

l'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France
Avril 2017 - N° 417

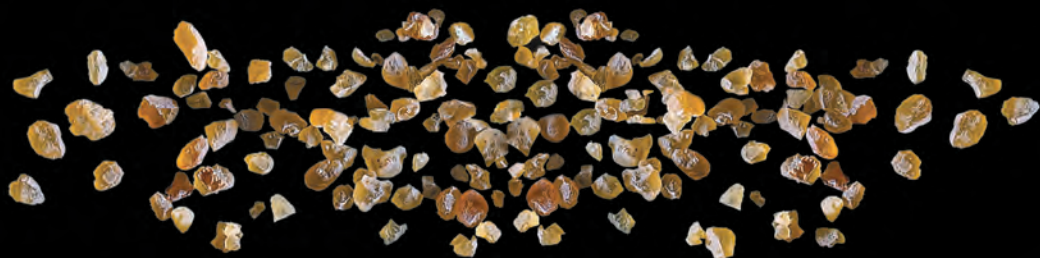
*Les secrets
de l'encens*

Et aussi :

Catalyse à l'ADN

Nanomatériaux carbonés

Arsenic et toxicologie au XIX^e siècle



Société Chimique de France





FELLOWS

The 16 continental European learned Chemistry Societies established this fellowship to honor extraordinary contributions to *ChemPubSoc Europe*

Please join us in congratulating

Honorary Fellows *ChemPubSoc Europe* 2015



C. Amatore
Hon FCPSE 2015



F. De Angelis
Hon FCPSE 2015



W. Koch
Hon FCPSE 2015



J.-M. Lehn
Hon FCPSE 2015



L. Oro
Hon FCPSE 2015



H. tom Dieck
Hon FCPSE 2015

Fellows *ChemPubSoc Europe* 2015



J.-E. Bäckvall
FCPSE 2015



M. Beller
FCPSE 2015



G. Centi
FCPSE 2015



A. Corma
FCPSE 2015



L. De Cola
FCPSE 2015



F.C. De Schryver
FCPSE 2015



F. Diederich
FCPSE 2015



P. Drašar
FCPSE 2015



K. Faber
FCPSE 2015



C. Gennari
FCPSE 2015



K. Hafner
FCPSE 2015



M. Hocek
FCPSE 2015



H. Hopf
FCPSE 2015



J. Jiménez-Barbero
FCPSE 2015



A. Kálmán
FCPSE 2015



N. Katsaros
FCPSE 2015



B. Kräutler
FCPSE 2015



L. Latos-Grażyński
FCPSE 2015



M. Malacria
FCPSE 2015



B. Meunier
FCPSE 2015



C. Moberg
FCPSE 2015



J. Reedijk
FCPSE 2015



J. Rocha
FCPSE 2015



G. Tarzia
FCPSE 2015



H. Thun
FCPSE 2015



I. Tkatchenko
FCPSE 2015



B. Weckhuysen
FCPSE 2015



H. Wennemers
FCPSE 2015



K. Woźniak
FCPSE 2015

www.chempubsoc.eu

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

Rédactrice en chef honoraire :

Rose Agnès Jacques

Conseiller de la Rédaction : Jean-Pierre Foulon

Secrétariat : Martine Maman

Webmestre : Pierre Miquel

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Séverine Bléneau-Serdel, Enseignement et formation : Katia Fajerwerg, 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. Colomban, C. de Novion, J. Fournier, Y. Génisson, N. Jaffrezic, T. Hamaide, F. Launay, J. Livage, V. Marvaud, 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

adhesion@societechimiquedefrance.fr

Tél. : 01 40 41 71 60/66

Rédaction : 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - www.lactualitechimique.org

redaction@lactualitechimique.org

Directrice de la publication : Gilberte Chambaud,

présidente de la Société Chimique de France

Imprimerie : N. Fortin & ses fils imprimeurs 94800

Villejuif

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

FFE, 15 rue des Sablons, 75016 Paris

Tél. : 01 53 36 20 40 - www.ffe.fr

Index des annonceurs : p. 6

© SCF 2017 - Tous droits réservés

Dépôt légal : avril 2017

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'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

TARIFS 2017 - 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@lactualitechimique.org

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

Éditorial

3

Science sans prescience n'est que ruine..., par **I. Tkatchenko**

3

Clin d'œil étymologique

4

À propos de nitrates, par **P. Avenas**

4

Chroniques

5

La France, nouvel Eldorado ?, par **J.-C. Bernier**

5

À propos de

7

De l'embryon humain aux embryons chimères porc-homme, par **C. Monneret** et **R.A. Jacquesy**

7

Des mots pour le dire... en français : la fin programmée des sacs en plastique enrichit notre vocabulaire, par **C. Andrieux** et **E. Binet**

9

Recherche et développement

11

Les secrets de l'encens, par **N. Baldovini**

11

Catalyse asymétrique innovante à base d'ADN, par **S. Arseniyadis**, **N. Duchemin**, **I. Heath-Apostolopoulos** et **M. Smietana**

17

Prix Chercheur confirmé 2016 de la division Chimie physique

Les multiples facettes des nanomatériaux carbonés : de la chimie aux applications biomédicales, par **E. Flahaut**

28

Prix Jeune chercheur 2016 de la division Chimie physique

Apport du calcul *ab initio* en physico-chimie des surfaces catalytiques complexes : exemple des catalyseurs métalliques à base de platine ultra-dispersés sur alumine, par **C. Chizallet**

34

Prix de thèse 2016 de la section Languedoc-Roussillon

Auto-assemblage dynamique de clusters cationiques pour la complexation et la vectorisation d'acides nucléiques, par **E. Bartolami**, **S. Ulrich** et **P. Dumy**

40

Histoire de la chimie

45

L'arsenic et les pièges de l'analyse chimique au XIX^e siècle, par **J.R. Bertomeu-Sánchez**

45

En bref

52

Livres et médias

57

Agenda

59

Actualités de la SCF

61

Un point sur

63

La calorimétrie et ses applications actuelles, par **J. Rouquerol**, **F. Rouquerol**, **I. Beurroies**, **P. Llewellyn** et **R. Denoyel**

63



Ce numéro renferme une carte parfumée qui a été imprégnée d'une solution à 0,001 % d'acide cis-olibanique par Nicolas Baldovini (voir son article sur les secrets de l'encens en page 11), avec l'aimable autorisation de la Société Albert Vieille.



Couverture :

Crédits photos : Miguel Plateel.

Conception graphique : Mag Design – www.magdesign.fr

Institut Galien Paris-Sud - UMR CNRS 8612

Directeur : Pr. Elias FATTAL



Le principal objectif de l'Institut Galien Paris-Sud (UMR CNRS 8612) est d'élaborer des systèmes innovants et originaux d'administration et de transport des médicaments (nanotechnologies pour la vectorisation et microtechnologies en tant que systèmes à libération contrôlée), d'agents de contraste ou encore de concevoir des nanotechnologies pour le diagnostic in vitro.

La stratégie de l'Unité est structurée autour de deux grands pôles : (i) un pôle de physico-chimistes représenté par quatre équipes dont une est axée sur la chimie analytique et (ii) un pôle de galénistes représenté par trois équipes.

Les équipes constitutives de ces pôles bénéficient du soutien technique de 6 services communs : (i) le service de culture cellulaire, (ii) le service de radioactivité, (iii) le service des prototypes, (iv) le service analytique, (v) le service d'interaction moléculaire, (vi) le service de rhéologie.

L'institut Galien Paris-Sud publie tous les ans entre 80 et 100 articles dans des revues internationales majeures et dépose 2 à 3 brevets. A partir de ses nombreux brevets, plusieurs entreprises ont été créées (Onxeo, Medsqual, Da Volterra, Alzohis, BioKawthar Technologies...).

Physico-chimie des surfaces

Pr. Véronique ROSILIO

Physico-chimie des systèmes polyphasés

Dr. Sylviane LESIEUR

Physique pharmaceutique

Pr. Florence AGNELY

Protéines et nanotechnologies en sciences analytiques

Pr. Myriam TAVERNA

Ingénierie particulaire et cellulaire à visée thérapeutique

Pr. Elias FATTAL

Amélioration du passage des barrières par les molécules biologiquement actives

Pr. Gilles PONCHEL

Nanomédicaments innovants pour le traitement des maladies graves

Pr. Patrick COUVREUR

Services communs

Culture cellulaire, radioactivité, prototypes, chimie analytique, interaction moléculaire, rhéologie

Institut Galien Paris-Sud, UMR CNRS 8612
Faculté de Pharmacie
5 Rue Jean-Baptiste Clément
92290 Châtenay-Malabry
Tel : +33146835582
E-mail secrétariat : dominique.martin@u-psud.fr
Site web : <http://www.umar-cnrs8612.u-psud.fr>
Twitter : @umar8612





Science sans prescience n'est que ruine...

L'Assemblée générale de l'ONU a entériné le 25 septembre 2015 le document final [1] du Sommet des Nations Unies consacré à l'adoption du programme de développement pour l'après-2015 : « *Transformer notre monde : le Programme de développement durable à l'horizon 2030* ». Ce programme, pour le moins ambitieux, est considéré comme un « plan d'action pour l'humanité, la planète et la prospérité ». Les 17 objectifs de développement durable et les 169 cibles qu'il énonce concilient les trois dimensions du développement durable : économique, sociale et environnementale.

Vaste programme pour reprendre la formule d'un illustre contemporain de cette organisation, où les États membres sont encouragés à élaborer dans les meilleurs délais des initiatives nationales ambitieuses dans l'optique de la mise en œuvre globale du programme. L'Assemblée générale incite également les États membres à procéder à des examens réguliers et sans exclusive des progrès accomplis. Elle recommande aussi la mise à contribution des parlements nationaux et d'autres institutions.

Un programme dont la machinerie est en place depuis le 1^{er} janvier 2016. Elle a conduit l'UNESCO, qui assure le secrétariat du Conseil consultatif scientifique auprès du Secrétaire général de l'ONU [2], à établir un rapport sur « L'avenir de la consultation scientifique pour les Nations Unies » [3]. Le résumé exécutif présente dix conclusions principales et recommandations dont on peut extraire :

- la nature universelle et publique de la science qui mérite d'être davantage valorisée, exploitée plus largement, et utilisée efficacement par les décideurs à tous les niveaux ;
- son rôle déterminant dans la résolution des défis mondiaux les plus urgents, si elle est utilisée à son plein potentiel ;
- son intégration à tous les débats sur les politiques, et non pas être un complément ;
- son rôle clé dans la réalisation des 17 objectifs de développement durable évoqués plus haut.

L'UNESCO n'étant qu'à quelques encablures de l'Assemblée nationale, la lecture de ce rapport a peut-être inspiré un groupe de députés à soumettre une proposition de résolution « *sur les sciences et le progrès dans la République* » [4], dont on peut retenir la conclusion : « *La République a besoin de savants* », mais aussi extraire de l'exposé des motifs : « [...] *la rationalité et l'objectivité, héritages de la philosophie des Lumières, s'opposent-elles désormais au relativisme, une idéologie qui conteste l'idée même de progrès et impose ses vues à force d'amalgames, d'anathèmes, voire d'actions violentes. Au-delà, c'est l'existence même de la démocratie qui est menacée si nos scientifiques et nos ingénieurs ne peuvent s'exprimer et être écoutés dans leur rôle d'expertise au prétexte que leurs avis ne constituent que des opinions parmi d'autres.* »

Cette résolution [5] a été adoptée le 21 février 2017 : qu'en adviendra-t-il ? Elle rappelle que la science est le vecteur incontournable de l'innovation, essentielle au développement de l'économie et de l'emploi dans les sociétés développées, et suggère le renforcement du rôle de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) [6] dans l'élaboration et le suivi des politiques qui impliquent la science ou ses applications. Elle invite aussi le gouvernement, entre autres :

- à veiller à la qualité des enseignements scientifiques dispensés au collège et au lycée, et à encourager une plus grande interaction entre enseignements en sciences technologiques et en sciences humaines ;

- à suivre davantage les travaux et les recommandations des Académies, tant dans les domaines de l'enseignement que dans ceux de la décision politique ;

- à mettre en avant des stratégies de communication et de débats avec les citoyens adaptées à l'évaluation et à la gestion des risques technologiques ;

- à inciter les chaînes de télévision et les stations de radio du service public à renforcer l'offre d'émissions scientifiques, en particulier aux heures de plus grande écoute.

Comme le soulignait Gilberte Chambaud, présidente de la Société Chimique de France, dans son éditorial du mois de mars, en amont de l'innovation est la recherche fondamentale, pourvoyeuse de nouveaux concepts, idées et inventions. Le rapport de l'UNESCO ne cite pas la France parmi la douzaine de pays employant plus de 2,5 % de leur produit intérieur brut à la recherche et au développement. Les programmes des onze candidats à la présidence de la République, à l'exception de deux d'entre eux citant explicitement l'enseignement supérieur et la recherche, ne répondent guère aux recommandations évoquées plus haut... Or la France a des atouts que l'on observe bien en analysant sa participation aux appels d'offres du Conseil européen de la recherche (ERC) qui fête ses dix ans [7]. Même si elle n'est que troisième par le nombre total de bourses attribuées (903), après le Royaume-Uni (1 526) et l'Allemagne (1 058), elle serait devancée par les Pays-Bas (638) et la Suisse (500) si l'on tenait compte des populations respectives : quatre pays qui allouent directement des subventions importantes, analogues aux « starting grants » et « advanced grants ». Comme le rappelle Bruno Chaudret dans l'éditorial du dernier numéro du *Journal du CNRS* [8] : « *Ce n'est pas le modèle dominant en France* ». Toutefois, alors qu'ils déposent deux fois moins de projets que leurs collègues britanniques, les chercheurs français ont un taux de succès à l'ERC supérieur (15,6 vs. 13,8 %). Tous niveaux confondus, les chercheurs français se distinguent également par des taux de succès qui dépassent 20 % en informatique, sciences cognitives, biologie de la santé et ses applications, ingénierie des systèmes, économie. Mais la chimie, quant à elle, en est loin... Il y a encore des efforts à faire : le CNRS s'y emploie. S'il compte 360 lauréats ERC depuis 2007 (dont 83 lauréates), il vient d'ouvrir un site portail bilingue tourné vers la communauté scientifique française et internationale qui permet d'encourager et d'accompagner les chercheurs désirant postuler à l'ERC [9].

Bref, mobilisons-nous : le monde a besoin de savants, et encore plus de chimistes, puisque tout est chimie !

Igor Tkatchenko

[1] www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&referer=english/&Lang=F

[2] <http://fr.unesco.org/un-sab/content/le-conseil-consultatif-scientifique-aupres-du-secrtaire-general-des-nations-unies>

[3] <http://unesdoc.unesco.org/images/0024/002458/245831f.pdf>

[4] www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/propositions/pion4215.pdf

[5] www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/ta/ta0926.pdf

[6] https://fr.wikipedia.org/wiki/Office_parlementaire_d'evaluation_des_choix_scientifiques_et_technologiques

[7] <https://erc.europa.eu/news/ten-years-european-research-council-european-success-story>

[8] https://lejournal.cnrs.fr/sites/default/files/numeros_papier/jdc287_complet_bd3.pdf

[9] <http://erc.cnrs.fr>



À propos de nitrates

Les nitrates sont les sels de l'acide nitrique avec, selon la *Méthode de nomenclature chimique* de 1787, le suffixe *-ique* pour un acide à teneur maximale en oxygène, ici l'acide *nitrique* (HNO_3), et le suffixe *-ate* pour leurs sels, en l'occurrence le *nitrate*, dont le nom est basé sur le radical *nitr-*, qui nous renvoie à la plus haute Antiquité.

Le sel marin et le sel « terrestre » dans l'Antiquité

Dans le livre XXXI de son *Histoire naturelle*, Pline l'Ancien évoque d'une part le sel marin (en latin, *sal*, *salis*), et, d'autre part, un minéral blanc ressemblant au sel de mer, mais bien distinct puisqu'il le nomme *nitrum*, venant de l'évaporation des eaux des lacs et des cours d'eau dans les pays chauds (Grèce, Asie Mineure, Moyen-Orient, Afrique). Le latin *nitrum* vient du grec *nitron*, employé par Théophraste dans une étude dont Pline disposait, mais qui n'est pas parvenu jusqu'à nous, et ce grec *nitron* est emprunté lui-même à l'égyptien hiéroglyphique [rtn]. L'Égypte, en effet, était dans l'Antiquité une source importante de ce sel « terrestre » qui, on le sait maintenant, était un mélange composé surtout de carbonates et de nitrates plus ou moins hydratés, de sodium et de potassium. Sa composition dépendait du lieu de la récolte, ou du lieu de production, par diverses techniques, dans des « nitrières » (du latin *nitraria*). Plus loin, dans son livre XXXVI (l'avant-dernier), Pline indique que, mélangé au sable, ce produit sert à fabriquer le verre, qui aurait été inventé par hasard par des marins faisant du feu sur une plage de Phénicie. On en déduit que, dans ce cas, le produit nommé *nitrum* par Pline était principalement du carbonate de sodium hydraté.



Marchands phéniciens observant la formation de verre fondu là où le sable est en contact avec les blocs de natron ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$), que Pline nommait *nitrum*.
Les arts et métiers illustres, Jules Rouff et Cie éditeurs, Paris, 1890-1900.

Le nitre, le natron et les alcalis

Le latin *nitrum* a évolué en *nitre*, attesté en français au XIII^e siècle, d'abord dans le même sens qu'en latin, recouvrant donc une grande diversité de compositions chimiques. Puis d'autres appellations sont apparues comme *natron* (attesté en français vers 1650), une variante de *nitre* venue par l'espagnol de l'arabe *natr n*, pour désigner plus particulièrement le sel provenant de lacs salés africains (comme le lac *Natron* de Tanzanie), et qui servait à la fabrication du verre : le mot *natron* est alors devenu synonyme de *carbonate de sodium*. Par opposition avec le natron, on a progressivement réservé le nom *nitre* aux sels composés surtout de nitrate de potassium, jusqu'à ce que *nitre* devienne carrément synonyme de *nitrate de potassium*. Cela explique l'adoption du radical *nitr-* pour l'acide *nitrique* et sa famille chimique.

Pour ajouter encore à la confusion, on obtenait des produits nommés également *nitrum* par Pline à partir de végétaux et de leurs cendres, notamment des plantes côtières nommées en bas latin *soda* ou *kali*, des noms d'origine arabe (cf. À propos de zéolithes, *L'Act. Chim.*, n° 402). Ces produits étaient surtout de carbonates de sodium et de potassium, connus jadis sous le nom d'*alcalis*, et, au début du XIX^e siècle, il y eut alors deux écoles pour nommer les métaux correspondants : le chimiste anglais Davy, ayant isolé les métaux par électrolyse, créait en 1808 les noms *sodium*, du bas latin *soda*, et *potassium*, de l'anglais *potash* (*pot* + *ash*, « cendre »), alors qu'en allemand, le chimiste Klaproth préférait nommer le sodium *Natrium*, à partir de *natron*, et le potassium *Kalium*, à partir de *kali*. Des appellations un peu contradictoires, qui témoignent de la confusion qui a longtemps régné dans les noms de ces minéraux, auxquels il faut ajouter encore celui du *salpêtre*.

Le sel de pierre

Depuis toujours en effet, on a récolté sur les parois humides des grottes et des caves des habitations une sorte d'efflorescence minérale ayant des propriétés d'usage communes avec le nitre. Nommé en grec *aphronitron*, c'est-à-dire « écume de nitre », ce produit s'est appelé en bas latin *salptrae*, c'est-à-dire « sel de pierre », d'où *salpêtre*, nom du produit pulvérulent qui était utilisé comme engrais ou, mélangé à du soufre et du charbon, comme explosif. Ce salpêtre est essentiellement du nitrate de potassium, provenant de l'azote d'eau de pluie (la foudre produit des oxydes d'azote dans la haute atmosphère) et du potassium du sol.

Un bâtiment destiné à la production de salpêtre, ou à sa transformation en explosif, se nommait alors une *salpêtrière*. Celle de Paris, créée sous Louis XIII, a été remplacée dès 1656 par un hospice qui est devenu, après de multiples transformations, l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. On peut citer aussi la grotte de la *Salpêtrière*, où l'on a produit jadis du salpêtre, tout près du pont du Gard, non loin de Nîmes.

Épilogue

Aujourd'hui, on distingue la soude (NaOH), le carbonate de sodium (Na_2CO_3) et son bicarbonate (NaHCO_3), la potasse (KOH) et le nitrate de potassium (KNO_3), des termes qui ont remplacé des noms plus ou moins ambigus du passé, comme *nitre*, *natron*, *carbonate de soude*, *potasse nitrée*, *alcali*, *salpêtre*... Mais certains mots anciens ont la vie dure, comme celui de *soda* donné aux boissons gazeuses aromatisées, du nom anglais, *soda water*, donné à l'eau gazeuse obtenue avec du bicarbonate (de sodium), anciennement *soda bicarbonate*.



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

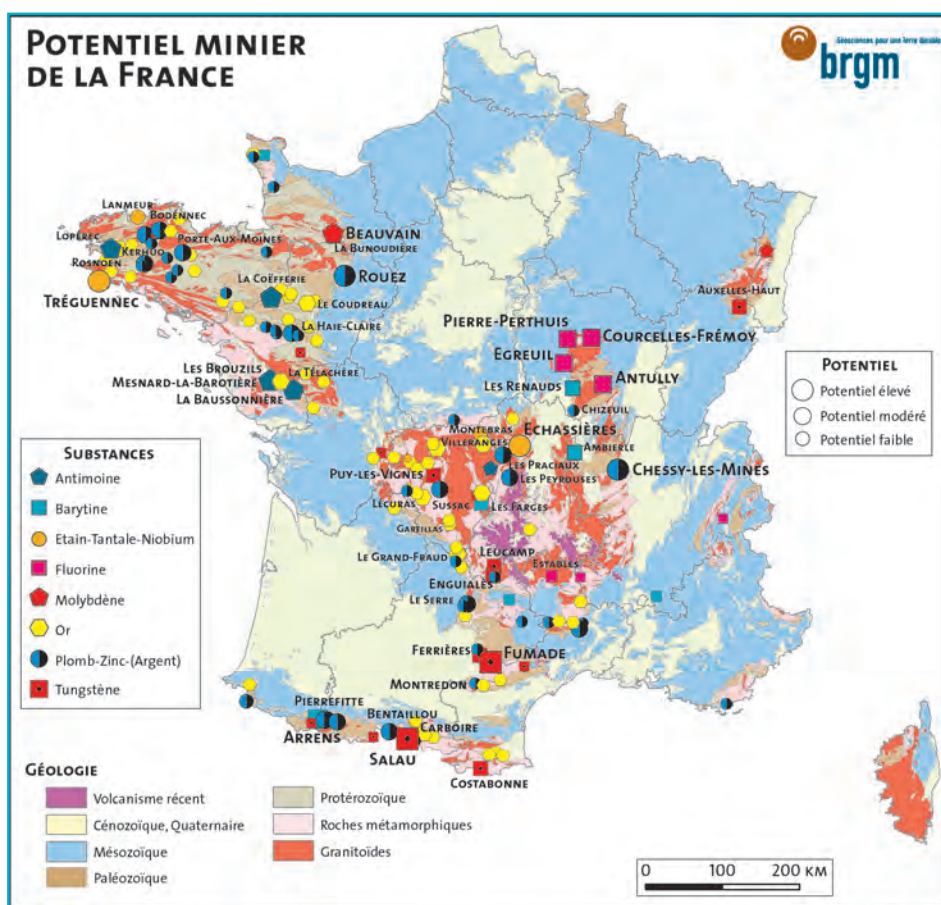
Courriel : pier.avenas@orange.fr

La France, nouvel Eldorado ?

Alors que personne n'a fouillé le sous-sol hexagonal depuis plus de vingt ans, dix permis d'exploration et six permis exclusifs de recherche (PER) ont été accordés depuis 2013 par le Gouvernement, sous l'impulsion de ses ministres de l'Économie Arnaud Montebourg et Emmanuel Macron. Ces permis concernent les régions du Limousin et du Massif central, mais aussi la Vendée et la Bretagne autour du Massif armoricain. Plus de cinq sociétés les ont acquis : Cordier Mines, Variscan Mines, SGZ France, Cominor, Imerys..., pour la recherche d'une grande variété de métaux : Zn, Cu, Sb, W, Mo, et aussi Au et Ag ! Pour les ministres et ces sociétés, il existe un potentiel minier en France, car on est en terrain vierge puisque pendant des dizaines d'années on n'y a pas cherché de gisements, alors que le BRGM a établi dès 1991 une carte géologique très bien documentée des ressources possibles.

Des ressources

Les régions du nord et de l'est ont été depuis longtemps des régions minières pour la production du charbon et du minerai de fer. Les dernières mines ont été fermées à la fin du XX^e siècle et au début du XXI^e, avec une casse sociale que la reconversion a partiellement réparée. Sans être un majeur minier, la France a été le 3^e producteur de tungstène jusqu'en 1988 – les réserves de WO₃ sont encore estimées à 82 000 t –, le premier producteur d'antimoine jusqu'en 1908, sachant que 25 000 t peuvent encore être exploitées dans le Massif armoricain. Les minéralisations plombo-zincifères (et argentifères) ont permis une production de 18 millions de tonnes (Mt) de plomb entre 1800 et 1991, date de fermeture de la mine de Saint-Salvy qui avait aussi produit 300 t de germanium, impureté de ZnS, et il en reste dans ce gisement breton. Dans le Massif central, à Chassieu, l'étain, le tantale et le niobium ont été exploités. Dans les Pyrénées, la fluorine présente s'élève à 5 Mt. Évidemment, à l'heure actuelle, le BRGM indique prudemment que ces gisements sont à l'état d'indices miniers et nécessitent des travaux d'exploration pour faire émerger des projets d'exploitation. On comprend ces préoccupations minières nationales quand on sait que la France dépend de l'importation pour ses approvisionnements, alors qu'elle pourrait disposer des ressources de son sous-sol. De plus, les approvisionne-



© BRGM.

ments sont parfois soumis à des variations et contingences géopolitiques difficiles. Le CNRS (*EcolInfo*) rappelle aussi que les ressources naturelles ne sont pas éternelles et que dans notre monde des TIC, l'industrie électronique est très friande de métaux rares et chers (Au, Cu, In, Ge, Ag, Sb), et que le recyclage des déchets d'équipements électriques et électroniques (DEEE) est très insuffisant [1].

L'exploitation minière : un métier difficile

L'extraction et la production des métaux sont confrontées en 2017 à plusieurs évolutions :

1. La baisse des concentrations des minerais : en Australie par exemple, en cent ans d'exploitation, le grade des principaux métaux (Pb, Zn, Ni) a été divisé par cinq (25 à 5 %). Pour les mines de cuivre, la moyenne de concentration est passée de 12 à 2 % entre 1800 et 2010. Pour l'or, dans les mines principales du Canada, d'Afrique du Sud et des États-Unis, on est passé en cent-soixante ans de 20 g/t à moins de 5 g/t, limite du seuil de rentabilité.
2. L'augmentation de la profondeur d'extraction : au Chili, à ciel ouvert, on

descend sous 800 m, pour les mines souterraines ; le record est de 3 900 m pour la mine d'or de Tau Tona en Afrique du Sud, où la descente jusqu'au front de taille dure plus d'une heure. En Australie, la mine de Mont Isa descend à une profondeur de 1 800 m pour trouver Cu, Zr et Pb. Cette course à la profondeur exige des investissements toujours plus lourds, sans compter des conditions de travail parfois inhumaines.

3. La barrière minéralogique : d'après les géologues, la distribution des métaux dans la croûte terrestre n'est pas homogène ; elle se présente sous la forme de deux courbes donnant les quantités *versus* les concentrations. Pour la première, les concentrations sont les plus fortes, les minerais sont issus de minéralisations géochimiques d'exploitation facile mais en quantités limitées (1 %). Pour la seconde, séparée de la première par la barrière minéralogique, on trouve une courbe en cloche représentant de grandes quantités de métaux (99 %) en concentration faible présents par substitution atomique dans des minerais de type silicates quasi non exploitables. Cette fin des exploitations faciles



Exploitation en 1990 de la mine d'or de Bourneix (Haute-Vienne), fermée en 2002. © BRGM.

sonne l'échéance de la période d'épuisement des réserves de métaux dont on peut évaluer la période. Ces évaluations doivent bien sûr être prises avec de grandes réserves qui tiennent à plusieurs facteurs : le rythme des découvertes, le secret entourant les réserves stratégiques, les consommations variables, la spéculation... On peut cependant classer les métaux suivant la période d'épuisement :

- 5 à 50 ans : In (écrans et LCD), Ga (affichage), Ge (WiFi), Sb (semi-conducteurs), Hf (isolants), Au, Ag, Sn (électronique), Zn, As ;
- 50 à 100 ans : Cu (électricité, électronique), U (nucléaire), Ni (piles, aciers), Cd, Ti ;
- 100 à 1 000 ans : P, Cr, Se, Fe, Ta, Pt, lanthanides sauf Tm.

Une ruée vers l'or hexagonal ?

Et pour l'or : y a-t-il encore une place en France pour les chercheurs d'or ? Le métal jaune, hors bijouterie, placement bancaire ou bas de laine dont les Français sont les champions, est de plus en plus utilisé dans l'industrie électronique et en chimie sous forme nano pour la catalyse. L'histoire de l'or en France remonte aux Celtes et aux Gaulois qui exploitaient déjà des mines et des sables aurifères dans le Limousin et la Haute-Vienne. Au XX^e siècle, la France en a encore produit 180 t. La dernière mine d'or (Salsigne dans l'Aude) a été fermée en 2004 ; la polémique qui a suivi son arrêt reste

un contre-exemple d'une exploitation minière qui ternit la mémoire industrielle. En un peu plus d'un siècle, elle a produit près de 120 t d'or, mais on oublie de dire que ce n'était qu'un sous-produit de la production d'arsenic. En effet, les veines de minerai étaient constituées principalement d'arsénopyrites FeAs_2 et de mispickel FeAsS qui, après grillage et traitement acide, donnaient As_2O_3 . Salsigne a été le plus grand producteur d'arsenic mondial avec 10 000 t/an. Hélas, cela a donné 120 hectares et 11 millions de tonnes de déchets et sols pollués à l'arsenic. La réhabilitation menée par le BRGM et l'ADEME a consisté à rassembler les sols pollués sur deux sites isolés pour éviter la pollution de la vallée et de la rivière, l'Orbiel.

C'est évidemment ce contre-exemple d'une exploitation minière qui fait peur aux populations et aux sociétés propriétaires d'un permis comme Corbier en Haute-Vienne, et en Dordogne, l'association écologiste Stop Mines 87 s'évertue à mobiliser les habitants comme elle l'a fait contre Cominor à Villeranges dans la Creuse. Il en est de même en Bretagne, où l'association Douar Didoul (« la terre sans trou », sic) a déposé un recours contre le permis de Loc-Envel de Variscan Mines. Alors que faire dans notre soif du métal magique ? Il ne faut même pas s'expatrier puisque la Guyane française offre un potentiel de développement très riche. À côté des orpailleurs clandestins, qui sont responsables d'une pollution au mercure très dangereuse, il existe des opérateurs légaux qui, *via* le Pôle Technique Minier de la Guyane, regroupent 48 TPE et PME avec le BRGM et la Chambre de commerce. Une société plus importante, AUPLATA, exploite trois sites et bénéficie de trois autres permis d'exploration ; elle exporte environ 250 kg d'or par an. Deux sociétés, Columbus Gold Corp. et Nordgold, ont obtenu un permis

exclusif de recherches (PER) sur « la montagne d'or », site qui renfermerait 150 t d'or qu'elles comptent exploiter dès 2021 si toutes les autorisations d'exploitation sont obtenues.

Il devient nécessaire d'extraire industriellement ces ressources guyanaises qui peuvent apporter plus de 3 000 emplois et des taxes qui profiteront aux aménagements locaux. En effet, il existe sur le sol guyanais près de 10 000 clandestins venant du Surinam et du Brésil qui exfiltrèrent les neuf dixièmes de l'or avec une perte annuelle pour la Guyane de l'ordre de 500 M€. Les entreprises obéiront à une nouvelle charte « mine responsable » préservant l'environnement, et on vient de découvrir une méthode alternative, non polluante, à la cyanuration du minerai d'or à partir de la complexation par un dérivé de l'amidon de maïs, l' α -cyclodextrine, qui complexent les ions Au.

En Métropole, les déboires de Variscan Mines dans la Sarthe et de Cominor dans la Creuse, aux prises avec les populations hostiles à l'industrialisation, montrent qu'avec l'excès de normes, la lenteur administrative et l'activisme des associations écologistes, la ruée vers l'or n'est pas « un long fleuve tranquille ». Ce ne sont même plus des réactions de riverains de type NIMBY (« not in my backyard »), mais des oppositions très bien organisées, y compris par des éléments étrangers à la région, comme le constate un élu concerné : « Il y aura dans l'avenir bien plus de « zadistes »* que de mineurs. » Tant pis pour le recul industriel français et la balance commerciale.



*de ZAD, zone à défendre.
[1] Bernier J.-C., Vos placards nous intéressent, *L'Act. Chim.*, 2011, 356-357, p. 4.

Jean-Claude Bernier
Mars 2017

Index des annonceurs

ChemPubSoc	2 ^e de couv.	EDP Sciences	p. 44, 58
Chemspec Europe	p. 60	Fondation de la Maison de la Chimie	p. 44
Chimie & Terroir	4 ^e de couv.	Institut Galien-Sud	p. 2

Régie publicitaire : FFE, 15 rue des Sablons, 75016 Paris.
Tél. : 01 53 36 20 40 – www.ffe.fr

De l'embryon humain aux embryons chimères porc-homme

Claude Monneret et Rose Agnès Jacquesy

La découverte et l'utilisation notamment de la technique CRISPR-Cas9, dite des « ciseaux moléculaires à ADN », sont à l'origine d'un changement de paradigme en santé humaine. Leurs conséquences exigent une réflexion éthique fondamentale et probablement des dispositions réglementaires contraignantes au niveau mondial.

Dans un précédent article intitulé « Nouvelles technologies et risques d'eugénisme » [1], nous avons exprimé nos craintes face à l'utilisation des nouvelles techniques de « réécriture génétique », comme CRISPR-Cas9, sur l'embryon. Nous avons rappelé les expérimentations de chercheurs américains dès 2007 puis celles de chercheurs chinois sur les embryons humains, afin de corriger des gènes défectueux responsables de la β -thalassémie⁽¹⁾.

L'un des objectifs majeurs des sciences du vivant est de mieux comprendre le développement humain et sa physiopathologie pour progresser en termes de traitement. L'isolement de cellules souches humaines [2], puis la génération de cellules souches pluripotentes humaines induites [3], associées à la nouvelle technologie de réécriture génétique CRISPR-Cas9, sont autant de nouvelles possibilités d'intervenir sur le génome, qu'il convient de manier avec précaution.

On conçoit aisément la tentation d'une « fuite en avant » que représente l'utilisation de chimères entre animaux et hommes, travaux dont le but ultime serait d'offrir une alternative aux dons d'organes, dont le manque se fait cruellement sentir. Jusqu'à récemment, ces expériences n'avaient été menées à leur terme qu'entre animaux [4]. Les chercheurs avaient ainsi montré qu'il est possible d'obtenir le développement d'un pancréas de rat chez la souris en introduisant les cellules souches pluripotentes de rat dans les blastocystes⁽²⁾ de souris, une fois l'embryon de la souris privé génétiquement de son propre pancréas. Pour cela, ils ont éteint l'expression du gène *Pdx1* chez la souris grâce à la technique CRISPR-Cas9, l'expression de *Pdx1* durant le développement de la souris étant strictement liée au développement du pancréas. La protéine codée par ce gène est en effet un activateur transcriptionnel de plusieurs gènes, dont ceux de l'insuline, de la somatostatine, de la glucokinase et des transporteurs du glucose.

Sur la base de ces résultats, ces mêmes scientifiques sont allés plus loin en imaginant la « transplantation » de pancréas humain chez des porcs privés de leur propre pancréas [5]. Il leur semblait possible et naturel d'appliquer ce type de travaux pour différents organes humains tels que le cœur ou les reins. De plus, disaient-ils, les cellules souches utilisées provenant du futur receveur, le risque de rejet par immuno-incompatibilité devrait être minimisé.

Ceci est désormais une réalité puisque, selon une publication récente parue dans la revue *Cell* [6], des chercheurs de l'Institut

Salk (Juan Carlos Izpisua Belmonte *et coll.*, La Jolla, Californie) et de l'Université de Murcie (Espagne) ont utilisé des embryons de porc dans lesquels ils ont injecté des cellules souches pluripotentes induites humaines (CSPi, en anglais : « induced pluripotent stem cells », soit iPS ou iPSCs). Ces CSPi provenant de cellules adultes de peau reprogrammées sous l'effet d'un « cocktail » de plusieurs gènes ont la capacité de se différencier en n'importe quel type cellulaire (foie, pancréas, cœur, etc.). Ces embryons chimères porc-homme ont été ensuite transférés à un stade extrêmement précoce – au 5^e ou 6^e jour de leur développement – dans l'utérus de truies « porteuses ». Il n'y a pas eu comme escompté de rejet, l'embryon ainsi manipulé étant au stade blastocyste.

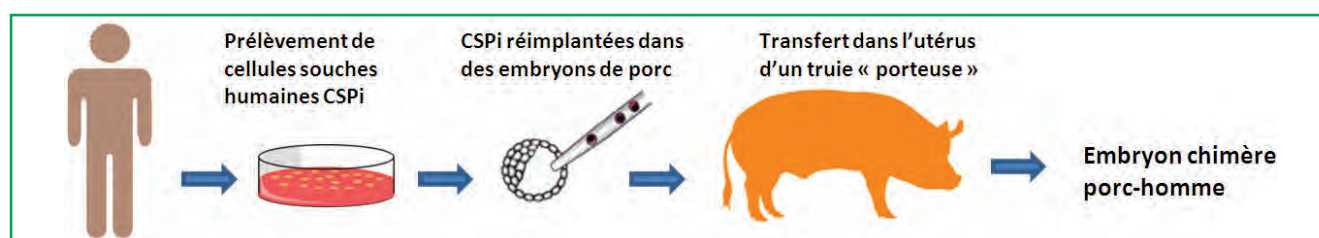
L'injection de cellules humaines CSPi a abouti à la production d'embryons porcins comportant un nombre significatif de cellules humaines. L'expérience n'a pas été poursuivie jusqu'à la naissance de porcelets, les chercheurs ayant décidé de sacrifier les embryons entre le 21^e et le 28^e jour de développement. L'objectif à long terme serait que des truies donnent naissance à des porcelets possédant un pancréas humain. Par la suite, la greffe du pancréas humain ainsi fabriqué par une chimère porc-homme pourrait être envisagée pour le traitement d'un diabète grave. Ceci d'autant qu'une telle greffe, comme cela a été dit plus haut, aurait l'avantage de ne pas nécessiter un traitement immunosuppresseur à vie, les cellules humaines CSPi utilisées provenant des propres cellules du patient.

En 2013, la preuve de ce concept avait été apportée chez le porc par la production d'un pancréas fonctionnel *in vivo* par complémentarité de blastocystes [7].

Des questions éthiques

La création de chimères animal-homme pose de sérieuses questions éthiques. Une telle approche ne pourrait-elle pas doter l'animal chimère de capacités humaines dans le cas où de trop nombreuses cellules humaines atteindraient son cerveau ? Selon certains spécialistes, la limite supérieure acceptable ne devrait jamais dépasser un certain pourcentage de contribution humaine dans le cerveau animal [8]. Autre danger potentiel évoqué : la production de gamètes humains par de tels animaux chimères ne pourrait-elle pas conduire à la naissance de porcelets dotés de membres ou de sperme humains ?

Le risque d'« humaniser » un animal de laboratoire est pratiquement nul si l'on injecte ces cellules souches à un stade de développement post-natal, mais il devient lié au nombre et au type de cellules souches transplantées et au lieu de transplantation dès lors que ces cellules souches sont implantées à un stade embryonnaire ou fœtal [9]. Toutefois, même dans ce dernier cas, étant donnée la grande différence inter-espèces qui existe entre



l'homme et le bétail, même pour le porc dont on connaît certaines compatibilités tissulaires, le risque encouru serait minime, voire nul selon d'autres chercheurs [10]. D'ailleurs, ajoutent ces derniers, les expériences mettant en jeu des rats et des souris, deux espèces nettement plus proches, ont effectivement montré que l'on observe au maximum 20 % de « chimérisation ».

Fait plus rassurant, les chercheurs développent maintenant ce que l'on désigne comme une « targeted organ generation », c'est-à-dire la génération d'un organe ciblé [11] : les cellules souches qui vont être transférées sont génétiquement modifiées vers un lignage endodermique qui produira les organes recherchés, et non vers un lignage ectodermique (celui donnant les cellules du système nerveux).

Position du NIH

Aux États-Unis, le National Institute of Health (NIH) avait annoncé en septembre 2015 qu'« [il ne financerait] pas d'études impliquant des chimères animales humaines à moins que ces études soient passées au crible pour leurs implications sociales et scientifiques. » De ce fait, divers centres américains de recherche ont obtenu d'autres financements pour développer des tissus humains à l'intérieur de porcs et de moutons « afin de créer des cœurs, des foies et d'autres organes pour la transplantation. » Le MIT Technology Review estime ainsi que plus de 60 portées de chimères porc-homme ou mouton-homme ont été créées au cours des douze derniers mois aux États-Unis.

Pour régulariser cette situation, le NIH a lancé le 4 août 2016 une consultation au sujet de cette recherche sur les chimères, des « *embryons animaux hybrides comportant des cellules souches humaines* », auprès de spécialistes et du grand public, consultation dont on attend toujours les résultats.

D'un autre côté, un groupe de la Chambre des représentants des États-Unis a demandé au NIH de se pencher sur l'utilisation des embryons humains issus d'avortements dans la recherche scientifique. Ce groupe appelle le NIH à déterminer si l'embryon humain est « *le modèle le plus approprié* » pour la recherche financée par le gouvernement. Il a également exhorté le Congrès à commander des études sur l'utilité de ces « *tissus de nourrissons mort-nés et prématurés* » [12].

En Europe et en France

Rappelons en préambule que la convention d'Oviedo pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine a été signée en 1997 à Oviedo en Espagne. Concernant l'embryon, elle stipulait qu'il est interdit d'utiliser les techniques d'assistance médicale à la procréation en vue de sélectionner le sexe de l'enfant à naître (sauf pour éviter une maladie héréditaire grave liée au sexe), ainsi que de constituer des embryons humains aux fins de recherche. Elle stipulait en outre que lorsque la recherche sur l'embryon est admise par la loi, celle-ci doit assurer une protection adéquate de l'embryon. Cette convention n'a été ratifiée par la France qu'en 2011.

Le dispositif législatif et réglementaire français n'interdit plus la recherche sur l'embryon depuis l'adoption de la loi du 6 août 2013. Pour que le protocole soit autorisé, la pertinence scientifique de la recherche doit être établie et celle-ci doit s'inscrire dans une finalité médicale. Par ailleurs, et comme le précise l'article L 2151-5 du code de santé publique, la recherche doit être menée « *à partir d'embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et qui ne font plus l'objet d'un projet parental* », avec le consentement du couple dont les embryons sont issus.

Selon ce dernier point, deux types d'embryons peuvent être utilisés : ceux dont les caractéristiques nucléaire, cytoplasmique ou moléculaire sont jugées, dans les jours suivant la fécondation

in vitro, incompatibles avec le développement ; ceux qui ont été conservés, congelés, mais pour lesquels il n'y a plus de projet parental [13].

Conclusions

Fin 2015, une réunion organisée sous l'égide des Académies des sciences et de médecine américaines avec la participation de l'Académie des sciences chinoise et de la Royal Society de Grande-Bretagne concluait ses travaux en déclarant que la modification génomique ne serait acceptable que lorsque ses bénéfices (individuels et pour la société au sens large) surpasseraient ses risques.

On le voit bien, le potentiel thérapeutique de l'outil CRISPR se révèle pleinement lorsqu'il est associé aux dernières évolutions technologiques du champ des cellules souches. La combinaison des cellules souches pluripotentes induites avec CRISPR démultiplie les possibilités thérapeutiques, notamment pour des maladies que l'on peut difficilement traiter comme la β -thalassémie, et peut-être demain pour les transplantations d'organes.

Alors espérons, comme on le dit généralement dans le domaine du médicament, que le bénéfice l'emportera toujours sur le risque.

