rioux-Bilan

F. Perrona

Jérôme Guillard est professeur à l'Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP)¹.

Guylène Page est professeur et directrice de l'EA3808 CiMoTheMA et **Agnès Rioux-Bilan**, maître de conférences, à l'Université de Poitiers².

Fabienne Perrona est directrice opérationnelle chez EcoEthanol³.

¹ UMR CNRS 7285 IC2MP (Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers), Équipe responsable de la purification des polyphénols, Université de Poitiers, Équipe 5 Synthèse organique, 4 rue Michel Brunet, TSA 51106, F-86073 Poitiers Cedex 9. Courriel : jerome.guillard@univ-poitiers.fr

² EA3808 CiMoTheMA (Cibles Moléculaires et Thérapeutique de la Maladie d'Alzheimer), Équipe responsable des études biologiques *in vitro* et *in vivo*, Université de Poitiers, Pôle Biologie Santé, Bât. B36/B37, 1 rue Georges Bonnet, TSA 51106, F-86073 Poitiers Cedex 9. Courriels : guylene.page@univ-poitiers.fr ; agnes.rioux-bilan@univ-poitiers.fr http://cimothea.labo.univ-poitiers.fr

³ SAS EcoEthanol, Équipe responsable de l'extraction des polyphénols, F-79500 Melle, et Valagro Carbone Renouvelable Poitou-Charentes, 4 rue Marcel Doré, F-86000 Poitiers. Courriel : fperrona@eco-ethanol.eu



L'Actualité Chimique

SCF, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 63

redaction@lactualitechimique.org

www.lactualitechimique.org

Abonnement 2016 (numéros spéciaux inclus)

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

	Abonnement papier + électronique*		Abonnement électronique seul*		Abonnement multiple** (pour les lycées et les institutions)
	France	Étranger	France / Étranger	France / Étranger	
Particuliers	<input type="checkbox"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 55 €		<input type="checkbox"/> 420 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 140 €	<input type="checkbox"/> 70 €		<input type="checkbox"/> 420 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 220 €	<input type="checkbox"/> 155 €		

* 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

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

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

- La sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €
- La chimie fête la lumière (juin-juil. 2015) : 32 €
- Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI^e siècle (fév.-mars 2015) : 32 €
- La chimie et la ville de demain. Colloque Recherche de la Fédération Gay-Lussac (nov. 2014) : 24 €
- 2014, Année internationale de la cristallographie (juil.-août-sept.-oct. 2014) : 32 €
- Modéliser et simuler la chimie (fév.-mars 2014) : 32 €
- La chimie mène l'enquête, saison 2 (oct.-nov. 2013) : 32 €
- Biotechnologies et chimie : nouveaux développements (juin-juil.-août 2013) : 32 €
- CO₂, où en sommes-nous ? (fév.-mars 2013) : 32 €
- Toxicologie environnementale et humaine (oct.-nov. 2012) : 32 €
- Danses avec les spins. La résonance magnétique nucléaire en chimie (juin-juil.-août 2012) : 32 €
- Fibres et textiles chimiques : matériaux du XXI^e siècle (fév.-mars 2012) : 32 €
- Le rayonnement synchrotron, une lumière pour comprendre la chimie (oct.-nov. 2011) : 15 €
- Chimie et société : construire un dialogue (sept. 2011) : 15 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 2 (juin-juil.-août 2011) : 15 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 1 (janv.-fév. 2011) : 15 €

Retrouvez tous les numéros thématiques précédents sur www.lactualitechimique.org

Achat à l'unité hors numéros spéciaux

11 € pour les numéros avant 2013 ; 20 € à partir de 2013
(également disponibles en version électronique sur le site)

- Numéro(s) souhaité(s) :

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

Dernières parutions :

- Chimie et changement climatique (sept. 2016) : 25 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €
- Chimie et cerveau (sept. 2015) : 25 €
- Chimie et expertise : sécurité des biens et des personnes (janv. 2015) : 25 €
- Chimie et technologies de l'information (sept. 2014) : 25 €
- Chimie et transports (janvier 2014) : 24 €
- Chimie et enjeux énergétiques (sept. 2013) : 24 €
- La chimie et la nature (oct. 2012) : 24 €
- La chimie et l'habitat (oct. 2011) : 24 €

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



Bon de commande

Nom Prénom
 Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle)
 Code Postal Ville Pays
 Tél Fax Courriel
 Adresse IP (pour l'abonnement multiple)

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

Mode de règlement

- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal

France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90
 Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp

- par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard) Validité /

Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)

L'Actualité Chimique

SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61.
abonnement@lactualitechimique.org - www.lactualitechimique.org

Concours photo Twitter #MaChimieSCF

Du 1^{er} octobre au 30 novembre 2016

Postez sur Twitter une photo en rapport avec la chimie ou la vie de votre labo avec le hashtag **#MaChimieSCF**

Concours gratuit et ouvert à tout chimiste suivant les comptes Twitter **@RJ-SCF** et **@reseauSCF**

Livres, magazines et goodies à gagner !

Publication sur Internet et dans *L'Actualité Chimique* !

Plus d'infos sur www.societechimiquedefrance.fr



Réseau des Jeunes **Chimistes**
Société **Chimique** de France