Notes et références

- [1] La β -thalassémie (ou thalassémie bêta) est une maladie génétique de l'hémoglobine, substance contenue dans les globules rouges du sang qui permet de transporter l'oxygène à travers le corps.
- [2] Blastocyte (ou blastomère) : cellule qui résulte des premières divisions de l'œuf fécondé ou zygote (<http://dictionnaire.acadpharm.org>).
- [1] Jacquesy R.A., Monneret C., Nouvelles technologies et risques d'eugénisme ?, *L'Act. Chim.*, **2016**, 406, p. 5.
- [2] Thomson J.A. et al., Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science*, **1998**, 282, p. 1145.
- [3] Takahashi K. et al., Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures, *Nat. Protoc.*, **2007**, 2, p. 3081.
- [4] Kobayashi T. et al., Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells, *Cell*, **2010**, 142, p. 787.
- [5] Rashid T., Kobayashi T., Nakauchi H., Revisiting the flight of Icarus: making human organs from PSCs with large animal chimeras, *Cell Stem Cell*, **2014**, 15, p. 406.
- [6] Wu J. et al., Interspecies chimerism with mammalian pluripotent stem cells, *Cell*, **2017**, 168, p. 473.
- [7] Coulombel L., Production d'un pancréas fonctionnel *in vivo* par complémentarité de blastocyste : preuve de concept chez le porc, *Med. Sci.*, **2013**, 29, p. 262.
- [8] Bourret R. et al., Human-animal chimeras: ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs, *Stem Cell Res. Ther.*, **2016**, 7, p. 87.
- [9] Hyun I., What's wrong with human/nonhuman chimera research, *PLoS Biol.*, **2016**, 14, p. e1002535.
- [10] Rodriguez E., Ethical issues in genome editing using Crispr/Cas9 system, *J. Clin. Res. Bioeth.*, **2016**, 7, p. 268.
- [11] Kobayashi T., Kato-Itoh M., Nakauchi H., Targeted organ generation using *Mix11*-inducible mouse pluripotent stem cells in blastocyst complementation, *Stem Cells Dev.*, **2014**, 24, p. 182.
- [12] Ledford H., US scientists fear new restrictions on fetal-tissue research: House Republicans conclude that tissue from aborted fetuses is of limited value for research and seek to reduce funding, *Nature news*, 04/01/2017, www.nature.com/news/us-scientists-fear-new-restrictions-on-fetal-tissue-research-1.21254.
- [13] Rapport de l'Académie nationale de médecine « Modifications du génome des cellules germinales et de l'embryon humains », **2016**, www.academie-medicine.fr/wp-content/uploads/2016/04/Vesrion-bulletin-11.pdf.



C. Monneret

Claude Monneret

est président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS**.

Rose Agnès Jacquesy

est rédactrice en chef honoraire de *L'Actualité Chimique**.



R.A. Jacquesy

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudemonneret@curie.fr

** Courriel : agnes.jacquesy@noos.fr

Des mots pour le dire... en français

La fin programmée des sacs en plastique enrichit notre vocabulaire

Issus de la pétrochimie, les sacs plastiques traditionnels peuvent mettre plusieurs siècles à se décomposer complètement, et lorsqu'ils finissent dans l'atmosphère, dans les rivières et les océans, ils génèrent une pollution préoccupante pour les milieux naturels et la santé humaine. La loi du 17 août 2015 relative à la transition énergétique pour la croissance verte les a interdits en plusieurs étapes pour les remplacer par des « **bioplastiques** ».

Que signifie ce terme ? Dans le cadre du dispositif d'enrichissement de la langue française du ministère de la Culture, le Collège de la chimie et des matériaux et le Collège de l'environnement et du développement durable se sont associés pour définir cette famille de nouveaux vocables.

Les **bioplastiques** sont des matériaux qui doivent posséder deux qualités : être à la fois « **biosourcés** » et « **biodégradables** ». On dit qu'une matière est « **biosourcée** » lorsqu'elle est entièrement ou partiellement fabriquée à partir de matières d'origine biologique (amidon d'origine végétale par exemple). Sont considérés comme « **biodégradables** » les matériaux qui se décomposent en éléments divers sous l'action d'organismes vivants (bactéries par exemple). Mais il faut retenir que le caractère « **biodégradable** » d'un matériau est toujours relatif, car il s'apprécie en fonction à la fois du degré de décomposition d'une substance, du temps nécessaire pour obtenir cette décomposition et de l'effet des éléments obtenus sur les milieux.

Ainsi, il est interdit, depuis le 1^{er} janvier 2016, de vendre ou de distribuer gratuitement des sacs de caisse en matières plastiques à usage unique, et à compter du 1^{er} janvier 2017, tous autres sacs plastiques d'emballage des marchandises au point de vente, sauf s'ils sont compostables en compostage domestique et constitués, pour tout ou partie, dit la loi, de matières biosourcées. L'interdiction s'applique aussi aux emballages plastiques non biodégradables et non recyclables en compostage domestique pour l'envoi de la presse et de la publicité (adressée ou non adressée). Le gouvernement fixe par voie réglementaire la teneur biosourcée minimale des sacs en matières plastiques à usage unique et les conditions dans lesquelles celle-ci est progressivement augmentée, ainsi que les modalités d'information du consommateur.

Le rôle de ces collèges d'experts terminologiques n'est pas de redéfinir des termes de dictionnaires courants ou de se contenter d'avaliser ceux utilisés dans les textes législatifs ou réglementaires, mais de les préciser, voire même de proposer des alternatives pour certaines formulations mal

construites. Par exemple, la loi interdit également les plastiques qu'elle appelle malencontreusement « oxofragmentables », alors qu'il faut les nommer « **oxyfragmentables** ». Ces derniers sont, certes, dégradables, mais non assimilables par les micro-organismes et non compostables conformément aux normes en vigueur pour la valorisation organique des plastiques.

La consultation de l'Académie française et son avis favorable sont la condition pour que ces termes et leurs définitions puissent être publiés au *Journal Officiel* et que leur usage s'impose à l'État et aux services publics. L'ensemble des termes parus au *Journal Officiel*, tels ceux ci-après publiés le 22 décembre 2016 [1], est aisément consultable en ligne sur le site FranceTerme [2].

Claude Andrieux*,
président du Collège d'experts de la chimie et des matériaux,
et **Éric Binet**,
président du Collège d'experts de l'environnement
et du développement durable

* Courriel : claud.andrieux@univ-paris-diderot.fr

[1] https://www.legifrance.gouv.fr/fo_pdf.do?id=JORFTEXT000033666742

[2] www.culture.fr/franceterme

Vocabulaire des matériaux et de l'environnement : liste de termes, expressions et définitions adoptés (NOR : CTNR1634792K)

Termes et définitions

- **biodégradabilité**, n.f.

Domaine : Environnement-Matériaux.

Définition : Qualité d'une substance ou d'un matériau biodégradable.

Voir aussi : biodégradable.

Équivalent étranger : biodegradability.

Attention : cette publication annule et remplace celle du *Journal officiel* du 12 avril 2009.

- **biodégradable**, adj.

Domaine : Environnement-Matériaux.

Définition : Se dit d'une substance ou d'un matériau qui se décompose en éléments divers sous l'action d'organismes vivants.

Note : Le caractère biodégradable d'une substance ou d'un matériau s'apprécie, en matière d'environnement, en fonction du degré de décomposition, du temps nécessaire

à cette décomposition et de l'effet des éléments obtenus sur les milieux.

Équivalent étranger : biodégradable.

Attention : Cette publication annule et remplace celle du *Journal officiel* du 12 avril 2009.

- **biodégradation totale**

Domaine : Environnement-Matériaux.

Définition : Biodégradation complète de composés organiques en dioxyde de carbone, en sels minéraux et en eau en présence d'oxygène, ainsi qu'en méthane en l'absence d'oxygène.

Note :

1. On trouve aussi l'expression « biodégradation ultime », qui est déconseillée.

2. Lorsque la biodégradation totale se produit en présence d'oxygène, on parle de « biodégradation totale aérobie » (en anglais : *ultimate aerobic biodegradation*) ; lorsqu'elle se produit en l'absence d'oxygène, on parle de « biodégradation totale anaérobie » (en anglais : *ultimate anaerobic biodegradation*).

Voir aussi : biodégradable.

Équivalent étranger : ultimate biodegradation.

- **bioplastique**, n.m.

Domaine : Environnement-Matériaux/Polymères.

Définition : Plastique biosourcé et biodégradable.

Note : Un bioplastique est généralement compostable.

Voir aussi : biodégradable, biosourcé, compostage.

Équivalent étranger : bioplastic.

- **biosourcé, -e**, adj.

Domaine : Matériaux-Environnement.

Définition : Se dit d'un produit ou d'un matériau entièrement ou partiellement fabriqué à partir de matières d'origine biologique.

Note :

1. Les matières d'origine biologique font généralement l'objet d'un ou de plusieurs traitements physiques, chimiques ou biologiques au cours du processus de fabrication.

2. On parle notamment de « plastique biosourcé » ou de « matériau de construction biosourcé », voire de « teneur en matière biosourcée » d'un produit.

Voir aussi : biocarburant, bioplastique.

Équivalent étranger : bio-based, biobased.

- **oxybiodégradable**, adj.

Domaine : Chimie-Matériaux.

Définition : Se dit d'un matériau qui est rendu biodégradable en présence d'oxygène grâce à l'addition d'agents facilitant l'oxydation.

Note : On trouve aussi le terme « oxobiodégradable », qui est déconseillé.

Voir aussi : biodégradable, oxyfragmentable.

Équivalent étranger : oxo-biodegradable.

- **oxyfragmentable**, adj.

Domaine : Chimie-Matériaux/Polymères.

Définition : Se dit d'un matériau qui se fragmente en présence d'oxygène et sans l'intervention d'organismes vivants, grâce à l'addition d'agents facilitant l'oxydation.

Note :

1. Les fragments ainsi obtenus sont généralement de taille macroscopique.

2. On parle, par exemple, de « plastique oxyfragmentable ».

3. On trouve aussi le terme « oxofragmentable », qui est déconseillé.

Voir aussi : oxybiodégradable, polymère.

Équivalent étranger : oxo-fragmentable.

Table d'équivalence

A - Termes étrangers		
TERME ÉTRANGER (1)	DOMAINE/SOUS-DOMAINE	ÉQUIVALENT FRANÇAIS (2)
bio-based, biobased	Matériaux-Environnement	biosourcé, -e , adj.
biodegradability	Environnement-Matériaux	biodégradabilité , n.f.
biodegradable	Environnement-Matériaux	biodégradable , adj.
bioplastic	Environnement-Matériaux/Polymères	bioplastique , n.m.
oxo-biodegradable	Chimie-Matériaux	oxybiodégradable , adj.
oxo-fragmentable	Chimie-Matériaux/Polymères	oxyfragmentable , adj.
ultimate biodegradation	Environnement-Matériaux	biodégradation totale
B - Termes français		
TERME FRANÇAIS (2)	DOMAINE/SOUS-DOMAINE	ÉQUIVALENT ÉTRANGER (1)
biodégradabilité , n.f.	Environnement-Matériaux	biodegradability
biodégradable , adj.	Environnement-Matériaux	biodegradable
biodégradation totale	Environnement-Matériaux	ultimate biodegradation
bioplastique , n.m.	Environnement-Matériaux/Polymères	bioplastic
biosourcé, -e , adj.	Matériaux-Environnement	bio-based, biobased
oxybiodégradable , adj.	Chimie-Matériaux	oxo-biodegradable
oxyfragmentable , adj.	Chimie-Matériaux/Polymères	oxo-fragmentable
(1) Les termes en caractères gras se trouvent dans la partie « Termes et définitions ».		
(2) Il s'agit d'équivalents anglais, sauf mention contraire.		

Les secrets de l'encens

Nicolas Baldovini

Résumé Les matières premières aromatiques naturelles sont des mélanges complexes renfermant des substances odorantes dont l'identité est souvent encore mal connue, ce qui est d'autant plus étonnant que leur utilisation pour leurs propriétés parfumantes est parfois très ancienne. L'encens est l'un des plus vieux parfums naturels, et sans doute la meilleure illustration de ce paradoxe car les constituants contribuant à son odeur typique n'ont jamais été décrits jusqu'à présent. Cet article détaille l'identification de deux acides naturellement présents dans l'encens et contribuant de manière capitale à sa note de fond caractéristique.

Mots-clés Encens, oliban, odorants d'impact, chromatographie gazeuse-olfactométrie, acides olibaniques.

Abstract **The secrets of frankincense**

Natural aromatic raw materials are complex mixtures containing odorous substances whose identity is often poorly known, even today. This observation is surprising since their use for their fragrant properties is sometimes very old. Frankincense is one of the oldest natural fragrant ingredients, and probably the best illustration of this paradox as the constituents contributing to its typical odor have never been described. This article details the identification of two natural acidic constituents of frankincense, which are key olfactory contributors of its characteristic base note.

Keywords Frankincense, olibanum, key odorants, gas chromatography-olfactometry, olibanic acids.

Les matières premières aromatiques naturelles occupent encore aujourd'hui une position privilégiée dans le monde de la parfumerie. Elles sont obtenues par extraction ou distillation des plantes à parfum, et ont été employées bien avant que les progrès de la chimie organique ne permettent de produire des substances synthétiques odorantes pouvant être incorporées dans les compositions de parfums. Les premières industries de la parfumerie se sont donc surtout consacrées à l'art de transformer les plantes aromatiques en huiles essentielles et extraits présentant de bonnes qualités olfactives, et reproduisant aussi fidèlement que possible l'odeur des plantes fraîches. Parmi les ingrédients des parfumeurs d'aujourd'hui, on peut considérer les matières premières naturelles comme des éléments complémentaires des substances de synthèse, même si leur proportion est généralement assez réduite dans les compositions modernes. Il faut noter ici que ces deux catégories d'ingrédients ne s'opposent pas, car elles s'utilisent différemment par les parfumeurs. Les odorants de synthèse sont dans la plupart des cas des substances pures, chimiquement bien définies. Les propriétés olfactives d'un odorant pur sont donc uniformes d'un échantillon à l'autre, pour peu qu'il soit issu de procédés de synthèse reproductibles. La situation est tout autre pour une huile essentielle ou un extrait de plante. Comme ces derniers sont obtenus par transformation d'un végétal, leur composition complexe est influencée par de nombreux paramètres (mode d'extraction, origine géographique et conditions de culture de la plante, aspects génétiques et pédoclimatiques, etc.). En ce sens, ces ingrédients sont comparables à des vins, dont la qualité dépendra des méthodes de fabrication du producteur, mais aussi des crus et des millésimes... Pour les chimistes, les matières premières naturelles sont des objets de recherche d'une richesse inépuisable. Elles renferment un nombre considérable [1] de constituants, dont une bonne partie est souvent inconnue. Les structures de ces composants sont parfois fort complexes, même si on ne considère que les

molécules potentiellement odorantes, à savoir les constituants peu polaires à moins de vingt atomes de carbone.

D'un autre côté, le système olfactif apporte une dimension supplémentaire dans la complexité de notre perception de ces matières premières. Parmi les cinq sens, l'odorat – sens chimique par excellence – est sans conteste le moins bien connu. Si on l'assimile à un détecteur, on ne peut qu'être fasciné par le nombre considérable de nuances avec lesquelles il peut donner une réponse [2]. Il a également la particularité d'être à la fois très sensible (certaines molécules seront détectées dans l'air à des concentrations de l'ordre de quelques parties par billion), mais aussi très sélectif puisqu'à l'inverse : on connaît des substances très faiblement odorantes (méthanol, éthane...) ou même totalement inodores (eau, azote...). Cette sélectivité encore mal expliquée permet à l'odorat de discriminer des structures moléculaires très proches. À l'inverse, les odeurs de substances chimiquement très différentes sont parfois étonnamment similaires (figure 1).

On comprend donc mieux la complexité des relations qui peuvent exister entre les matières premières naturelles et le sens de l'odorat. En effet, parmi la multitude de composants de ces mélanges, un grand nombre contribuera de manière très modeste (ou pas du tout) à l'odeur globale, alors qu'une petite poignée aura un impact olfactif considérable. Et cette distinction entre contributeurs mineurs et majeurs ne dépend pas tant de leur teneur dans le mélange que de leur puissance olfactive intrinsèque. Ces considérations expliquent en partie un constat paradoxal que l'on peut faire en parcourant la littérature : pour une matière première aromatique naturelle donnée, on peut facilement trouver un très grand nombre de publications décrivant sa composition en composés volatils, souvent accompagnée de tests d'activité biologique tels que les mesures d'activité antibactérienne, antifongique, etc. En revanche, on rencontre généralement très peu de travaux s'attachant à caractériser les constituants contribuant à son odeur caractéristique, et les rares études publiées sur ces

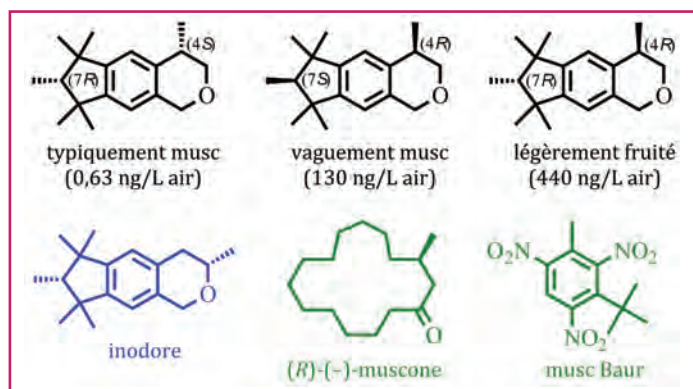


Figure 1 - La stéréosélectivité de la détection du système olfactif humain. Le galaxolide® est une substance de synthèse à odeur de musc, très employée dans les formulations parfumantes. Dans sa forme commerciale, elle est constituée d'un mélange d'isomères (dont trois apparaissent en noir sur la figure), le plus puissant étant le 4S, 7R. La concentration minimale perceptible (le seuil de détection) de cet isomère est de 0,63 ng par litre d'air. On note que son énantiomère est toujours musqué, mais deux cent fois moins puissant. Le diastéréoisomère 4R, 7R n'a plus l'odeur du musc, mais est faiblement fruité, et sept cent fois moins puissant. Enfin, l'isomère de position du méthyle (en bleu) est inodore [5]. Il faut noter que de nombreuses autres substances (en vert) possèdent l'odeur typique du musc, comme la (R)-(-)-muscone (odorant clé du musc naturel), ou encore les muscs nitrés tels que le musc Baur, qui a été découvert de manière totalement fortuite dans l'industrie des explosifs !

aspects reportent très souvent des résultats contradictoires. Dans le cas d'une matière première principalement utilisée pour ses propriétés parfumantes, une telle situation est surprenante et est surtout due aux difficultés techniques qu'il faut surmonter pour répondre à cette question d'apparence simple. La connaissance des odorants d'impact est pourtant extrêmement utile, car elle permet d'aider à formuler des reproductions artificielles de la matière première. De nombreux ingrédients utiles pour la formulation d'arômes et de parfums ont d'ailleurs été découverts dans le cadre d'études analytiques consacrées à la détermination des contributeurs odorants des matières premières naturelles [3].

L'encens, un des plus vieux parfums du monde

Il est difficile de savoir quels furent les premiers ingrédients employés par l'homme pour leurs propriétés parfumantes. De prime abord, on peut penser aux fleurs et aux plantes fraîches, mais leur caractère périssable les rendait sans doute difficiles à utiliser autrement que de manière ponctuelle. L'étymologie du mot parfum (*per fumum*, « par la fumée » en latin) évoque un autre dispositif parfumant : en brûlant, certaines matières premières aromatiques diffusent une odeur agréable, et leur utilisation pour cet effet a probablement accompagné la domestication du feu par l'homme. L'origine de cette pratique remonterait donc aux temps préhistoriques, pour lesquels on ne dispose donc par définition d'aucune trace écrite.

Dans le monde de la parfumerie, l'encens, appelé aussi oliban, désigne une gomme-résine [4] produite par des arbres du genre *Boswellia* (famille des Burseraceae) répandus principalement dans les régions arides et montagneuses des deux côtés du golfe d'Aden et de la mer Rouge, en Afrique (Somalie, Éthiopie, Érythrée) ou dans le sud de la péninsule arabique (Oman, Yémen). Lorsque l'écorce de l'arbre est

incisée, le liquide qui s'en écoule se transforme lentement en « larmes » de gomme-résine sous l'effet de l'exposition à l'air et à la lumière du soleil. Diverses variétés de larmes peuvent être obtenues lors de la collecte manuelle, et sont classées en différents grades selon leur couleur, leur opacité et la présence plus ou moins importante de débris d'écorce (figure 3).

L'histoire très ancienne de l'encens a débuté il y a plus de six millénaires, à l'époque des premières grandes civilisations de l'Égypte, de la Perse et de la Mésopotamie, ce qui a conduit de nombreux auteurs à le considérer comme l'un des premiers matériaux aromatiques utilisés par les humains [5]. C'était un ingrédient du baume de momification des anciens Égyptiens [6], mais il était surtout employé pour ses propriétés odorantes sous forme de matériau à brûler, dans un contexte sacré ou profane. Cet usage a perduré dans les mondes grecs et romains, et s'est perpétué jusqu'à aujourd'hui puisqu'il est toujours brûlé dans des encensoirs lors des cérémonies religieuses catholiques et orthodoxes. L'importance de l'encens dans l'histoire antique est bien illustrée par l'existence de la célèbre « route de l'encens » qui reliait les régions productrices de l'époque (dans l'actuel Sultanat d'Oman) aux zones de consommation en Égypte, à Jérusalem et dans le monde méditerranéen. L'encens est d'ailleurs mentionné plus de 22 fois dans la Bible, notamment comme l'un des cadeaux précieux offerts au Christ par les Rois Mages.

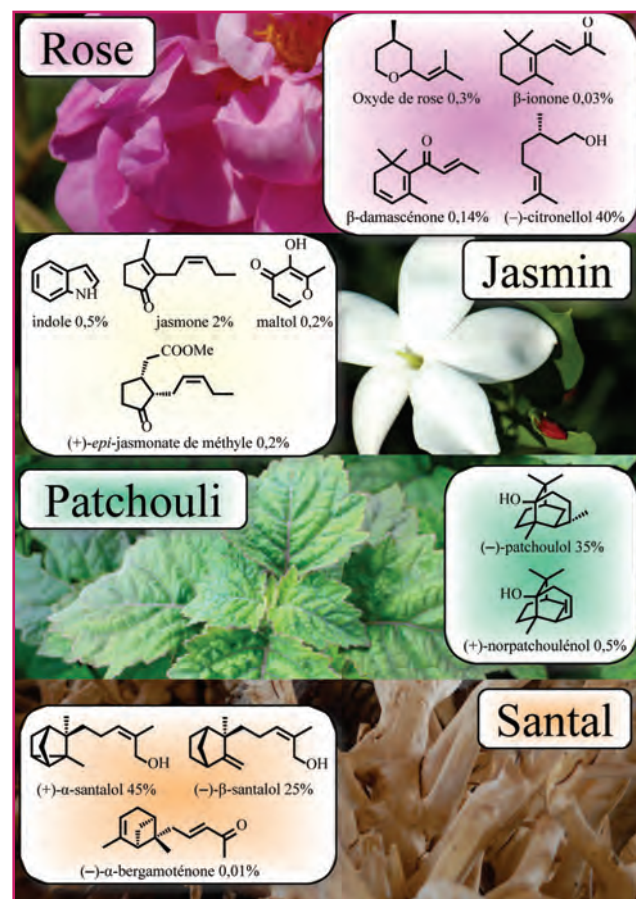


Figure 2 - Plantes à parfum de première importance : la rose, le jasmin, le patchouli et le bois de santal. Les structures et noms de quelques-uns des constituants contribuant de manière capitale à leur odeur caractéristique sont représentés, avec les pourcentages massiques indiquant les teneurs auxquelles ces substances sont généralement présentes dans le produit de transformation de la plante (extrait au solvant pour la rose et le jasmin ou huile essentielle pour le santal et le patchouli).



Figure 3 - Gomme-résine d'encens exsudant de l'écorce d'un arbre fraîchement incisé (a). Larmes de gomme-résine commerciale (mélange de différents grades) (b). Le tri de l'encens en Somalie (c). Crédits photos : Sociétés Albert Vieille (a) et Robertet (c).

La composition chimique de l'encens

La composition chimique de la gomme-résine d'encens a fait l'objet de nombreux travaux qui ont montré que cette matière première était relativement complexe. La partie hydrosoluble (la gomme) est constituée de polysaccharides et ne représente généralement pas plus de 10 % du total. Le complément (la résine, soluble dans l'alcool) renferme une proportion importante de triterpénoïdes [7] tels que les acides boswelliques, et de 3 à 15 % d'une fraction volatile qui peut être hydrodistillée pour fournir l'huile essentielle d'encens. C'est dans cette huile essentielle que l'on retrouve les constituants odorants conférant à la gomme-résine son parfum caractéristique qui se diffuse lors de sa combustion. De nos jours, l'encens est encore une matière première aromatique importante pour l'industrie de la parfumerie, où il est principalement utilisé sous forme d'huile essentielle. La composition de cette huile peut être grossièrement divisée en deux types chimiques principaux, qui dépendent de l'origine botanique et géographique de l'arbre ayant fourni la gomme-résine : un premier type caractérisé par la présence de monoterpènes classiques (α -pinène, α -thujène, limonène), communément attribués à *Boswellia sacra* et *B. frereana*, et un second dominé par l'acétate de *n*-octyle, habituellement associé à *B. papyrifera*. La principale espèce utilisée dans l'industrie des parfums est *Boswellia carterii*, qui semble pouvoir produire les deux types d'huile essentielle, sans que l'on sache si cette espèce inclut deux véritables chémotypes ou si ce constat repose sur de mauvaises identifications botaniques. Il est clair qu'à l'heure actuelle, le contexte politique

instable des zones de production permet difficilement d'y mener des études rigoureuses sur la botanique de l'espèce, et la traçabilité de la gomme-résine est un des problèmes récurrents rencontrés par les professionnels du commerce de l'encens. Une particularité notable des huiles essentielles d'encens est que tous les chémotypes renferment quasiment toujours des constituants diterpéniques macrocycliques caractéristiques tels que l'incensole ou le serratol.

Les composés odorants de l'encens

Quels que soient l'espèce et le type chimique, il apparaît que toutes les gommés-résines d'encens partagent des propriétés olfactives communes [8]. L'odeur typique de la gomme-résine et de l'huile essentielle a été décrite comme « balsamique », « résineuse » et « terpénique », mais un terme assez récurrent parmi les descripteurs fréquemment associés à la note de fond est l'odeur de « vieille église ». Cette évocation n'a finalement rien de surprenant puisque de nos jours en Occident, les églises sont les seuls endroits où l'encens est utilisé comme unique matière première parfumante.

Le travail que nous avons mené sur l'encens est parti de l'observation évoquée précédemment. Comme pour de nombreuses matières premières, les informations de la littérature concernant l'identité exacte des constituants odorants responsables de l'odeur typique de l'encens sont rares et contradictoires. Ce constat est d'autant plus paradoxal qu'il concerne un des plus vieux parfums du monde, ce qui nous a incité à mieux connaître cette matière première fascinante. La première mention des odorants de l'encens est due à Obermann, qui a détaillé la composition de la fraction acide des deux types chimiques de l'huile essentielle (à acétate de *n*-octyle et α -pinène) [9]. Il a mentionné que dans les deux cas, « des acides monoterpéniques » jouaient un rôle important dans l'odeur caractéristique de l'encens, mais n'a pas pu donner de structure précise. Dans une étude publiée la même année, De Rijke *et coll.* ont également souligné l'importance de la contribution olfactive de la fraction acide, dans laquelle l'acide α -campholytique a été identifié et décrit comme

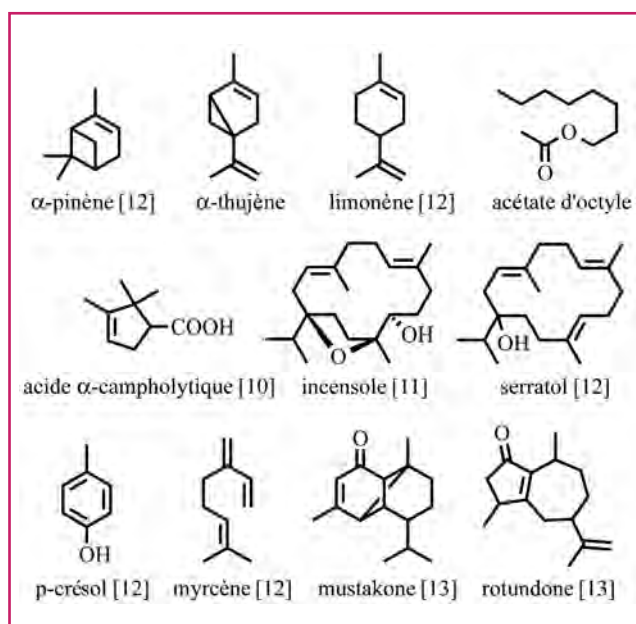


Figure 4 - Constituants principaux et composés odorants des huiles essentielles d'encens. Les références des études reportant leur participation à l'odeur de l'encens sont indiquées à côté du nom.

possédant « une odeur assez forte qui rappelle l'huile » [10]. Plus récemment, Hasegawa a mentionné que les constituants diterpéniques tels que l'incensole étaient des substances importantes pour l'odeur [11], et finalement, Niebler et Büttner ont publié une série d'études [12-13] basées sur la chromatographie en phase gazeuse couplée à l'olfactométrie (CPG-O) qui a mis en avant un certain nombre de contributeurs odorants, parmi lesquels deux cétones sesquiterpéniques, la mustakone et la rotundone. Il est intéressant de noter que l'odeur de la première a été décrite dans ce travail comme « épiciée, boisée, légèrement grasse, bouillon de viande et balsamique », tandis que la rotundone, une substance déjà connue comme odorant d'impact de certains vins et surtout du poivre [14], est plutôt connue pour sa note épiciée/poivrée. Dans ces derniers travaux, aucun des contributeurs odorants les plus importants n'a été véritablement décrit comme présentant une odeur typique de l'encens.

Étude analytique

C'est dans ce contexte que nous avons entrepris de rechercher les odorants contribuant à l'odeur de l'huile essentielle d'encens, et plus particulièrement ceux qui participaient à sa note de fond caractéristique [15]. La première étape a été de sélectionner soigneusement un échantillon d'huile essentielle d'encens dont les propriétés organoleptiques et la composition étaient conformes aux critères de qualité standard. Pour cela, nous avons été accompagnés par des experts de la Société Albert Vieille (Vallauris), un partenaire industriel spécialisé dans la vente de matières premières naturelles telles que l'huile essentielle d'encens. Grâce au contrôle de ses filières d'approvisionnement, la société a pu fournir à notre laboratoire un échantillon de 3 kg d'huile essentielle de l'espèce *B. carteri* distillée dans l'entreprise à partir d'un lot de gomme-résine de Somalie rigoureusement sélectionné. L'analyse chromatographique a montré une composition standard riche en monoterpènes comme l' α -pinène et le limonène. Pour caractériser les principaux constituants odorants de cet échantillon, nous avons d'abord réalisé des expériences de CPG-O/AEDA (figures 5 et 6). Cette approche est reconnue comme une méthode particulièrement efficace pour le criblage des odorants d'impact, malgré certaines limitations [16]. Dans les expériences initiales de CPG-O menées sur notre échantillon d'huile essentielle d'encens, un total de vingt-cinq odeurs différentes a été détecté par les quatre personnes impliquées dans l'étude. Cependant, en ne considérant que les odeurs perçues de manière commune par tous ces panélistes, leur nombre a été réduit à sept. Cette observation est très courante dès lors qu'on implique plusieurs personnes dans des analyses olfactives, car la variabilité de sensibilité interindividuelle peut être très importante pour certains composés. Ainsi, pour simplifier les données brutes issues de la CPG-O, une approche classique consiste à ne conserver que les odeurs perçues de manière unanime par un panel, afin de tendre vers des résultats plus représentatifs pour une population importante. L'utilisation de la méthode AEDA a permis d'estimer l'importance de la contribution de chacune de ces sept odeurs, et en moyennant leurs valeurs de facteurs de dilution individuels, un olfactogramme global a pu émerger. La suite d'un tel travail consiste alors à identifier les constituants responsables de chacune de ces odeurs, en se basant sur les techniques de chromatographie gazeuse telles que la CPG-SM qui permettent de caractériser les composants produisant les signaux du chromatogramme. Ainsi, deux des sept odorants de l'olfactogramme ont pu être

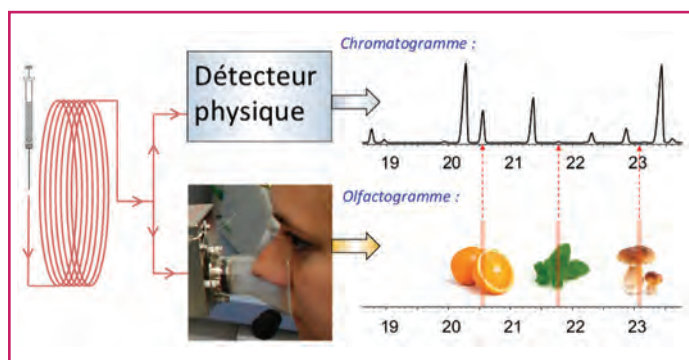


Figure 5 - Principe de la chromatographie en phase gazeuse couplée à l'olfactométrie (CPG-O) : le flux sortant de la colonne du chromatographe est divisé en deux courants synchrones. Le premier est dirigé vers un détecteur physique (détecteur à ionisation de flamme, spectromètre de masse ou autre) et génère un chromatogramme. Le second courant est amené vers le nez d'un évaluateur qui décrit ses perceptions olfactives en fonction du temps, et produit ainsi un olfactogramme. En superposant les deux résultats, on peut repérer les signaux du chromatogramme correspondant à des composés odorants. Comme dans l'exemple représenté ci-dessus, on détecte souvent l'odeur de composés minoritaires, tandis que celle de certains constituants majeurs n'est pas décelée.

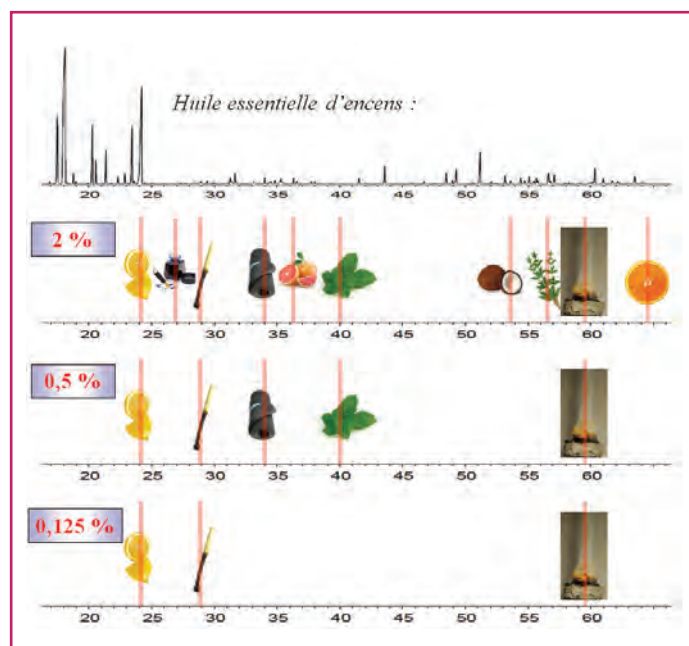


Figure 6 - La technique de CPG-O AEDA (« Aroma Extract Dilution Analysis ») est l'une des plus couramment employées pour proposer un classement des odorants en fonction de l'importance de leur contribution. Son principe repose sur l'analyse par CPG-O d'un échantillon à différentes dilutions. Dans cette figure, on montre le résultat d'une étude AEDA sur une huile essentielle d'encens. L'expérience initiale, réalisée sur un échantillon contenant 2 % d'huile, produit un olfactogramme comportant dix perceptions odorantes différentes. En répétant l'analyse dans les mêmes conditions, mais sur une solution quatre fois plus diluée (0,5 %), cinq de ces odeurs ne sont plus perçues car leurs odorants correspondants ne sont plus détectables à concentration quatre fois moins importante. On poursuit alors les cycles de dilution/analyse CPG-O jusqu'à ce que plus aucune odeur ne soit détectée. On considère généralement que les contributeurs odorants les plus importants sont ceux dont l'odeur est perçue aux plus hautes dilutions (ici, trois constituants présentant des notes respectivement citron, brûlé/souffré et typiquement encens). Cette approche montre toutefois certaines limites et doit simplement être considérée comme une aide à la reformulation d'un mélange d'odorants.

identifiés par cette approche : le (-)-limonène et la (±)-carvone, responsables respectivement des notes citronnées et menthées. Leur identification définitive a nécessité d'être confirmée par coinjection d'échantillons de référence. En revanche, aucune des cinq autres odeurs n'a pu être initialement attribuée à un constituant précis, par manque de candidats proposés par la spectrométrie de masse ou de substances de référence pour la confirmation des hypothèses éventuelles. Il est apparu qu'une des zones odorantes perçues à haute dilution était décrite par tous les panélistes comme « *typiquement encens/vieille église* ». Nous avons alors entrepris de caractériser le composé responsable de cette odeur dans l'olfactogramme. Pour ce faire, nous avons réalisé une séparation approfondie de l'échantillon d'huile essentielle : le lot de 3 kg a tout d'abord été distillé sous pression réduite, et l'étude par CPG-O des différentes fractions nous a indiqué que l'odorant caractéristique inconnu était contenu dans le culot de distillation. Ce résidu a alors été soumis à une extraction liquide-liquide avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium afin d'en soutirer les constituants acides (régénérés ensuite par acidification puis extraction). Comme le laissaient suspecter les travaux préliminaires d'Obermann et de De Rijke [9-10], l'odorant recherché était bien présent dans la portion acide et absent de la partie neutre. L'étude de CPG-O/CPG-SM a montré que les constituants auxquels on pouvait attribuer l'odeur typique de l'encens étaient une paire de composés éluant près de l'acide dodécanoïque. Ils présentaient des spectres de masse analogues évoquant des constituants linéaires, mais ne purent pas être identifiés par comparaison avec nos bibliothèques de spectres de masse qui ne contenaient aucun spectre similaire. Cet extrait acide a alors été fractionné davantage par plusieurs chromatographies sur colonne de silice, puis de silice imprégnée de nitrate d'argent, et finalement par CLHP-UV. Un aspect technique est à souligner ici : dans toutes ces séparations, l'évaluation olfactive directe des fractions chromatographiques s'est avérée être le moyen le plus efficace de localiser ces composés odorants. En effet, leurs analyses par CCM, CPG-SM ou CLHP n'étaient pas particulièrement utiles, car aucun des systèmes de détection associés n'était suffisamment sensible en comparaison avec le nez humain. Enfin, après évaporation des fractions odorantes ainsi sélectionnées, environ 1 mg d'un mélange des deux odorants inconnus a pu être obtenu. Nous avons alors entrepris de déterminer leurs structures par des expériences de RMN du proton et du carbone-13 mono- et bidimensionnelles, qui ont suggéré que le composant principal de ce mélange était probablement l'acide 2-octylcyclopropylcarboxylique. Cette structure était cohérente avec l'existence de deux isomères (*cis* et *trans*) qui pouvaient expliquer la présence de deux pics proches montrant des spectres de masse similaires dans le chromatogramme.

Pour confirmer cette hypothèse structurale, attribuer chaque pic à son isomère correspondant et caractériser leurs propriétés olfactives individuelles, nous avons synthétisé chacun de ces composés. Les échantillons synthétiques ont montré des temps de rétention et des spectres de masse similaires, et nous avons constaté que l'isomère naturel principal possédait la stéréochimie *trans* et présentait des données de RMN similaires à son homologue synthétique. En outre, ces deux isomères étaient des odorants extrêmement puissants et leur évaluation olfactive par CPG-O a permis de confirmer sans ambiguïté qu'ils étaient les principaux contributeurs de la zone odorante caractéristique dans l'olfactogramme de l'échantillon naturel. Ces deux acides étant chiraux, nous

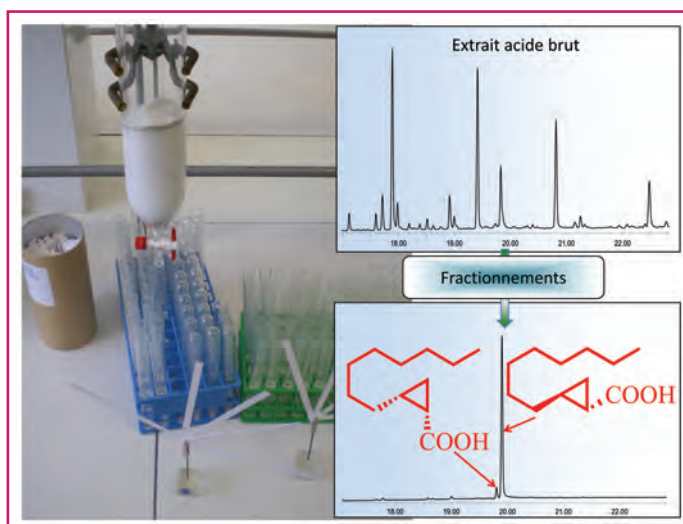


Figure 7 - Fractionnement de l'extrait acide de l'huile essentielle d'encens. Le repérage des fractions contenant les odorants d'intérêt est guidé par l'évaluation olfactive des mouilletes trempées dans les différents tubes et reniflées après évaporation de l'éluant. Les structures des acides (+)-*cis*- et (+)-*trans*-olibanique sont représentées à côté de leurs signaux respectifs dans le chromatogramme.

avons également réalisé la synthèse énantiosélective de chacun de leurs énantiomères, dont nous avons confirmé les configurations absolues par dichroïsme circulaire. Nous avons ainsi pu étudier leur distribution dans différents lots d'huile essentielle d'encens qui ont été sélectionnés pour couvrir une large diversité de provenances, d'espèces botaniques et de compositions chimiques (incluant les chémotypes à monoterpènes et acétate de *n*-octyle). Dans les douze lots analysés par CPG-SM sur phase chirale, les isomères (1*S*, 2*R*)-(+)-*cis* et (1*S*, 2*S*)-(+)-*trans* ont été systématiquement identifiés et leur quantification a démontré que leur teneur dans l'huile essentielle variait de quelques ppm à 0,07 %. Du fait de leur présence systématique et apparemment exclusive dans l'encens, nous avons choisi de les baptiser acides *cis*- et *trans*-olibaniques [17].

À notre connaissance, ces deux acides n'ont jamais été identifiés auparavant dans la nature. Par contre, quelques autres homologues naturels ont été décrits : les acides 2-pentylcyclopropylcarboxyliques ont été identifiés dans l'huile essentielle de *Mentha gracilis* Sole [18] et de patchouli [19]. De même, l'acide *cis*-2-heptylcyclopropylcarboxylique a été identifié dans un résidu de distillation d'orange [20], et décrit comme un odorant puissant à odeur « fleurie, oliban ».

Signalons pour finir que l'acide 2-méthylundécanoïque (Mystikal®) a été breveté en 2010 par la société Givaudan [21]. Dans un ouvrage de référence récent, ce composé a été décrit comme « *le seul odorant synthétique présentant l'odeur de l'encens* » [5]. L'examen de sa structure montre qu'il peut être considéré comme un seco-analogue des acides olibaniques et cette proximité structurale explique probablement leurs propriétés olfactives apparentées.

En conclusion, ce travail démontre que les matières premières aromatiques naturelles restent des objets d'études passionnants pour les chimistes. Beaucoup d'entre elles renferment de nombreuses molécules odorantes encore inconnues, du fait de la richesse de leur composition et surtout de la complexité du système olfactif humain. De nombreuses découvertes attendent donc les chercheurs qui

s'aventureront à déchiffrer cette relation intime et presque charnelle qui nous lie aux parfums naturels.

L'auteur remercie Lydia Ziegler (Société Robertet, Grasse) et Elisabeth Campana (Société Albert Vieille, Vallauris) pour avoir eu la gentillesse de partager certaines photographies, ainsi que Céline Cerutti, Élise Carenini et Georges Ferrando (Société Albert Vieille), Mohamed Mehiri (ICN) et Patrizia Rubiolo, Cecilia Cagliero et Carlo Bicchi (Université de Turin) pour leur implication dans ce travail de recherche.

Notes et références

- [1] La question du nombre de constituants d'un mélange complexe n'a de sens que si on précise leur teneur minimale. Ainsi, une huile essentielle « standard » renfermera typiquement un petit nombre (de un à cinq environ) de constituants présents à plus de 10 %, souvent plus (une ou deux dizaines) de composants contenus entre 1 et 10 %, et une multitude de constituants dont la teneur est comprise entre 0,1 et 1 %. Les odorants d'impact les plus importants appartiennent assez souvent à cette dernière catégorie, et se trouvent parfois même parmi les constituants inférieurs à 0,1 %. Bien évidemment, plus la teneur d'un constituant est faible et plus son identification sera difficile.
- [2] Des travaux récents ont montré que l'odorat serait capable de distinguer jusqu'à mille milliards de nuances olfactives (Bushdid C., Magnasco M.O., Vosshall L.B., Keller A., Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli, *Science*, **2014**, 343, p. 1370).
- [3] Clery R., High-impact odorants in essential oils, *Flavour Fragr. J.*, **2010**, 25, p. 117.
- [4] Il convient ici de ne pas faire de confusion avec le terme général « encens », qui désigne les bâtonnets et cônes à brûler, et qui ne renferment quasiment jamais d'oliban.
- [5] Ohloff G., Pickenhagen W., Kraft P., Essential oils, dans *Scent And Chemistry - The Molecular World of Odors*, Wiley VCH & Verlag Helv. Chim. Acta, **2012**.
- [6] Hamm S., Lesellier E., Bleton J., Tchaplà A., Optimization of headspace solid phase microextraction for gas chromatography/mass spectrometry analysis of widely different volatility and polarity terpenoids in olibanum, *J. Chromatogr. A*, **2003**, 1018, p. 73.
- [7] La famille de substances naturelles volatiles la plus importante est celle des terpènes et terpénoïdes. Les terpènes sont des hydrocarbures provenant du couplage d'unités isopréniques en C₅, ce qui explique que leur nombre de carbones est un multiple de cinq. On connaît ainsi les monoterpènes à dix carbones, les sesquiterpènes (C₁₅), les diterpènes (C₂₀), les triterpènes (C₃₀), etc. Les terpénoïdes sont quant à eux des terpènes fonctionnalisés (alcools, cétones, esters...). Pour des raisons de volatilité, seuls les dérivés terpéniques ayant un nombre de carbones inférieur à vingt ont une réelle importance comme composés odorants.
- [8] Peyron L., Acchiardi J., Bignotti D., Pellerin P., Comparaison des extraits odorants d'encens obtenus par des technologies diverses à partir de gommés d'origines géographiques différentes, *Proceedings of the 8th Int. Congr. Essent. Oils*, **1980**, Cannes-Grasse.
- [9] Obermann H., Les acides monoterpéniques comme oligo-éléments dans l'essence d'oliban, *Dragoco Rep.*, **1978**, p. 55.
- [10] De Rijke D., Traas P.C., Ter Heide R., Boelens H., Takken H.J., Acidic components in essential oils of costus root, patchouli and olibanum, *Phytochemistry*, **1978**, 17, p. 1664.
- [11] Hasegawa T., Kikuchi A., Saitoh H., Yamada H., Structure and properties of constituents in hexane extract of frankincense, *J. Essent. Oil Res.*, **2012**, 24, p. 593.
- [12] Niebler J., Buttner A., Identification of odorants in frankincense (*Boswellia sacra* Flueck.) by aroma extract dilution analysis and two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry/olfactometry, *Phytochemistry*, **2015**, 109, p. 66.
- [13] Niebler J., Zhuravlova K., Minceva M., Buettner A., Fragrant sesquiterpene ketones as trace constituents in frankincense volatile oil of *Boswellia sacra*, *J. Nat. Prod.*, **2016**, 79, p. 1160.
- [14] Wood C., Siebert T.E., Parker M., Capone D.L., Elsey G.M., Pollnitz A.P., Eggers M., Meier M., Vossing T., Widder S., Krammer G., Sefton M.A., Herderich M.J., From wine to pepper: rotundone, an obscure sesquiterpene, is a potent spicy aroma compound, *J. Agric. Food Chem.*, **2008**, 56, p. 3738.
- [15] Lorsque l'odeur d'un mélange est évaluée, ses différents composants s'évaporent à une vitesse dépendant de leur volatilité. Les constituants les plus légers sont perçus au début de l'olfaction, puis cèdent rapidement la place à ceux de volatilité moyenne. Finalement, les odorants les plus lourds laissent une odeur plus ou moins persistante sur le support. Les parfumeurs connaissent bien ce phénomène et nomment respectivement ces différentes facettes les notes de tête, de cœur et de fond.
- [16] Baldovini N., Filippi J.-J., Odor impact constituents of some natural fragrant raw materials, dans *Springer Handbook of Odor*, A. Buettner (ed.), Springer, **2017**, p. 39.
- [17] L'intégralité de ce travail a été publiée dans l'article suivant : Cerutti-Delasalle C., Mehiri M., Cagliero C., Rubiolo P., Bicchi C., Meierhenrich U.J., Baldovini N., The (+)-cis- and (+)-trans-olibanic acids: key odorants of frankincense, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2016**, 55, p. 13719.
- [18] Tsuneya T., Ishihara M., Takatori H., Yoshida F., Yamagishi K., Ikenishi T., Acidic components in Scotch spearmint oil (*Mentha gracilis* Sole), *J. Essent. Oil Res.*, **1998**, 10, p. 507.
- [19] Chappell R.L., Fragrance materials containing cis-2-n-pentyl cyclopropane-1-carboxylic acid, Brevet US 3926860, **1975**.
- [20] Widder S., Looft J., Van Der Kolk A., Voessing T., Pickenhagen W., Kohlenberg B., 2-heptylcyclopropyl-1-carboxylic acid, Brevet DE 10254265A1, **2004**.
- [21] Bachmann J.-P., α -Branched alkenoic acids and the use of α -branched alkenoic and alkenoic acids as a fragrance, Brevet WO 2010063133A1, **2010**.




Nicolas Baldovini
est maître de conférences à l'Institut de Chimie de Nice*.


* Institut de Chimie de Nice, Université de Nice Sophia-Antipolis, CNRS UMR 7272, Parc Valrose, F-06108 Nice.
Courriel : nicolas.baldovini@unice.fr

Suivez les actus de la SCF,
du RJ-SCF et de la Chimie

 Facebook Société Chimique de France

 Twitter @reseauSCF

 Facebook Réseau des Jeunes Chimistes-SCF

 Twitter @RJ_SCF

Catalyse asymétrique innovante à base d'ADN

Stellios Arseniyadis, Nicolas Duchemin, Isabelle Heath-Apostolopoulos et Michael Smietana

Résumé La biocatalyse est souvent associée à l'utilisation d'enzymes. Cependant, depuis peu, le concept de la biocatalyse a évolué pour incorporer l'ADN. En effet, en l'espace d'une décennie, la double hélice d'ADN a pu être utilisée pour catalyser un certain nombre de réactions de manière hautement énantiosélective. Cet article tente de fournir une vue d'ensemble de ce domaine de la catalyse asymétrique en pleine expansion qu'est la catalyse asymétrique à base d'ADN sous un angle particulier, à savoir à travers l'influence des ligands et des architectures oligonucléotidiques.

Mots-clés ADN, catalyse asymétrique, Diels-Alder, alkylation de Friedel-Crafts, addition de Michael.

Abstract **Innovative DNA-based asymmetric catalysis**
Biocatalysis is more than often related to the use of enzymes. However, the concept has recently evolved by incorporating DNA. In less than a decade, DNA-based asymmetric catalysis (DAC) has been applied to a variety of synthetic transformations affording high levels of enantioselectivity. This review is meant to give an overview of the field, emphasizing on the intricate relationship between the ligands and the oligonucleotides and their influence on the enantioselectivity outcome of a given reaction.

Keywords DNA, asymmetric catalysis, Diels-Alder, Friedel-Crafts alkylation, Michael addition.

Qu'est-ce qu'un assemblage supramoléculaire dans le contexte de la catalyse à base d'ADN ?

Il s'agit d'une architecture dans laquelle un ligand, idéalement achiral, va interagir de manière covalente ou non avec des acides nucléiques structurés. Cette interaction peut notamment se faire par intercalation en impliquant le positionnement de ce ligand entre deux paires de bases d'ADN [1]. L'acridine, connue pour être un excellent intercalant, a ainsi logiquement été choisie pour la conception des catalyseurs de première génération. L'avantage de cette approche supramoléculaire réside dans le fait que chaque complexe ADN-ligand ne requiert pas d'être synthétisé individuellement. En effet, la simple addition du ligand à un oligonucléotide entraîne la formation du complexe *in situ*, prévenant ainsi le besoin de purification.

Premier exemple de catalyse à base d'ADN : la réaction de Diels-Alder

Le premier exemple de catalyse asymétrique faisant intervenir de l'ADN a été rapporté en 2005 par Roelfes et Feringa [2] et concerne une réaction de Diels-Alder entre l'azachalcone **1a** et le cyclopentadiène **2** en présence de cuivre(II) (*figure 1*) [3-4].

La première génération de catalyseurs a été développée autour d'un site de ligation du cuivre(II) lié à une 9-aminoacridine pouvant s'intercaler entre deux paires de bases de l'ADN. Une grande variété de ligands différant par leurs substituants et par la taille de l'espaceur ont été testés, ce qui a permis dans un premier temps de montrer l'importance de ces deux paramètres structuraux sur l'énantiosélectivité. En

effet, parmi les différents ligands testés, seuls ceux portant un groupement 1-naphthylméthyle (**L3** et **L4**) et 3,5-diméthoxybenzyle (**L1** et **L2**) (*figure 2*) ont induit des sélectivités significatives [1], renforçant ainsi l'idée qu'une interaction de type π - π s'opère entre le ligand et le diénophile. Les diagrammes ORTEP (« oak ridge thermal ellipsoid plot ») des différents complexes Cu(II)-L ont permis de confirmer cette hypothèse en montrant que la distance entre les plans des noyaux aromatiques était de 3,5 Å, distance caractéristique d'une interaction entre deux nuages π [5].

Outre le substituant sur l'atome d'azote, il a également été montré que la taille de l'espaceur pouvait influencer la sélectivité. Ainsi, les ligands possédant un espaceur de type propyle ($n = 3$, **L4**) induisent une meilleure sélectivité que leurs analogues plus longs ($n = 5$, **L5**). Les meilleures sélectivités ont été obtenues avec les ligands **L1** et **L2** qui ont induit jusqu'à 90 % d'excès énantiomériques. Ces différents résultats illustrent l'importance de la proximité entre le centre de ligation du cuivre et l'ADN pour un transfert efficace de la chiralité de la double hélice. Par ailleurs, outre la sélectivité, il s'avère que la présence d'ADN influence également la cinétique de la réaction. En effet, une diminution significative de la vitesse de réaction a pu être observée lorsque les réactions ont été menées en présence d'ADN [6]. Enfin, la nature (longueur et composition) de la séquence d'ADN utilisée s'avère également importantes. En effet, l'étude de plusieurs duplex naturels (st-ADN, ct-ADN ainsi que plusieurs courts oligomères auto-appariants de séquences connues) a permis de montrer que l'environnement chiral nécessaire à l'obtention de bonnes sélectivités était hautement influencé par la nature des paires de bases utilisées. Ainsi, l'alternance de paires GC s'est révélée conduire aux meilleurs excès énantiomériques (62 %), en utilisant notamment une séquence poly(GC)₂ et

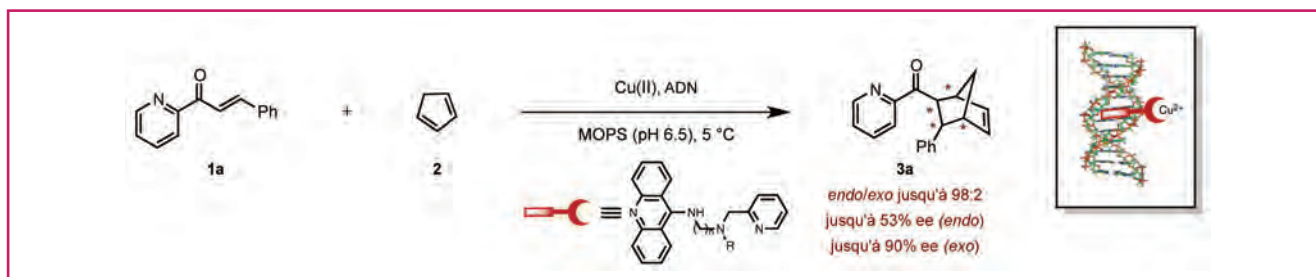


Figure 1 - Réaction de Diels-Alder entre une azachalcone **1a** et le cyclopentadiène **2** catalysée par le complexe st-ADN/Cu(II).

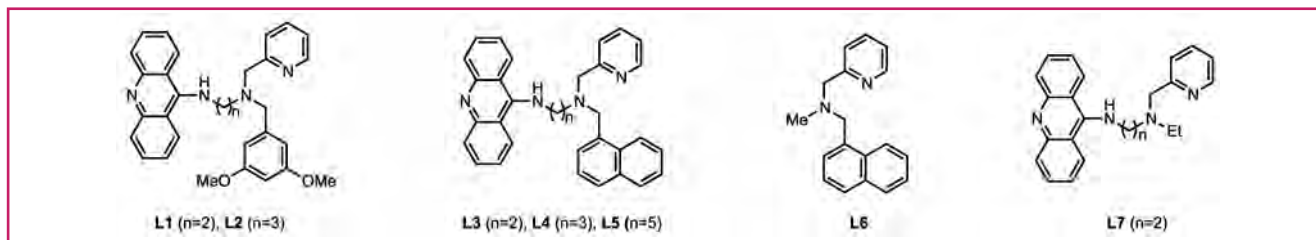


Figure 2 - Ligands de première génération.

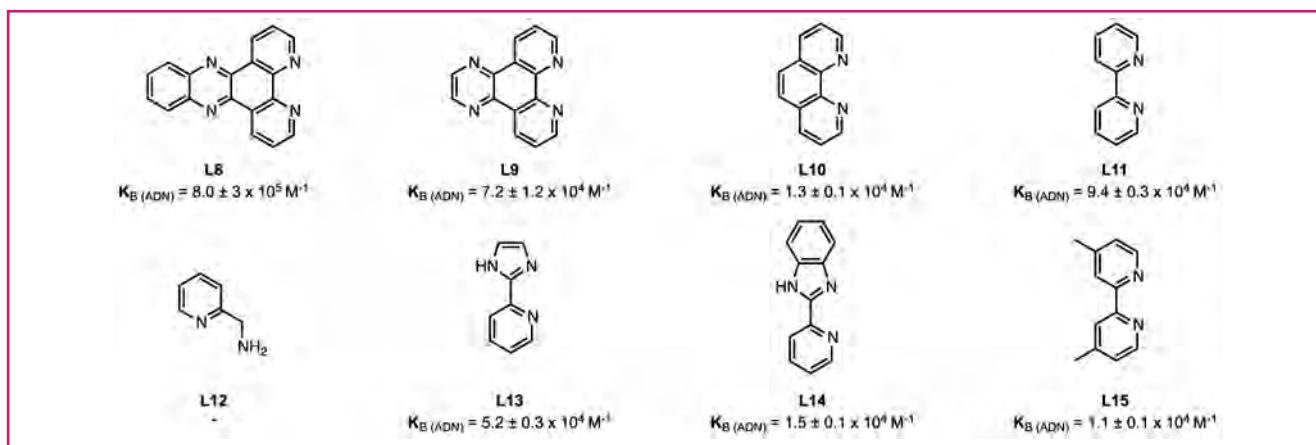


Figure 3 - Ligands de seconde génération de type bipyridine.

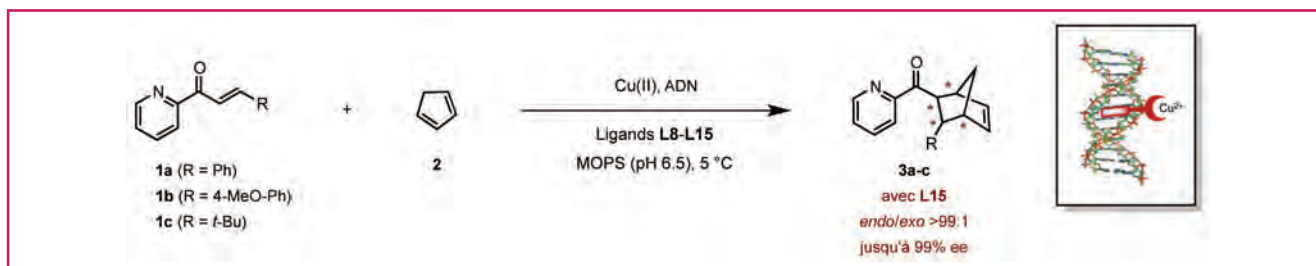


Figure 4 - Influence du ligand sur la réaction de Diels-Alder.

un dodécamère. En revanche, la réduction de la taille de la séquence a conduit à une baisse drastique de l'énantiosélectivité (27 % ee pour l'octanucléotide correspondant). Ces résultats coïncident avec certaines études rapportant l'intercalation préférentielle de l'acridine entre les paires GC [7] et confortent ainsi l'idée que le transfert de chiralité se fait d'autant plus efficacement que le catalyseur se trouve fermement ancré au sein de la double hélice.

La deuxième génération de ligands, où le motif qui interagit avec l'ADN et le site de liaison du cuivre sont groupés en une seule et même entité, a permis l'obtention d'excès énantiomériques bien meilleurs [8]. Une grande variété de

ligands, parmi lesquels la dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phénazine (dppz, **L8**), la dipyrido[2,2-d:2'3'-f]quinoxaline (dpq, **L9**), la phénanthroline (phen, **L10**), la 2,2'-bipyridine (bipy, **L11**) et la 4,4'-diméthyl-2,2'-bipyridine (**L15**) (figure 3) se sont révélés particulièrement intéressants.

En effet, certains de ces ligands ont conduit à de bien meilleures sélectivités que celles obtenues avec les ligands de première génération (figure 4), avec, de surcroît, une excellente corrélation entre l'affinité du ligand pour l'ADN et le niveau de sélectivité obtenu.

Par ailleurs, il a été constaté qu'il existait un dénominateur commun entre tous les ligands qui menaient aux meilleurs

excès énantiomériques. En effet, ces ligands (**L11** et **L15**) possèdent une liaison C-C entre les deux noyaux pyridine qui permet aux deux cycles aromatiques de pouvoir tourner librement autour de l'axe, ce qui semble indiquer que la flexibilité pourrait également être un facteur important. Une étude structurale a pour l'occasion été menée et a démontré que le type d'interaction entre le ligand **L15** et l'ADN variait entre intercalation pure et ligand du petit sillon. De plus, il a été observé que la présence de ces ligands dans l'ADN entraînait un déplacement bathochromique dans le spectre UV/Vis du complexe, ainsi qu'une augmentation de la viscosité de l'ADN causée par un plus grand espacement entre les paires de bases résultant de l'intercalation du ligand [9]. Cette série de ligands ayant globalement la même structure, il semble cohérent de penser qu'ils adoptent le même mode de liaison. Cependant, la combinaison d'études spectroscopiques, de mesures de viscosité et de dichroïsme circulaire a montré que seuls deux de ces ligands adoptaient un mode de liaison de type ligand du petit sillon. Il semble donc prématuré de tirer une quelconque conclusion sur le type d'interaction entre ces ligands et l'ADN. Cependant, la flexibilité du ligand permet une distorsion minimale de l'ADN, et donc à la réaction de se produire au plus près de la double hélice, ce qui conduit à une meilleure discrimination faciale et donc à de meilleures sélectivités. Toutefois, il convient de préciser que contrairement à la première génération de ligands qui permettait des inversions de sélectivité, les dérivés de type bipyridine n'ont jusqu'ici pas conduit aux deux énantiomères de manière sélective [10].

L'utilisation de la 4,4'-diméthyl-2,2'-bipyridine (**L15**) a conduit à des excès énantiomériques supérieurs à 99 %, valeurs qui n'avaient encore jamais été atteintes. À ce titre, une étude complète a pu montrer que les groupements méthyle sur le ligand étaient non seulement primordiaux pour l'énantiosélectivité, mais influençaient également la cinétique de la réaction. En effet, contrairement à la première génération

de catalyseurs qui avait tendance à ralentir la réaction, le complexe ADN-Cu-**L15** l'accélère. Une étude cinétique détaillée a par la suite été menée, s'attachant notamment à comparer les vitesses de réactions avec et sans ADN, mais aussi en présence de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ seul. De manière générale, l'absence d'ADN a été caractérisée par des valeurs de k_{app} (constante de vitesse apparente de la réaction de Diels-Alder) bien moindres que celles mesurées pour le $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ seul. En revanche, en présence d'ADN, les valeurs de k_{app} ont été multipliées par deux pour **L10** et **L11** et par 58 pour **L15**, rendant la réaction catalysée par le complexe $\text{Cu}(\text{L15})(\text{NO}_3)_2$ dix fois plus rapide qu'en l'absence de **L15** et quatre fois plus rapide qu'avec le $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ seul, faisant naturellement de **L15** le meilleur ligand en termes d'énantiosélectivité et de réactivité. À nouveau, il a été démontré que ces deux dernières données étaient fortement dépendantes des séquences choisies. La séquence $d(\text{TCAGGGCCCTGA})_2$, riche en paires de bases GC, a permis d'atteindre un excès supérieur à 99 %, ce qui est en accord avec les résultats obtenus avec les ligands de première génération.

Les excellents résultats obtenus à l'aide du ligand **L15** ont conduit à l'étude de nouveaux composés basés sur la structure de la bipyridine, en faisant varier la nature des substituants en position 2, 4 et 6 (**L16-L21**, figure 5).

En se tournant vers ces nouveaux ligands, les études se sont plutôt intéressées au contrôle de la sélectivité ; le but ultime étant de pouvoir accéder aux deux énantiomères d'une réaction donnée en faisant simplement varier la nature du ligand. C'est dans ce contexte qu'il a été démontré qu'en modifiant la denticité⁽¹⁾ du ligand, une inversion de l'énantiosélectivité était possible (figure 6) [11].

La présence de substituants différents sur le noyau bipyridine a conduit à une diminution ou une inversion de l'énantiosélectivité (pour les substitutions en 6 et 6', **L16**), confirmant l'idée que les substituants des noyaux pyridines avaient un effet significatif sur la sélectivité de la réaction. En effet,

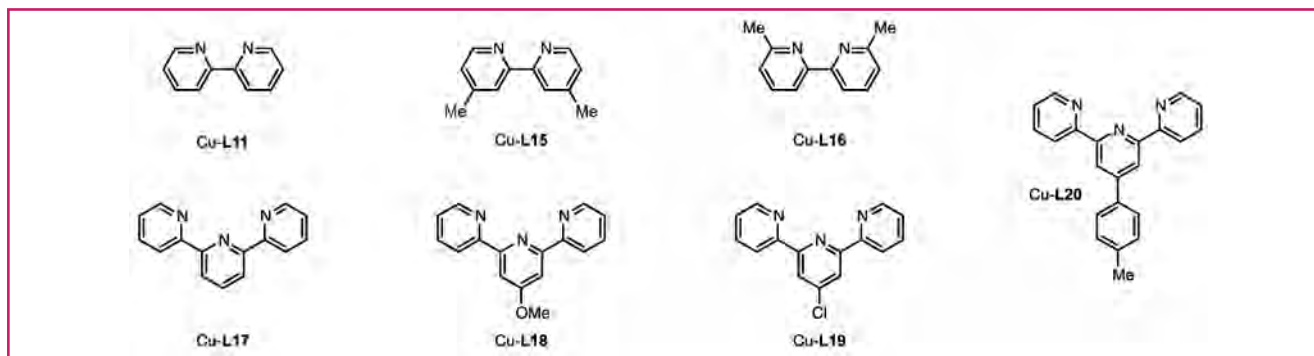


Figure 5 - Ligands de type bi- et terpyridine.

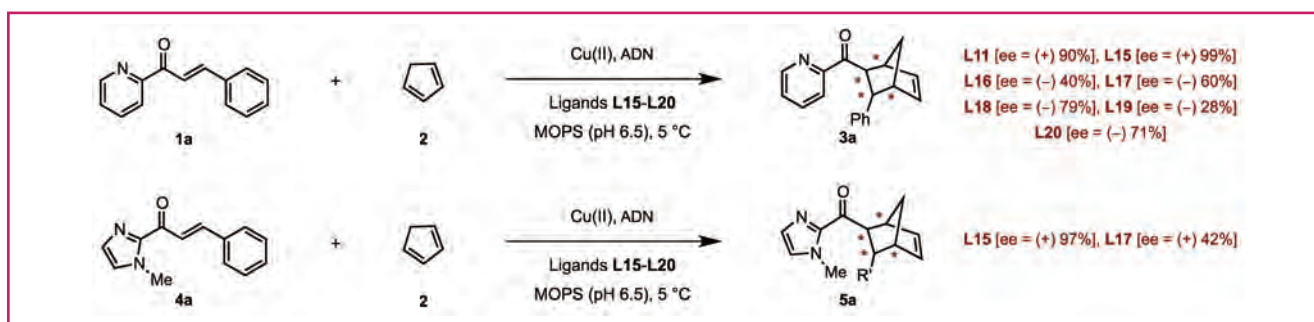
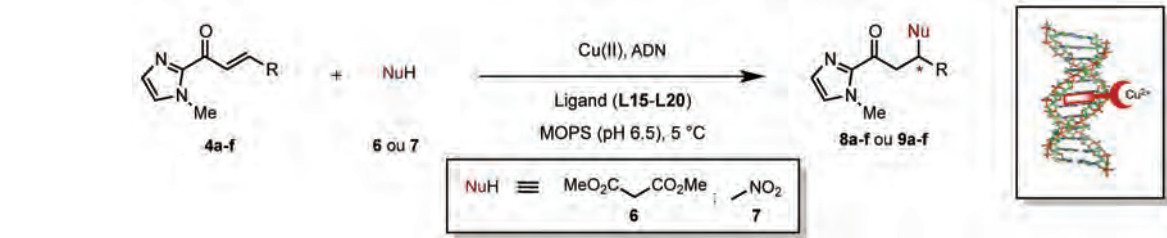
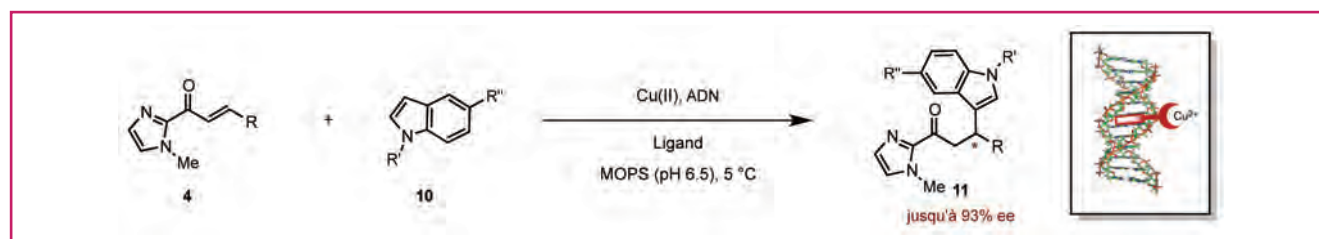


Figure 6 - Influence du ligand sur la réaction de Diels-Alder.

Tableau I - Réaction de Michael impliquant du malonate de diméthyle et du nitrométhane.



Entrée	Ligand	4	Malonate de diméthyle		Nitrométhane	
			Conversion [%]	ee [%]	Conversion [%]	ee [%]
1	L10	4a (R = Ph)	4	(-) 56	-	-
2	L11	4a (R = Ph)	90	(-) 80	-	-
4	L15	4a (R = Ph)	> 99	(-) 91	97	(-) 85
5	L15	4b (R = <i>p</i> -MeO-Ph)	94	(+) 86	89	(+) 82
6	L15	4c (R = <i>p</i> -Cl-Ph)	75	(+) 90	72	(+) 85
7	L15	4d (R = <i>o</i> -Br-Ph)	> 99	(-) 99	70	(+) 94
8	L15	4e (R = 2-furanyl)	96	(+) 86	> 99	(+) 87
9	L15	4f (R = Me)	92	(+) 58	95	(+) 62

Figure 7 - Alkylation de Friedel-Crafts entre un 2-acylimidazole α,β -insaturé 4 et un indole 10.

alors que la présence de groupes électrodonneurs ou électroattracteurs n'a eu aucun effet notable sur la sélectivité (**L18** et **L19**), l'utilisation de groupements stériquement contraignants tels que le *p*-tolyl (**L20**) a entraîné une baisse importante de l'énantiosélectivité. Cette observation a également été confirmée au sujet du diénophile. En effet, quel que soit le caractère donneur ou accepteur des substituants, aucun changement majeur en termes de sélectivité n'a pu être observé. C'est donc la forme du complexe formé qui a une influence sur la sélectivité. Une étude DFT (« density functional theory ») des liaisons formées entre les ligands **L15** and **L17**, le cuivre et le diénophile a notamment permis de déduire la structure de ces différents complexes.

Les différences structurales entre les différents complexes sont assez claires : les ligands de type terpyridine forment un complexe de géométrie octaédrique, alors que les ligands de type bipyridine optent pour une géométrie de type pentaédrique autour du centre métallique. Ces deux configurations spatiales étant radicalement différentes, elles entraînent une approche différente du diénophile, conduisant de fait à une inversion de la sélectivité.

D'autres applications : l'addition de Michael et l'alkylation de Friedel-Crafts

Avant les premières études de catalyse asymétrique à l'ADN, un grand nombre de méthodologies ont été développées autour de la réaction de Diels-Alder asymétrique. L'utilisation de complexes chiraux de type Ru(ou Os)-BINAP [12],

Cr(III) [13], dirhodium(II) carboxamidate [14], Cr(III) dianane [15] ou éthers silylés de diarylprolinol [16] ont permis d'obtenir des réactions hautement énantiométriques. Paradoxalement, seuls quelques rares exemples d'additions de Michael énantiométriques catalysées par des métaux de transition en milieu aqueux ont été rapportés dans la littérature avec des excès énantiométriques [17].

L'utilisation de l'ADN pour catalyser des réactions d'addition de Michael a principalement été développée autour de substrats de types 2-acylimidazoles [18]. Plusieurs nucléophiles ont été évalués, parmi lesquels le malonate de diméthyle, le nitrométhane, ainsi que différents alcools [19]. Après une étude exhaustive des différentes conditions réactionnelles, c'est encore une fois l'utilisation de la 4,4'-diméthyl-2,2'-bipyridine (**L15**) qui a donné lieu aux meilleurs résultats (tableau I).

Afin de valider la méthode, une grande variété de substrats a été testée (R = *p*-MeOPh, *p*-ClPh, *o*-BrPh, 2-furanyl et méthyle), conduisant aux produits désirés avec des excès énantiométriques compris entre 58 et 99 %. En l'absence d'oligonucléotides, les conversions chutent (de ≥ 75 % à 54 %), ce qui constitue un autre point commun avec la réaction de Diels-Alder. Quant à la réaction de type oxa-Michael, d'encourageants excès énantiométriques, allant jusqu'à 85 %, ont été observés [19].

L'alkylation de Friedel-Crafts a également été évaluée [20]. En effet, différents groupes se sont penchés sur cette réaction catalysée par le cuivre(II) entre un 2-acylimidazole α,β -insaturé et un indole (figure 7).

Encore une fois, une étude exhaustive des ligands utilisés a pu montrer que la 4,4'-diméthyle-2,2'-bipyridine (**L15**) conduisait aux meilleurs excès énantiomériques (jusqu'à 83 % d'excès énantiomérique ; l'énantiomère (+) étant formé de manière majoritaire). La baisse de la charge catalytique à 30 à 0,3 % molaire n'a pas eu d'influence significative sur la sélectivité. En effet, malgré une baisse logique de la réactivité (44 h ont été nécessaires pour arriver à une conversion complète), la sélectivité est restée constante [21]. Comme dans le cas des réactions de Diels-Alder, la possibilité d'inverser la sélectivité a également été étudiée en faisant varier la nature du ligand et en particulier en utilisant la terpyridine. Cependant, malgré l'obtention du deuxième énantiomère, la sélectivité obtenue s'est avérée modeste ($ee < 50\%$). Les analyses des données cinétiques ont encore une fois mis en évidence une augmentation de la vitesse de réaction en présence d'ADN. En effet, la mesure de la valeur de K_B a montré que bien que seulement 16 % du complexe étaient liés à l'ADN, soit une charge catalytique effective de 0,05 % molaire, l'excès énantiomérique restait exactement le même dans le cas où 95 % du complexe Cu/ligand étaient liés. Les valeurs de k_{cat} ont également confirmé cette hypothèse (tableau II).

	K_B (DNA)/M ⁻¹	k_{cat} [M ⁻¹ s ⁻¹]
st-ADN	$(1,12 \pm 0,02) \times 10^4$	$1,00 \pm 0,05$
contrôle	-	$(3,35 \pm 0,03) \times 10^{-2}$

Nous avons vu précédemment que pour les réactions de Diels-Alder, la sélectivité de la réaction était aussi fortement dépendante de la séquence utilisée. Il a été observé que la réaction de Friedel-Crafts est aussi sensible à la nature de la séquence d'ADN utilisée. Des excès allant jusqu'à 93 % ont également été observés en utilisant la séquence auto-complémentaire d(TCAGGGCCCTGA)₂.

Des investigations mécanistiques ont également été menées grâce aux mesures des pouvoirs rotatoires des différents produits et ont permis la détermination de la face prochirale d'attaque préférée par les différents nucléophiles utilisés. Il a été démontré que la face *Si* de l'alcène est toujours

préférée par les indoles, de manière identique aux substrats de la réaction de Michael [18]. Ces observations ont donc aussi permis de montrer que la double hélice de l'ADN masque la face *Re* des substrats, conduisant à un énantiomère majoritaire.

Une alkylation de Friedel-Crafts intramoléculaire a également été décrite (figure 8) [22]. Trois différents ligands ont été testés : **L10**, **L15** et la 5,6-diméthyl-1,10-phénanthroline (5,6-dmp). Cette réaction de cyclisation du (*E*)-6-(1*H*-indol-3-yl)-1-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)hex-2-en-1-one a conduit à des excès énantiomériques allant jusqu'à 71 % avec st-ADN et la 5,6-dmp, et 77 % avec la séquence auto-complémentaire d(TGTGTGCACACA)₂.

Un certain nombre de méthodes permettent la création de liaisons C-F de manière énantiosélective, avec notamment l'intervention d'organocatalyseurs de type alcaloïdes de cinchona [23-24], ou encore de complexes chiraux de métaux de transition comme Cu(II) ou Ni(II) [25]. Cependant, l'utilisation de biomolécules comme inducteur chiral n'a jamais rencontré un franc succès avant l'apparition de la catalyse hybride à l'ADN, qui a permis de mettre au jour des conditions de fluoration de dérivés de type carboxylates d'indanones (figure 9) [26].

Cette réaction, dans laquelle le carboxylate d'indanone est fluoré par le Selectfluor™, est catalysée par le même complexe bioinorganique ADN-ligand-Cu(II) que nous avons évoqué jusqu'à présent ici. Le mécanisme passe par la formation d'un intermédiaire réactionnel de type énolate adoptant une conformation plan carré distordue, dans laquelle les deux atomes d'oxygène chélatent le Cu(II), lui-même coordonné au ligand de type bipyridine. Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide du ligand **L15**. La taille des groupements R₁ influence fortement l'énantiosélectivité, passant d'un faible excès de 16 % pour le groupement benzyle à un excès encourageant de 74 % avec le groupement *tertio*-butyle.

Une des plus probables explications de cette large variation d'énantiosélectivité réside dans le mécanisme même de la réaction. Le substituant de l'ester masque l'attaque de la face prochirale *Si* du substrat activé. Des substituants fortement encombrants comme l'isopropyle ou le *tertio*butyle induisent une plus grande sélectivité que des substituants tels que le méthyle ou le benzyle qui sont stériquement moins contraignants.

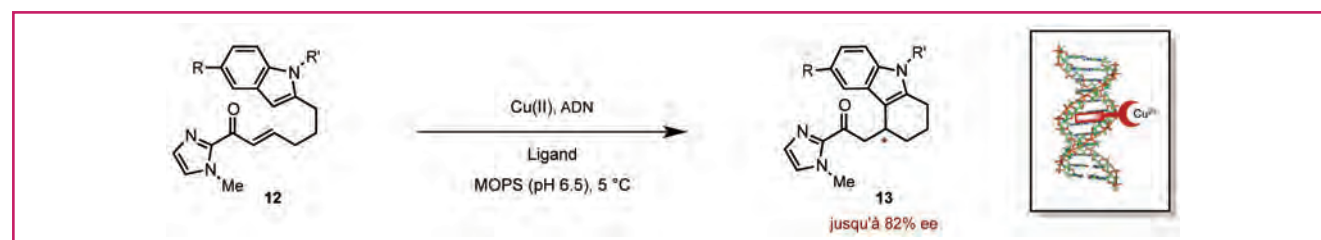


Figure 8 - Alkylation de Friedel-Crafts intramoléculaire.

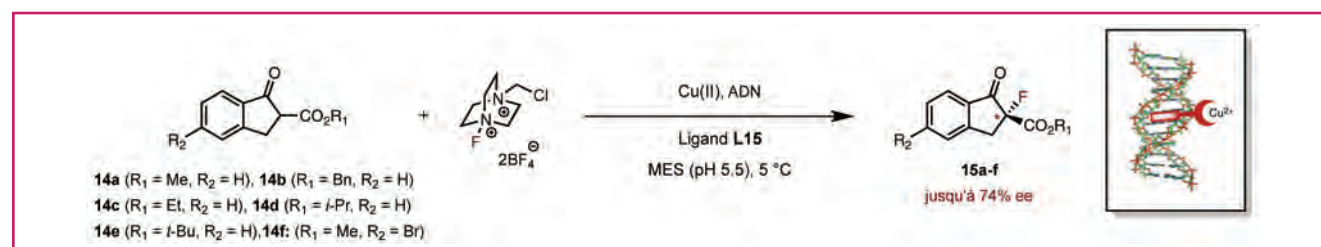


Figure 9 - Formation de liaison C-F par le Selectfluor™ sur un carboxylate d'indanone.

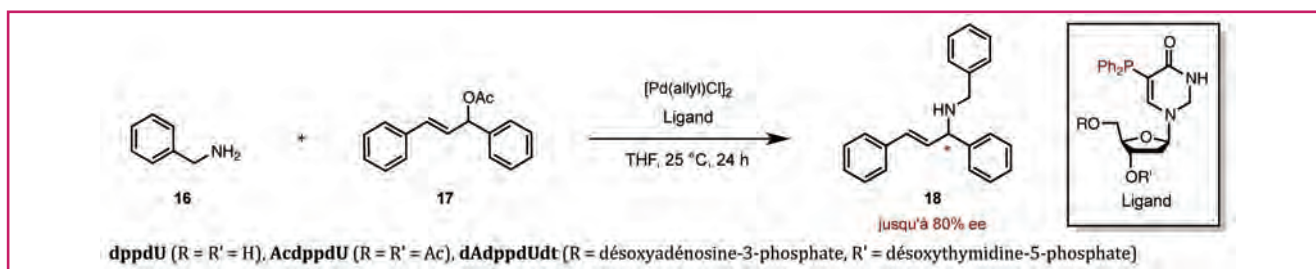


Figure 10 - Amination allylique de l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle par la benzylamine.

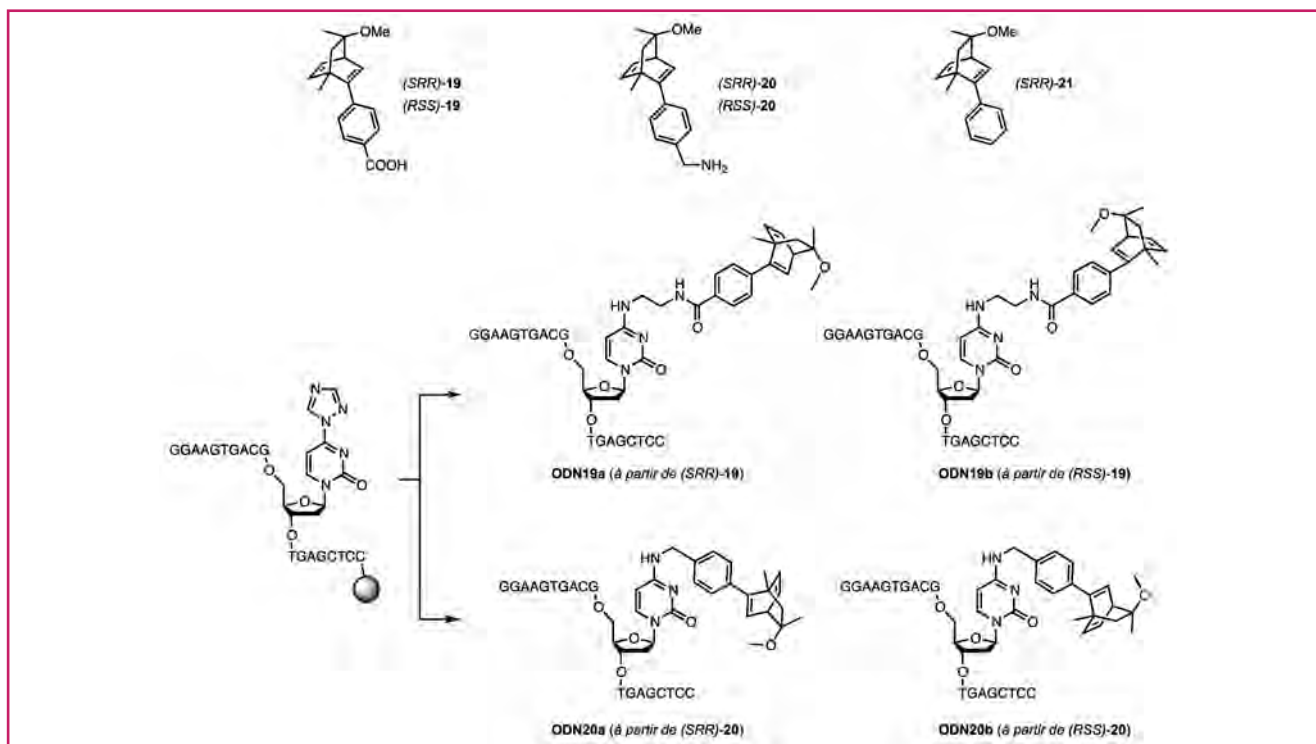


Figure 11 - Structure des ligands diéniques et fonctionnalisation de la 4-triazolyl-2'-désoxyuridine.

Deuxième stratégie d'ancrage : l'approche covalente

Aux approches de type non covalentes se sont ajoutées plusieurs approches covalentes par fonctionnalisation directe des oligonucléotides. Bien que le procédé soit synthétiquement plus complexe et chronophage, il présente quelques avantages très attractifs. En effet, la modification de bases au sein d'un oligonucléotide permet un plus grand contrôle de la structure même du catalyseur par une réelle fixation du ligand sur un site spécifique. Trois exemples notables d'approches covalentes sont à dénombrer : les aminations allyliques catalysées au palladium(II) et à l'iridium(I), ainsi que la réaction de Diels-Alder catalysée au cuivre(II).

La réaction d'amination allylique catalysée au palladium a été le premier exemple d'assemblage covalent du ligand à l'oligonucléotide dans le domaine de la catalyse à l'ADN [27]. La création de ligands spécifiques au palladium a été réalisée par la fonctionnalisation directe de la 5-iodo-2'-désoxyuridine (IdU) commerciale par une phosphine, permettant au nucléotide de conserver son intégrité stéréogénique. Le groupement phosphine se coordine ensuite au Pd(II) et catalyse la réaction entre la benzylamine et l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle (figure 10).

Des excès énantiomériques allant jusqu'à 80 % ont été obtenus. De même, la présence de solvant organique a un

effet non négligeable sur la sélectivité de la réaction. En effet, en changeant le solvant du THF par CH₃CN-THF, DMF, DCM ou THF-H₂O, un brutal changement d'énantiomère majoritaire a été observé, le THF menant à l'isomère majoritaire S alors que les autres solvants mènent majoritairement à l'isomère R.

Une approche radicalement différente a été adoptée par l'équipe de Jäschke [28] pour développer une réaction d'amination allylique d'acétates d'allyles catalysée par des complexes biohybrides Ir(I)-ADN. Inspirés par les catalyseurs à l'iridium(I) de type [2.2.2]-bicyclooctadiène utilisés pour les substitutions allyliques asymétriques dans l'eau, les auteurs ont développé et testé des complexes ADN-diène-Ir(I) sous la forme d'un oligomère simple brin couplé à un diène chiral et hybridé à son brin complémentaire (ADN et ARN).

Les ligands **19** et **20** ont donc été couplés à la 4-triazolyl-2'-désoxyuridine au sein de l'oligomère choisi, coordonné à l'Ir(I) et l'efficacité catalytique du système a ensuite été testée. D'excellents résultats ont été observés. En effet, des rendements allant jusqu'à 92 % ont été obtenus et ont donc pu montrer la supériorité du système couplé à l'oligonucléotide par rapport au diène libre **21**. La fonctionnalisation de la 4-triazolyl-2'-désoxyuridine par **19** requiert un clivage du triazole pour générer l'amine primaire correspondante servant d'ancrage *via* un couplage peptidique (figure 11).

Les oligonucléotides modifiés **ODN19** et **ODN20** ont ensuite été hybridés avec des séquences d'ADN et d'ARN



Figure 12.

complémentaires. Des séquences contenant une addition supplémentaire de base en face ou à proximité du ligand ont aussi été sélectionnées, dans le but de créer une excroissance sur le brin portant le ligand ou sur son brin complémentaire (figure 12).

L'utilisation du ligand **L21** coordiné à $[\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ a conduit à des résultats extrêmement encourageants (figure 13).

En effet, l'utilisation d'un système simple brin a conduit à une sélectivité équivalente à celle obtenue avec le ligand libre **21** (excès énantiomérique de (+) 28 % pour le ligand libre et allant jusqu'à (+) 23 % pour les simples brins). Ce n'est qu'après l'addition des différents brins complémentaires qu'une variation de la sélectivité a pu être observée. En effet, il a été montré que la sélectivité était hautement dépendante du brin complémentaire utilisé avec des excès énantiomériques allant de (-) 27 % à (+) 15 %. De surcroît, une inversion totale de la sélectivité a été obtenue en remplaçant les brins complémentaires d'ADN par les brins d'ARN correspondants. Ceci s'explique par le changement du microenvironnement imposé par les différents duplex⁽²⁾. En effet, la formation d'un double brin d'ADN conduit à la formation très majoritaire d'une hélice de type B, alors que la formation d'un double brin hybride de type ADN-ARN entraîne la formation d'une hélice de type A dont la structure diffère significativement de la première. Ainsi, le même brin d'ADN porteur du ligand mène à

une sélectivité de (+) 9 % s'il est associé à son brin complémentaire d'ADN et de (-) 27 % si une séquence d'ARN est utilisée. En revanche, les séquences contenant une excroissance ont conduit à des sélectivités généralement plus faibles ; cependant, aucune réelle rationalisation n'a été apportée pour le moment.

Nous avons vu précédemment que la réaction de Diels-Alder catalysée par le cuivre et utilisant des ligands de type bipyridine permettait d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités. Ces résultats ont conduit plusieurs équipes à envisager une stratégie d'ancrage de type covalente. Roelfes et Oltra, par exemple, ont introduit le ligand bipyridine à l'extrémité 5' d'une séquence oligonucléotidique (**ON1**) avant de l'hybrider à un brin guide **ON2** et un brin matrice pour ainsi former une double hélice où le centre catalytique est situé au centre de l'édifice (figure 14) [29].

Cette approche a permis une optimisation rapide du microenvironnement entourant le catalyseur (tableau III). La combinaison de **ON1** ($n = 6$), **ON2** et de leur brin complémentaire a permis d'obtenir un excès de 77 % (entrée 1, tableau III), prouvant non seulement l'efficacité générale du concept, mais aussi sa supériorité par rapport à l'approche intercalative classique. Ce résultat montre les principales supériorités des techniques d'ancrage covalent : un positionnement défini du centre catalytique au sein de la séquence, et une modulation aisée et quasi infinie du microenvironnement chiral alentour. Comme précédemment, la nature de la séquence d'ADN choisie a une grande influence sur la sélectivité. Une chute de l'excès énantiomérique est ainsi observée lors de l'utilisation d'un brin complémentaire plus long, laissant un espace d'une base entre **ON1** et **ON2**. Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide de la séquence CAAGGT-CAGACATGTCCATTACGAATTCGCTC, donnant un excès

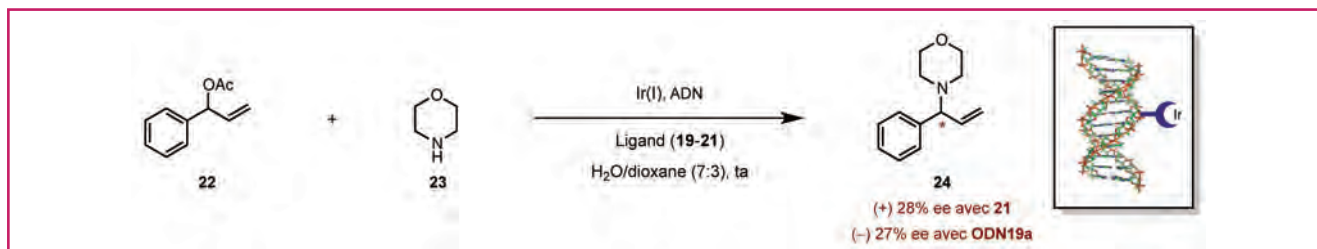


Figure 13 - Substitution allylique de l'acétate de phényle allyle par la morpholine.

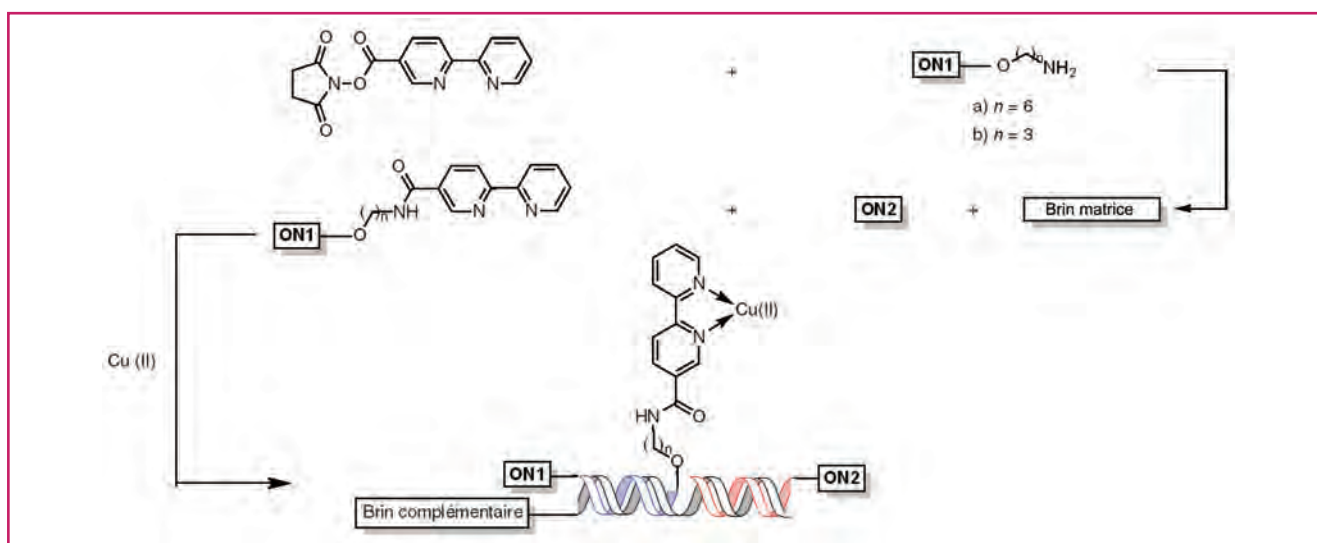
Figure 14 - Fonctionnalisation d'une séquence oligonucléotidique (**ON1**) suivie de l'hybridation avec une seconde séquence **ON2**.

Tableau III.

^aLa lettre en gras indique le positionnement du complexe Cu-bipy. ^bTaille de l'espaceur.

Entrée	Séquences ^a	n ^b	Conversion (%)	ee (%)
1	G TTCAGTCTGTACAG ACC ATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCTGGTACGAATTCGCTC	6	54	77
2	G TTCAGTCTGTACAG CAAGTCAGACATGTC	6	7	22
3	G TTCAGTCTGTACAG ACC ATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCATGGTACGAATTCGCC	6	21	32
4	G TTCAGTCTGTAGGG CCC ATGCTTAAGCGAG CAACGTCAGACATCCCGGGTACGAATTCGCTC	6	5	39
5	G TTCAGTCTGTACAG G TAATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCCATTACGAATTCGCTC	6	65	89
6	G TTCAGTCTGTACAG G TAATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCCATTACGAATTCGCTC	3	71	93
7	G TTCAGTCTGTACAG G TAATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCCATTACGAATTCGCTC	3	47	79

énantiomérique de 89 %. L'optimisation du brin **ON1**, et en particulier la réduction de la taille de l'espaceur ($n = 3$), a permis d'augmenter une nouvelle fois la sélectivité pour atteindre 93 % d'excès énantiomérique, dépassant les meilleurs résultats obtenus par les techniques d'intercalation. Encore une fois, ces résultats démontrent l'importance de la proximité entre le centre catalytique et l'environnement chiral.

Ces différents résultats sur la réaction de Diels-Alder ont récemment été complétés par les travaux du groupe de Carell [30]. Ainsi, en intégrant des ligands de type pyrazole et 2,2'-éthylènebis(nitrilométhylidène)diphénol sur des séquences d'ADN, les auteurs ont pu démontrer que ces ligands pouvaient également induire de bonnes sélectivités. Cette approche covalente a été étendue à d'autres réactions telles que l'alkylation de Friedel-Crafts, d'abord par l'utilisation d'un ancrage au cis-platine [31], puis par une insertion au sein même de la séquence d'un ligand bipyridine [32]. D'excellents résultats ont été obtenus, rendant cette approche particulièrement intéressante dans le contexte de la catalyse hybride à l'ADN.

Quelques nouvelles avancées dans le domaine de la catalyse à base d'ADN

Les réactions et systèmes qui ont été décrits jusqu'à présent ont tous donné des résultats intéressants, à la fois en termes de réactivité et de sélectivité. Néanmoins, il convient de noter que ces avancées ne constituent qu'un point de départ et que de nombreuses optimisations restent nécessaires pour faire de la catalyse à l'ADN un véritable outil pour la synthèse. Plusieurs études se sont naturellement orientées vers un contrôle de la sélectivité, ainsi que vers une amélioration de l'efficacité et de l'impact environnemental de ces différentes réactions.

L'ADN G-quadruplex (G4ADN) est une des conformations particulières que peut adopter une séquence simple brin riche en guanines. Cette forme particulière de l'ADN consiste en la coordination de quatre guanines formant un premier tétramère pendant que le reste du brin le contourne pour former un deuxième tétramère qui se superpose au premier [33]. Contrairement à la structure de l'ADN double brin, ou duplex (dsADN), qui reste globalement inchangée quand la séquence varie, l'ADN G-quadruplex peut adopter en solution différentes topologies en fonction de la nature de la séquence,

de sa longueur et des autres espèces en solution. Trois topologies notables sont à mettre en avant : parallèle, antiparallèle (2+2) ou hybride (3+1). Ce polymorphisme a soulevé l'intérêt de plusieurs groupes car, en termes de catalyse à l'ADN, la structure de G4ADN présente un microenvironnement chiral qui peut être modulé dans le but d'accéder à un énantiomère choisi.

Le premier exemple de catalyse faisant intervenir une structure de type G4ADN a donné des sélectivités modestes pour la réaction de Diels-Alder, avec des excès énantiomériques ne dépassant pas 48 % [34]. Les catalyseurs utilisés ont résulté de l'assemblage de deux différentes séquences (c-kit et h-Tel, connues pour former des G4ADN [35-36]) en combinaison avec du cuivre(II) et les différents ligands **L10**, **L11** et **L15**. Bien que ces résultats aient été modestes, ils ont clairement démontré l'existence d'une induction chirale. Ces G4ADN ont ensuite été utilisés dans plusieurs études, cette structure étant aisément modulable par le polyéthylène glycol 200 (PEG200) [37]. Il est d'ailleurs intéressant de noter que G4ADN (**GD1**) seul en solution, en conformation antiparallèle, a tout de même permis de catalyser la réaction de Diels-Alder avec certes une faible conversion, mais un excès de 17 % [38], ce qui prouve que la chiralité de la structure est effectivement transmise aux produits de la réaction. Un catalyseur hybride a ensuite été testé, au sein duquel le cuivre(II) se coordine directement à **GD1**. Cette fois-ci, de bien meilleures sélectivités ont pu être observées, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 74 % pour l'isomère *endo*. Les différentes mesures de la vitesse initiale (V_{init}) et de k_{app} ont de plus montré l'efficacité catalytique de **GD1**-Cu(II) en comparaison à **GD1** ou Cu(II) seuls. Il a notamment été observé que $V_{initCu(II)}$ et $V_{initGD1}$ sont bien plus faibles que $V_{initGD1-Cu(II)}$, et que l'assemblage **GD1**-Cu(II) multiplie le k_{app} de la réaction non catalysée par 33, **GD1** et le cuivre seuls ne multipliant le k_{app} que par 1,9 et 11 respectivement.

En l'absence d'ion Na^+ , le catalyseur **GD1**-Cu(II) se trouve dans une conformation antiparallèle labile, dont la stabilité augmente grandement avec l'augmentation de la concentration en ions Na^+ . Les réactions catalysées avec ces deux conditions ont donné des excès de 57 % (absence de Na^+) et 74 % (concentration de 50 mM en Na^+). Pourtant, malgré la conservation de la structure de **GD1**, une baisse de l'énantiosélectivité a ensuite été observée au-dessus de 50 mM, atteignant 34 % d'excès à 300 mM.

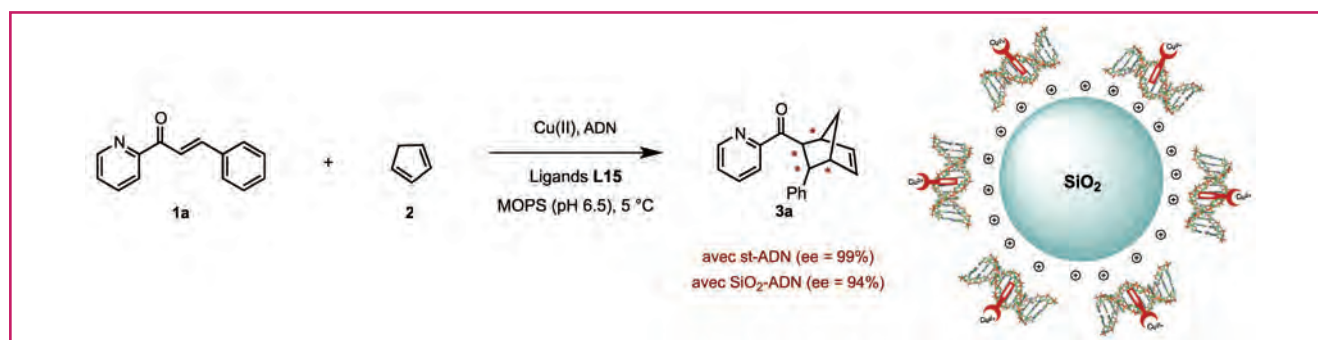


Figure 15 - Utilisation d'ADN supporté sur billes de silice.

Le polyéthylène glycol PEG200, qui induit un fort encombrement moléculaire, a ensuite été utilisé pour induire la formation d'une structure parallèle et son introduction, à hauteur de 50 % v/v, a en effet permis d'obtenir un excès énantiomérique de 47 % en faveur de l'énantiomère opposé [39].

Une grande variété de substrats a été testée et, dans tous les cas, l'utilisation du PEG200 a entraîné la formation de l'énantiomère opposé dans les réactions de Diels-Alder. Il a aussi été montré, par comparaison entre les k_{app} de **GD1**-Cu(II) et de Cu(II), que dans ces conditions, la présence de **GD1** a un effet négligeable sur la vitesse de la réaction. Elle ne permet que le contrôle stéréochimique, le rôle de catalyseur au sens premier du terme étant réservé à Cu(II).

La dépendance à la séquence utilisée a également été étudiée. Ainsi, en conformation antiparallèle, l'utilisation des séquences TATG et TTTG a conduit à l'obtention de l'énantiomère opposé à celui précédemment obtenu avec **GD1**, soulignant notamment la très forte influence de la séquence sur la sélectivité, mais aussi le fait que la réaction elle-même prend place dans la boucle de G4ADN. En présence de PEG200, la conformation parallèle a bien été adoptée par toutes les séquences étudiées et une inversion globale de la sélectivité (en comparaison avec **GD1**) a bien été observée. Cette étude a donc confirmé la possibilité d'utiliser les G-quadruplex en tant qu'outil pour contrôler l'énantiosélectivité de la réaction de Diels-Alder et son application potentielle à d'autres réactions.

Plus récemment, le groupe de Jäschke a apporté sa pierre à l'édifice en combinant la diversité topologique offerte par l'utilisation de G4ADN et les différentes méthodologies développées en approche covalente [40]. En effet, il a été démontré qu'en modulant la position de l'ancrage covalent d'une bipyridine sur le brin composant la structure G4ADN ainsi qu'en changeant la topologie du quadruplex par simple mutation, des changements drastiques de sélectivité pouvaient être obtenus. En choisissant l'addition de Michael comme réaction modèle, l'étude a démontré que le passage d'une structure choisie de G4ADN substituée par une bipyridine à une autre permettait d'inverser la sélectivité de la réaction, faisant par exemple passer un excès énantiomérique de (+) 55 % à (-) 85 % pour le même substrat. Néanmoins, aucune inversion parfaite de sélectivité n'a pu être obtenue et sa forte dépendance pour la séquence utilisée constitue pour l'instant un frein à la généralisation de l'utilisation de cette technique.

Utilisation d'ADN supporté pour le recyclage du catalyseur

Le premier exemple de catalyse faisant intervenir de l'ADN supporté a été rapporté par Sugiyama. Dans cet exemple,

l'ADN a été immobilisé sur des billes de silice modifiée *via* des interactions de type électrostatiques entre des fonctions ammonium et les phosphates de l'ADN (figure 15). Le catalyseur a ensuite été ajouté au complexe Cu(II)-**L15** et aux substrats de la réaction de Diels-Alder selon des conditions réactionnelles parfaitement analogues à celles mises en place en catalyse homogène [41].

Une très bonne énantiosélectivité allant jusqu'à 94 % a pu être observée, comparable aux 99 % d'excès obtenus par catalyse homogène. Le recyclage du catalyseur a également été testé et il a pu être montré qu'un simple lavage aqueux et organique du catalyseur, suivi d'une réintroduction du complexe de cuivre(II) permet de recycler efficacement l'ADN supporté. Ainsi, dix cycles de catalyse ont pu être effectués en utilisant le même catalyseur supporté, sans chute de conversion, et avec seulement une chute de 5 % d'excès après les dix cycles consécutifs.

L'ADN supporté sur silice s'est ainsi montré être un catalyseur très efficace pour les réactions de Diels-Alder, prouvant non seulement sa réactivité et sa sélectivité, mais aussi son caractère réutilisable, véritable avantage comparé aux méthodes de catalyse hétérogène développées précédemment.

Et nous dans tout ça...

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation de G4ADN a permis, par un certain contrôle de la sélectivité, d'accéder aux deux énantiomères d'une réaction donnée. Cependant, cette méthode s'est révélée largement dépendante de la séquence utilisée. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés au développement d'une méthodologie plus efficace et, de ce fait, plus prédictible, en utilisant l'ADN-L [42], image miroir de l'ADN naturel, possédant les mêmes propriétés physico-chimiques que ce dernier [43], et formant notamment une hélice B à pas gauche sous sa forme hybridée. Cette stratégie a pu être validée sur les réactions d'alkylation de Friedel-Crafts et sur les additions de Michael en utilisant les équivalents D et L de deux séquences autocomplémentaires. Ainsi, des excès énantiomériques pouvant atteindre (+) ou (-) 89 % ont été obtenus dans le cas des réactions d'alkylation de Friedel-Crafts, et jusqu'à 99 % dans le cas des réactions d'addition conjuguée de malonate de diméthyle et de nitrométhane (figure 16).

Parallèlement à ces travaux, nous nous sommes également intéressés au développement d'un système catalytique recyclable. À cet effet, nous avons choisi la cellulose comme potentiel support. Plusieurs raisons ont guidé ce choix. D'une part, la cellulose est parfaitement biocompatible, bon marché, résistante aux hautes températures et déjà utilisée en tant

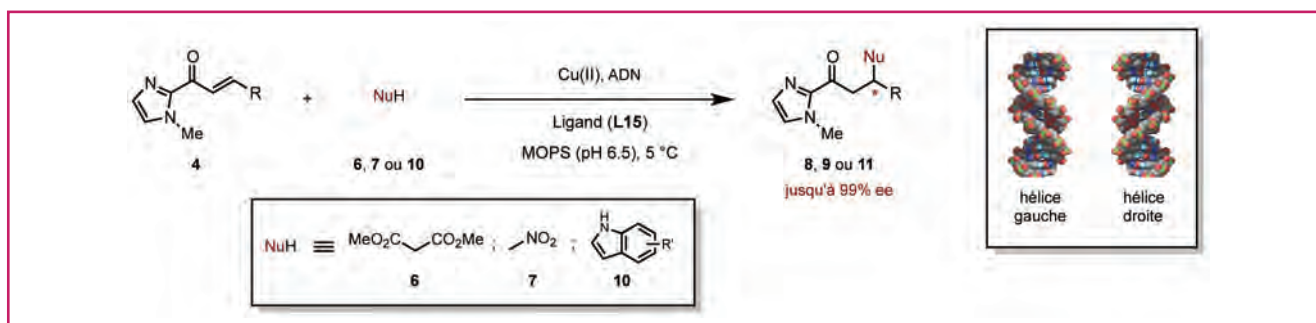


Figure 16 - Utilisation d'ADN-D et d'ADN-L pour inverser la sélectivité.

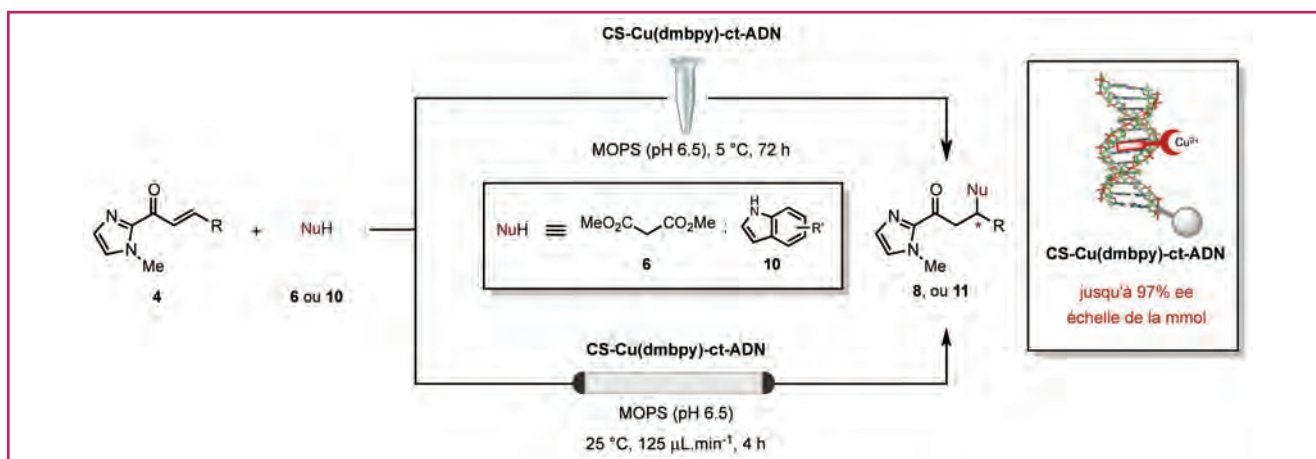


Figure 17 - Utilisation d'ADN supporté sur cellulose.

que support solide. D'autre part, l'ADN de thymus de veau (ct-ADN) supporté sur cellulose est commercial et ne requiert aucun traitement ou fonctionnalisation avant son utilisation comme catalyseur. Cet ADN supporté a donc été testé sur la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts utilisant divers imidazoles α,β -insaturés et indoles (figure 17).

Les premiers essais ont été extrêmement concluants, conduisant à des conversions totales pour la plupart des substrats considérés et des excès énantiomériques variant de 50 à 83 % pour la réaction de Friedel-Crafts. Le système s'est montré parfaitement tolérant envers la nature des substituants R (aliphatiques et aromatiques). Néanmoins, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant des indoles riches en électrons ainsi que des énonés aliphatiques [44]. Cet ADN supporté a ensuite été évalué sur l'addition de Michael avec le malonate de diméthyle et des sélectivités allant jusqu'à 97 % ont été obtenues.

Notre attention s'est ensuite portée sur la durabilité et le recyclage de ce nouveau catalyseur supporté, l'idée étant de pouvoir monter en échelle et laisser entrevoir des possibilités de procédés en flux continu. L'excellente affinité du complexe Cu-L15 pour l'ADN supporté sur cellulose nous a permis d'envisager un tel procédé. En effet, en effectuant des réactions de recyclage où le complexe Cu-L15 était additionné à chaque fois qu'une réaction était menée, nous avons pu observer une chute inexorable de la sélectivité après chaque cycle. Ceci nous a poussés à développer un protocole analogue excluant l'addition supplémentaire de complexe qui s'est avéré particulièrement efficace, ne causant aucune altération sur la réactivité et la sélectivité. Ces progrès en termes de recyclage nous ont aussitôt permis d'envisager d'engager le catalyseur dans des expériences de chimie en flux continu.

Pour ce faire, le complexe Cu-L15-ADN supporté a été chargé dans une colonne fermée, à travers laquelle les réactifs, dissous dans une solution MOPS/MeOH (30:1), ont été injectés. D'une manière générale, nous avons pu montrer qu'une diminution du flux accompagnée d'une augmentation de la taille de la colonne permettait d'obtenir des conversions totales tout en préservant la sélectivité. Ces résultats se sont d'ailleurs avérés reproductibles à l'échelle de la millimole, plus communément utilisée en synthèse organique dans nos laboratoires.

Plus récemment, nous nous sommes également intéressés à l'influence de l'interaction ADN-ligand sur la sélectivité de la réaction. À ce titre, nous avons développé une nouvelle famille de ligands dérivés du Hoechst 33258, connus pour se lier fermement au petit sillon de l'ADN [45]. De nombreux dérivés, comportant à la fois le noyau de type Hoechst 33258 et une partie susceptible de chélater du Cu(II), ont donc été synthétisés et l'analyse des données spectroscopiques couplée aux résultats obtenus en catalyse ont pu aboutir à une corrélation entre la force de l'interaction entre ces ligands et l'ADN et l'énantiosélectivité. De plus, une étude comparative a démontré que ces dérivés sont hautement sélectifs pour l'enchaînement de bases AATT, offrant pour la première fois une réelle possibilité de compartimentation en catalyse hybride à l'ADN (figure 18).

Conclusion

L'objectif de la catalyse biohybride est de combiner des biomolécules porteuses de la chiralité à des composés organiques simples afin de créer des systèmes catalytiques performants. Comme nous avons pu le voir à travers cette revue,

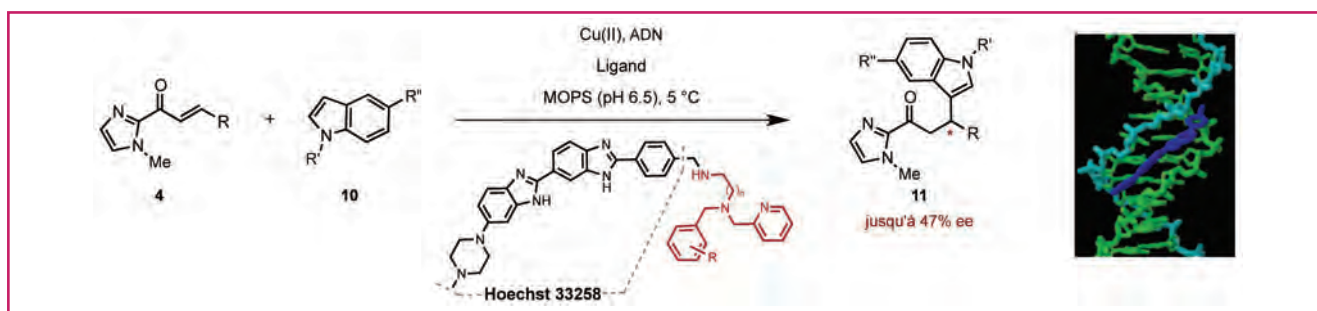


Figure 18 - Approche liant du petit sillon.

la combinaison judicieuse d'oligonucléotides et de petites molécules achirales a permis, grâce à l'affinité des ligands utilisés mais aussi à la source polyvalente de chiralité qu'est la seconde sphère de coordination créée par l'ADN, de développer une large variété de réactions hautement énantio-sélectives.

L'un des principaux avantages de l'ADN est aussi son caractère modulable. En effet, une infinité d'architectures, différant par leur séquence ou leur longueur, peuvent être imaginées, permettant une modulation aisée du microenvironnement chiral.

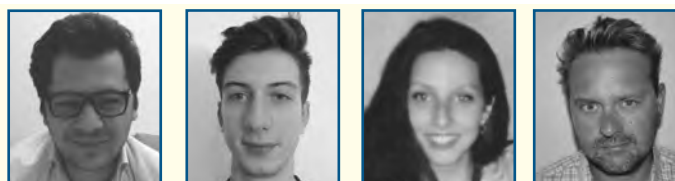
La catalyse à l'ADN n'en est qu'à ses débuts. En effet, seule une poignée de réactions ont pour le moment été développées. Cependant, ce domaine de recherche a pris un essor considérable ces dernières années et devrait très rapidement devenir un outil incontournable. De plus, il n'est pas impensable que la catalyse à l'ADN s'éloigne pour un temps des métaux de transition pour rentrer dans le domaine de l'organocatalyse asymétrique. En outre, notre groupe a très récemment exploré les diversités structurales proposées par l'ARN, et il a été observé que les différentes méthodologies de catalyse développées depuis une décennie avec l'ADN lui sont parfaitement applicables [46]. De nombreuses applications, dans le domaine de la synthèse de produits naturels ou pharmaceutiques, peuvent donc raisonnablement être envisagées et assurer à la catalyse hybride à l'ADN un futur radieux.

Les auteurs remercient sincèrement l'Agence Nationale de la Recherche – projets NCIS (ANR-2010-JCJC-715-1) et D-CYSIV (ANR-2015-CE29-0021-01) –, le Dr Jean-Jacques Vasseur, le Prof. Janine Cossy ainsi que la société NOXXON Pharma AG sans qui ce projet de catalyse asymétrique à base d'ADN n'aurait jamais pu voir le jour.

Notes et références

- (1) *Denticité* : nombre d'atomes d'un ligand pouvant se lier à un atome central, en général un métal, dans un complexe.
- (2) ADN double brin ou *ADN duplex* : deux brins complémentaires d'ADN reliés sous la forme d'une double hélice.
- [1] Liu H.-K., Sadler P.J., *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, p. 349.
- [2] Roelfes G., Feringa B.L., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *117*, p. 3294.
- [3] Bos J., Roelfes G., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2014**, *19*, p. 135.
- [4] Smietana M., Vasseur J.-J., Cossy J., Arseniyadis S., in *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules*, J. Cossy, S. Arseniyadis (eds.), John Wiley & Sons, **2012**, p. 539.
- [5] Janiak C., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2000**, p. 3885.
- [6] Rosati F., Boersma A., Klijn J., Meetsma A., Feringa B., Roelfes G., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, p. 9596.
- [7] Medhi C., Mitchell J.B.O., Price S.L., Tabor A.B., *Biopolymers*, **1999**, *52*, p. 84.
- [8] Roelfes G., Boersma A.J., Feringa B.L., *Chem. Commun.*, **2006**, p. 635.
- [9] Navarro M., Cisneros-Fajardo E.J., Sierralta A., Fernández-Mestre M., Silva P., Arrieché D., Marchán E., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2003**, *8*, p. 401.
- [10] Boersma A.J., Klijn J.E., Feringa B.L., Roelfes G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 11783.
- [11] Boersma A.J., de Bruin B., Feringa B.L., Roelfes G., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 2394.
- [12] Faller J.W., Lavoie A.R., Grimmond B.J., *Organometallics*, **2002**, *21*, p. 1662.
- [13] Schaus S.E., Brånalt J., Jacobsen E.N., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 403.
- [14] Doyle M.P., Phillips I.M., Hu W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 5366.
- [15] Berkessel A., Vogl N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, p. 5029.
- [16] Gotoh H., Hayashi Y., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, p. 2859.

- [17] Hamashima Y., Hotta D., Umebayashi N., Tsuchiya Y., Suzuki T., Sodeoka M., *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, p. 1576.
- [18] Coquièrre D., Feringa B.L., Roelfes G., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 9308.
- [19] Megens R.P., Roelfes G., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 6366.
- [20] Poulsen T.B., Jørgensen K.A., *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 2903.
- [21] Boersma A.J., Feringa B.L., Roelfes G., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 3346.
- [22] Park S., Ikehata K., Watabe R., Hidaka Y., Rajendran A., Sugiyama H., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 10398.
- [23] Fukuzumi T., Shibata N., Sugiura M., Nakamura S., Toru T., *J. Fluor. Chem.*, **2006**, *127*, p. 548.
- [24] Shibata N., Suzuki E., Takeuchi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 10728.
- [25] Shibata N., Kohno J., Takai K., Ishimaru T., Nakamura S., Toru T., Kanemasa S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4204.
- [26] Shibata N., Yasui H., Nakamura S., Toru T., *Synlett*, **2007**, p. 1153.
- [27] Ropartz L., Meeuwenoord N.J., van der Marel G.A., van Leeuwen P.W.N.M., Sławina A.M.Z., Kamer P.C.J., *Chem. Commun.*, **2007**, p. 1556.
- [28] Fournier P., Fiammengo R., Jäschke A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 4426.
- [29] Oltra N.S., Roelfes G., *Chem. Commun.*, **2008**, p. 6039.
- [30] Su M., Tomás-Gamasa M., Carell T., *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, p. 632.
- [31] Gjonaj L., Roelfes G., *ChemCatChem*, **2013**, *5*, p. 1718.
- [32] Park S., Zheng L., Kumakiri S., Sakashita S., Otomo H., Ikehata K., Sugiyama H., *ACS Catal.*, **2014**, *4*, p. 4070.
- [33] Burge S., Parkinson G.N., Hazel P., Todd A.K., Neidle S., *Nucleic Acids Res.*, **2006**, *34*, p. 5402.
- [34] Roe S., Ritson D.J., Garner T., Searle M., Moses J.E., *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, p. 4309.
- [35] Monchaud D., Teulade-Fichou M.-P., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, p. 627.
- [36] Macgregor R., Abu-Ghazalah R., Rutledge S., Lau L.W.Y., Tsai T., Mulligan V.K., Chakrabarty A., Helmy A.S., *Biophys. J.*, **2012**, *102*, p. 276a.
- [37] Miyoshi D., Nakao A., Sugimoto N., *Biochemistry*, **2002**, *41*, p. 15017.
- [38] Wang C., Jia G., Zhou J., Li Y., Liu Y., Lu S., Li C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 9352.
- [39] Miyoshi D., Nakao A., Sugimoto N., *Biochemistry*, **2002**, *41*, p. 15017.
- [40] Dey S., Jäschke A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 11279.
- [41] Park S., Ikehata K., Sugiyama H., *Biomater. Sci.*, **2013**, *1*, p. 1034.
- [42] Wang J., Benedetti E., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 11546.
- [43] Urata H., Shinohara K., Ogura E., Ueda Y., Akagi M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 8174.
- [44] Benedetti E., Duchemin N., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 6076.
- [45] Amirbekyan K., Duchemin N., Benedetti E., Joseph R., Colon A., Markarian S.A., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Cossy J., Vasseur J.-J., Arseniyadis S., Smietana M., *ACS Catal.*, **2016**, *6*, p. 3096.
- [46] Duchemin N., Benedetti E., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, p. 8604.



S. Arseniyadis

N. Duchemin

I. Heath-Apostolopoulos

M. Smietana

Stellios Arseniyadis (*auteur correspondant*) est directeur de recherche au CNRS et professeur associé à l'Université Queen Mary de Londres*. **Nicolas Duchemin** est doctorant et **Isabelle Heath-Apostolopoulos**, étudiante en Master, à l'Université Queen Mary de Londres*. **Michael Smietana** (*auteur correspondant*) est professeur à l'Université de Montpellier**.

* School of Biological and Chemical Sciences, Queen Mary University of London, Joseph Priestley Building, Mile End Road, Londres, E1 4NS (Royaume-Uni).
Courriel : s.arseniyadis@qmul.ac.uk

** Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR 5247 CNRS, Université de Montpellier, ENSCM, Place Eugène Bataillon, F-34095 Montpellier.
Courriel : msmietana@univ-montp2.fr

Les multiples facettes des nanomatériaux carbonés

De la chimie aux applications biomédicales

Emmanuel Flahaut

Résumé Les nanomatériaux présentent des propriétés inhabituelles par rapport aux matériaux correspondants sous forme « massive » (lorsqu'ils existent). Après une introduction générale sur les nanomatériaux carbonés, cet article présente les travaux de recherche développés plus particulièrement sur les nanotubes de carbone ainsi que sur le graphène et ses dérivés, en insistant sur l'importance du contrôle à la fois de la pureté et de la chimie de surface et l'influence de ces paramètres sur les propriétés et le comportement de ces nanoparticules lors de leur interaction avec le vivant. Enfin, est dressé un panorama des applications potentielles développées dans les domaines de la biologie et de la santé, en tenant compte de leur impact potentiel sur la santé, et aussi, plus largement, sur l'environnement.

Mots-clés Nanomatériaux carbonés, nanotubes de carbone, graphène, fonctionnalisation, toxicité, biomédical.

Abstract **The multiple facets of carbon nanomaterials: from chemistry to biomedical applications**

Nanomaterials exhibit outstanding properties when compared to their bulk equivalent (when it exists). After a brief introduction to carbon nanomaterials, this article presents researches on carbon nanotubes and graphene, focusing on the importance of the control of both their purity and surface chemistry on their properties and behaviour, especially at the biological interface. An overview of the potential applications developed in the field of biomedical research is given, paying special attention to their potential impact on both health and environment.

Keywords Carbon nanomaterials, carbon nanotubes, graphene, functionalisation, toxicity, biomedical.

Les nanomatériaux carbonés ont été mis sur le devant de la scène par le vif intérêt porté au début des années 1990 aux nanotubes de carbone (NTC), puis par deux prix Nobel : de chimie en 1996, décerné à R.F. Curl, H.W. Kroto et R.E. Smalley pour leur découverte des fullerènes, et de physique en 2010, décerné à A. Geim et K. Novoselov pour leurs travaux sur le graphène. Ces trois formes de nanomatériaux carbonés correspondent à trois allotropes du carbone (*figure 1*) et ont en commun au moins une dimension nanométrique : 0D pour les fullerènes, 1D pour les nanotubes de carbone, 2D pour le graphène et ses dérivés.

Alors que le graphène peut être produit à partir du graphite (bien qu'en quantités relativement faibles, quelle que soit la méthode choisie), les fullerènes existent à l'état naturel, notamment dans l'espace interstellaire. Les nanotubes de carbone, quant à eux, sont potentiellement émis lors de toute activité de combustion d'une source carbonée, bien que les formes produites dans ces circonstances soient très éloignées de celles qui sont synthétisées en laboratoire ou au niveau industriel. Cette remarque prendra toute son importance lorsque nous évoquerons par la suite les aspects liés à la toxicité de ces nanomatériaux. Dans tous les cas, il faut noter d'entrée de jeu que les termes « fullerène », « nanotube de carbone » et « graphène » ne décrivent pas une structure unique comme c'est le cas par exemple pour une molécule. En effet, il existe une grande variété de fullerènes, le plus connu étant le C₆₀, dont les 60 atomes de carbone sont organisés comme un ballon de football (*figure 1*), et il en est de même pour le graphène et les nanotubes de carbone.

Le graphène correspond au sens strict à un feuillet monoatomique d'atomes de carbone hybridés sp^2 (trigonaux) organisés sous forme d'un maillage hexagonal. En pratique, on le confond souvent avec le « graphène à peu de feuillets » (« multi-layer graphene » (MLG), ou plus souvent « few-layer graphene ») qui correspond à une superposition de deux à dix feuillets, et qui est en réalité la forme la plus commune du « graphène ». On trouve cependant dans cette même famille d'autres membres tels que l'oxyde de graphène (« graphene oxide », GO), qui peut être réduit en oxyde de graphène réduit (rGO). La différence entre ce dernier et le graphène est de taille puisque d'une part la réduction est rarement complète et que cette dernière conduit à un matériau très perturbé du fait du départ de nombreux atomes de carbone au cours de la réduction, laissant de nombreux trous (défauts de structure) dans le maillage. Sans entrer dans les détails, les propriétés chimiques (réactivité) et physiques (mouillabilité, conductivité électrique, etc.) sont singulièrement différentes entre le graphène et l'oxyde (ou plutôt les oxydes) de graphène. Globalement, l'ensemble de ces matériaux est rassemblé sous le terme « GRM » (« graphene related materials »).

Enfin, pour les nanotubes de carbone, la situation est encore un peu plus compliquée qu'avec le graphène : non seulement le nombre de parois (que l'on peut comparer au nombre de couches du MLG) peut varier, allant des nanotubes monoparois aux multiparois (à partir de deux tubes concentriques), mais encore l'agencement des atomes de carbone au sein d'un nanotube donné peut différer. En effet, si l'on peut décrire un nanotube de carbone comme l'enroulement

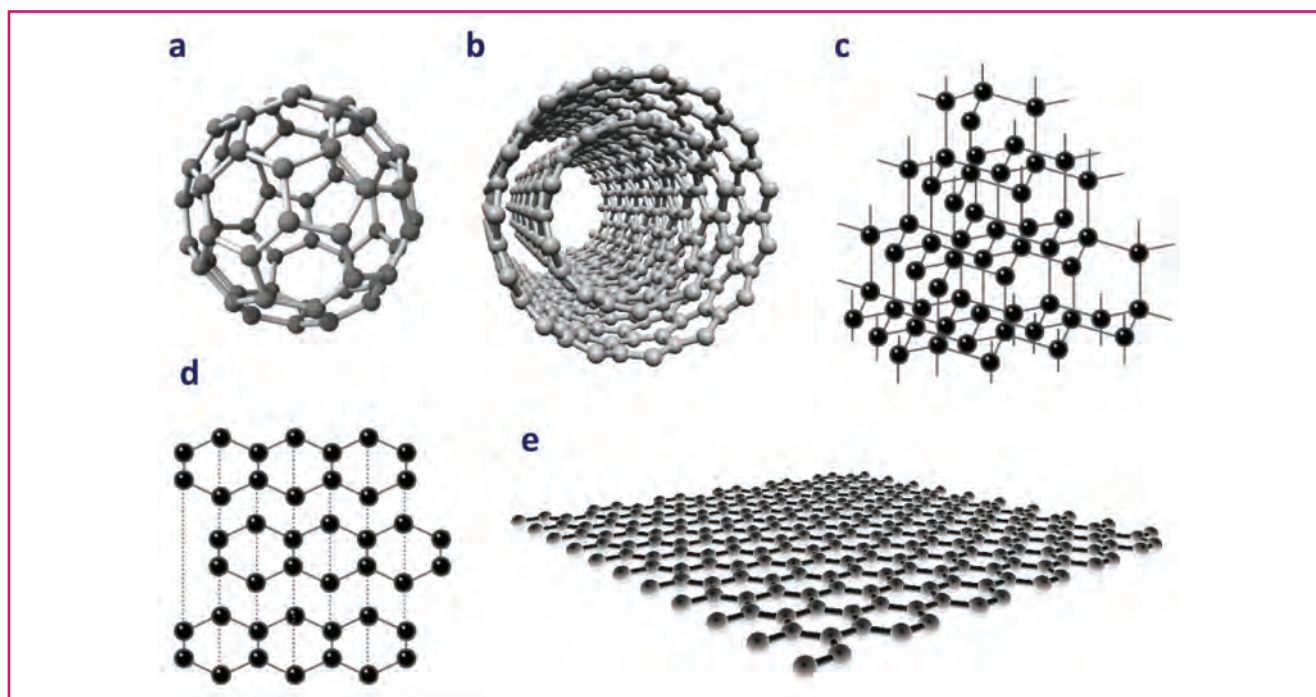


Figure 1 - Représentation simplifiée des différents allotropes du carbone : (a) fullerène C_{60} , (b) nanotube de carbone (biparois), (c) diamant, (d) graphite et (e) graphène.

d'un feuillet de graphène, il existe de nombreuses façons de l'enrouler, conduisant à des structures de bandes très différentes. Ceci a des conséquences importantes sur leurs propriétés électroniques, par exemple d'un métal vers un semi-conducteur. Bien entendu, la surface des nanotubes peut également être oxydée, ce qui a aussi une influence considérable sur leurs propriétés physico-chimiques, notamment leur dispersion en milieu aqueux.

Finalement, derrière les appellations très simplifiées de fullerènes, nanotubes de carbone et graphène se cachent en réalité des familles de nanomatériaux avec des propriétés physiques et chimiques souvent très variables. Ce point doit être précisé du fait des conséquences très importantes sur l'impact potentiel sur la santé et l'environnement de ces nanomatériaux carbonés. La suite de cet article se focalise essentiellement sur les nanotubes de carbone et les GRM, qui représentent le cœur de mon activité de recherche. Les recherches dans le domaine de l'impact environnemental sont menées essentiellement en collaboration avec le laboratoire Ecolab.

Synthèse des nanotubes de carbone par les méthodes CCVD

Le dépôt chimique catalytique en phase vapeur (« catalytic chemical vapour deposition », CCVD) constitue la méthode principale pour la synthèse des nanotubes de carbone, que ce soit au niveau du laboratoire ou à l'échelle industrielle [1-2]. Brièvement, le principe consiste à décomposer une source de carbone sur une nanoparticule catalytique, ce qui permet de contrôler le diamètre externe des nanotubes. Le contrôle du nombre de parois est plus empirique, et celui de la longueur est très rarement atteint. Notre apport majeur dans ce domaine consiste à avoir proposé une méthode originale permettant de générer les nanoparticules de catalyseur *in situ* au cours de la synthèse par réduction sélective d'une solution solide d'oxydes, à base de magnésie MgO [3], qui peut ensuite

être facilement éliminée sans endommager les nanotubes. Ce faisant, la coalescence des nanoparticules est limitée (1) par leur formation tardive et (2) par le fait qu'elles catalysent très rapidement la décomposition de la source de carbone (méthane, éthylène ou encore éthanol selon le type de NTC désiré ou de la nécessité par exemple de les enrichir en ^{13}C afin de permettre leur identification dans des matrices organiques complexes), conduisant à la croissance d'un nanotube et figeant le diamètre de la nanoparticule. Nous avons en particulier développé la synthèse de NTC majoritairement biparois (80 %), sur lesquels sont basés nos travaux pour l'essentiel. Notre méthode de synthèse est à la base de la plupart des travaux publiés à l'heure actuelle sur les nanotubes de carbone biparois [4]. Cette synthèse est basée sur la réduction sélective dans un mélange $H_2 + CH_4$ d'une solution solide MgCoO contenant un faible ajout de molybdène (la teneur totale en Co et Mo est de 1 % par rapport au magnésium).

Fonctionnalisation des nanotubes de carbone

La fonctionnalisation des nanotubes est soit volontaire lorsqu'elle est destinée à conférer aux nanotubes de carbone des propriétés nouvelles ou à améliorer leur compatibilité avec une matrice (dans un matériau) ou un solvant (dispersion), soit involontaire lorsqu'elle est seulement une conséquence d'un traitement de purification. Son impact sur l'interaction avec le vivant est primordial.

La réactivité chimique des nanotubes de carbone est très limitée. En effet, le réseau carboné sp^2 ne présente aucun point d'attaque particulier, et la courbure convexe de la surface externe conduit encore à diminuer la réactivité en étalant le nuage électronique. La fonctionnalisation des nanotubes peut être covalente, ou non. Lorsqu'elle n'est pas covalente, il peut s'agir de la décoration de leur surface par des molécules, polymères, tensio-actifs, ions, nanoparticules, etc., ou encore de leur remplissage (après ouverture) par des

molécules ou des nanocristaux. Pour fonctionnaliser les nanotubes de manière covalente, il est nécessaire de commencer par casser des liaisons carbonées. Le plus aisé consiste à s'attaquer aux pentagones. Dans un nanotube de carbone, il en faut théoriquement six à chaque extrémité, afin d'induire la courbure nécessaire permettant de refermer le nanotube. Il en existe aussi potentiellement sur les parois où deux hexagones peuvent être remplacés par une paire pentagone-heptagone (défaut de Stone-Wales), qui induit une petite courbure locale. La courbure locale et la contrainte associée fragilisent les liaisons carbone-carbone impliquées et en fait des points d'attaque privilégiés. La méthode la plus simple consiste à oxyder les NTC de manière à générer des fonctions oxygénées, qui servent ensuite de point d'accroche pour d'autres fonctionnalisations plus élaborées. Cette première étape peut aussi être réalisée par exemple par fluoration [5], bien que cette approche soit dans les faits plus compliquée à mettre en œuvre (plusieurs méthodes sont possibles : fluor gazeux à 200 °C, mélange de Br₂ et BrF₃ à température ambiante, plasma radiofréquence CF₄).

Un point important à évoquer concerne la relation complexe entre fonctionnalisation et purification des échantillons de NTC. Dans la réalité, les nanotubes bruts de synthèse CCVD contiennent essentiellement deux types d'impuretés, hormis le support catalytique lorsqu'il peut être facilement éliminé. Il s'agit d'impuretés carbonées (dépôts pyrolytiques, carbone « désorganisé »), et d'autres d'origine métallique (métaux et leurs oxydes ou carbures), issues des nanoparticules catalytiques et dont l'élimination complète n'est généralement possible qu'au prix d'une importante perte d'échantillon (généralement > 95 %). Certaines approches favorisent l'élimination des métaux mais se contentent de fonctionnaliser les impuretés carbonées sans les éliminer. Il est ainsi impossible de purifier correctement des échantillons de nanotubes sans les modifier, c'est-à-dire sans les ouvrir et sans les fonctionnaliser un tant soit peu. Cette difficulté d'obtenir en quantité raisonnable des échantillons sans impuretés carbonées est à l'origine de controverses concernant les travaux relatifs à la fonctionnalisation des nanotubes : en effet, il est probable que dans de nombreux cas, les fonctionnalisations décrites aient été réalisées essentiellement sur les débris carbonés générés lors de leur oxydation plutôt que sur les nanotubes eux-mêmes. Il est aussi difficile de ne faire varier qu'une seule caractéristique des nanotubes lorsque l'on cherche à comprendre l'influence par exemple de la longueur des nanotubes sur leur comportement en milieu biologique : en effet, le découpage des nanotubes est obtenu par des méthodes oxydantes, qui conduisent inévitablement à une fonctionnalisation de leur surface. Un autre exemple concerne l'influence des résidus catalytiques, qu'il est généralement impossible d'éliminer sans fonctionnaliser les nanotubes en contrepartie. Nos travaux proposent des méthodes de purification [6] permettant soit d'éliminer certaines impuretés de manière plus ou moins sélective en fonction des cas, soit de purifier les échantillons de manière très poussée, permettant ainsi de préparer des échantillons très utiles pour la réalisation d'études comparatives dans le but de comprendre l'influence de telle ou telle impureté en matière de toxicité.

Une autre difficulté se présente dans le cas particulier du greffage de sondes fluorescentes. Les molécules fluorescentes comportent souvent des cycles aromatiques, ce qui favorise leur adsorption à la surface des nanotubes. Dans ce cas, il est tout à fait possible que, malgré une stratégie basée sur la fonctionnalisation covalente des nanotubes, et malgré de nombreux lavages, une partie du fluorophore ne soit que

simplement adsorbé à leur surface. Ceci peut se révéler très problématique dans le cas où un fluorophore est utilisé pour suivre la présence de nanotubes dans une cellule vivante par exemple, puisqu'il est possible que le fluorophore adsorbé se désorbe dans la cellule pour différentes raisons (déplacement par des protéines ayant une plus forte affinité, ou bien attaque chimique dans les lysosomes), ce qui conduirait à des conclusions erronées. Il convient alors de combiner l'imagerie par fluorescence (confocale) à d'autres techniques telles que la spectroscopie Raman (elle aussi confocale), ce qui permet de s'assurer de la présence conjointe des NTC et du fluorophore (figure 2). Nos travaux (non publiés à ce jour) tendent à démontrer qu'il demeure généralement une partie non covalente même lorsque le greffage est réalisé de manière covalente.

Finalement, un dernier moyen de fonctionnaliser les nanotubes consiste à les remplir avec des molécules ou des nanocristaux 1D, moulés dans leur cavité interne. Ce remplissage peut être effectué à partir d'une solution après leur ouverture préalable par oxydation chimique et permet de faire pénétrer des molécules fragiles telles que des médicaments [7].

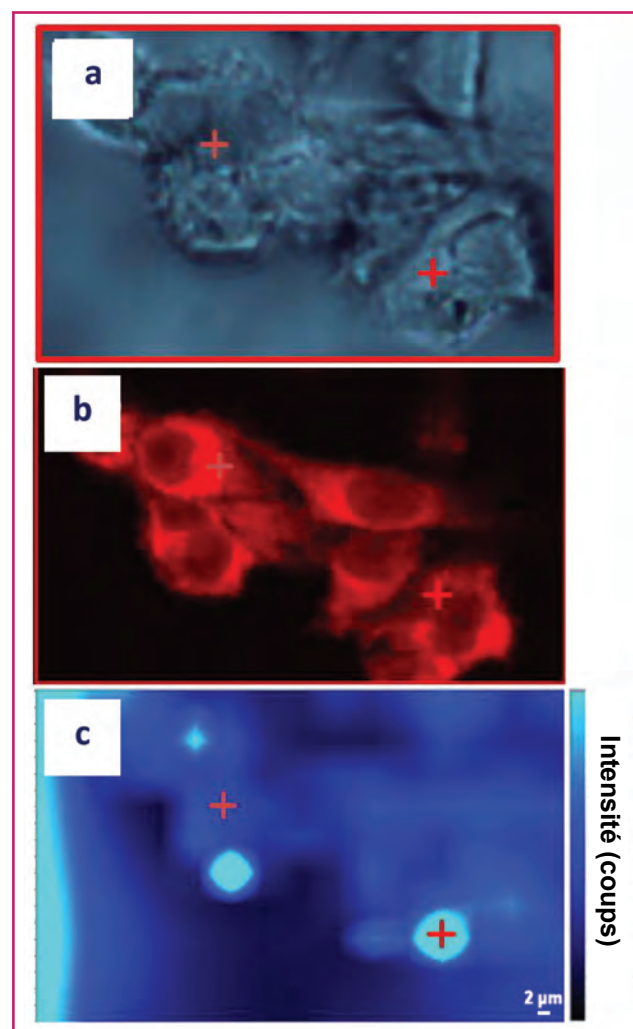


Figure 2 - Cellules B16 (mélanome murin) incubées en présence de NTC biparois fonctionnalisés de façon covalente par la cyanine 5 (Cy5) et observées (a) en microscopie optique (lumière blanche), (b) en fluorescence ($\lambda = 532$ nm) et (c) par imagerie Raman confocale. La comparaison permet de démontrer d'une part l'internalisation des nanotubes et d'autre part le relargage d'une partie de la sonde fluorescente. Les marques rouges sont des repères de calage (données CIRIMAT/IPBS non publiées).

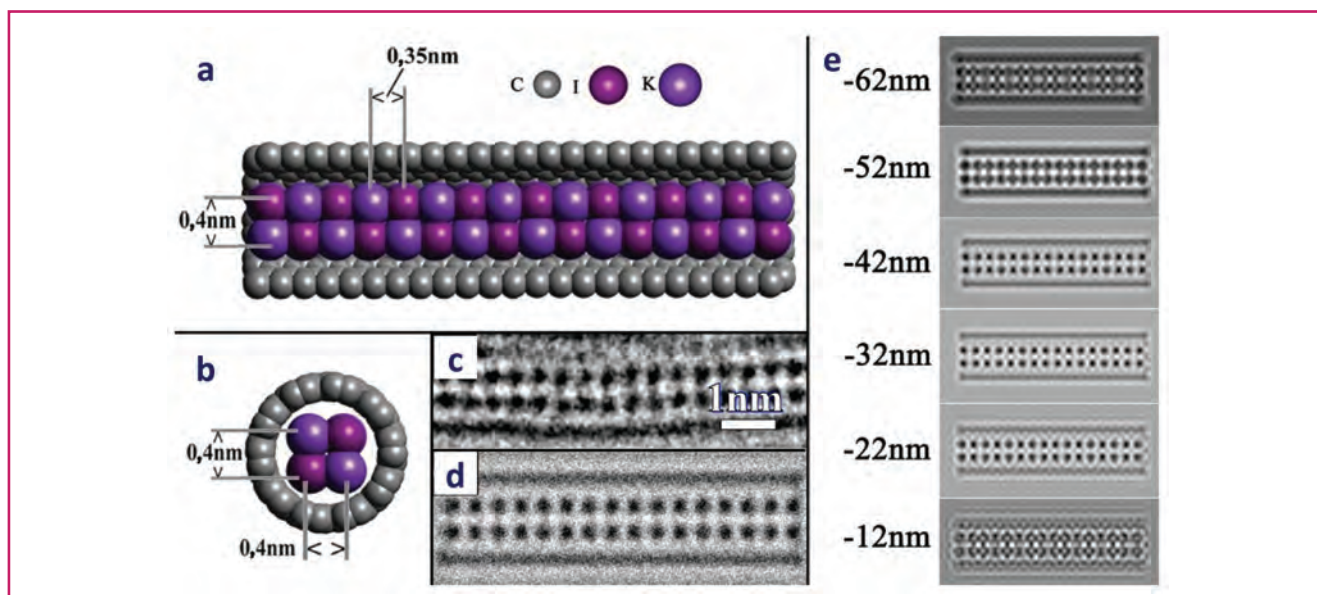


Figure 3 - Nanotube monoparoil rempli par un nanocrystal de KI : (a, b) modèles structuraux ; (c) image expérimentale au MET à haute résolution d'un nanocrystal de KI confiné dans un nanotube monoparoil ; (d, e) simulation de l'image de MET à partir du modèle structural proposé en (a) ; (e) montre une série d'images simulées à partir du même modèle structural, à différentes focalisations, afin de tenir compte de la réalité de l'observation expérimentale et de s'en approcher au mieux) [9].

En contrepartie, l'essentiel de ce qui pénètre dans les nanotubes est du solvant, ce qui conduit à des taux assez faibles de remplissage par le composé d'intérêt. Une autre stratégie consiste, lorsque c'est possible, à les remplir avec un composé fondu. Si, en outre, ce composé présente une certaine réactivité vis-à-vis des nanotubes, il est possible de procéder au remplissage sans ouverture préalable [8]. Des structures 1D telles que celles représentées sur la *figure 3* [9] peuvent ainsi être aisément obtenues. Tous les composés ne se prêtent pas à cette stratégie (instabilité thermique, réactivité trop importante avec le carbone, point de fusion trop élevé), mais certains peuvent tout de même être introduits sous forme de précurseurs, comme par exemple l'iodure de nickel, puis réduit par l'hydrogène *in situ* dans les nanotubes alors utilisés comme nanoréacteurs (*figure 4*) [10].

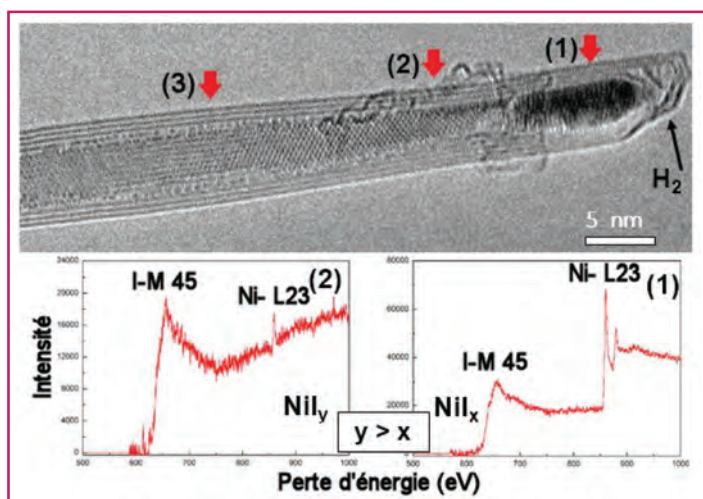


Figure 4 - Réduction progressive d'un nanocrystal d'iodure de nickel par l'hydrogène. La combinaison de l'image de MET à haute résolution (en haut) et de la spectroscopie de perte d'énergie des électrons (en bas) permet de démontrer la réduction progressive de NiI_2 (visible dans la zone 3) en Ni métallique (visible dans la zone 1), avec une composition intermédiaire dans la zone 2 [10].

Applications biomédicales, toxicité et impact environnemental

La production mondiale de nanotubes est estimée à plusieurs centaines de tonnes par an et de nombreux produits commerciaux qui en contiennent sont d'ores et déjà disponibles sur le marché. Les conséquences de leur production, utilisation et abandon en fin d'utilisation (cycle de vie) en termes de risques pour la santé humaine et l'environnement constituent donc une réelle préoccupation. L'étude de leur toxicité pour l'homme, bien que relativement récente, est maintenant en pleine expansion et nous avons fait partie des premières équipes s'intéressant à ce sujet [11-17]. Dans le domaine de leur impact environnemental [18-23], l'état des connaissances est cependant bien moins avancé. Toutefois, l'impact potentiel indirect sur l'homme, *via* la chaîne alimentaire par exemple, ne doit pas être négligé. La diversité et le désaccord apparent des résultats actuellement publiés résultent très certainement de la méconnaissance des échantillons étudiés. L'interprétation des données requiert en effet une bonne caractérisation des matériaux mis en œuvre, qui fait le plus souvent défaut. La pureté des échantillons de nanotubes ainsi que leur morphologie (longueur essentiellement) jouent un rôle majeur, de même que la question de la métrique pour exprimer la dose (mg/L, nombre de particules/L, m^2/L) ; nous avons en effet montré récemment que l'utilisation de la concentration exprimée en unité de surface par unité de volume permet non seulement de comparer l'impact de nanocarbone de morphologies très différentes (0D, 1D, 2D), mais encore de prédire leur seuil de toxicité [24]. C'est dans ce contexte hautement interdisciplinaire que nos travaux en collaboration entre biologistes et spécialistes de la science des matériaux présentent tout leur intérêt.

Les applications biomédicales des nanotubes sont en partie dissociées de leur éventuelle toxicité, comme dans le cas du traitement du cancer par exemple, puisque c'est le rapport entre le bénéfice obtenu et les potentiels effets néfastes qui doit être pris en compte (de fait, tous les agents antibactériens ou anticancéreux sont de puissants toxiques).

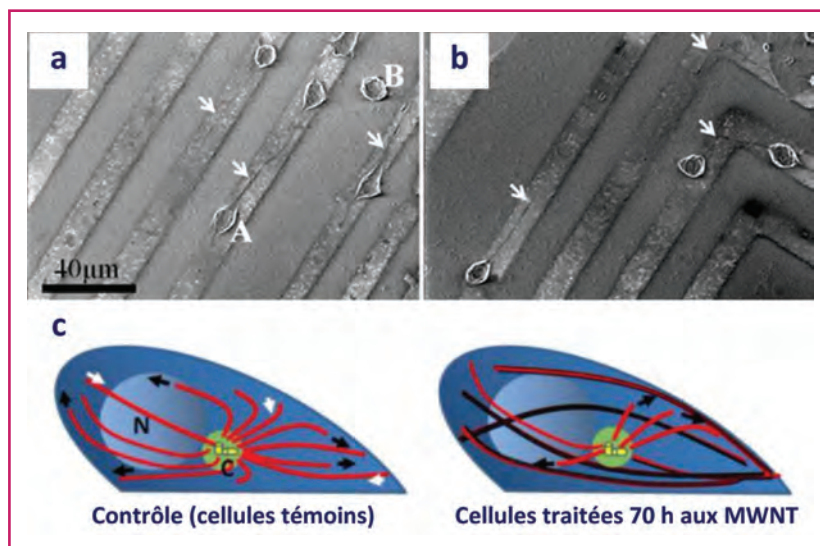


Figure 5 - (a, b) Effet de guidage de cellules neuronales A et B (Neuro2a) par des motifs de nanotubes bipolaires sur lesquels les cellules se différencient [29]. (c) Représentation schématique de la perturbation du réseau de microtubules par comparaison d'une cellule saine (à gauche) et d'une cellule exposée à des MWNT (internalisés) [27].

Les applications biomédicales que nous avons explorées concernent la transfection de cellules par du matériel génétique (thérapies géniques) [7], l'action des nanotubes sur des bactéries [25] ou sur des cellules malignes [26-27], l'utilisation de NTC comme supports pour la reconstruction tissulaire (neurones), et enfin leur utilisation en imagerie médicale (IRM) [28]. Nos travaux démontrent que les effets des nanotubes sur les cellules dépendent de leur possibilité d'y pénétrer. Lorsque la pénétration se produit (exposition à une suspension), un effet dose-réponse est souvent observé. Une application possible concerne la lutte contre des bactéries particulièrement résistantes telles que le staphylocoque doré [25]. Cependant, lorsque les nanotubes sont immobilisés à la surface d'un substrat, aucune toxicité n'est mise en évidence. Nous avons montré également que des motifs de nanotubes peuvent permettre le guidage de neurones (ingénierie neuronale) (figure 5) [29]. Ceci permettrait par exemple de régénérer la connexion entre une zone endommagée et une zone saine afin de restaurer certaines fonctions. Dans ce cas, les nanotubes sont immobilisés à la surface d'un implant et aucune pénétration dans les cellules n'est possible. Enfin, les nanotubes de carbone ont des effets intrinsèques sur le squelette des cellules (cytosquelette) qui impactent à la fois leur mobilité et leur développement, qu'ils peuvent interrompre [27]. Ceci constitue un mode d'action auquel même les cellules cancéreuses les plus résistantes ne devraient pas pouvoir s'adapter et ouvre des pistes pour le traitement des cancers les plus agressifs. Les cellules saines ayant un rythme de division beaucoup plus lent, elles sont de fait moins impactées. La fonctionnalisation joue ici aussi un rôle très important puisqu'elle dicte l'interaction entre les nanoparticules et leur environnement immédiat. Cependant, les stratégies basées par exemple sur le ciblage vers un organe en greffant sur les nanotubes des molécules pour lesquelles les cellules concernées surexpriment des récepteurs membranaires spécifiques, ont en pratique une très faible efficacité clinique. Ceci est lié à l'adsorption très rapide sur les nanotubes de nombreuses protéines (on parle de « corona »), notamment du système immunitaire, ce qui conduit à leur rapide prise en charge par les cellules immunitaires. Même si ce type

d'application des nanotubes de carbone est encore trop préliminaire, nos travaux y contribuent cependant en proposant quelques pistes de développement prometteuses. Finalement, nous développons actuellement des dispositifs de délivrance de médicaments par voie transcutanée mettant en œuvre des nanocomposites de nanotubes de carbone et de biopolymères, qu'il est cependant prématuré de décrire ici.

Références

- [1] Monthieux M., Flahaut E., Laurent C., Escoffier W., Raquet B., Bacsa W., Puech P., Machado B., Serp P., Properties of carbon nanotubes, *Handbook of Nanomaterials Properties*, B. Bhushan et al. (ed.), Springer-Verlag, **2014**, Ch. 1, p. 1.
- [2] Laurent C., Flahaut E., Peigney A., Rousset A., Metal nanoparticles for the catalytic synthesis of carbon nanotubes, *New J. Chem.*, **1998**, 22, p. 1229.
- [3] Flahaut E., Peigney A., Laurent C., Rousset A., Synthesis of single-walled carbon nanotube-Co-MgO composite powders and extraction of the nanotubes, *J. Mater. Chem.*, **2000**, 10, p. 249.
- [4] Flahaut E., Bacsa R., Peigney A., Laurent C., Gram-scale CCVD synthesis of double-walled carbon nanotubes, *Chem. Commun.*, **2003**, p. 1442.
- [5] Bulusheva L., Fedoseeva Y., Okotrub A., Flahaut E., Asanov I., Koroteev V., Yaya A., Ewels C., Chuvilin A., Felten A., Van Lier G., Vyalikh D., Stability of fluorinated double-walled carbon nanotubes produced by different fluorination techniques, *Chem. Mater.*, **2010**, 22, p. 4197.
- [6] Bortolamioli T., Lukanov P., Galibert A.-M., Soula B., Lonchambon P., Flahaut E., Double-walled carbon nanotubes: quantitative purification assessment, balance between purification and degradation and solution filling as an evidence of opening, *Carbon*, **2014**, 78, p. 79.
- [7] Sanz V., Tilmaciú C., Soula B., Flahaut E., Coley H., Silva S., McFadden J., Chloroquine-enhanced gene delivery mediated by carbon nanotubes, *Carbon*, **2010**, 49, p. 5348.
- [8] Nie C., Galibert A.-M., Soula B., Flahaut E., Sloan J., Monthieux M., A new insight on the mechanisms of filling closed carbon nanotubes with molten metal iodides, *Carbon*, **2016**, 110, p. 48.
- [9] Sloan J., Novotny M., Bailey S., Brown G., Xu C., Williams V., Friedrichs S., Flahaut E., Callendar R., York A., Coleman K., Green M., Dunin-Borkowski R., Hutchison J., Two layer 4:4 co-ordinated KI crystals grown within single walled carbon nanotubes, *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 329, p. 61.
- [10] Nie C., Galibert A.-M., Soula B., Datas L., Sloan J., Flahaut E., Monthieux M., The unexpected complexity of filling double-wall carbon nanotubes with iodine-based 1D nanocrystals, *Trans. Nanotechnol.* (special section/issue on the IEEE Nanotechnology Materials and Devices conference), soumis.
- [11] Salvador-Morales C., Flahaut E., Sim E., Sloan J., Green M., Sim R., Complement activation and protein adsorption by carbon nanotubes, *Mol. Immunol.*, **2006**, 43, p. 193.
- [12] Flahaut E., Durrieu M., Remy-Zolghadri M., Bareille R., Baquey C., Investigation of the cytotoxicity of CCVD carbon nanotubes towards human umbilical vein endothelial cells, *Carbon*, **2006**, 44, p. 1093.
- [13] Salvador-Morales C., Townsend P., Flahaut E., Vénien-Bryan C., Vlandas A., Green M., Sim R., Binding of pulmonary surfactant proteins to carbon nanotubes; potential for damage to lung immune defense mechanisms, *Carbon*, **2007**, 45, p. 607.
- [14] Crouzier D., Follot S., Gentilhomme E., Flahaut E., Arnaud R., Dabouis V., Castellarin C., Debouzy J., Carbon nanotubes induce inflammation but decrease the production of reactive oxygen species in lung, *Toxicology*, **2010**, 272, p. 39.
- [15] Neves V., Heister E., Costa S., Tilmaciú C., Borowiak-Palen E., Giusca C., Flahaut E., Soula B., Coley H., McFadden J., Silva S., Uptake and release of double-walled carbon nanotubes by mammalian cells, *Adv. Funct. Mater.*, **2010**, 20, p. 3272.
- [16] Meunier E., Coste A., Olagnier D., Authier H., Lefèvre L., Dardenne C., Flahaut E., Pipy B., Double-walled carbon nanotubes trigger IL-1 β release in human monocytes through the Nlrp3 inflammasome activation, *Nanomedicine*, **2012**, 8, p. 987.
- [17] Dekali S., Bachelet C., Maunoir-Regimbal S., Flahaut E., Debouzy J.-C., Crouzier D., Biological effects of double-walled carbon nanotubes on the innate immune system: an in vitro study on THP-1 human monocytes, *Toxicology*, **2016**, 365, p. 1.
- [18] Cheng J., Flahaut E., Cheng S., Effect of carbon nanotubes on developing zebrafish (*Danio rerio*) embryos, *Environ. Toxicol. Chem.*, **2007**, 26, p. 708.
- [19] Mouchet F., Landois P., Flahaut E., Pinelli E., Gauthier L., Assessment of the potential in vivo ecotoxicity of double-walled carbon nanotubes (DWNTs) in water, using the amphibian *Ambystoma mexicanum*, *Nanotoxicology*, **2007**, 1, p. 149.

- [20] Mouchet F., Landois P., Sarremejean E., Bernard G., Puech P., Pinelli E., Flahaut E., Gauthier L., Characterisation and in vivo ecotoxicity evaluation of double-wall carbon nanotubes in larvae of the amphibian xenopus laevis, *Aquat. Toxicol.*, **2008**, *87*, p. 127.
- [21] Kwok K., Leung K., Flahaut E., Cheng J., Cheng S., Chronic toxicity of double-walled carbon nanotubes to three marine organisms: influence of different dispersion methods, *Nanomedicine*, **2010**, *5*, p. 951.
- [22] Verneuil L., Silvestre J., Randrianjatovo I., Romain-Marcato C.-E., Girbal-Neuhauser E., Mouchet F., Flahaut E., Gauthier L., Pinelli E., Double walled carbon nanotubes promote the overproduction of extracellular protein-like polymers in *Nitzschia palea*: an adhesive response for an adaptive issue, *Carbon*, **2015**, *88*, p. 113.
- [23] Mouchet F., Gancet C., Flahaut E., Pinelli E., Boutonnet J.-C., Gauthier L., International standardized procedures for in vivo evaluation of multi-walled carbon nanotube toxicity in water, *Toxicol. Environ. Chem.*, **2016**, *98*, p. 829.
- [24] Mottier A., Mouchet F., Laplanche C., Cadarsi S., Lagier L., Arnault J.-C., Girard H., Léon V., Vazquez E., Sarrrieu C., Pinelli E., Gauthier L., Flahaut E., Surface area of carbon nanoparticle: a dose-metric for a more realistic ecotoxicological assessment, *Nano Letters*, **2016**, *16*, p. 3514.
- [25] Olivi M., Zanni E., De Bellis G., Talora C., Sarto M., Palleschi C., Flahaut E., Monthieux M., Uccelletti D., Fiorito S., Inhibition of microbial growth by carbon nanotube networks, *Nanoscale*, **2013**, *5*, p. 9023.
- [26] Fiorito S., Flahaut E., Rapino S., Paolucci F., Andreola F., Moroni N., Pittaluga E., Zonfrillo M., Valenti G., Mastrofrancesco A., Groppi F., Sabbioni E., Bakalis E., Zerbetto F., Serafino A., Redox active double wall carbon nanotubes show intrinsic anti-tumoral effects in vitro, *Carbon*, **2014**, *78*, p. 589.
- [27] García-Hevia L., Valiente R., Fernández-Luna J., Flahaut E., Rodríguez-Fernández L., Villegas J., González J., Fanarraga M.L., Inhibition of cancer cell migration by multiwalled carbon nanotubes, *Adv. Health Mater.*, **2015**, *4*, p. 1640.
- [28] Lukanov P., Anuganti V., Krupskaya Y., Galibert A.-M., Soula B., Tilmaciu C., Velders A., Klingeler R., Büchner B., Flahaut E., CCVD synthesis of carbon-encapsulated cobalt nanoparticles for biomedical applications, *Adv. Funct. Mater.*, **2011**, *21*, p. 3583.
- [29] Bédrier A., Seichepine F., Flahaut E., Loubinoux I., Vaysse L., Vieu C., Elucidation of the role of carbon nanotube patterns on the development of cultured neuronal cells, *Langmuir*, **2012**, *28*, p. 17363.




Emmanuel Flahaut

est directeur de recherche CNRS au CIRIMAT*.
Il a reçu le prix Chercheur confirmé 2016 de la division Chimie physique de la SCF/SFP.

* Centre Interuniversitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux (CIRIMAT), UMR CNRS 5085, Université Paul Sabatier, Bâtiment CIRIMAT, F-31062 Toulouse Cedex 9.
 Courriel : flahaut@chimie.ups-tlse.fr

Depuis 1857, la SCF fédère et anime le réseau des chimistes français





Société Chimique de France
Le réseau des chimistes


De multiples actions

du régional à l'international...

- Animation et consultance scientifiques
- Réseau des jeunes chimistes



- Réseaux européens
- 

- Prix et distinctions



à son actif



- Sa revue généraliste mensuelle
L'Actualité Chimique
- 

*En 2015 : 378 auteurs
 170 articles sur 712 pages*

www.lactualitechimique.org
- La collection de livres
 « Chimie et... » (co-édition)
- Son site Internet et sa lettre d'info

www.societechimiquedefrance.fr

Apport du calcul *ab initio* en physico-chimie des surfaces catalytiques complexes

Exemple des catalyseurs métalliques à base de platine ultra-dispersés sur alumine

Céline Chizallet

Résumé Les catalyseurs de reformage catalytique, procédé majeur à l'échelle de la raffinerie, sont composés de particules de platine subnanométriques dispersées sur un support oxyde de type alumine gamma. La nature des sites actifs et leur comportement catalytique demeurent sujets de controverse. Cet article montre les apports du calcul *ab initio* dans l'élucidation de la physico-chimie de surface de ces systèmes, en révélant des phénomènes de reconstruction forte des agrégats selon l'agencement atomique du support et de l'environnement réactionnel.

Mots-clés Théorie de la fonctionnelle de la densité, DFT, platine, alumine, nanoparticules, morphologie, hydrogène, catalyse hétérogène.

Abstract **Insight from *ab initio* calculations for the physical-chemistry of complex catalytic surfaces: the case of platinum-based catalysts ultra-dispersed on alumina**

Catalytic reforming is a very important process in the refinery. Catalysts are composed of sub-nanometric platinum particles dispersed on a gamma-alumina support. The nature of the active sites and their catalytic behavior remains a matter of debate. This article shows the contribution of *ab initio* calculation to elucidate the physical-chemistry of these systems, revealing reconstruction phenomena of clusters, depending on the local arrangement of atoms at the support and reaction environment.

Keywords Density functional theory, DFT, platinum, alumina, nanoparticles, morphology, hydrogen, heterogeneous catalysis.

La physico-chimie des surfaces est au cœur des préoccupations de nombreuses disciplines, telles que la géologie, la corrosion, le stockage de l'énergie et la catalyse. La compréhension du comportement des catalyseurs hétérogènes et la prédiction de leurs performances requièrent une connaissance avancée de la structure et de la stabilité des sites actifs à l'échelle atomique. Souvent, dans le cas des catalyseurs industriels complexes, celles-ci ne sont pas connues *a priori*.

Le calcul quantique constitue un outil puissant, à même d'être exploité en catalyse, pour déterminer les propriétés à l'échelle atomique de tels systèmes. La *figure 1* résume la méthodologie visée en calcul *ab initio* pour la catalyse. D'abord, des modèles de surface sont construits et leur géométrie optimisée, afin d'aboutir aux structures les plus stables possibles en fonction des conditions opératoires (température et pressions partielles des molécules présentes dans le milieu). Le calcul de caractéristiques spectroscopiques et leur comparaison avec les observations expérimentales sont à ce stade cruciaux pour identifier le modèle le plus pertinent d'une part, et pour attribuer les spectres d'autre part, si l'accord entre expérience et théorie est satisfaisant.

Ensuite, sur les modèles les plus pertinents, une étude de la réactivité des sites révélés par cette approche est alors entreprise. Les constantes des équilibres d'adsorption des

réactifs sur les sites de surface peuvent être déterminées, ainsi que la structure et la stabilité d'intermédiaires réactionnels possibles et des états de transition correspondants. Les mécanismes réactionnels les plus probables peuvent ainsi être identifiés, et les constantes de vitesses associées quantifiées.

Enfin, des résultats prédictifs en termes de vitesse de réaction et, le cas échéant, de sélectivité peuvent être obtenus en intégrant des données calculées *ab initio* (constantes d'équilibre et de vitesse des réactions considérées) dans des modèles d'échelle supérieure. Si des paramètres simples, appelés descripteurs de la réactivité, peuvent être identifiés, leur intégration dans les modèles cinétiques permet également d'anticiper la composition de nouveaux catalyseurs potentiellement plus actifs ou sélectifs. Afin d'améliorer le niveau de prédiction des modèles, on peut être amené à considérer des sources additionnelles de complexité (structures de sites actifs complémentaires, effet des concentrations surfaciques des réactifs ou des produits sur les cinétiques réactionnelles), représentées sur la *figure 1* dans la méthodologie sous forme d'une boucle.

Mes travaux de recherche collaboratifs en calcul *ab initio* appliqué à la catalyse à IFP Energies nouvelles suivent cette ligne directrice. Certains de ces aspects ont été récemment

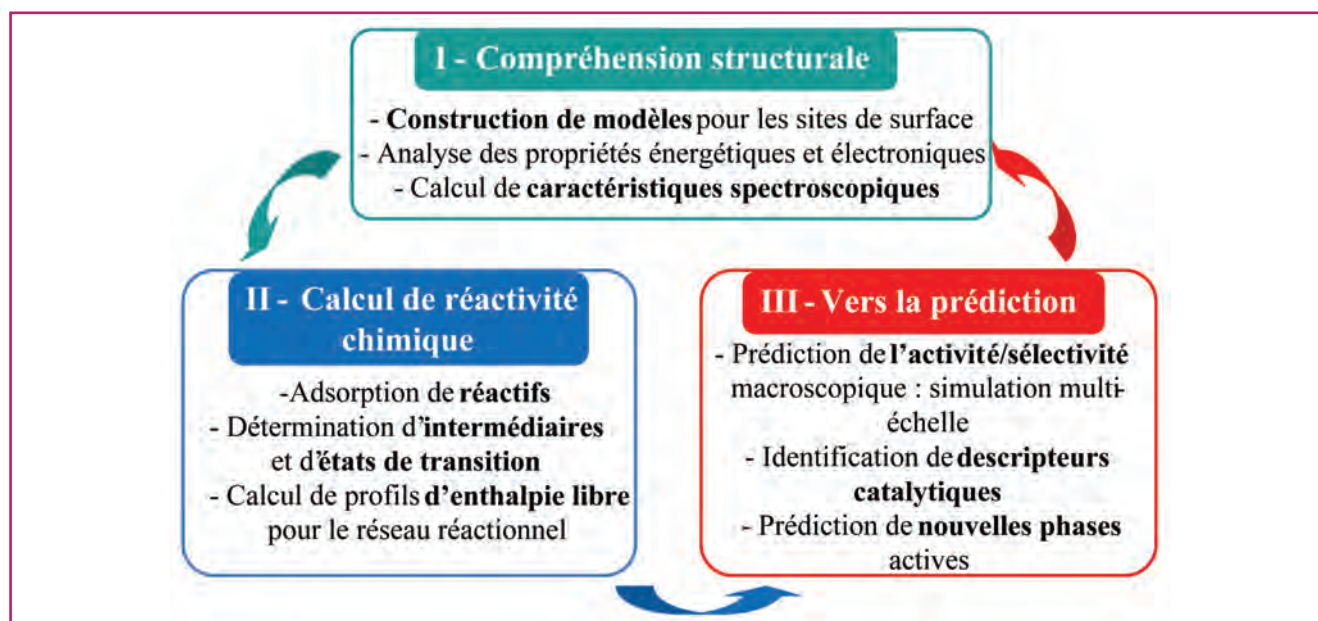


Figure 1 - Méthodologie générale suivie dans la simulation des systèmes catalytiques complexes par calculs de chimie quantique.

illustrés dans *L'Actualité Chimique*, notamment dans le domaine de la modélisation des aluminosilicates amorphes [1] et de la modélisation multi-échelle de la déshydratation de l'isopropanol sur alumine gamma [2]. J'ai choisi de décrire ici des systèmes différents : les catalyseurs à base de platine supportés sur alumine gamma ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$), employés industriellement pour la déshydrogénation d'alcane en alcène et en reformage catalytique au sein de la raffinerie. Le reformage catalytique consiste en la transformation de la coupe dite « naphta » issue de la distillation pétrolière pour produire des essences à haut indice d'octane comprenant notamment des molécules aromatiques (résistantes à l'auto-inflammation) [3]. En pratique, un ensemble de réactions se produit dans le réacteur, notamment la cyclisation d'alcane linéaires en cyclanes, puis leur déshydrogénation en molécules aromatiques. Ces réactions sont catalysées par un catalyseur bifonctionnel. La fonction métallique est assurée par des particules à base de platine de très petite taille, subnanométriques. Un second métal, tel que l'étain ou le rhénium, est souvent associé au platine. Ces particules sont supportées sur alumine gamma chlorée. Ce support permet de garantir la stabilité des particules métalliques de petite taille, en ralentissant la migration des atomes métalliques qui aboutirait à une augmentation de la taille des particules, et apporte également une fonction acide nécessaire à certaines réactions impliquées en reformage.

La complexité de ce système réside dans la très petite taille des particules (en dessous du nanomètre), rendant ardue la caractérisation expérimentale de leur morphologie. A cette échelle de taille, on sait que toutes les propriétés sont modifiées par rapport au matériau massif [4]. Notamment, des structures peu symétriques sont présentes, dont la forme dépend fortement des conditions opératoires en termes de température et d'atmosphère réactionnelles. Cet article présente ainsi les apports du calcul *ab initio* dans la quantification de la stabilité des agrégats supportés en fonction de leur taille et de leur morphologie, de l'effet de l'alliage à un autre métal et à un promoteur, du taux de recouvrement en hydrogène (lié à la concentration de surface). L'étape clé de la validation des modèles a été permise par spectroscopie XANES (« X-ray absorption near edge structure ») *in situ*,

ce qui a en outre permis l'attribution des évolutions du signal en fonction de la température de prétraitement et de la pression en dihydrogène. Enfin, nous montrons comment ces modèles consolidés permettent d'anticiper l'effet du taux de recouvrement en hydrogène lors des réactions de déshydrogénation des alcanes.

Les calculs reportés ici sont fondés sur la mécanique quantique et réalisés dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les systèmes sont modélisés de manière périodique, c'est-à-dire que les effets de support à longue distance sont pris en compte. Les énergies électroniques calculées entrent en compte dans un calcul plus large d'enthalpie libre du système (compte tenu des degrés de liberté dont ce dernier dispose), en utilisant un modèle de mécanique statistique (gaz parfait, adsorbat immobile, etc.) [1, 5-8].

Effets de taille, de morphologie et d'état de surface du support dans les catalyseurs au platine ultra-dispersé

Des agrégats comportant treize atomes, nombre permettant de former un cuboctaèdre (qui est de symétrie d'ordre 3) ou un icosaèdre (qui est de symétrie d'ordre 5) (*figure 2a*) ont été choisis pour l'étude. De plus, la taille de ces entités est légèrement inférieure à 1 nm. Les structures symétriques, comme l'icosaèdre et le cuboctaèdre, se sont avérées, selon le calcul DFT, moins stables en phase gazeuse [9] que des agrégats moins symétriques (*figure 2a*), tels des agrégats biplanaires, ou des édifices très irréguliers obtenus par recuit simulé (après prise en compte de l'agitation thermique, soit lors d'un calcul de dynamique moléculaire, qui consiste en l'intégration des équations du mouvement pour chaque noyau, dans un ensemble thermodynamique donné). Comme par ailleurs des modèles de surface d'alumine gamma ont été développés [10-11], incluant également l'effet du chlore sur le support [12], nous avons proposé des modèles d'agrégats supportés, pour des particules de platine contenant entre un et cinq atomes (qui ont été observés expérimentalement en microscopie électronique à transmission à haute résolution [13]), et pour les agrégats Pt_{13} [14-15].

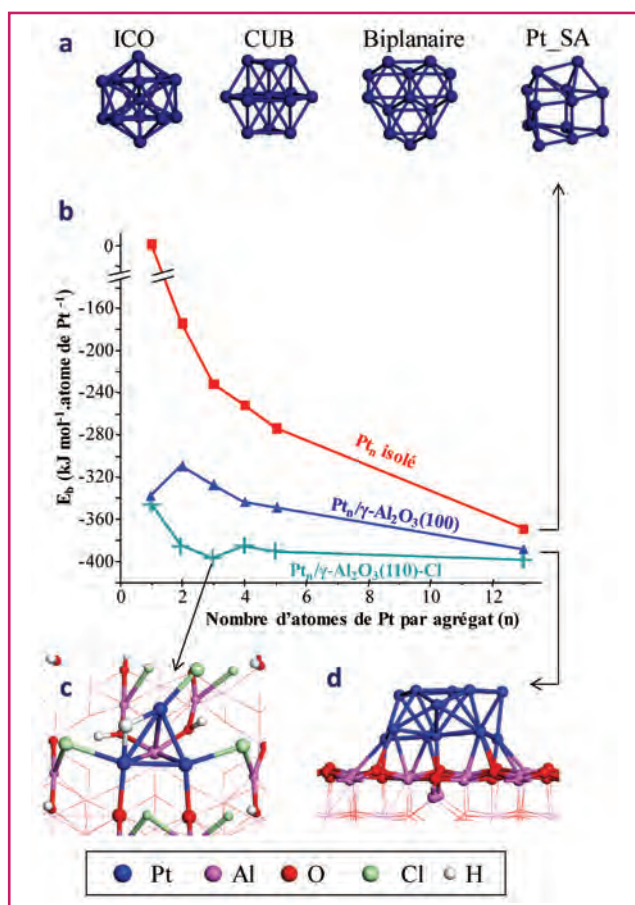


Figure 2 - (a) Agrégats comportant treize atomes de platine, de gauche à droite : icososaèdre (ICO), cuboctaèdre (CUB), agrégat biplanaire (BP) et structure obtenue par recuit simulé (Pt_SA). (b) Énergie de liaison calculée (en incluant la cohésion Pt-Pt et l'interaction métal/support) d'agrégats comportant n atomes de platine, isolés ou supportés sur γ -Al₂O₃. (c) Agrégat le plus stable sur alumine chlorée (Pt₃). (d) Agrégat Pt₁₃ le plus stable sur la surface (100) de l'alumine gamma, sans hydroxyle ni chlore. Adapté de [9, 14, 15, 22].

La surface d'alumine est composée de deux facettes principales : la facette (100), généralement dépourvue d'hydroxyles en conditions de reformage catalytique (typiquement, 800 K et une très faible pression de vapeur d'eau, de l'ordre de 10⁻² bar), et la facette (110), qui comporte des hydroxyles et des atomes de chlore en surface. Le rôle du chlore de surface sur l'acidité de Brønsted de l'alumine est généralement attribué à son électronégativité plus forte que celle de l'oxygène. Les calculs montrent qu'il induit un affaiblissement du réseau de liaisons hydrogène entre hydroxyles de surface, rendant les protons correspondants plus disponibles pour des transferts avec les molécules réactives [12].

La stabilité des agrégats supportés, selon la facette considérée et la présence d'hydroxyle et/ou de chlore, a été comparée à celle des agrégats isolés. La figure 2b présente ainsi une grandeur appelée énergie de liaison, E_b , qui quantifie le gain en énergie apporté par la formation d'un agrégat supporté, à partir d'une surface de support sans agrégat, et du même nombre d'atomes métalliques que dans l'agrégat mais isolés en phase gazeuse. Cette grandeur inclut donc à la fois des données sur la cohésion entre les atomes métalliques et l'interaction métal/support. Pour les agrégats isolés, on sait que les agrégats les plus stables sont les plus gros et qu'ils auraient tendance spontanément à coalescer et grossir

[4]. Ceci explique la nécessité de stabiliser les agrégats sur un support. En effet, sur le support alumine, les calculs DFT montrent que la migration d'espèces de surfaces (protons, hydroxyles, chlorures) peut induire une stabilisation particulière de petits agrégats, s'expliquant par l'ancrage des agrégats sur l'alumine grâce à des liaisons Pt-O et Pt-Al, dont l'existence a pu être démontrée électriquement. Ainsi, sur la surface (110) chlorée, Pt₃ (figure 2c) correspond à un minimum local d'énergie, à même d'expliquer la réduction du frittage (agrégation des particules subnanométriques) grâce à l'adjonction de chlore [16].

Agrégats multimétalliques subnanométriques

Des morphologies singulièrement différentes peuvent être obtenues dans le cas des phases métalliques à base de platine allié avec l'étain. Nous avons réalisé une étude de la structure et de la stabilité de tels agrégats bimétalliques, dans le cas d'un nombre d'atomes total (platine et étain) toujours égal à 13. La spectroscopie Mössbauer suggère expérimentalement la présence d'agrégats de stœchiométrie PtSn (1:1) [17]. La figure 3 représente ainsi des agrégats Pt₇Sn₆/γ-Al₂O₃(100) modélisés. Alors que la structure la plus stable pour les agrégats Pt₁₃ est de type biplanaire sur cette surface d'alumine (figure 2d), des structures moins compactes sont décrites dans le cas platine-étain. Les morphologies les plus stables trouvées tendent également à présenter un nombre minimal de connections Sn-Sn, en privilégiant l'intercalation de platine entre deux atomes d'étain. Ceci confirme à l'échelle atomique la formation possible d'un alliage sans ségrégation des deux éléments métalliques.

Les calculs montrent également que la présence de l'étain fait décroître considérablement l'interaction métal-support (- 36 kJ mol⁻¹ par agrégat Pt₇Sn₆) par rapport au platine seul (- 240 kJ mol⁻¹ par agrégat Pt₁₃). Cette différence peut toutefois être en partie comblée (- 102 kJ mol⁻¹ par agrégat Pt₇Sn₆) par l'introduction d'un promoteur tel que l'indium au nombre d'oxydation +III en surface du support aluminique, ce qui provoque la formation de liaisons Sn-In. Celles-ci ont été caractérisées par une analyse BOP (« bond overlap population »), plus fortes que les liaisons Sn-Al sur le support dépourvu d'indium [17]. Ces calculs permettent de comprendre pourquoi l'indium, notamment au nombre d'oxydation +III, lorsqu'il est incorporé dans le support du catalyseur, améliore le taux de réduction de l'étain au cours de sa synthèse (les précurseurs sont au nombre d'oxydation +IV, le produit final comporte du Sn⁰), en stabilisant les alliages réduits.

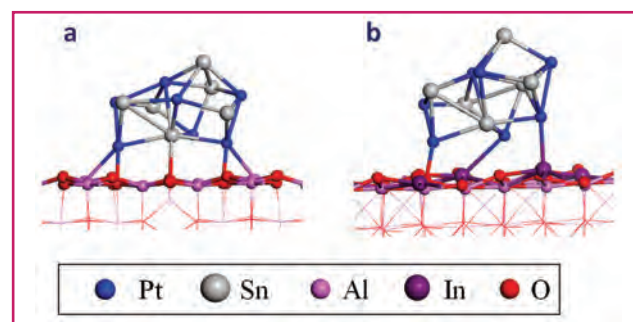


Figure 3 - Modèle de catalyseurs platine-étain supportés, avec des agrégats comportant six atomes d'étain et sept atomes de platine alliés, a) sans ou b) avec un promoteur indium introduit dans le support. Adapté de [17].

Ces résultats confirment la complexité structurale et électronique de ces systèmes, qui requièrent un échantillonnage configurationnel soigneux avant d'identifier des structures configurantes. La ductilité des agrégats métalliques dans cette gamme de taille, où la morphologie est très sensible aux effets de composition et de support, rend leur investigation particulièrement délicate. Une manifestation supplémentaire de cette ductilité apparaît lorsqu'on prend en compte des molécules réactives en surface de l'agrégat, comme le montrent les parties suivantes.

Effets du taux de couverture en hydrogène sur la structure des agrégats Pt₁₃/γ-Al₂O₃

Le premier réactif étudié est le dihydrogène, présent à hauteur de 3 à 20 bars dans le procédé de reformage catalytique [3]. Notons qu'il peut paraître surprenant de choisir de si fortes pressions de dihydrogène alors que les réactions de déshydrogénation en produisent. L'une des raisons de ce choix est d'éviter des réactions parasites de cokage, se produisant pour des pressions en dihydrogène plus faibles et conduisant à l'empoisonnement du catalyseur [3].

Sur la surface (100) de l'alumine et sous faible pression d'hydrogène (typiquement, pour P(H₂) < 1 bar à 650 K), les calculs montrent qu'un agrégat de treize atomes de platine est de morphologie biplanaire. Cette structure présente une très forte affinité pour le dihydrogène, qu'elle dissocie en deux atomes d'hydrogène adsorbés sur l'agrégat [18]. Cette forte affinité se manifeste par un nombre très élevé d'atomes d'hydrogène adsorbables en surface de chaque agrégat Pt₁₃ (figure 4), qui croît avec la pression d'hydrogène. Le diagramme de la figure 4 a été construit *ab initio* l'enthalpie libre d'adsorption du dihydrogène sur l'agrégat, pour une large gamme de températures et de pressions partielles en dihydrogène. De manière analogue à la construction de diagrammes d'Ellingham, la superposition de ces valeurs pour des quantités croissantes de dihydrogène adsorbé permet d'identifier la phase la plus stable pour chaque couple {pression, température}. Sa nature est reportée sur le diagramme de phase bidimensionnel.

Le calcul DFT montre de plus que sous forte pression d'hydrogène, la particule se reconstruit en cuboctaèdre, ce qui accroît l'interaction hydrogène-particule au détriment de l'interaction métal-support. Cette reconstruction permet à l'agrégat de stabiliser un nombre important d'atomes H par Pt₁₃, pouvant aller jusqu'à un ratio H/Pt proche de 3. Des analyses de charge démontrent que la structure cuboctaèdre correspond à un hydrure de surface, avec perte partielle du caractère métallique de la particule. Des résultats similaires en termes de reconstruction et d'évolution des propriétés électroniques ont également été obtenus pour les agrégats Pt₁₃ supportés sur la surface (110) hydroxylée de l'alumine [19].

Étude spectroscopique : apports combinés de la spectroscopie XANES à haute résolution et des calculs DFT

La spectroscopie XANES est une technique spectroscopique puissante pour étudier *in situ* la géométrie locale, l'état d'oxydation et la structure électronique des nano-agrégats [20]. Des électrons de cœur de l'élément étudié sont excités

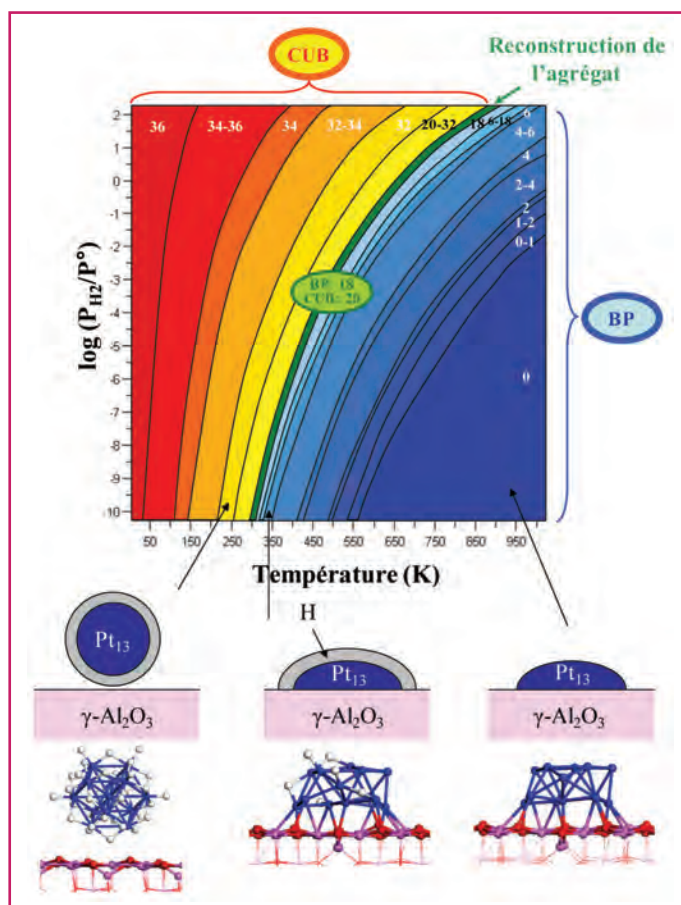


Figure 4 - Haut : diagramme de phase (CUB : cuboctaèdre ; BP : biplanaire) représentant le nombre d'atomes d'hydrogène stables sur un agrégat Pt₁₃ supporté sur γ-Al₂O₃(100), en fonction de la température et de la pression partielle en H₂. Les nombres indiquent le rapport H/Pt. Bas : schémas et structure des agrégats supportés selon le nombre d'atomes d'hydrogène adsorbés : aux faibles pressions de dihydrogène/températures élevées, l'agrégat est de morphologie biplanaire et se reconstruit en cuboctaèdre en présence de plus de dix-huit atomes d'hydrogène adsorbés. Adapté de [18].

par des photons X, générant des photoélectrons accédant à des énergies supérieures à celle de l'orbitale moléculaire non occupée de plus basse énergie du système. En reportant l'énergie absorbée en fonction de l'énergie des photons incidents, on observe alors un seuil d'absorption. La zone proche du seuil d'absorption constitue la région XANES. Toutefois, le nombre de paramètres impliqués et le manque de composés de référence pour des systèmes catalytiques aussi complexes que les catalyseurs industriels de reformage catalytique, rendent ardue l'attribution des différentes composantes du signal. Simuler des spectres à l'aide de structures proposées par le calcul DFT est requis pour attribuer ces spectres, ce qui permet également de connaître le niveau de validité des modèles proposés. Des expériences XANES, en détection de fluorescence à haute résolution (HERFD) ont été réalisées au synchrotron ESRF (ligne de lumière FAME) sur des échantillons de catalyseurs Pt/γ-Al₂O₃ ultra-dispersés sur un support aluminique non chloré, *in situ*, à différentes températures et pressions en dihydrogène (figure 5) [19]. Ces deux paramètres ont un rôle direct sur le taux de recouvrement des particules en hydrogène, ce qui affecte la forme du signal. Les spectres XANES théoriques ont été calculés à l'aide du code FDMNES développé à l'Institut Néel par Yves Joly, pour l'ensemble des modèles

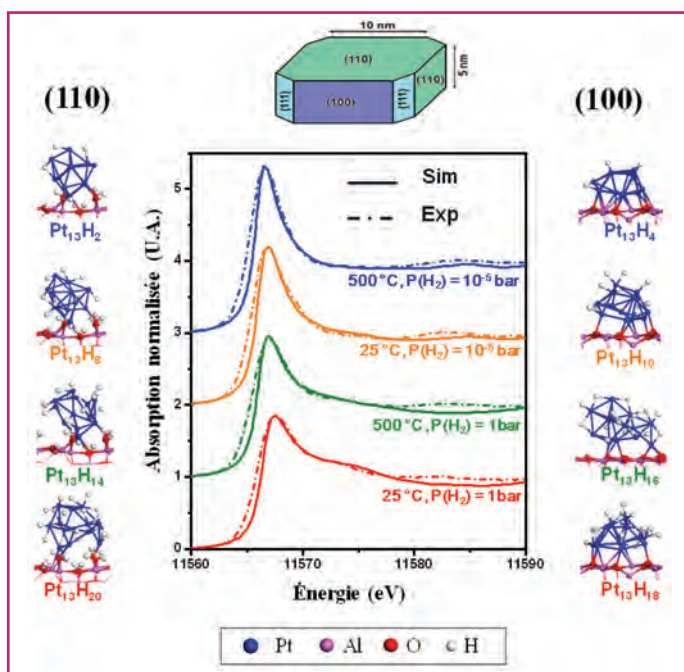


Figure 5 - Spectres XANES expérimentaux (tirets) au seuil L_3 du platine d'un catalyseur Pt/Al_2O_3 , enregistrés pour les différentes conditions opératoires (T , $P(H_2)$) indiquées sous chaque spectre, et spectres XANES simulés (lignes continues) présentant le meilleur accord avec les spectres expérimentaux. Les spectres simulés ont été obtenus en combinant des modèles d'agrégats Pt_{13} hydrogénés sur les surfaces (110) (à gauche) et (100) (à droite) du support d'alumine. Une plaquette d'alumine typique est représentée en haut de la figure. Adapté de [19].

présentés dans la section précédente. Les meilleurs accords obtenus, montrés sur la *figure 5*, combinent des contributions d'agrégats Pt_{13} supportés sur la surface (100) de l'alumine gamma, et d'autres supportés sur la surface (110), à des taux de recouvrement en hydrogène pouvant être différents. L'accord expérience-théorie s'avère à cet égard très satisfaisant, même si, dans les conditions opératoires décrites, nous n'avons pas pu directement visualiser la reconstruction en cuboctaédres.

Effets du taux de couverture en hydrogène sur la stabilité d'intermédiaires réactionnels

Après avoir validé ainsi les modèles, nous avons abordé la modélisation des réactions clés du reformage catalytique qui passe essentiellement par une déshydrogénation des alcanes. Ces réactions se produisent sur la fonction métallique du catalyseur, et à ce stade, nous avons négligé l'effet de la fonction acide sur la stabilité des intermédiaires de déshydrogénation, en employant le modèle $Pt_{13}/\gamma-Al_2O_3(100)$, sur une surface d'alumine dépourvue d'hydroxyles et de chlore. Afin de représenter simplement les réactions subies par des alcanes, nous avons étudié la stabilité de petites espèces hydrocarbonées de formule C_xH_y ($x = 1$ ou 2 et $0 \leq y \leq 5$), issues de l'activation de l'éthane, qui est considéré ici comme une molécule modèle pour l'étude des ruptures de liaisons C-H et C-C [21]. En ce qui concerne la déshydrogénation de la molécule, nous avons considéré des étapes élémentaires s'enchaînant de manière symétrique (abstraction d'atomes d'hydrogène de manière alternative sur chacun des atomes de carbone de la molécule d'éthane, avec des intermédiaires tels que l'éthylène ou l'acétylène adsorbés, produits potentiellement intéressants) ou dissymétrique (abstraction des trois atomes d'hydrogène sur le premier carbone, puis sur le second, avec pour intermédiaire clé l'éthylidyne $CH_3-C\equiv$ adsorbé sur trois atomes de métal, composé considéré comme une voie sans issue immobilisant des sites actifs du catalyseur). Des étapes de rupture C-C avec formation de méthane ont été également considérées, et leur enthalpie libre de réaction à 800 K (proche des conditions de reformage) a été quantifiée, en prenant explicitement en compte l'effet du taux de recouvrement en hydrogène sur les agrégats. La *figure 6* présente l'effet du ratio $J = P(H_2)/P(\text{éthane})$ sur la stabilité des intermédiaires clés de la réaction (éthylène, éthylidyne, acétylène). Selon le calcul DFT et le calcul thermodynamique consécutif, des valeurs de J intermédiaires entre 1 et 10 correspondent aux conditions optimales pour privilégier le chemin de déshydrogénation symétrique devant le chemin dissymétrique et la formation de CH_4 . On note également un changement de morphologie prédit par le calcul,

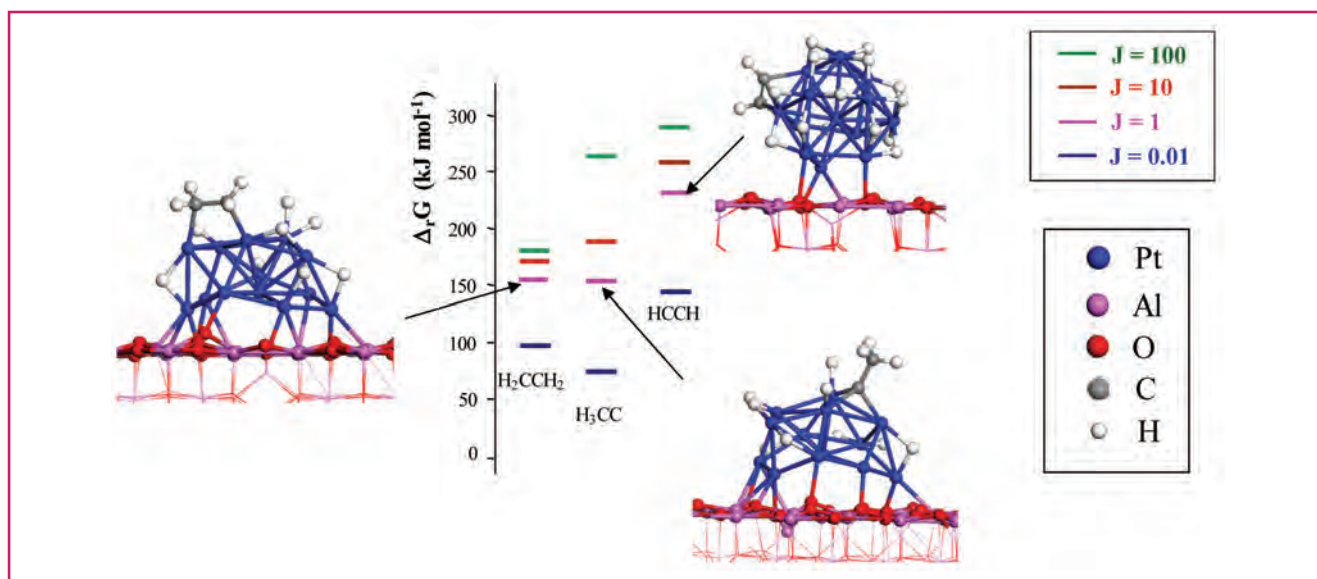


Figure 6 - Stabilité relative (calculée par l'enthalpie libre de réaction de l'éthane sur l'agrégat à 800 K) de l'éthylène adsorbé (H_2CCH_2), de l'espèce éthylidyne (CCH_3) et de l'acétylène ($HCCH$) sur des agrégats $Pt_{13}/\gamma-Al_2O_3(100)$, pour différents rapports $J = P(H_2)/P(C_2H_6)$. Les structures présentées correspondent à $J = 1$. Adapté de [21].

en cours de déshydrogénation, l'acétylène promouvant la reconstruction en cuboctaèdre. Ce type d'approche est en cours de transposition à des molécules plus grandes, plus représentatives des réactifs rencontrés dans le procédé réel.

Notre objectif actuel est également d'accéder à une prédiction des propriétés catalytiques par l'établissement d'un modèle cinétique *ab initio*, selon une démarche similaire à l'étude reportée dans la référence [2]. Pour cela, nous mettons actuellement en œuvre des calculs de constantes de vitesse, sur les bases de la théorie de l'état de transition, en estimant les degrés de liberté (vibrationnels, rotationnels, translationnels) de chaque espèce (réactifs, états de transition, produits), ce qui permet le calcul de leur enthalpie et leur entropie. Les valeurs des constantes de vitesse permettent ensuite d'intégrer les équations régissant les vitesses de réaction sur la base des étapes élémentaires constituant le mécanisme réactionnel : il s'agit d'une démarche de modélisation micro-cinétique. Notons qu'à cet égard, la stabilité (enthalpie libre de formation minimale) des intermédiaires ne garantit pas une vitesse de réaction plus élevée, un intermédiaire trop stable pouvant ralentir les réactions consécutives et, en s'accumulant en surface, jouer le rôle de poison du catalyseur. Le catalyseur optimal sera donc celui qui est le siège d'étapes élémentaires de constantes de vitesse proches et les plus élevées possibles.

Conclusions et perspectives

Cette étude résulte de nombreuses collaborations avec des collègues d'IFPEN, de l'ENS Lyon et d'UCLA (États-Unis), de l'Institut Néel et de l'OSUG de Grenoble, qui sont co-auteurs des références citées [1-2, 6, 9-12, 14-15, 17-19, 21-22]. Elle démontre l'apport du calcul *ab initio* dans la définition à l'échelle atomique des sites actifs d'un catalyseur complexe et de leur comportement catalytique. L'exemple traité à l'occasion de cet article révèle la complexité parfois sous-estimée que peut présenter un système composé de particules subnanométriques supportées, dans un régime de taille où l'aptitude des particules à la déformation est telle que chaque modulation d'environnement (arrangement atomique des atomes du support, hydroxylation, chloration, adsorption de réactifs tels que l'hydrogène ou des hydrocarbures, etc.) donne accès à des morphologies et donc des propriétés électroniques originales.

Les perspectives à ce travail se situent sur plusieurs plans :

- L'amélioration continue de la pertinence des modèles par inclusion progressive d'un nombre croissant de facteurs de complexité. Nous nous orientons à cet égard vers la modélisation des arêtes et des coins des particules d'alumine, pouvant être aussi des sites de nucléation des particules de platine. Également, l'effet du chlore sur l'affinité des particules de platine pour le dihydrogène doit être pris en compte.
- La quantification de cinétiques réactionnelles de manière la plus précise possible sur des molécules de tailles plus proches de celles mises en œuvre dans le procédé.
- L'intégration des données cinétiques *ab initio* dans des modèles d'échelles supérieures. Nous abordons actuellement ce volet par la construction de modèles cinétiques en champ moyen.

Même si le procédé de reformage catalytique est relativement ancien avec des catalyseurs à base de platine employés dans ce cadre depuis des décennies, de nombreux aspects de la chimie qui le gouverne nécessitent d'être élucidés afin de mieux l'optimiser. Le calcul *ab initio* pourra

jouer un rôle déterminant dans la découverte de catalyseurs encore plus avancés.

Références

- [1] Chizallet C., Larmier K., Leydier F., Costa D., Raybaud P., Modélisation par théorie de la fonctionnelle de la densité de catalyseurs hétérogènes à base de silice-alumines amorphes, *L'Act. Chim.*, **2016**, *403*, p. 30.
- [2] Larmier K., Chizallet C., Marceau E., Lauron-Pernot H., Couplage expérimentation/modélisation multi-échelle pour la détermination des mécanismes réactionnels. Cas de la transformation de l'isopropanol sur alumine, *L'Act. Chim.*, **2016**, *408-409*, p. 130.
- [3] Travers C., Clause O., Le raffinage du pétrole brut : produire de l'essence grâce au reformage catalytique, *L'Act. Chim.*, **2002**, *253-254*, p. 16.
- [4] Belloni J., Mostafavi M., Les agrégats, précurseurs des nanoparticules, *L'Act. Chim.*, **2011**, *348-349*, p. 13.
- [5] Digne M., Raybaud P., Sautet P., Toulhoat H., Étude théorique *ab initio* des surfaces d'oxydes, *L'Act. Chim.*, **2006**, *298*, p. 23.
- [6] Biscay F., Chizallet C., Creton B., Fécant A., Ferrando N., Malfreyt P., Nieto-Draghi C., Raybaud P., Rousseau C., Ungerer P., La modélisation moléculaire s'invite dans l'industrie : exemples de recherches pour le développement de matériaux, procédés et produits chimiques dans le domaine de l'énergie et de l'environnement, *L'Act. Chim.*, **2011**, *353-354*, p. 66.
- [7] Markovits A., Lepetit M.B., Approches pour le traitement des solides et des surfaces, *L'Act. Chim.*, **2014**, *382-383*, p. 29.
- [8] Sautet P., La chimie théorique : une méthode clé pour une chimie durable, *L'Act. Chim.*, **2014**, *382-383*, p. 78.
- [9] Hu C.H., Chizallet C., Toulhoat H., Raybaud P., Structural, energetic, and electronic trends in low-dimensional late-transition-metal systems, *Phys. Rev. B*, **2009**, *79*, p. 195416.
- [10] Digne M., Sautet P., Raybaud P., Euzen P., Toulhoat H., Hydroxyl groups on gamma-alumina surfaces: a DFT study, *J. Catal.*, **2002**, *211*, p. 1.
- [11] Digne M., Sautet P., Raybaud P., Euzen P., Toulhoat H., Use of DFT to achieve a rational understanding of acid-basic properties of gamma-alumina surfaces, *J. Catal.*, **2004**, *226*, p. 54.
- [12] Digne M., Raybaud P., Sautet P., Guillaume D., Toulhoat H., Atomic scale insights on chlorinated-alumina surfaces, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 11030.
- [13] Nellist P.D., Pennycook S.J., Direct imaging of the atomic configuration of ultradispersed catalyst, *Science*, **1996**, *274*, p. 413.
- [14] Hu C.H., Chizallet C., Mager-Maury C., Corral Valero M., Sautet P., Toulhoat H., Raybaud P., Modulation of catalyst particle structure upon support hydroxylation: *ab initio* insights for Pd₁₃ and Pt₁₃/gamma-Al₂O₃, *J. Catal.*, **2010**, *274*, p. 99.
- [15] Mager-Maury C., Chizallet C., Sautet P., Raybaud P., Platinum nano-clusters stabilized on gamma-alumina by chlorine used as a capping surface ligand: a DFT study, *ACS Catalysis*, **2012**, *2*, p. 1346.
- [16] Berdala J., Freund E., Lynch J., Environment of platinum atoms in a H₂PtCl₆/Al₂O₃ catalyst: influence of metal loading and chlorine content, *J. Phys.*, **1986**, *47*, p. 269.
- [17] Jahel A., Moizan-Baslé V., Chizallet C., Raybaud P., Olivier-Fourcade J., Jumas J.C., Avenir P., Lacombe S., Effect of indium-doping of gamma-alumina on the stabilization of PtSn alloy clusters prepared by surface organostannic chemistry, *J. Phys. Chem. C*, **2012**, *116*, p. 10073.
- [18] Mager-Maury C., Bonnard G., Chizallet C., Sautet P., Raybaud P., H₂-induced reconstruction of supported Pt clusters: metal-support interaction versus surface hydride, *ChemCatChem*, **2011**, *3*, p. 200.
- [19] Gorczyca A., Moizan V., Chizallet C., Proux O., Del Net W., Lahera E., Hazemann J.L., Raybaud P., Joly Y., Monitoring morphology and hydrogen coverage of nanometric Pt/gamma-Al₂O₃ particles by *in situ* HERFD-XANES and quantum simulations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 12426.
- [20] Payen E., Barthe L., Berrier E., Blanchard J., Briois V., Carrier X., Che M., Cristol S., Griboval-Constant A., Hong J., Joly Y., Khodakov A., La Fontaine C., Marceau E., Massiani P., Tougeri A., Spectroscopie d'absorption de rayons X et catalyse hétérogène, *L'Act. Chim.*, **2011**, *356-357*, p. 20.
- [21] Raybaud P., Chizallet C., Mager-Maury C., Digne M., Toulhoat H., Sautet P., From gamma-alumina to supported platinum nanoclusters in reforming conditions: 10 years of DFT modeling and beyond, *J. Catal.*, **2013**, *308*, p. 328.
- [22] Chizallet C., Raybaud P., Density functional theory simulations of complex catalytic materials in reactive environments: beyond the ideal surface at low coverage, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, *4*, p. 2797.



Céline Chizallet

est ingénieure-chercheuse et chef de projet à IFP Energies nouvelles*.

Elle est lauréate du prix Jeune chercheur 2016 de la division Chimie physique de la SCF.

* IFPEN, Direction Catalyse et Séparation, Rond-point de l'Échangeur de Solaize, BP 3, F-69360 Solaize.
Courriel : celine.chizallet@ifpen.fr

Auto-assemblage dynamique de clusters cationiques pour la complexation et la vectorisation d'acides nucléiques

Eline Bartolami, Sébastien Ulrich et Pascal Dumy

- Résumé** La reconnaissance non covalente de biomolécules s'opère souvent par une combinaison d'interactions qui permet de compenser la faiblesse de chacune des interactions prises individuellement. Ce phénomène de multivalence est aujourd'hui très exploité pour concevoir des systèmes artificiels de reconnaissance de biomolécules, en particulier des clusters cationiques pour la complexation et la vectorisation d'acides nucléiques. Dans les travaux réalisés au cours de cette thèse, a été exploitée une approche basée sur l'auto-assemblage par chimie covalente dynamique pour générer des systèmes cationiques multivalents reconnaissant efficacement des oligonucléotides. Cette méthodologie originale permet de conférer des caractéristiques intéressantes d'adaptation du système à la cible biologique ainsi qu'à des stimuli chimiques, et a permis d'identifier un cluster actif pour la vectorisation d'acides nucléiques au sein de cellules vivantes.
- Mots-clés** **Multivalence, cluster cationique, auto-assemblage, chimie covalente dynamique, complexation d'acide nucléique.**
- Abstract** **Dynamic self-assembly of cationic clusters for nucleic acids complexation and vectorization**
The non-covalent recognition of biomolecules often takes place through a combination of interactions that compensate the weakness of these interactions when taken individually. This phenomenon of multivalency is nowadays commonly used to design artificial systems for the recognition of biomolecules, for instance cationic clusters for the complexation and transport of nucleic acids. In this PhD thesis work, an approach has been exploited based on self-assembly using dynamic covalent chemistry for generating multivalent cationic clusters that effectively recognize oligonucleotides. This novel method endows the system with interesting features such as its adaption to the biological target and its responsiveness to chemical stimuli. Moreover, a bioactive cluster capable of transfecting nucleic acid in living cells has been successfully identified.
- Keywords** **Multivalency, cationic cluster, self-assembly, dynamic covalent chemistry, nucleic acid complexation.**

Introduction

La multivalence et son rôle dans la reconnaissance des biomolécules

Les interactions non covalentes multiples, dénommées multivalence [1], sont très communément employées dans les mécanismes biologiques de reconnaissance en milieu aqueux. Par exemple, les infections virales ou encore l'adhésion sur une surface cellulaire sont l'œuvre d'une combinaison d'interactions non covalentes mettant en jeu de multiples sites de reconnaissance. Ce nombre important de contacts entre deux systèmes donnés permet de compenser la faible force de chaque interaction non covalente prise indépendamment. Ainsi, la multivalence joue un rôle clé dans l'affinité et la sélectivité d'une biomolécule pour sa cible.

Ces dernières années, divers systèmes multivalents synthétiques – appelés « clusters » – ont été conçus comme mimes de systèmes naturels pouvant interagir efficacement avec la biomolécule cible en milieu aqueux. Des clusters fonctionnalisés avec des ligands glycosidiques (glyco-clusters) ont, par exemple, été étudiés pour leur rôle dans la reconnaissance des protéines de type lectines [2] qui

peuvent être impliquées dans les réponses immunitaires et infectieuses (figure 1).

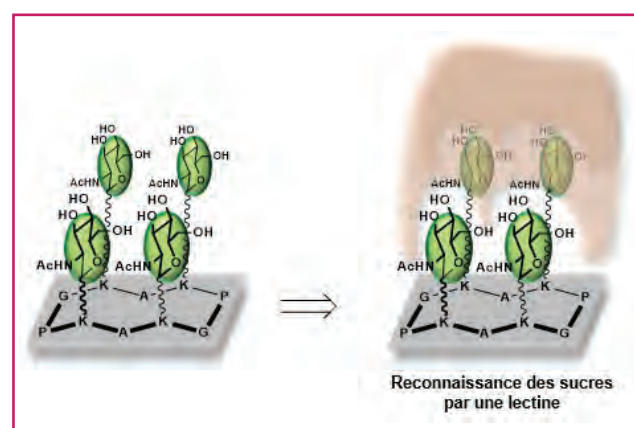


Figure 1 - Glycocluster impliqué dans la reconnaissance des lectines par le biais d'interactions multivalentes non covalentes entre les unités glycosidiques du cluster et les sites de reconnaissance d'une lectine tétramérique. Avec A : L-alanine ; K : L-lysine ; P : L-proline ; G : glycine.

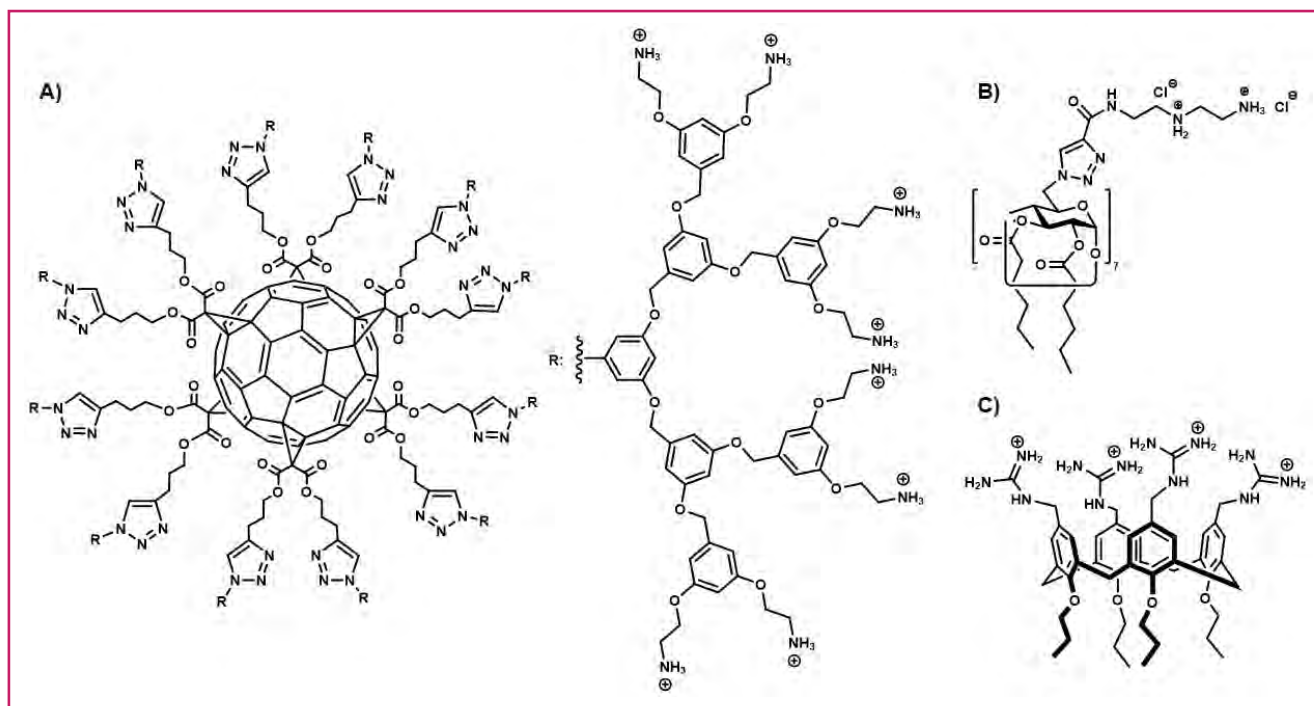


Figure 2 - Clusters cationiques conçus à partir de plateformes A) fullerène, B) cyclodextrine et C) calixarène.

Clusters cationiques pour la complexation et la vectorisation d'acides nucléiques

Les clusters cationiques sont quant à eux très utilisés pour la reconnaissance de biomolécules chargées négativement, comme par exemple les acides nucléiques. Les nucléosomes [3], par exemple, sont des clusters cationiques de protéines qui sont impliqués dans la compaction de notre génome. Les clusters cationiques de synthèse peuvent également trouver des applications pour la vectorisation d'acides nucléiques thérapeutiques. Ainsi, différents clusters cationiques ont été récemment préparés par chimie de liaison click [4]. Différents types de plateformes de faibles poids moléculaires ont été fonctionnalisées – fullerènes [5], cyclodextrines [6], calixarènes [7] (figure 2) – et ont permis d'accéder à différentes valences. Il a été montré que ces clusters sont capables de complexer efficacement et de transporter des oligonucléotides au sein de cellules.

Objectif : génération de clusters cationiques par auto-assemblage

Intérêt et motivations : quels seraient les avantages d'une approche par auto-assemblage ?

Bien que les systèmes décrits ci-dessus soient très intéressants, leur préparation et leur isolation peuvent être fastidieuses. De plus, la structure impactant grandement l'efficacité de reconnaissance des acides nucléiques, il est souvent nécessaire de préparer un grand nombre de composés pour en identifier un qui soit actif. Ainsi, il peut être très intéressant d'appliquer une approche d'auto-assemblage qui permette au système de s'organiser spontanément et peut-être d'adopter une structure qui soit la mieux adaptée à l'interaction avec la cible biologique.

État de l'art : systèmes auto-assemblés par interactions supramoléculaires

La multivalence supramoléculaire peut être obtenue à partir d'interactions hydrophobes entraînant la formation d'agrégats. Ainsi, certains systèmes amphiphiles, composés d'une partie hydrophile et d'une autre hydrophobe, se sont avérés être de meilleurs agents de vectorisation (figure 3). En effet, alors que les chaînes cationiques hydrophiles sont essentielles à la solubilité en milieu aqueux ainsi qu'à la complexation avec les oligonucléotides, la tête hydrophobe permet de favoriser la traversée de la membrane cellulaire et surtout d'organiser ces petites molécules en agrégats multivalents [8].

Clusters cationiques générés par chimie covalente dynamique

La chimie covalente dynamique consiste en l'utilisation de réactions réversibles pour générer des systèmes sous contrôle thermodynamique [9]. Cette approche a été récemment exploitée pour générer divers types de polymères

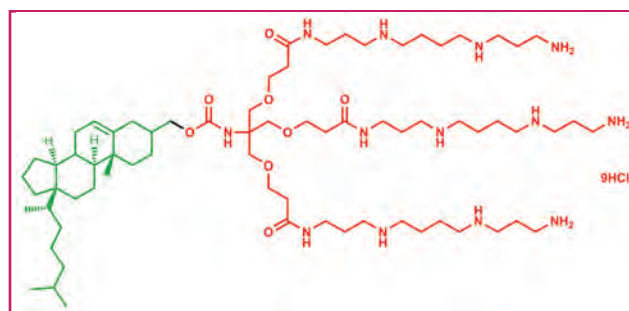


Figure 3 - Dendrimère amphiphile stabilisé par auto-assemblage via des interactions hydrophobes avec une tête hydrophobe (vert) et des chaînes hydrophiles (rouge).

dynamiques covalents pour des applications biologiques [10-12]. Dans ce projet, nous avons utilisé cette stratégie d'auto-assemblage covalent et l'avons appliqué à la génération de clusters cationiques pour la complexation et la vectorisation d'acides nucléiques. Nous avons ainsi sélectionné une plateforme peptidique – déjà largement exploitée du fait de sa haute pré-organisation pour la conception de systèmes multivalents de reconnaissance de biomolécules – et des ligands dérivés d'acides aminés et/ou de peptides fonctionnalisés. La méthodologie d'auto-assemblage covalent repose sur la formation de liaisons acylhydrazone. Cette réaction présente certains avantages clés pour ce projet : 1) elle se produit en milieu aqueux ; 2) elle est chimiosélective, ce qui permet de l'utiliser en présence de biomolécules ; 3) elle est réversible dans des conditions douces. Ainsi nous avons montré qu'il est en effet possible de générer des clusters (tétravalents en l'occurrence), en milieu aqueux, par simple mélange d'une plateforme portant des groupes aldéhyde et de ligands portant des fonctions hydrazide. Nous avons ensuite eu le plaisir d'observer que lorsque le ligand est un dérivé d'arginine – portant ainsi un groupe cationique guanidinium –, le cluster correspondant complexe efficacement un ADN double brin (tests par déplacement du bromure d'éthidium, électrophorèse sur gel, titration calorimétrique isotherme). L'originalité de notre approche réside dans la possibilité de réaliser cette opération d'auto-assemblage en « one pot » en présence de la cible. Les différents constituants ont successivement été additionnés dans le réacteur en milieu tamponné aqueux à pH 5,0. Lors de la réalisation de cette expérience, nous avons observé la complexation en temps réel de l'oligonucléotide cible, qui est donc le résultat de l'auto-assemblage programmé du ligand monovalent sur la plateforme peptidique. Ainsi, à partir d'un mélange de fragments inactifs (plateformes neutres, ligands monovalents), le système exprime spontanément un cluster multivalent qui est lui actif vis-à-vis de la complexation d'ADN (figure 4) [13].

Les propriétés réversibles des liaisons mises en jeu dans la formation de ces clusters leur confèrent un caractère dynamique. Souhaitant étudier cet aspect, nous avons ainsi conçu une bibliothèque combinatoire dynamique minimaliste constituée de deux ligands différents – un neutre et un cationique – en compétition pour la même plateforme. En

l'absence d'ADN, nous avons montré que cette bibliothèque est biaisée vers la formation de clusters neutres qui sont inactifs pour la complexation d'ADN. En présence d'ADN, la bibliothèque révèle une faible capacité à complexer l'ADN, ce qui paraît évident étant donné qu'elle est principalement composée de constituants inactifs. Par contre, nous avons eu l'heureuse surprise d'observer que l'activité de cette bibliothèque augmentait avec le temps. La conclusion de nombreuses expériences nous permet d'affirmer que ceci est dû à l'adaptation de la bibliothèque à la présence d'ADN. Ce phénomène se traduit par une sélection des ligands cationiques, induit par la présence de l'ADN, pour ainsi générer les clusters les plus aptes à interagir avec cette cible. Ainsi, en présence de la biomolécule cible, la formation du cluster cationique est favorisée au dépend de celle du système neutre. Cette propriété pourrait être mise à profit pour identifier des agents de complexation d'ADN taillés sur mesure par la cible elle-même (figure 5).

Outre cette possibilité que la cible guide la formation du cluster le plus actif, nous nous sommes intéressés à la possibilité d'imposer un changement constitutionnel au sein de la bibliothèque. Ainsi, nous avons démontré que l'ajout de méthoxyamine permet, à pH 5,0 sur une durée de 24 h, de convertir quantitativement tous les clusters acylhydrazone en clusters oxime, ces derniers étant thermodynamiquement plus stables. Lorsque cette opération est réalisée sur le complexe cluster-ADN, l'expérience montre que ceci déclenche la décompaction et le relargage de l'ADN double brin (figure 6). L'échange dirigé de ligand par chimie covalente dynamique permet donc le contrôle de la décomplexation de l'oligonucléotide par un effecteur chimique aussi simple que la méthoxyamine.

Application et identification de vecteurs d'acides nucléiques

Enfin, nous avons mis à profit la méthodologie d'auto-assemblage *in situ* pour réaliser un criblage de fragments (différents plateformes, différents ligands) dans un format de plaque 96 puits avec détection par fluorescence. Ceci a permis de rapidement cribler différentes modifications structurales (valence, nature et chiralité des ligands, pré-organisation de la plateforme) sur la complexation d'oligonucléotides [14].

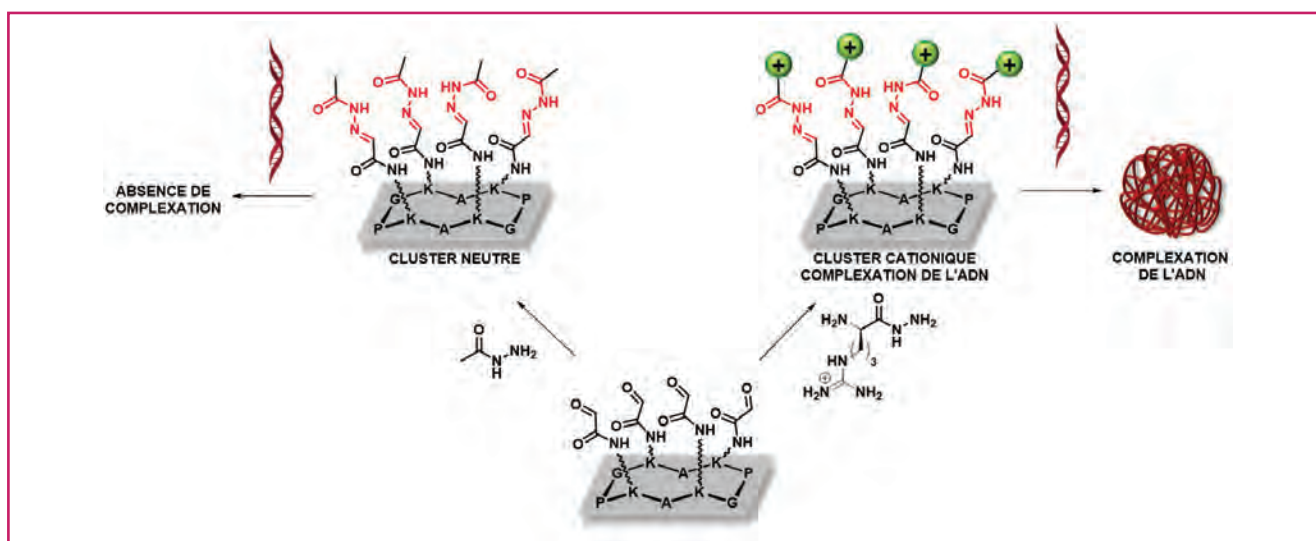


Figure 4 - Multimérisation programmée d'acides aminés modifiés *via* la formation de liaisons acylhydrazone en milieu aqueux et complexation *in situ* d'ADN induite par l'expression d'un cluster cationique.

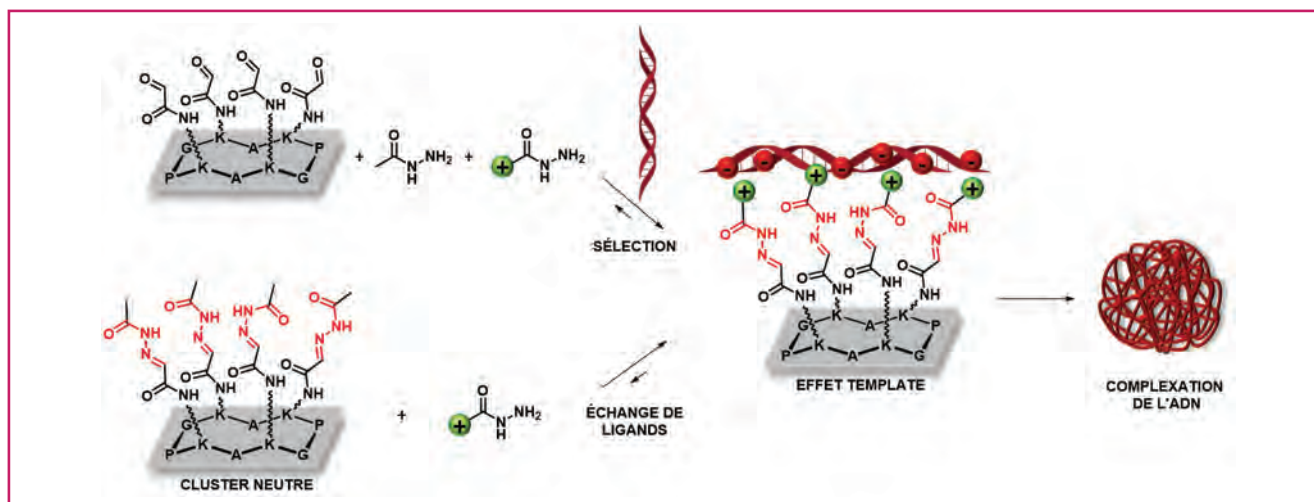


Figure 5 - Formation d'un complexe d'ADN par sélection (haut) ou échange de ligands (bas) entre l'hydrazide neutre et l'hydrazide cationique, pour générer des clusters cationiques avec la plateforme par effet template de l'ADN.

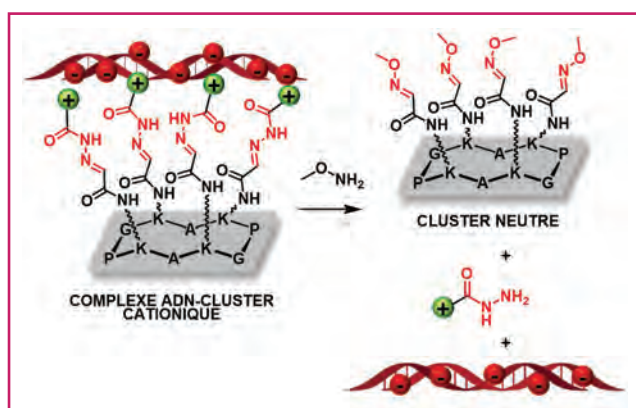


Figure 6 - Contrôle de la décomplexation de l'oligonucléotide par ajout de méthoxyamine.

Les résultats de complexation d'ADN ont par exemple montré la supériorité des clusters à plateforme cyclique par rapport à ceux à plateforme linéaire. Une différence significative a également été observée en fonction de la chiralité des acides aminés, les clusters présentant la *L*-arginine étant plus efficaces que ceux présentant la *D*-arginine.

Finalement, nous avons testé les clusters les plus efficaces pour leur capacité à complexer et à transfecter des siARN au sein de cellules vivantes. Les tests de transfection ont démontré le rôle majeur de la multivalence des ligands cationiques pour permettre la vectorisation de siARN. Alors qu'un cluster fonctionnalisé avec quatre arginines ne permet pas la pénétration cellulaire de l'oligonucléotide, un système portant douze résidus de ce même acide aminé délivre avec succès le siARN qui retient son activité biologique de silencage du gène de la luciférase.

Conclusion

L'utilisation de la chimie covalente dynamique permet de préparer, de manière rapide et efficace, des clusters biomoléculaires par auto-assemblage de fragments en milieu aqueux. Les clusters cationiques multivalents complexent efficacement divers types d'acides nucléiques (ADN, siARN). De plus, ces auto-assemblages étant dynamiques car formés de liaisons acylhydrazone réversibles, nous avons pu

démontrer leur constitution par la sélection des ligands cationiques qui permettent d'exprimer le meilleur système de reconnaissance. Cette stratégie d'auto-assemblage offre la possibilité de générer *in situ* des clusters dynamiques qui peuvent s'adapter à la cible biologique. D'un autre côté, nous avons montré qu'un échange forcé de ligands permet de déclencher la décomplexation de l'oligonucléotide. Il est ainsi possible de contrôler l'activité du système par un simple effecteur chimique. Finalement, nous avons exploité cette méthodologie d'auto-assemblage pour identifier, à partir d'un criblage de fragments, une première génération de systèmes permettant de vectoriser des siARN fonctionnels au sein de cellules vivantes. Ces vecteurs artificiels auto-assemblés ouvrent de nouvelles opportunités pour la complexation et la vectorisation d'acides nucléiques à des fins de thérapie génique ou encore de transport de molécules d'intérêt [15].

Les auteurs remercient la section Languedoc-Roussillon de la Société Chimique de France pour l'attribution du Prix de thèse 2016 ainsi que le LabEx CheMISyst (ANR-10-LABX-05-01) pour le financement de ce projet.

Références

- [1] Mammen M., Choi S.K., Whitesides G.M., Polyvalent interactions in biological systems: implications for design and use of multivalent ligands and inhibitors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 2755.
- [2] Fiore M., Berthet N., Marra A., Gillon E., Dumy P., Dondoni A., Imberty A., Renaudet O., Tetravalent glycocyclopeptide with nanomolar affinity to wheat germ agglutinin, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, p. 7113.
- [3] McGinty R.K., Tan S., Nucleosome structure and function, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, p. 2255.
- [4] Clerc F., Commerçon A., Vauzeilles B., Couplage chimique de biomolécules *in cellulo* et *in vivo*, *L'Act. Chim.*, **2015**, 393-394, p. 24.
- [5] Sigwald D., Holler M., Iehl J., Nierengarten J.F., Nothisen M., Morin E., Remy J.S., Gene delivery with polycationic fullerene hexakis-adducts, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, p. 4640.
- [6] Martinez A., Bienvenu C., Blanco J.L.J., Vierling P., Mellet C.O., Fernandez J.M.G., Di Giorgio C., Amphiphilic oligoethyleneimine- β -cyclodextrin "click" clusters for enhanced DNA delivery, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, p. 8143.
- [7] Bagnacani V., Franceschi V., Bassi M., Lomazzi M., Donofrio G., Sansone F., Casnati A., Ungaro R., Arginine clustering on calix[4]arene macrocycles for improved cell penetration and DNA delivery, *Nat. Commun.*, **2013**, 4, p. 1721.
- [8] Posocco P., Prici S., Jones S., Barnard A., Smith D.K., Less is more - multiscale modelling of self-assembling multivalency and its impact on DNA binding and gene delivery, *Chem. Sci.*, **2010**, 1, p. 393.
- [9] Ulrich S., Dumy P., Probing secondary interactions in biomolecular recognition by dynamic combinatorial chemistry, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, p. 5810.

- [10] Gasparini G., Bang E.-K., Montenegro J., Matile S., Cellular uptake: lessons from supramolecular organic chemistry, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, p. 10389.
- [11] Catana R., Barboiu M., Moleavin I., Ciima L., Rotaru A., Ursu E.-L., Pinteala M., Dynamic constitutional frameworks for DNA biomimetic recognition, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, p. 2021.
- [12] Bouillon C., Paolantoni D., Rote J.C., Bessin Y., Peterson L.W., Dumy P., Ulrich S., Degradable hybrid materials based on cationic acylhydrazone dynamic covalent polymers promote DNA complexation through multivalent interactions, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, p. 14705.
- [13] Bartolami E., Bessin Y., Gervais V., Dumy P., Ulrich S., Dynamic expression of DNA complexation with self-assembled biomolecular clusters, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, p. 10183.
- [14] Bartolami E., Bessin Y., Bettache N., Gary-Bobo M., Garcia M., Dumy P., Ulrich S., Multivalent DNA recognition by self-assembled clusters: deciphering structural effects by fragments screening and evaluation as siRNA vectors, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, p. 9427.
- [15] Bartolami E., Bouillon C., Dumy P., Ulrich S., Bioactive clusters promoting cell penetration and nucleic acid complexation for drug and gene delivery applications: from designed to self-assembled and responsive systems, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, p. 4257.



E. Bartolami



S. Ulrich



P. Dumy

Après sa thèse traitant de l'ingénierie et de l'auto-assemblage de systèmes biomoléculaires multivalents, soutenue en 2015 à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM)*, **Eline Bartolami** (*auteur correspondant*) est actuellement postdoctorante dans le laboratoire du Prof. Stefan Matile à l'Université de Genève**. Elle travaille sur l'étude de la pénétration cellulaire assistée par des poly(disulfure)s. **Elle a obtenu en 2016 le Prix de thèse de la section Languedoc-Roussillon de la Société Chimique de France.**

Sébastien Ulrich (*auteur correspondant*)

est chargé de recherche à l'IBMM où il poursuit ses activités de recherche dans le domaine de la chimie bioorganique supramoléculaire, et en particulier sur le développement d'auto-assemblages dynamiques bioactifs*. Il a été nommé en 2014 Membre distingué Junior par la Société Chimique de France.

Pascal Dumy

est directeur de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM). Ses activités de recherche à l'IBMM* sont centrées sur l'ingénierie, la synthèse et la validation de systèmes fonctionnels et d'interfaces dotées de propriétés, construites sur mesures, pour des applications thérapeutiques et/ou de diagnostics.

* Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR 5247 CNRS/Université de Montpellier/ENSCM, École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8 rue de l'École Normale, F-34296 Montpellier Cedex 5.

Courriel : Sebastien.Ulrich@enscm.fr

** Université de Genève, Département de Chimie organique, 30 quai Ernest Ansermet, CH-1211 Genève 4.

Courriel : Eline.Bartolami@unige.ch

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

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

edp sciences

L'arsenic et les pièges de l'analyse chimique au XIX^e siècle

José Ramón Bertomeu-Sánchez

Résumé

L'arsenic a tenu une grande place dans la toxicologie française au XIX^e siècle. Parmi les différentes méthodes de détection utilisées à cette époque, la méthode nouvelle proposée par James Marsh est généralement regardée comme un jalon dans l'histoire de la toxicologie. En fait, la sensibilité élevée de l'appareil de Marsh (et de ses multiples versions) a posé des problèmes insolites aux médecins légistes. Le plus inquiétant a peut-être été celui de l'arsenic dit « normal », dont la recherche a déclenché de vives controverses. En 1841, un rapport de l'Académie des sciences de Paris a attribué l'arsenic « normal », considéré précédemment comme une grande découverte, à une erreur expérimentale. Ces conclusions troublantes ont été contestées par Armand Gautier et Gabriel Bertrand à la fin du XIX^e siècle. Leurs travaux ont introduit un cadre de recherche novateur qui a provoqué le déplacement de la question de l'arsenic de la toxicologie criminelle vers la pharmacologie et la chimie biologique.

Mots-clés

Mateu Orfila, toxicologie, appareil de Marsh, expertise, poisons, médecine légale.

Abstract

Arsenic and the risks of chemical analysis

Arsenic played an important role in the 19th century French toxicology. Amid the different methods for its detection, the new Marsh test is commonly regarded as a milestone in the history of toxicology. In fact, the high sensitivity of the Marsh test introduced puzzling problems for forensic physicians, the most disturbing one was created by the so-called "normal arsenic" and the ensuing controversies. In 1841, the French Academy of Science converted "normal arsenic" from a big discovery to an experimental mistake. These disturbing conclusions were challenged by Armand Gautier and Gabriel Bertrand, the research of whom introduced an innovative framework of studies, and so, prompted the displacement of arsenic from criminal toxicology to pharmacology and biological chemistry.

Keywords

Mateu Orfila, toxicology, Marsh test, expertise, poisons, forensic medicine.

« Il y a un crime qui se cache dans l'ombre, qui rampe au foyer de la famille, qui épouvante la société, qui défie par les artifices de son emploi et la subtilité de ses effets, les appareils et les analyses de la science, qui intimide par ses doutes la conscience des jurés, et qui se multiplie, d'année en année, avec une progression effrayante. Ce crime est l'empoisonnement ; cet empoisonnement est l'arsenic » (vicomte de Cormerin, 1842 [1]).

Dans son étude sur le crime d'empoisonnement, le vicomte de Cormerin (1788-1868), avec son expérience étendue à la fois de juriconsulte et de politique, décrit les anxiétés sociales au début des années 1840 en France. Comme beaucoup de ses contemporains, il exprimait le sentiment que se développait une vague de criminalité causée par empoisonnement à l'arsenic. Son travail montre, pourtant, que cette image sombre était fondée moins sur les statistiques du crime que sur les sensations produites par quelques célèbres affaires de cours d'assises autour de 1840. Les crimes d'empoisonnement n'ont jamais constitué un nombre important parmi les homicides, bien que les statistiques utilisées par Cormerin signalaient une progression inquiétante du nombre de crimes par empoisonnement durant la décennie 1830 [2].

Les statistiques françaises, comme celles des autres pays européens, révèlent que l'arsenic était le produit préféré des empoisonneurs [3]. L'usage criminel de l'arsenic était favorisé par son ubiquité, ses propriétés délétères et les difficultés

pour sa détection. Produit de la vie quotidienne, il entrait dans la composition de plusieurs colorants, pesticides et médicaments. L'arsenic était habituellement vendu par les pharmaciens sous forme de mort-aux-rats, une poudre blanche et inodore. Comme d'autres produits toxiques, elle devait être conservée sous clé et séparée des autres produits pharmaceutiques. D'après la législation du début du XIX^e siècle, ces produits toxiques ne devaient être vendus qu'à des personnes connues et domiciliées près de la pharmacie, qui pouvaient en justifier l'usage. La vente était inscrite dans un registre pouvant, le cas échéant, être réclamé par la justice [4]. Cette accessibilité de l'arsenic était une des raisons de sa popularité parmi les empoisonneurs. De plus, cette poudre blanche et inodore pouvait être confondue avec plusieurs autres produits usuels. L'absence d'odeur ou de saveur marquées permettait aussi de mélanger l'arsenic aux soupes, aux boissons ou au lait, sans éveiller la suspicion des victimes [5].

Détecter et prouver

Pour détecter l'arsenic dans les crimes d'empoisonnement, les toxicologues avaient trois sources de preuves : les symptômes cliniques, les autopsies et les analyses chimiques. Malheureusement, les symptômes de l'arsenic sont très variés et ne sont pas toujours évidents ; ils dépendent à la fois du mode d'administration, des dosages et des conditions de la victime. Les symptômes ne sont guère singuliers et, même pour l'œil expert des médecins, ils pouvaient

être facilement confondus avec de nombreuses maladies courantes. D'après ces limitations, les toxicologues du XIX^e siècle ont insisté « *sur l'insuffisance des symptômes pour déterminer s'il y a eu ou non empoisonnement* » : « *En ce qui touche l'arsenic, tel individu qui en aura pris une forte dose à huit heures du matin restera sans rien éprouver pendant tout le cours de la journée. À cinq heures du soir, il meurt sans n'avoir manifesté au dehors aucun symptôme d'empoisonnement. Tel autre individu [...] est profondément atteint immédiatement après avoir pris l'arsenic, et éprouve tous les symptômes du choléra asiatique. Tel autre, et c'est le cas le plus ordinaire, a des vomissements, des syncopes, de la fièvre, etc. de sorte qu'il est impossible, à l'aide des symptômes, de dire, d'affirmer qu'un homme est mort empoisonné* » [6].

La situation était similaire dans le cas de blessures anatomiques détectées par autopsie. Face à ces ambiguïtés, la plupart des toxicologues pensaient que les méthodes d'analyse chimique fourniraient des preuves plus fiables, même si les essais n'étaient parfois pas assez sûrs ni assez sensibles et sélectifs. L'essai le plus populaire, bien connu même en dehors de la communauté experte, consistait à réduire les composés d'arsenic par le carbone et à détecter le produit sublimé par son « odeur d'ail ». Même si l'odeur a été largement utilisée dans les laboratoires de chimie du XIX^e siècle pour détecter des substances, les toxicologues ont mis en garde contre les dangers de ces essais, en particulier lorsqu'on devait analyser des mélanges organiques comme la nourriture, les vomissements ou le contenu du tube digestif. Ces mélanges pouvaient conduire à des odeurs pouvant facilement égarer l'analyste le plus expérimenté. Dans une affaire, à laquelle a collaboré Nicolas Vauquelin (1763-1829), les experts ont cru reconnaître cette odeur d'ail caractéristique de l'arsenic, tandis que l'analyse chimique n'avait décelé aucune trace d'arsenic. Il pouvait aussi parfois se dégager une odeur alliée des résultats de la digestion. D'après ces exemples et d'autres confusions, les toxicologues recommandaient d'employer l'odeur comme « *un indice et non pas comme une preuve de la présence* » de l'arsenic [7].

Beaucoup plus fiables, mais non sans problèmes, étaient les essais utilisant des réactifs colorés. Ces méthodes ont été notablement développées au cours du XVIII^e siècle et ont été élargies, organisées et systématisées au XIX^e siècle. Dans le cas de l'arsenic, les chimistes ont employé ses combinaisons avec le soufre pour former un précipité jaune. Le procédé consistait à faire circuler un gaz (dihydrogène de soufre) dans la solution contenant les échantillons à analyser. En raison de sa faible solubilité, le sulfure d'arsenic précipite au fond et peut être séparé par filtration. Le précipité pouvait donc être soumis à d'autres essais pour confirmer sa nature, par exemple avec le sulfate de cuivre ammoniacal, l'eau de chaux ou le nitrate d'argent ammoniacal. Les nuances de ces couleurs étaient très importantes et les toxicologues ont développé tout un langage chromatique pour les décrire : « jaune serin » (sulfure), « rouge brique » (« azotate » : nitrate d'argent), etc.

Ces essais présentaient plusieurs difficultés, dont la durée du procès et les réactions de masquage. La formation des précipités requérait beaucoup de temps et les experts les plus impatientes pouvaient arriver à rédiger des rapports avec des faux négatifs. Ce qui est arrivé dans une affaire traitée en 1832 : les premiers experts n'ont pas obtenu de précipité jaune de sulfure d'arsenic dans un échantillon de pain et d'autres aliments, même après une attente de vingt-quatre ou quarante heures ; la contre-expertise a prouvé la présence d'arsenic après une attente de « quelques jours » [8]. Les

échantillons contenant des substances organiques pouvaient aussi créer des confusions, par exemple sur la couleur. Une décoction d'oignon filtrée mélangée avec le réactif au sulfate de cuivre pouvait produire une couleur verte – non parce qu'elle contenait de l'arsenic [9]. Ce type de confusions faisait l'objet de débats dans les tribunaux. Dans un autre cas (1840) à la cour d'assises d'Albi, le président a demandé aux experts de faire de nouvelles expériences pour montrer qu'il était possible de différencier une soupe d'oignon et une dissolution d'arsenic par les réactifs chimiques [10]. Le nitrate d'argent présente un exemple similaire. Il était extrêmement sensible et sélectif pour analyser une solution d'arsenic, mais il était inutile lorsque les échantillons contenaient des chlorures ou des phosphates, ce qui était le cas lors de vomissements ou pour les liquides du tube digestif [11].

L'appareil de Marsh

Face au problème posé par les précipités, toujours susceptibles de multiples interprétations, ou les incertitudes des symptômes ou des autopsies, la méthode alternative consistait en l'obtention d'arsenic à l'état métallique par réduction dans un petit tube à essais. Le toxicologue britannique Robert Christison avait déjà remarqué en 1832 que cette méthode convenait davantage à un observateur inexpérimenté parce qu'elle n'exigeait pas l'habitude de la reconnaissance des couleurs. En outre, cette méthode de réduction de l'arsenic à l'état métallique permettait de fabriquer un type de preuve bien convaincante pour les « esprits non scientifiques » des juges et des jurés. En révélant l'arsenic présent sous sa forme métallique, il semblait qu'il ne fallait aucune médiation ou interprétation de la part des experts. C'était comme présenter un poignard ensanglanté dans une cour d'assises. L'expert semblait rester cantonné dans le domaine des faits incontestables, en limitant son rôle à déceler le poison caché à l'intérieur du corps humain. Il restait aux juges, avocats et jurés à interpréter la valeur de cette preuve parmi toutes les autres pièces à conviction [12].

Au cours de la première moitié du XIX^e siècle, les toxicologues ont suggéré diverses méthodes d'analyse de ce type. Le plus célèbre est l'appareil de Marsh qui a été présenté en 1836 par James Marsh (1794-1846), un collaborateur de Michael Faraday (1791 à 1867) à la Royal Institution de Londres. Sa nouvelle méthode pour déceler de petites quantités d'arsenic était fondée sur une propriété bien connue de cette substance : sa combinaison avec l'hydrogène naissant pour produire de l'arsine (hydrure d'arsenic), qu'on pouvait réduire sous forme d'arsenic métallique dans un récipient de porcelaine. L'hydrogène était obtenu en combinant du zinc pur avec de l'acide sulfurique dans le récipient où se trouvait l'échantillon à tester. L'arsenic métallique était recueilli sous forme de taches minces sur une surface froide. Marsh a proposé deux appareils pour faciliter cette opération. Le premier était un tube courbe en forme de « U » tandis que l'autre se composait d'un grand conteneur conçu pour de grandes quantités de produits arsenicaux [13].

Le travail de Marsh fut bientôt reçu avec enthousiasme par les chimistes européens. En Allemagne, le chimiste Karl Friedrich Mohr (1806-1879), étudiant sa haute sensibilité, a estimé que sa limite de détection était de 1/500 000 en solution. Pour Justus Liebig (1803-1873), cette sensibilité « *surpassait presque toute imagination* » [14]. Le chimiste suédois Jacob Berzelius (1779-1848), publiant un rapport positif, a, comme ses autres collègues, suggéré quelques améliorations [15]. La simplicité des produits et la plasticité du verre

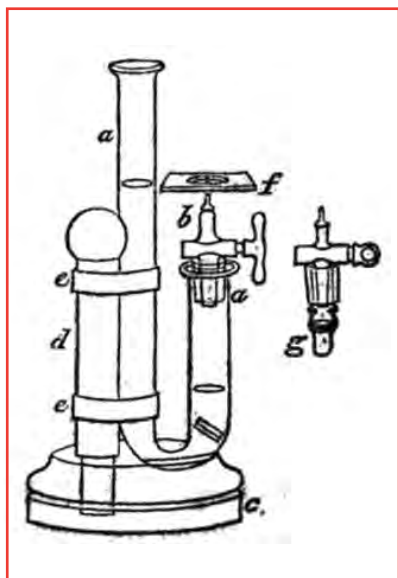


Figure 1 - Appareil de Marsh d'après la forme originale de James Marsh (1836).

ont permis ces changements, très fréquents dans les premières années de l'essai de Marsh [16]. La nouvelle méthode est arrivée en France avec la traduction des travaux originaux de Marsh, avec les rapports de Mohr et de Liebig, dans le *Journal de pharmacie* en novembre 1837 [17]. Quelques mois après, au début de 1838, l'essai de Marsh était employé dans des études toxicologiques en France et faisait bientôt son entrée dans les tribunaux. Des pharmaciens de Fontainebleau l'ont employé dès la fin de mai 1838 pour analyser les liquides retrouvés dans l'estomac d'une femme récemment décédée ; ils ont obtenu des taches métalliques abondantes, et en conséquence, le jury a déclaré coupable l'accusé qui a été condamné à la peine de mort. L'un des pharmaciens de Fontainebleau a publié son rapport dans le *Journal de pharmacie* : « En écrivant cette note, je n'ai eu pour but que de rappeler l'attention sur la méthode de Marsh, méthode qui me paraît la plus convenable à employer pour la recherche de l'arsenic dans quelque substance que ce soit, à cause de sa simplicité, de son application facile et de la certitude complète de ses résultats. J'ai voulu aussi faire connaître l'application que nous en avons faite, les premiers, je crois, à un cas grave de médecine légale » [18].

Mateu Orfila

Mateu Orfila i Rotger (1787-1853) a été ainsi attiré par la sensibilité extrême de l'essai de Marsh à la fin de la décennie 1830, quand il était le tout puissant doyen de la Faculté de médecine de Paris et l'un des toxicologues les plus renommés d'Europe. Né à Maó (Minorque), il est arrivé à Paris au début de juin 1807 pour étudier la chimie et la médecine et a obtenu son titre de docteur en médecine en 1811 à la Faculté de médecine de Paris. Orfila, comme les autres étudiants en médecine, fréquentait également les cours du Muséum

d'histoire naturelle et assistait aux cours de chimie de Jacques Thenard (1777-1857) au Collège de France. Suivant les chemins ouverts par les recherches de Vauquelin et Thenard, les premiers travaux d'Orfila se placent dans le domaine de l'analyse chimique et de la chimie médicale : analyses d'urine, concrétions bilieuses et, bientôt, toxicologie. En 1813, il commençait des recherches systématiques autour des poisons en recourant à l'expérimentation animale, recherches qui aboutirent à la publication du *Traité des poisons* en 1814 et 1815. L'ouvrage fut très bien reçu par la communauté scientifique et traduit en anglais, allemand, italien et espagnol. Cinq éditions en français suivront, si bien que ce traité s'imposa comme l'ouvrage de toxicologie le plus important du XIX^e siècle [19].

Nommé professeur de la Faculté de médecine de Paris en 1819, Orfila est au zénith de sa carrière durant la monarchie de juillet. Élu doyen de la Faculté de médecine en 1831, il reste à ce poste jusqu'aux alentours de la révolution de 1848. Considéré comme une personne de confiance du gouvernement, on lui confiera des missions délicates comme l'affaire de la duchesse de Berry en 1833. De plus, Orfila cumulera un grand nombre de responsabilités dans le système éducatif, les institutions médicales



Figure 3 - Mateu Orfila i Rotger (1787-1853).

et la vie politique comme membre du Conseil général des hospices, du Conseil royal de l'Instruction publique et du Conseil général de la Seine. Il a aussi joué un rôle très important dans la réforme des études en médecine, participant à plusieurs comités ministériels, en même temps qu'il gérait avec succès la répression des révoltes républicaines des étudiants dans l'université. Sa célébrité s'est accrue grâce à sa contribution dans des affaires judiciaires célèbres et par son salon musical à Paris. « *S'y faire entendre* [dans le salon d'Orfila] *était regardé comme un brevet de capacité* » pour les artistes, affirmait une très bonne connaisseuse des salons parisiens, soulignant aussi que Madame Orfila fit tout ce qui était humainement possible pour « *plaire à la camarilla de Louis-Philippe* », le public attiré de ces soirées musicales [20].

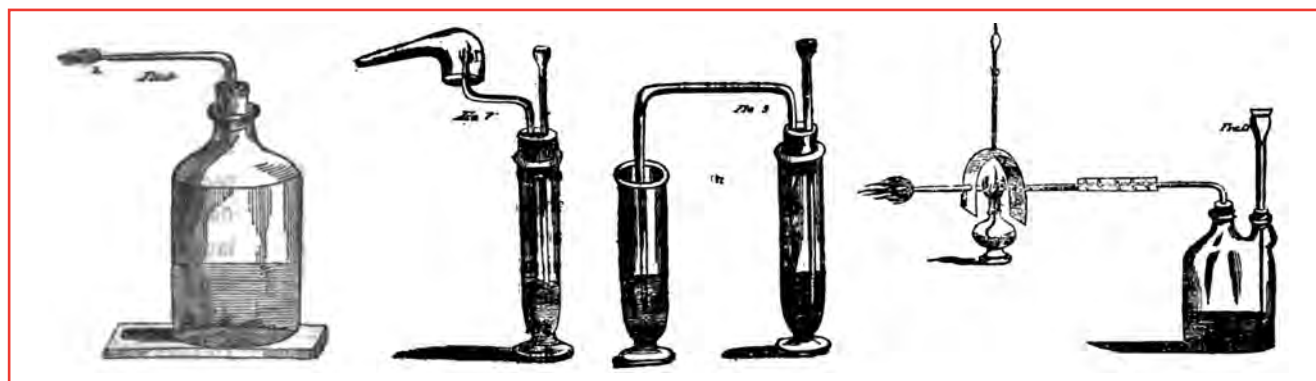


Figure 2 - Quatre versions différentes de l'appareil de Marsh suggérées en France pendant les années 1839 et 1841, de gauche à droite : Orfila, Chevallier, Lassaingne, Kaepelin.



Figure 4 - Analyse de l'arsenic par l'appareil de Marsh (droite).

Orfila a commencé son parcours dans les cours d'assises au début des années 1820, mais sa collaboration avec la justice devient plus intense au cours de la décennie suivante, particulièrement de 1838 à 1841, quand il participe comme expert aux plus célèbres affaires d'empoisonnement, parmi lesquelles le fameux procès de Marie Lafarge (1840). L'arsenic étant le poison le plus employé dans ces affaires, Orfila fit beaucoup de recherches pour améliorer les techniques de détection. Il s'est intéressé à l'essai de Marsh pour deux raisons principales : (a) l'étude des mécanismes d'absorption des poisons et (b) la possibilité de détecter le poison dans les organes internes, notamment dans des cadavres restés longtemps inhumés. Orfila travailla pendant l'année 1838 à adapter l'appareil de Marsh aux circonstances des recherches toxicologiques. Il présenta ses résultats à l'Académie de médecine le 29 janvier 1839. Il proposait un nouveau flacon « de huit à dix pouces de haut, fermé par un bouchon percé de deux trous », l'un avec un tube pour ajouter les réactifs, et l'autre terminé par une pointe effilée par laquelle devait sortir le gaz (arsine). Orfila soulignait la nécessité de s'assurer que les réactifs ne renfermaient pas d'arsenic. Il a étudié les problèmes des effervescences et les précautions à prendre pour éviter l'explosion de l'hydrogène. À la fin de son travail, il affirmait que : « Désormais le crime sera poursuivi avec succès jusque dans son dernier refuge, car n'en doutez pas, plusieurs des poisons qui agissent par absorption, seront décelés dans les divers tissus de l'économie animale. Des recherches tentées dans ce but et fondées sur le travail dont je viens de vous donner lecture, ne tarderont pas à résoudre, pour d'autres poisons, ce grand problème de la médecine légale. Vous prévoyez probablement déjà qu'elles pourront éclaircir aussi certains points de physiologie et de thérapeutique » [21].

Les pièges de la sensibilité

Les grands espoirs d'Orfila sur l'appareil de Marsh sont bientôt effacés par l'émergence de complications inattendues. Étant plus sensible, une pureté extrême des réactifs et des récipients et un protocole d'expérimentation plus strict devaient être exigés. Même le terrain des cimetières pouvait contenir de petites traces d'arsenic susceptibles de contaminer le cadavre et d'être décelées par les nouvelles méthodes. Pour résoudre ces problèmes, les toxicologues ont introduit plusieurs petites modifications dans l'appareil de Marsh. « C'est qu'il n'est pas de semaine qu'on ne lui fasse des modifications », affirmait le pharmacien Léonard Borie, ayant participé comme expert à quelques affaires d'empoisonnement au début de 1841. Pour Borie, il fallait s'exercer au laboratoire

pour réaliser correctement l'essai de Marsh. En effet, plusieurs aspects d'ordre pratique devaient être parfaitement maîtrisés : « Ainsi, que la flamme soit trop forte ; que le tube n'ait pas une ouverture bien régulière ; que l'assiette de porcelaine ait été appliquée plus près de la flamme d'oxydation que de réduction, etc. » Il concluait : « Je défie le physicien le plus adroit, le chimiste le mieux exercé, d'obtenir des taches apparentes » avec l'appareil de Marsh [22].

De plus, les toxicologues ayant remarqué que parfois les taches noires obtenues n'étaient pas dues à l'arsenic, Borie et d'autres auteurs proposaient des critères pour les différencier, en particulier des taches d'antimoine. Les années suivantes montrèrent qu'il y avait beaucoup d'autres produits susceptibles de produire des taches semblables au risque de créer des faux positifs dans les expertises judiciaires. Or, pour constater la nature des taches, il fallait avoir recours ensuite aux essais chimiques anciens, c'est-à-dire utiliser les réactifs qui, après l'invention de Marsh, avaient été « dédaignés ». C'était un cercle vicieux dans lequel les toxicologues semblaient être piégés. François-Vincent Raspail, le principal critique des méthodes d'Orfila, affirma devant le juge que « l'appareil de Marsh en chimie légale n'est malheureusement qu'une inconcevable pétition de principe » : « Dès que la description de l'appareil de Marsh eût été publiée, on se dit : « Voilà l'appareil seul qui doit résoudre le problème. À bas les réactifs jusqu'à ce jour employés ! Ils sont tous suspects d'avoir menti à la justice. Si nous obtenons de l'appareil de Marsh une seule tache, cette tache équivaudra à cent réactions, et suppléera à leur absence » [...] Mais [...] pour décider de la nature de ces taches, savez-vous à quoi l'on a recours ? À la contre-épreuve de ces réactifs tant dédaignés, conspués avec si peu de reconnaissance, considérés comme trompeurs, inexacts, indécis et incomplets. Concevez-vous, maintenant, Messieurs, l'ingénieuse marche de cette pétition de principe ? » [23].

Le problème le plus compliqué que dut affronter la toxicologie de haute sensibilité ne fut pas découvert par Raspail et ses collègues. Il fut dévoilé par un obscur collaborateur d'Orfila : le médecin Jean-Pierre Couerbe (1805-1867). En 1838, Couerbe fut admis dans le laboratoire d'Orfila qui s'occupait alors de vérifier les expériences d'Alphonse Devergie (1798-1879) sur le cuivre et le plomb trouvés dans les intestins de l'homme à l'état normal. Couerbe informa Orfila qu'il avait trouvé « des faits bien autrement importants que ceux-là », car il résultait de ses recherches sur l'arsenic « que les cadavres putréfiés contiennent de ce métal. » Il affirmait l'avoir « constamment trouvé dans les os et les chairs putréfiées des cimetières » [24].

Si de l'arsenic était présent naturellement dans les os et les chairs des cadavres non empoisonnés, quel pouvait être alors la valeur des essais faits à l'aide de l'appareil de Marsh ? Les petites quantités qu'on pouvait déceler n'étaient-elles pas de cet arsenic dit normal ? Cette question pouvait être employée par les avocats pour déconstruire la valeur probatoire de l'appareil de Marsh : davantage de sensibilité entraînait plus de possibilités de trouver de l'arsenic normal et d'avoir de faux positifs. Orfila a travaillé cette question pendant les années 1838 et 1839. Et, lors de sa présentation à l'Académie de médecine, il affirma qu'il pouvait distinguer l'arsenic absorbé de l'arsenic dit normal par la différence de solubilité dans l'eau bouillante [25], et donc que « la société n'[avait] pas à s'alarmer de cette découverte » [de l'arsenic dit normal], « car il [était] facile de reconnaître [parmi le critère de solubilité] si l'arsenic que l'on extra[yait] d'un cadavre prov[enait] ou non d'un empoisonnement » [26].

Orfila employa ce critère de solubilité pendant les expertises qu'il fit lors des affaires d'empoisonnement des années 1839 et 1840. Par exemple, dans son rapport pour l'affaire Lafarge, Orfila remarqua que l'arsenic qu'il avait décelé dans le cadavre « *ne prov[enai]t pas des réactifs avec lesquels nous avons opéré, ni de la terre qui entourait le cercueil* » ni « *de cette portion arsenicale qui existe naturellement dans le corps de l'homme* » [27]. Cette formule a été employée dans de nombreux autres rapports d'expertise de l'époque.

Controverses

La question de l'arsenic normal a évolué subitement durant les premiers mois de 1841. Les principaux protagonistes ont été deux personnages inconnus : un pharmacien, Charles Flandin (1803-1891), et un fabricant d'instruments en verre, Ferdinand-Philippe Danger (1802-1855). Leurs analyses ont été faites à l'aide d'une version renouvelée de l'appareil de Marsh pour chercher de l'arsenic dans la chair et dans les os d'individus qui n'étaient pas morts empoisonnés. Ils conclurent de leurs expériences qu'il n'y avait pas d'arsenic dans le corps de l'homme à l'état normal. Ces résultats surprenants ont été présentés à l'Académie des sciences qui créa une commission pour analyser la question. Une autre commission fut formée par l'Académie de médecine de Paris, où Orfila trouva une atmosphère plus amicale. La commission de l'Académie des sciences, présidée par Victor Regnault, avait demandé à Orfila de répéter les expériences qu'il avait faites à la Faculté de médecine : des restes humains ont été calcinés et mis à digérer pendant trois jours avec de l'acide sulfurique concentré, puis la dissolution a été introduite dans l'appareil de Marsh qui n'a pas donné « *la moindre apparence de taches arsenicales.* » Les mêmes résultats négatifs ont été obtenus de plusieurs autres expériences similaires faites avec des os humains et de la chair musculaire. Le rapport de Victor Regnault concluait : « *Vos Commissaires, dans les expériences qu'ils ont exécutées et qui seront rapportées plus loin, n'ont pas réussi à mettre en évidence de l'arsenic dans les os de l'homme, malgré les précautions les plus minutieuses qu'ils ont prises et les méthodes variées qu'ils ont employées ; et déjà M. Orfila lui-même n'a plus obtenu de taches arsenicales dans les expériences qu'il a faites devant nous* » [28].

Orfila n'a pas pu expliquer pourquoi il avait trouvé auparavant de l'arsenic dans les cadavres non empoisonnés : « *En 1839, nous obtenions des os des taches vraiment arsenicales, avec tous les caractères physiques et chimiques ; ces résultats étaient constants et aujourd'hui, en suivant exactement les mêmes procédés qu'autrefois et en nous servant de réactifs aussi purs que par le passé, nous n'en avons pas retiré. Il y a quelque chose d'obscur qu'il faut chercher à éclaircir* » [29].

Il n'a jamais éclairci la question. À la fin de sa vie, en écrivant la dernière édition de *Toxicologie générale*, il affirmait qu'il était « *difficile, pour ne pas dire impossible d'expliquer pourquoi nous avons obtenu en 1839* » de l'arsenic normal « *bien caractérisé.* » Après une révision exhaustive de toutes les possibles sources d'erreurs, Orfila avouait : « *il y a dans ce qui concerne l'arsenic dit normal un mystère des plus impénétrables* » [30].

Nouveaux usages et disciplines

Durant la seconde moitié du XIX^e siècle, l'arsenic a perdu son statut de « roi des poisons » [31]. Dans le tableau statistique des crimes d'empoisonnement dressé par

Ambroise Tardieu pour les années 1851 à 1864, l'arsenic avait été employé dans 38 % des cas, soit près de deux fois moins que pour la période allant de 1832 à 1840 (74 % des cas), dont nous venons de parler. Ambroise Tardieu a aussi remarqué que durant la décennie 1860, les cas d'empoisonnement criminel à l'arsenic étaient passés de trente-cinq en 1851 à trois en 1860 et trois en 1862. Il pensait qu'« *une telle diminution de fréquence amoindrit sans doute l'importance médico-légale de cet empoisonnement, tout comme l'apaisement des querelles doctrinales et l'adoption universelle des méthodes d'analyse chimique mises en question ont singulièrement simplifié son histoire* » [32].

L'arsenic est resté dans l'imaginaire collectif comme le poison criminel par excellence. Mais tandis que son importance dans le domaine médico-légal s'amoindrissait, son usage dans d'autres domaines en gagnait, ce qui a posé de nouveaux problèmes d'hygiène publique (le papier mural par exemple), causé l'adulteration des aliments (les vins et bières contenant de l'arsenic ont provoqué de terribles accidents), dégradé la santé des ouvriers (dans les mines et les industries utilisant des composés d'arsenic) et empoisonné l'environnement (la contamination des eaux a affecté les plantes et les animaux, en plus des hommes).

Malgré les interdictions de l'utiliser et les avis sur les dangers encourus, la pratique est restée répandue durant tout le XIX^e siècle, notamment en agriculture pour le « chaulage » des grains [33]. En 1856, Jean-Baptiste Boussingault affirmait que les autres produits suggérés pour remplacer l'arsenic pour le chaulage n'avaient pas gagné la confiance des agriculteurs. Le chaulage avait deux objectifs : préserver la récolte de la carie et la soustraire à la voracité des animaux nuisibles. Et même s'il existait des produits non toxiques pour la première fonction, ils n'avaient pas les propriétés délétères de l'arsenic pour tuer les animaux qui détruisaient les grains [34]. Durant le dernier tiers du siècle, l'usage de nouveaux pesticides à l'arsenic (notamment le vert de Paris et l'arséniat de plomb) a contribué à répandre davantage d'arsenic dans les campagnes. Au contraire de l'anxiété sociale créée par le crime d'empoisonnement, moins important en termes de statistiques, les risques de cette situation pour les travailleurs et les populations ont été largement négligés, même au XX^e siècle, quand la situation est devenue encore plus dangereuse avec l'apparition des fumigations de produits à base d'arsenic [35].

L'usage de l'arsenic a aussi gagné en importance en pharmacie à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle. Auparavant, nombre de produits à usage médical en contenaient, dont par exemple la liqueur de Fowler. Les découvertes microbiologiques après Pasteur créèrent un nouveau domaine d'application pour les produits arsenicaux. Le plus connu est le « Salvarsan » de Paul Ehrlich, introduit en 1910, pour lutter contre les maladies vénériennes comme la syphilis. Quelques décennies auparavant, des études autour de cette question avaient été faites en France ; notons les recherches de Pierre Antoine Béchamp autour des composés d'aniline et d'arsenic [36].

Parmi ces études, les travaux d'Armand Émile Justin Gautier (1837-1920), professeur de chimie à la Faculté de médecine de Paris, ont apporté de nouvelles données sur l'arsenic dit normal. Gautier a amélioré l'essai de Marsh avec une nouvelle technique de traitement des matières organiques qui permettait d'obtenir des résultats quantitatifs [37]. Il s'était intéressé aux composés de l'acide cacodylique qu'il pensait pouvoir employer contre la tuberculose [38]. Pour étudier l'absorption de ces produits, il fit beaucoup d'analyses



Figure 5 - Armand Gautier (1837-1920).



Figure 6 - Gabriel Bertrand (1867-1962).

et est arrivé à la surprenante conclusion que « *ce singulier élément, l'arsenic, existe normalement chez les animaux* » (notamment dans la glande thyroïde des humains), ce qui paraissait « *contredire toutes les données expérimentales de la toxicologie.* » Gautier pensait que son étude ouvrait la voie à de nouvelles recherches sur la présence dans les organes vivants de « *certain éléments actifs dont la majeure partie nous échappe sans doute encore à cette heure.* » « *C'est toute une chimie biologique nouvelle à entreprendre* », affirmait-il à l'Académie des sciences en 1899, « *elle me paraît pleine de promesses pour l'avenir* » [39]. Ses travaux furent poursuivis par Gabriel Bertrand (1867-1962) à l'Institut Pasteur de Paris, dont l'intérêt principal portait sur le rôle physiologique des petites quantités de métaux (comme le manganèse) dans l'activité enzymatique. Il a étudié de ce point de vue l'arsenic qui a été le début de ses travaux sur d'autres « *oligoéléments* » [40].

Les travaux de Gautier et de Bertrand ont été reçus avec scepticisme par la communauté scientifique. De nouveau, la question de l'arsenic

normal a suscité des controverses et des problèmes de réplification des expériences qui ont perduré pendant des décennies. Le rôle physiologique de l'arsenic et de ses sources n'a jamais été clarifié comme l'auraient voulu Gautier et Bertrand. Et pourtant, la question de l'arsenic normal a resurgi dans les tribunaux pour être de nouveau employée par les avocats. Au début du XX^e siècle, un journaliste se reportant aux affaires des années 1840 dont nous avons parlé précédemment écrivait : « *Il y a même de quoi frémir en songeant que si MM. Armand Gautier et Gabriel Bertrand étaient venus seulement cinquante ans plus tôt jeter le poids de leur autorité dans la balance de Thémis, nombre de pauvres diables, au lieu de mourir, misérables et déshonorés, aux galères ou sur l'échafaud, auraient tranquillement et honorablement fini dans leur lit* » [41].

Conclusion

Le dernier exemple montre l'ample circulation de l'arsenic (et les controverses qui l'entourent) dans les tribunaux, les académies, les industries et les campagnes. Comme d'autres poisons, l'arsenic était un produit ambivalent, qui pouvait être employé pour des actes criminels divers (de l'homicide aux atteintes à la santé des ouvriers et la contamination de l'environnement), mais aussi dans l'industrie (colorants,

papiers peints, etc.), la pharmacie (de la liqueur de Fowler aux nouveaux composés dérivés de l'acide cacodylique, plus tard le Salvarsan et d'autres) ou l'agriculture (de la mort-aux-rats et l'utilisation dans le « chaulage » des grains aux nouveaux pesticides de la fin du XIX^e siècle). Durant les décennies 1830 et 1840, le crime d'empoisonnement a créé une grande anxiété dans la société, malgré sa faible importance du point de vue statistique. Les cas célèbres – comme l'affaire Lafarge [42] – ont suscité une forte controverse dans la société française avec une abondante production d'ouvrages médicaux, littéraires, judiciaires et populaires. Ces anxiétés sociales ont encouragé les premières législations (1846) et affermi la consolidation d'une communauté diverse d'experts du crime qui ont joué un rôle croissant dans les cours d'assises, avec de nouvelles technologies pour la détection des poisons.

L'ambiguïté des symptômes cliniques et les données des autopsies ont aussi encouragé l'apparition de nouveaux essais chimiques à haute sensibilité, comme ceux pratiqués avec l'appareil de Marsh. Comme Orfila, de nombreux toxicologues croyaient que ces méthodes permettaient de poursuivre le crime avec succès « *jusque dans son dernier refuge* » (les organes internes du corps empoisonné). Ils pensaient que l'appareil de Marsh fournissait une preuve très bien adaptée pour les cours d'assises : les taches métalliques d'arsenic qui pouvaient être montrées aux magistrats et jurés comme la preuve irréfutable du crime. La découverte intempestive de l'arsenic dit normal a introduit une première crise dans le rêve de ces toxicologues et un débat autour des pièges des preuves chimiques (et scientifiques en général) dans les tribunaux. Pour les auteurs critiques comme Raspail, la haute sensibilité rendait plus probable les faux positifs parmi les innombrables sources de contamination et impuretés. Le souci croissant de risque d'erreurs judiciaires, le débat sur la peine de mort et l'introduction des « *circonstances atténuantes* » ont fourni un contexte fertile pour ces arguments devant les cours d'assises. Le rapport de l'Académie des sciences de 1841 n'a pas clos la controverse qui s'est poursuivie sous différentes formes pendant les décennies suivantes. La question a été ravivée par les travaux de Gautier et Bertrand dans le domaine de la pharmacologie et de la chimie biologique du début du XX^e siècle.

Tandis que les anxiétés sociales se sont focalisées sur les homicides à l'arsenic, les autres crimes à l'arsenic concernant la santé des ouvriers agricoles et industriels sont demeurés longtemps invisibles. Le type de preuve de haute sensibilité créée pour les experts du crime ne saurait fournir des résultats concluants dans les nouveaux espaces où l'arsenic deviendra un danger après avoir perdu son titre de « *roi des poisons* ». La plupart des méthodes toxicologiques du XIX^e siècle ont été conçues dans le contexte de la justice criminelle pour lutter contre le crime d'empoisonnement. Elles ont été adaptées aux problèmes de l'adultération des aliments et boissons et à l'analyse des eaux. On a ainsi trouvé la présence effrayante d'arsenic dans de nombreux produits alimentaires (bière et vin par exemple) et sources d'eau, même balnéaires. Cette perspective toxicologique, renforcée par les nouvelles conceptions microbiologiques des maladies, a conduit à la notion de valeurs limites d'exposition, quantités que l'on peut fixer et mesurer au moyen des méthodes décrites ci-avant, et qui ont été une clé pour la législation des conditions d'hygiène du travail et de la pollution pendant le XX^e siècle. Par contre, l'approche épidémiologique a eu plus de difficultés pour gagner en autorité et offrir des preuves acceptables et incontestables pour les tribunaux. Une histoire générale

des poisons doit prendre en compte ces tensions, échanges, coupures et continuités au carrefour des récits construits par les différentes traditions académiques, bien sûr celles provenant de l'histoire de la chimie, mais aussi celles de l'histoire de la santé au travail et de l'hygiène publique, l'histoire de la pollution et de l'environnement [43].

Notes et références

- [1] Vicomte de Cormerin, *Mémoire sur l'empoisonnement par l'arsenic*, Pagnerre, Paris, **1842**, p. 1.
- [2] Whorton J.C., *The Arsenic Century: How Victorian Britain was Poisoned at Home, Work, and Play*, University Press, Oxford, **2010**, p. 25. Voir aussi : Watson K., *Poisoned Lives: English Poisoners and their Victims*, Hambledon, Londres, **2004** ; Burney I.A., *Poison, Detection, and the Victorian Imagination*, University Press, Manchester, **2006** ; ainsi que les travaux de Chauvaud F., *Les experts du crime. La médecine légale en France au XIX^e siècle*, Aubier, Paris, **2000**. Concernant les imaginaires des rapports entre femmes et poison, voir Bodiou L. (ed.), *Les Vénéneuses. Figures d'empoisonneuses de l'Antiquité à nos jours*, PUR, Rennes, **2015**.
- [3] Flandin Ch., *Traité des Poisons*, Bachelier, Paris, **1846-53**, vol. I, p. 446-451.
- [4] Vicomte de Cormerin, *op. cit.* ([1]), p. 14 et 23-24.
- [5] Devergie A., *Médecine légale théorique et pratique*, Germer-Baillière, Paris, **1840**, vol. III, p. 414.
- [6] Procès... de Marie Lafarge, Bureaux de l'Audience, Paris, **1841**, p. 515.
- [7] Orfila M., *Traité des poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal, ou Toxicologie générale*, Crochard, Paris, **1826**, vol. I, p. 357.
- [8] Orfila M., « Affaire d'empoisonnement portée devant la cour royale de Maine-et-Loire », *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, **1833**, 9, p. 410-417.
- [9] Orfila M., *Traité de toxicologie*, Labé, Paris, **1852**, vol. I, p. 397. La couleur verte était en fait obtenue en mélangeant le bleu du sulfate et le jaune de la décoction, en l'absence même d'arsenic.
- [10] *Ibid.*, vol. I, p. 397 et 574. Voir aussi *Gazette des Tribunaux*, 6 et 7 juin **1840**.
- [11] Devergie, *op. cit.* ([5]), vol. III, p. 413.
- [12] Autour de cette question de « cantonner l'expert dans le domaine des faits », voir Leclerc O., *Le juge et l'expert : Contribution à l'étude des rapports entre le droit et la science*, Librairie générale de droit, Paris, **2005**.
- [13] Marsh J., Account of a method of separating small quantities of arsenic from substances with which it may be mixed, *Edinburgh New Philosophical Journal*, **1836**, 21, p. 229-236. Voir aussi Bertomeu-Sánchez J.R., *La verdad sobre el caso Lafarge*, El Serbal, Barcelone, **2015**, chap. 3.
- [14] *Annalen der Pharmacie und Chemie*, **1837**, 23, p. 217-227.
- [15] *Annalen der Physik*, **1837**, 42, p. 159-162 ; *Journal de Pharmacie*, 1838, 24, p. 179-182.
- [16] Autour de la « révolution du verre » dans la chimie analytique, voir Jackson C.M., The wonderful properties of glass. Liebig's kaliapparat and the practice of chemistry in glass, *Isis*, **2015**, 106(1), p. 43-69.
- [17] Marsh J., Arsenic : nouveau procédé pour le découvrir dans les substances auxquelles il est mêlé, *Journal de Pharmacie*, **1837**, 23, p. 553-562.
- [18] Thinus V., Méthode de Marsh : son emploi en médecine légale, *Journal de Pharmacie*, **1838**, 24, p. 500-503. Voir *Gazette des Tribunaux*, 25 août **1838**. Et d'autres exemples in Milan N., Disa E., Chimie et toxicologie médico-légale : de la détection de l'arsenic à celle de la soumission chimique, *L'Act. Chim.*, **2010**, 342-343, p. 13-16.
- [19] Pour la biographie d'Orfila, voir : Bertomeu-Sánchez J.R., Nieto-Galan A. (eds.), *Chemistry, Medicine, and Crime: Mateu J.B. Orfila (1787-1851) and His Times*, Science History Publications, Sagamore Beach, **2006**. Un résumé de sa vie et son œuvre in Sartori E., Mateu Orfila, chimiste, toxicologue et expert, *L'Act. Chim.*, **2014**, 385, p. 48-51. Pour consulter la liste d'ouvrages d'Orfila, la plupart numérisés : Bertomeu-Sánchez J.R., Livres et brochures de Mateu Orfila i Rotger (1787-1853), www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medical/orfila/03.php.
- [20] Comtesse de Bassanville, *Les salons d'autrefois*, Brunet, Paris, **1862-66**, vol. IV, p. 156-157.
- [21] Orfila M., Mémoire sur l'empoisonnement par l'acide arsénieux, *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale*, **1839**, 21, p. 421-465.
- [22] Borie L., *Catéchisme toxicologique ou essai sur l'empoisonnement, à l'usage des cours d'assises et des tribunaux*, Drappeau Frères, Tulle, **1841**, p. 71-72.
- [23] Rognetta D.M.P., *Nouvelle méthode de traitement de l'empoisonnement par l'arsenic et documents médico-légaux sur cet empoisonnement*, Gardembas, Paris, **1840**, p. 74-75.
- [24] Accusation de plagiat portée contre M. Orfila par M. Couerbe concernant la découverte de l'arsenic naturel des os, *Gazette des Hôpitaux*, **1839**, 12(149), p. 593.
- [25] Orfila M., De l'empoisonnement par l'acide arsénieux, *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine*, **1839**, 3, p. 679-682 : « En faisant bouillir pendant six heures dans l'eau distillée les membres d'un individu qui a été empoisonné on en retire de l'arsenic, tandis qu'on n'en obtient pas de ceux d'une personne qui n'a pas succombé à un empoisonnement » (p. 680).
- [26] *Ibid.*, p. 679-682.
- [27] Procès de Mme Lafarge. *Empoisonnement*, Pagnerre, Paris, **1840**, p. 348.
- [28] Regnault V., Rapport sur plusieurs mémoires concernant l'emploi du procédé de Marsh, dans les recherches de médecine légale, *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*, **1841**, XII, p. 1093.
- [29] Rapport sur les moyens de constater la présence de l'arsenic dans l'empoisonnement par ce toxique, J.B. Baillière, Paris, **1841**, p. 42-43.
- [30] Orfila M., *Traité de Toxicologie*, Labé, Paris, **1852**, p. 547-548. Voir Bertomeu-Sánchez J.R., Managing uncertainty in the Academy and the Courtroom: Normal arsenic and Nineteenth-Century toxicology, *Isis*, **2013**, 104, p. 197-225.
- [31] Parascandola J., *King of Poisons. A History of Arsenic*, Potomac Books, Washington, **2012**.
- [32] Tardieu A., *Étude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement*, Baillière, Paris, **1867**, p. 35-36.
- [33] Chevallier, A., Sur la coloration des poisons, *Journal de chimie médicale*, **1836**, 12(2), p. 605.
- [34] Boussingault J.-B., Sur l'opportunité de faire intervenir l'arsenic dans le chaulage des grains, *Annales de Chimie*, **1856**, 46, p. 458-472. « En définitive, le chaulage doit avoir deux buts : l'un de préserver la récolte de la carie, l'autre de la soustraire à la voracité des animaux nuisibles » (p. 460). Voir aussi McCosh F.W.J., *Boussingault: Chemist and Agriculturist*, Kluwer, Dordrecht, **1984**, p. 155.
- [35] Voir Jas N., Public health and pesticide regulation in France before and after Silent Spring, *History and Technology*, **2007**, 23(4), p. 369-388. Voir aussi Cullen W.R., *Is Arsenic an Aphrodisiac? The Sociochemistry of an Element*, RSC, Cambridge, **2008**, p. 61-67.
- [36] Gibaud S., Jaouen G., Arsenic-based drugs: from Fowler's solution to modern anticancer chemotherapy, in *Medicinal Organometallic Chemistry*, G. Jaouen, N. Metzler-Nolte (eds), *Topics in Organometallic Chemistry*, 32, Springer, **2010**, p. 1-20 ; Lykknes A., Kvittingen L., Arsenic: not so evil after all?, *J. Chem. Educ.*, **2003**, 80(5), p. 497-500.
- [37] Gautier A., Sur la recherche et le dosage de l'arsenic dans les matières animales, *Annales de Chimie et de Physique*, **1876**, 7, p. 384-410.
- [38] Gautier A., Sur les préparations cacodyliques ; leur mode d'administration et leurs caractères de pureté, *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, **1899**, 63, p. 402-407.
- [39] Gautier A., Sur l'existence normale de l'arsenic chez les animaux, et sa localisation dans certains organes, *C.R. Acad. Sci.*, **1899**, 129, p. 935. Voir aussi *C.R. Acad. Sci.*, **1904**, 139, p. 101-108.
- [40] Bertrand G., *Recherches sur l'existence normale de l'arsenic dans l'organisme*, Imprimerie de Monaco, **1903**. Voir Gaudillière J.-P., Catalyse enzymatique et oxydations cellulaires. L'œuvre de Gabriel Bertrand et son héritage, in *L'Institut Pasteur : contributions à son histoire*, M. Morange (dir.), La Découverte, Paris, **1991**, p. 118-36 ; Bertomeu-Sánchez J.R., From forensic toxicology to biological chemistry: normal arsenic and the hazards of sensitivity during the nineteenth century, *Endeavour*, **2016**, 40, p. 82-92.
- [41] *Année scientifique*, **1903**, 46, p. 136-137.
- [42] Bertomeu-Sánchez J.R., *La verdad sobre el caso Lafarge: Ciencia, ley y justicia durante el siglo XIX*, El Serbal, Barcelone, **2015**.
- [43] L'importance de la microbiologie et les nouvelles idées des maladies au début du XX^e siècle sont remarquées par Nash L., Purity and danger: historical reflections on the regulation of environmental pollutants, *Environmental History*, **2008**, 13, p. 651-658. Plus de détails sur les problèmes de régulation durant la seconde moitié du XX^e siècle dans le chapitre de N. Jas in *Le gouvernement des technosciences : gouverner le progrès et ses dégâts depuis 1945*, D. Pestre (ed.), La Découverte, Paris, **2014**. Voir d'autres études sur les produits toxiques dans *Powerless Science? Science and Politics in a Toxic World*, S. Boudia, N. Jas (eds), Berghahn Books, New York, **2014** ; Guillem-Llobat X., Bertomeu-Sánchez J.R., Living in a toxic world, 1800-2000, *Endeavour*, **2016**, 40, p. 67-69. Une révision récente de Bertomeu-Sánchez J.R., Guillem-Llobat X., Following poisons in society and culture (1800-2000): a review of current literature, *Actes de Història de la Ciència i de la Tècnica*, **2016**, 9, p. 9-36.



José Ramón Bertomeu-Sánchez

est professeur d'histoire des sciences à l'Université de Valence (Espagne) et directeur de l'Institut d'Histoire de la Médecine et des Sciences.

Il est l'auteur d'ouvrages d'histoire des sciences : *Nombrar la materia : una historia de la terminología química* (avec Antonio García Belmar), El Serbal, Barcelone, 1999 ; *L'émergence d'une science des manuels. Les livres de chimie en France (1789-1852)* (avec Bernadette Bensaude-Vincent et Antonio García Belmar), Éditions des Archives Contemporaines, Paris, 2003 ; *La revolución química : entre la historia y la memoria* (avec Antonio García Belmar), PUV, Valence, 2006. Il a publié récemment *La verdad sobre el caso Lafarge : Ciencia, ley y justicia durante el siglo XIX* (El Serbal, Barcelone, 2015).

* Institut d'Història de la Medicina et de la Ciència « López Piñero », Universitat de València, Plaça Cisneros, 4, E-46003 València. Courriel : bertomeu@uv.es

Nominations et distinctions

Les Médailles 2017 du CNRS

Début mars, le CNRS a publié le palmarès de ses Médailles 2017 d'argent et de bronze. Concernant l'Institut de Chimie, les lauréats, que vous pourrez découvrir ci-après, seront invités à présenter leurs travaux dans notre numéro de décembre 2018 (en décembre prochain, vous retrouverez les travaux des Médailleurs 2016).

Les Médailles d'argent distinguent un chercheur pour l'originalité, la qualité et l'importance de ses travaux, reconnus sur le plan national et international.

• Hélène Budzinski



Directrice de recherche au laboratoire Environnements et Paléoenvironnements Océaniques et Continentaux (EPOC, UMR CNRS/Université de Bordeaux), où elle dirige

l'équipe de « Physico- et toxicochimie de l'environnement », Hélène Budzinski est une chimiste analyticienne spécialisée en environnement (écodynamique et écotoxicologie), de réputation mondiale sur les questions d'impact et devenir des contaminants organiques et polluants émergents. À ce titre, elle a obtenu de nombreux prix dans ce domaine, notamment la Médaille de bronze du CNRS (1995), illustrant une progression exceptionnelle.

Ses travaux peuvent se décliner sous deux volets : d'une part les développements analytiques nécessaires pour l'analyse des contaminants organiques dans le domaine ultra-traces dans les différents compartiments environnementaux (eau-air-sol), et d'autre part les mécanismes et processus qui conditionnent la présence, la transformation des contaminants chimiques dans l'environnement et leur toxicité. Elle aborde ces questions d'environnement complexes avec une pluridisciplinarité qui couvre un large spectre de la chimie, depuis la chimie théorique, l'intégration des cinétiques de réactions (trop souvent oubliées dans les études environnementales), la chimie homogène ou hétérogène importante dans les différents compartiments de l'environnement, allant jusqu'au continuum chimie/biologie, illustré par le développement constant de concepts et approches en écotoxicologie.

* Voir Budzinski H., Dévier M.-H., Contaminants organiques et systèmes aquatiques : nouveaux outils et approches intégrés, *L'Act. Chim.*, 2014, 381, p. XI.

• Louis Fensterbank



Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie (Institut Parisien de Chimie Moléculaire, UMR CNRS/UPMC), Louis Fensterbank est responsable de l'équipe « Méthodes et Applications en Chimie Organique ». Il est reconnu pour ses contributions majeures concernant l'élaboration de nouvelles méthodologies

en chimie organique radicalaire, associant pour une part la catalyse organométallique. La catalyse électrophile organométallique principalement à partir de complexes de platine et d'or constitue un second domaine important dans lequel ses travaux ont eu un impact déterminant depuis le début des années 2000. Une forte contribution depuis 2009 à l'essor de la catalyse photoredox, soit photoréductrice, soit photooxydative, est également à mettre à son actif. Par

La conférence des trois prix Nobel 2016 à l'Académie des sciences en vidéo

Le 7 mars dernier, sous la coupole de l'Académie des sciences, c'est dans une salle remplie – les organisateurs ont même dû refuser du monde – par un public mêlant chercheurs et étudiants que s'est tenue une séance mémorable conçue par le chimiste Bernard Meunier, président de l'Académie en 2015-2016. En effet, cette séance honorait en leur présence les trois prix Nobel de chimie 2016, distingués pour leurs travaux sur la conception et la synthèse de machines moléculaires : le Néerlandais Bernard L. Feringa, le Français Jean-Pierre Sauvage – membre de l'Académie des sciences depuis 1997 – et le Britannique Sir J. Fraser Stoddart. Leurs conférences ont été précédées par celle d'un autre prix Nobel de chimie français, Jean-Marie Lehn (prix Nobel 1987), qui n'est autre que le directeur de thèse de Jean-Pierre Sauvage.

La création par Jean-Pierre Sauvage et son équipe en 1983 d'anneaux entrelacés a ouvert la voie à des figures géométriques de plus en plus complexes, telles les rotaxanes de Fraser Stoddart (1991), puis au développement de « moteurs moléculaires » par Bernard Feringa (1999). Ces trois chercheurs ont créé de nouveaux objets en s'appuyant mutuellement sur les concepts développés par chacun d'entre eux. Thierry Mandon, secrétaire d'État à l'Enseignement supérieur et à la Recherche qui ouvrait cette séance, a tenu à souligner que : « Cette initiative montre le caractère fondamentalement transnational du progrès scientifique, qui résulte de la coopération de chercheurs de pays différents », impliquant une « libre circulation des idées et des hommes », et à rappeler l'importance de la recherche fondamentale, à laquelle « la Nation [se doit d']assurer [...] les moyens de son expansion et de sa liberté durable. »

En conclusion de sa conférence, qui concluait également la séance, Bernard L. Feringa a repris une citation de l'informaticien américain Alan Kay qui s'applique tout à fait à la démarche des trois prix Nobel 2016 : « *The best way to predict the future is to invent it.* »

S. Bléneau-Serdel

• Vidéos à retrouver en ligne sur : www.academie-sciences.fr/fr/Colloques-conferences-et-debats/les-3-prix-nobel-2016-de-chimie-a-l-academie-des-sciences.html



Jean-Pierre Sauvage, James Fraser Stoddart et Bernard L. Feringa lors de la cérémonie de remise de leur prix Nobel, le 10 décembre 2016 (à gauche, Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987)

Photo : Alexander Mahmoud, Copyright © Nobel Media AB (2016)

ailleurs, son intérêt constant pour la chimie des hétéroéléments l'a amené à des résultats importants en chimie du soufre et du silicium.

Les Médailles de bronze récompensent le premier travail d'un chercheur qui fait de lui un spécialiste de talent dans son domaine. Elles représentent un encouragement du CNRS à poursuivre des recherches bien engagées et déjà fécondes.

• Clémence Allain



Clémence Allain est chargée de recherche au PPSM (Laboratoire Photophysique et Photochimie Supramoléculaires et Macromoléculaires, ENS Paris-Saclay, Cachan).

Depuis sa thèse, l'ensemble de ses travaux de recherche portent sur la synthèse et l'étude spectroscopique de nouveaux matériaux luminescents pour différentes applications. Au PPSM, elle a tout d'abord travaillé dans l'équipe du Pr. Pierre Audebert autour de la chimie des s-tétrazines et de leurs propriétés photophysiques et électrochimiques. Bien que cette unité moléculaire soit l'un des plus « petits » fluorophores organiques existants, ses propriétés photophysiques avaient été peu exploitées. Ses travaux ont trouvé une application pratique dans le développement du Lumicyano™, un cyanoacrylate fluorescent désormais commercialisé pour la révélation des empreintes digitales. Depuis 2014, elle développe, en collaboration avec Rémi Métivier au PPSM, un nouveau projet dont l'objectif est de développer des matériaux dits « mécanofluorochromes », c'est-à-dire dont la fluorescence change lorsqu'on leur applique une contrainte mécanique. Ces matériaux originaux pourraient potentiellement trouver des applications pour le suivi de l'endommagement des structures en mécanique, mais aussi dans le domaine de la mécanobiologie, pour mesurer des forces à l'échelle de la cellule. Elle a obtenu en 2016 une ERC Starting Grant qui financera ce projet pour les cinq prochaines années.

• Sara Cavaliere



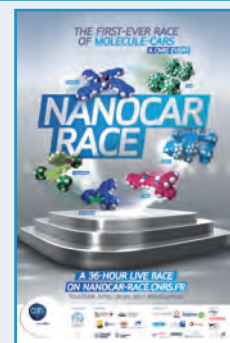
Sara Cavaliere est maître de conférences à l'Université de Montpellier (Institut Charles Gerhardt). Son projet de recherche, débuté lors de

Top départ pour la Nanocar Race, une étonnante course automobile !

Pour la première fois, des nanocars s'affronteront lors d'une course internationale de molécules-voitures **les 28 et 29 avril 2017 à Toulouse**. Ces véhicules de quelques centaines d'atomes s'élanceront sur une surface d'or préparée à l'atome près et seront propulsés grâce à des impulsions électriques. Durant les 36 h de la course, ils devront parcourir une piste en atomes d'or de 100 nanomètres de long au maximum. Quatre équipes s'opposeront sous les quatre pointes d'un microscope unique au monde situé au Centre d'élaboration de matériaux et d'études structurales (CEMES) du CNRS à Toulouse. Cette course organisée par le CNRS est avant tout un défi scientifique et technologique qui sera retransmis en direct sur la chaîne YouTube Nanocar Race. Au-delà de la compétition, tout l'enjeu est de faire progresser la recherche dans l'observation et le contrôle des molécules-machines. C'est donc le bon moment pour vous (re)plonger dans les coulisses de cette véritable aventure « scientifico-sportive » grâce à l'équipe toulousaine en (re)lisant le **dossier*** qu'elle nous avait préparé en octobre dernier !

• Pour en savoir plus sur l'événement : <http://nanocar-race.cnrs.fr/index.php>

* Joachim C. *et al.*, La NanoCar Race, première course internationale de molécule-voitures, *L'Act. Chim.*, **2016**, 411, p. 1 (accessible librement en ligne pour l'occasion).



son recrutement en 2009, concerne le développement de nouvelles méthodes d'élaboration de matériaux nanostructurés et nanofibreux pour piles à combustible et électro-lyseurs, afin de concevoir des assemblages membrane-électrode performants et durables. L'excellence de son projet scientifique lui a valu l'attribution d'une ERC Starting Grant en 2012 qui lui a permis de développer en toute autonomie son programme de recherche.

• Arnaud Gautier



Arnaud Gautier est maître de conférences à l'ENS Paris (Département de Chimie). L'objectif de ses recherches est de développer des outils chimiques pour observer, comprendre et manipuler les processus biologiques sous un angle nouveau, en particulier en conjuguant des molécules de synthèse sur mesure avec des biomolécules génétiquement encodables pour obtenir des fonctions sélectives et contrôlées. Ses projets actuels et futurs visent à repousser les frontières de l'imagerie en biologie pour adresser des questions essentielles dans les systèmes vivants de manière quantitative à des échelles multiples (moléculaire, cellulaire et systémique). Cela implique le design de sondes et de méthodes innovantes pour repousser les limites de l'observation multiplexée et pour augmenter la résolution spatiotemporelle de l'imagerie de cellules vivantes.

* Voir Gautier A. *et coll.*, Nanoparticules hybrides pour le marquage de cellules cancéreuses :

l'imagerie médicale entre dans l'ère des nanotechnologies, *L'Act. Chim.*, **2015**, 395, p. 23.

• Camelia Matei-Ghimbeu



Chargée de recherche dans l'équipe « Carbone et matériaux hybrides » au sein de l'IS2M (Institut de Sciences des Matériaux de Mulhouse), Camelia

Matei-Ghimbeu développe de nouvelles voies de synthèse de matériaux hybrides à base de carbone à propriétés contrôlées. Des systèmes hybrides très variés ont été mis au point par des procédés permettant une maîtrise des caractéristiques de ces matériaux en fonction des applications visées dans le domaine du stockage de l'énergie ou de l'environnement.

On retiendra quelques succès marquants : la conception de nouveaux matériaux carbonés hybrides *via* des procédés plus respectueux de l'environnement ainsi que l'étude de leurs mécanismes réactionnels, la modification des propriétés physico-chimiques de nanoparticules métalliques par la maîtrise de leur confinement dans un matériau carboné, la mise au point de nouvelles électrodes aux performances améliorées (batteries Li-ion, supercondensateurs), l'étude des corrélations entre les performances des carbones et leurs caractéristiques physico-chimiques, ainsi que la meilleure compréhension du mécanisme de stockage du sodium dans un matériau carboné pour une batterie Na-ion.

• Matthieu Raynal



Matthieu Raynal est chargé de recherche à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire (CNRS-UPMC).

Les interactions non covalentes sont au cœur de ses activités

de recherche qui se concentrent autour de trois thématiques : la catalyse supramoléculaire, la caractérisation d'assemblages supramoléculaires et les organogélateurs. C'est dans le domaine de l'utilisation de structures supramoléculaires comme plateformes modulables et réversibles pour la catalyse homogène qu'il s'est fait connaître. Dès 2013, une preuve de concept a pu être établie en rapportant la préparation d'hélices chirales supramoléculaires qui servent de support pour la catalyse asymétrique. Il a été aussi démontré que la quantité d'additif chiral utilisé dans cette réaction pouvait être fortement diminuée sans affecter la sélectivité. Le phénomène d'amplification de chiralité à l'origine de ce résultat ouvre des applications originales pour ces catalyseurs. Notamment, un système catalytique a été développé plus récemment dont l'énantiosélectivité peut être inversée au cours d'une réaction chimique. L'utilisation d'un catalyseur unique pour la préparation de l'ensemble des diastéromères générés lors d'une catalyse cascade constitue un objectif réalisable pour ce type de catalyseurs supramoléculaires.

• Sébastien Ulrich



Chargé de recherches à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM, Montpellier), Sébastien Ulrich aborde avec brio une thématique de recherche ancrée

dans le domaine de la chimie supramoléculaire avec trois axes principaux orientés vers les biomolécules et leurs applications.

Le premier axe se focalise sur l'exploitation de processus d'auto-assemblage pour la conception de systèmes moléculaires (polymères ou clusters) covalents et dynamiques, notamment par ligation réversible et pH-dépendante entre hydrazides et aldéhydes, et permettant la formation spontanée de complexes d'acides nucléiques (ADN, siARN). Des nanovecteurs dynamiques et adaptables ont ainsi été conçus pour le transport d'acides nucléiques au sein de cellules vivantes. Les applications possibles de ces systèmes en nanomé-

decine constituent des pistes valables et prometteuses pour de nouveaux développements en thérapie génique.

Le second axe concerne le développement de méthodologies faisant appel à des techniques de ligations chimio-sélectives sans métal pour la genèse de systèmes multivalents de reconnaissance biomoléculaire. De nouveaux inhibiteurs multivalents et sélectifs de glycosidases (enzymes ubiquitaires impliquées dans le développement de maladies comme le diabète de type II) et d'anhydrases carboniques (cibles d'approches chimiothérapeutiques contre le cancer) ont ainsi pu être conçus.

Le troisième axe concerne la conception de nouvelles nanostructures hydrosolubles et originales à partir de biomolécules, par exemple avec des ligands guanidinium s'auto-assemblant spontanément et de

manière organisée sur une matrice d'ADN simple brin.

* Voir article page 40.

Les Médailles de cristal distinguent des ingénieurs, des techniciens et des administratifs. Elles récompensent celles et ceux qui, par leur créativité, leur maîtrise technique et leur sens de l'innovation, contribuent aux côtés des chercheurs à l'avancée des savoirs et à l'excellence de la recherche française.

• **Christophe Pecheyran**, Institut des sciences analytiques et de physico-chimie pour l'environnement et les matériaux (IPREM).

• **Louise-Anne Cariou**, Institut des sciences chimiques de Rennes (ISCR).

Les noms des lauréats ayant été dévoilés au moment du bouclage, nous reviendrons prochainement sur leurs travaux.

Le Conseil européen de la recherche (ERC) a dix ans

En 2007, la Commission européenne a créé le Conseil européen de la recherche (ERC) avec pour mission d'encourager l'excellence de la recherche en Europe grâce à un financement compétitif, en soutenant des chercheurs de haut niveau dans tous les domaines et de toutes nationalités. L'ERC a eu un impact considérable sur le paysage de la recherche européenne. **En près de dix ans, elle a financé quelque 7 000 chercheurs et soutenu ainsi plus de 50 000 membres d'équipes.** Son soutien a été reconnu dans près de 100 000 articles de revues scientifiques internationales. Depuis son lancement, le programme ERC est devenu un label pour tous les chercheurs souhaitant acquérir leur indépendance et un véritable statut de leader dans leur discipline.

Cet anniversaire a été célébré en mars dernier lors de « l'ERC Week » durant laquelle tous les pays participant à ce programme étaient invités à s'associer en organisant des événements nationaux. En France, de nombreuses rencontres ont eu lieu et le CNRS a ouvert un site Internet* présentant les 360 lauréats des différentes bourses ERC issus du CNRS. Notons que 85 projets ERC ont également été accueillis dans des laboratoires du CEA.

* <http://erc.cnrs.fr>

• Pour en savoir plus : <https://erc.europa.eu/ERC10yrs/home>



Industrie

Toulouse White Biotechnology confirme son succès avec l'arrivée de nouveaux partenaires industriels et l'accueil de start-up

Démonstrateur préindustriel, Toulouse White Biotechnology (TWB) a pour vocation d'accélérer le passage de la recherche académique aux applications industrielles. Depuis sa création en 2012, TWB connaît un succès indéniable qui se confirme en 2016 : 79 projets ; 46 projets en cours de réalisation en 2016 dont 15 nouveaux. TWB dresse un bilan très positif de l'année écoulée, avec un chiffre d'affaires de 9,5 M€, représentant une hausse de 10 % de l'activité par rapport à 2015. Gage de son attractivité, TWB annonce par ailleurs l'arrivée de huit nouveaux partenaires industriels dans son consortium : ab7 Industries, Bgene, BioAster, Heurisko, Naturamole, Servier, Micropep Technologies, Syngulon. Le consortium se compose ainsi désormais de 53 partenaires (11 grandes entreprises, 10 PME, 16 TPE, 7 fonds d'investissement et structures de valorisation, 9 partenaires publics) qui interviennent dans divers secteurs : agro-industrie, chimie (matériaux et produits), équipement, biotechnologies, arômes, parfums et cosmétologie, et enfin énergie et pharmacie. Pour cette nouvelle année, le démonstrateur préindustriel souhaite continuer à soutenir de nouveaux projets de R & D collaboratifs et ambitionne de favoriser davantage la création et l'accompagnement de start-up, en mettant à leur disposition des plateaux techniques à la pointe de l'innovation et de l'accompagnement scientifique et technologique par des équipes de haut niveau. Alors qu'en 2016 deux start-up (Enobraq et Pili) intégraient les locaux de TWB, c'est au tour de la startup MicroPEP Technologies de s'y installer.

• Source : TWB, 14/03/2017.

Sciences, chimie et vie quotidienne

Réflexions sur les dimensions éthiques et sociales en chimie

L'« éthique en chimie » est un vaste sujet avec divers points de vue et des arguments en tous genres. Dans leur éditorial du numéro de janvier de *Chemistry, a European Journal*, les

Le tennessee : nom préconisé en français pour l'élément 117

Fin décembre 2015, l'IUPAC a annoncé la découverte de quatre éléments chimiques [1] et a présenté leurs noms officiels en langue anglaise le 30 novembre 2016 [2] après une consultation publique débutée le 8 juin [3] : nihonium (symbole Nh, numéro atomique 113) ; moscovium (symbole Mc, numéro atomique 115) ; tennesse (symbole Ts, numéro atomique 117) ; oganesson (symbole Og, numéro atomique 118).

L'Actualité Chimique s'est fait l'écho de la nouvelle de la découverte de ces éléments par un article publié en février 2016 [4] et a diffusé sur son site le 1^{er} décembre 2016 leurs noms officiels en reprenant en français les désignations anglaises de ces quatre éléments [5], comme l'ensemble de la presse scientifique ou généraliste française.

Parallèlement, la Commission européenne par la Direction générale de la traduction et son Département linguistique de la langue française a demandé, le 23 juin 2016, à la Commission d'enrichissement de la langue française et son Collège d'experts de terminologie de la chimie et des matériaux de donner leurs avis sur les noms en français de ces éléments. La proposition est de garder les noms de nihonium, moscovium et oganesson comme en anglais.

En revanche, le dernier élément se situe dans la colonne des halogènes et ces derniers présentent un suffixe différent en langue anglaise et en langue française (fluorine/fluor, chlore/chlore, brome/brome, iode/iodine, astatine/astate). Par analogie, le Collège d'experts a choisi le nom de **tennesse** pour l'élément Ts. Ce choix s'inscrit dans la logique des langues d'origine latine et on trouve déjà la traduction tennesse en italien et en portugais.

Il serait donc souhaitable que le nom tennesse apparaisse dès maintenant dans les nouveaux tableaux périodiques ainsi que dans les publications scientifiques en langue française.

Claude Andrieux, Daniel Thévenot et Jean-Pierre Foulon, Collège d'experts de terminologie de la chimie et des matériaux de la Commission d'enrichissement de la langue française, 14 mars 2017

[1] IUPAC, Discovery and assignment of elements with atomic numbers 113, 115, 117 and 118, 30/12/2015, <https://iupac.org/discovery-and-assignment-of-elements-with-atomic-numbers-113-115-117-and-118>

[2] IUPAC announces the names of the elements 113, 115, 117, and 118, 30/11/2016, <https://iupac.org/iupac-announces-the-names-of-the-elements-113-115-117-and-118>

[3] IUPAC is naming the four new elements nihonium, moscovium, tennesse, and oganesson, 08/06/2016, <https://iupac.org/iupac-is-naming-the-four-new-elements-nihonium-moscovium-tennesse-and-oganesson>

[3] Bléneau-Serdel S., La famille des éléments chimiques s'agrandit : révisons nos tableaux !, *L'Act. Chim.*, 2016, 404, p. 6.

[4] Le nihonium, le moscovium, le tennesse et l'oganesson font leur entrée dans le tableau périodique, 01/12/2016, www.lactualitechimique.org/Actualites-Web/Le-nihonium-le-moscovium-la-tennesse-et-l-oganesson-ont-leur-entree-officielle-dans-le-tableau

auteurs, membres du groupe de travail « Éthique en chimie » de l'EuCheMS, ont rassemblé et trié les aspects et les défis éthiquement pertinents auxquels les chimistes se trouvent confrontés, et proposent des stratégies d'action éthique.

[1] Mehlich J., Moser F., Van Tiggelen B., Campanella L., Hopf H., The ethical and social dimensions of chemistry: reflections, considerations, and clarifications, *Chem. Eur. J.*, 2017, 23, p. 1210. À lire en ligne : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201605259/full>

Un éditathon pour mieux faire connaître les femmes scientifiques

Dans le cadre du mois international de la contribution francophone, un atelier de formation et de contribution à Wikipédia



Photo : Marion Sabourdy, DR.

a été organisé à la Casemate – le Centre de Culture Scientifique Technique et Industrielle (CCSTI) de Grenoble – le 8 mars dernier, à l'occasion de la Journée internationale des droits des femmes. Cet éditathon* a eu pour thématique « Femmes et Sciences ».

En effet, sur Wikipédia, les biographies de femmes sont nettement moins nombreuses que celles des hommes : elles représentent environ 14 % des pages. Et cette proportion diminue encore lorsqu'il s'agit de femmes scientifiques : 8 à 10 %. Bien souvent, les mots femme et science riment avec Marie Curie et... c'est à peu près tout !

Nous étions donc 24 participants – dont cinq hommes – réunis dans les locaux de la Casemate derrière nos ordinateurs afin d'enrichir les pages dédiées aux femmes scientifiques et rédiger des biographies de femmes scientifiques.

Seize articles ont ainsi été créés/traduits sur des femmes scientifiques ou des initiatives à destination de jeunes filles (comme « Made with code » pour l'informatique) (en gras : les chimistes) : Nancy Bertler, Montse Calleja, Cornelia Clapp, **Odile Eisenstein**, Kitty Joyner, Núria López Bigas, Made with Code, Christine Maria Jasch, **Marie Maynard Daly**, **Catherine Picart**, Emma Pierson, Clémence Royer, Sheila Scott Macinthe, Johanna Stachel, **Bianca Tchoubar**, Dorothy Vaughan. Trois autres ont été améliorés : Jeanne Barret, Louise de Bossigny, Katherine Johnson.

Ces femmes remarquables – chercheuses et ingénieures – représentent une belle diversité de disciplines : électrique, chimie, zoologie, économie, physique des particules, glaciologie, informatique, géophysique, botanique...

Marie-Claude Vitorge

• Site de la journée avec notamment les liens vers les fiches éditées et la liste des ressources documentaires :

[https://fr.wikipedia.org/wiki/Projet:Atelier_Femmes_et_Sciences_\(Grenoble\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Projet:Atelier_Femmes_et_Sciences_(Grenoble))

* Qu'est-ce qu'un éditathon ? Une sorte de marathon, mais version Wikipédia, lors duquel des internautes se regroupent pour contribuer sur l'encyclopédie à partir de ressources (par exemple des archives, des articles de presse). En 2014, la Cité des sciences et de l'industrie de Paris s'était déjà prêtée à l'exercice pour enrichir le site d'informations en détails sur le parcours des femmes scientifiques.

Et n'oubliez pas
les « Actualités web »
alimentées régulièrement sur
www.lactualitechimique.org

<http://chimie.work>, une nouvelle bourse de l'emploi en ligne dédiée au monde de la chimie



L'Union des Industries Chimiques (UIC) et l'Observatoire Prospectif des Industries Chimiques (OPIC) ont annoncé le lancement d'une bourse à l'emploi dédiée au monde de la chimie. Ce nouvel outil en ligne répond à une forte attente des entreprises du secteur qui compte près de 90 % de TPE/PME. De nombreuses études ont en effet souligné les difficultés rencontrées par les entreprises, notamment les TPE/PME, dans le cadre de leurs recrutements. En parallèle, les jeunes et les demandeurs d'emploi peinent à trouver des stages, des contrats en alternance (apprentissage ou professionnalisation), un emploi en CDI ou en CDD, alors que des opportunités existent dans les industries chimiques. www.chimie.work a donc été pensé pour rendre visibles les offres des entreprises et accéder aux profils créés par les jeunes et demandeurs d'emploi dans l'espace Candidats. Au-delà des services traditionnels apportés par le site – dépôt d'offres et de CV –, cette plateforme permet aux entreprises de se faire connaître grâce à une page personnelle. Un module de reclassement des salariés est également proposé.

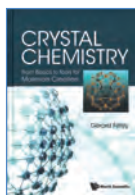
www.chimie.work se démarque des sites classiques en utilisant un algorithme, intégré à la plateforme, qui signale aux candidats et aux recruteurs les offres et les CV les plus pertinents (matching). Grâce à un partenariat avec Multiposting, le site assure la multidiffusion des offres déposées sur son site et regroupe toutes les annonces des entreprises de la branche diffusées sur le web, multipliant ainsi les occasions de faire se rencontrer l'offre et la demande.



Au sommaire de notre
prochain numéro (mai-juin 2017)

Chimie & Miniaturisation : une révolution en marche

Livres



Crystal chemistry
From basics to tools for materials creation

G. Férey

264 p., 81 £ relié, 46 £ broché

World Scientific, 2016

À l'origine, la cristallographie avait entre autres pour but de résoudre des structures cristallines par des techniques de diffraction sur monocristal. L'approche cristallographique venait ensuite et s'assurait de les décrire de la manière la plus simple possible en expliquant comment se font les arrangements entre atomes. Cependant, ce qui prévalait il y a encore vingt ans a beaucoup évolué avec les progrès et l'automatisation des technologies structurales et de l'informatique. Désormais, la résolution de structures n'est plus l'apanage des physiciens et les chimistes peuvent résoudre eux-mêmes les structures des composés qu'ils ont synthétisés, et fournir dans leurs publications une jolie illustration pour tenter de les décrire. Ces facilités cachent malgré tout une régression certaine dans la compréhension des structures. S'il n'est pas accompagné d'une réflexion profonde sur les informations cachées que contient une structure, c'est-à-dire sur ses défauts, ses distorsions et sur ce que la topologie des arrangements laisse entrevoir sur les propriétés physiques potentielles, le dessin n'est qu'une illustration banale, et non une information prospective. Ceci a, hélas, été majoritairement oublié par les solidistes actuels qui regardent l'objet final comme support et non comme sujet de réflexions.

Le but principal de ce livre, très rafraîchissant à lire, et dont il n'existe actuellement pas d'équivalent, est d'abord de revenir en détail à ces fondamentaux, en les présentant d'une manière souvent peu académique, avec des recours à l'histoire des sciences (solides platoniciens), aux chefs-d'œuvre de l'art. Il s'agit essentiellement d'apprendre à lire une structure en dépassant les notions bien connues de coordinence, de distance, de motif, académiquement enseignées, pour s'intéresser davantage aux multiples défauts de la matière, à ses distorsions qui orientent le plus souvent

les propriétés physiques de la matière, et surtout à la dynamique des solides, leurs réarrangements structuraux qui ne sont en définitive que les manifestations de la thermodynamique.

Ce réapprentissage des bases, à destination des nouveaux venus dans la science du solide, se fait graduellement, de manière très pédagogique, en privilégiant, pour autant que faire se peut, la notion de formes, qui sont en définitive un continuum entre l'ordre macroscopique et l'ordre moléculaire, dans le prolongement de ce que l'auteur avait préalablement écrit [1]. Ce n'est donc ni un livre de cristallographie (les notions nécessaires sont réduites au minimum), ni un livre de cristallographie classique, qui n'est souvent qu'une compilation des structures de base. C'est plutôt un plaisant livre de lecture, superbement illustré dans tout l'ouvrage avec des figures en couleurs très explicites.

Ce réapprentissage se déroule durant les cinq premiers chapitres, mais la force de ce livre tient dans les deux derniers chapitres respectivement dévolus aux évolutions des relations structurales et à ce qu'une connaissance approfondie des règles de cristallographie peut apporter à une création rationnelle de nouveaux matériaux totalement inédits, comme les matériaux poreux découverts par l'auteur. À ce titre, il est source d'inspiration.

Les relations structurales décrites par l'auteur montrent que l'édification du solide dépend non seulement de la thermodynamique, mais aussi des filiations structurales entre des structures *a priori* complètement différentes. Quant à la création rationnelle, elle est l'occasion de définir les nouveaux concepts de chimie d'échelle et de réseaux augmentés à partir d'une définition plus générale de l'unité formulaire, unité formulaire qui devient d'ailleurs essentielle aujourd'hui pour tous calculs prédictifs de nouveaux composés.

À bien des égards, ce livre devrait être un des tous premiers à être acquis par tous ceux qui s'intéressent à la science

du solide cristallisé, qu'ils soient étudiants ou enseignants. En effet, un bon cristallographe doit aussi être un bon dessinateur, ce qui n'est pas toujours le cas. C'est pourquoi l'auteur fournit à côté du livre lui-même, un matériel supplémentaire à destination des enseignants, qui contient l'intégralité des figures du livre sous forme d'un fichier Powerpoint pour une projection en grandes dimensions devant les étudiants.

Ce livre est une réussite tant scientifique qu'esthétique, qui attirera les collègues sensibles aux beautés et à la logique des organisations structurales. Il m'a pour ma part comblé.

Jean-Marie Tarascon

[1] Férey G., Libre voyage d'un chimiste autour des formes, *L'Act. Chim.*, 2014, 387-389, p. 16.



Toxic story
Deux ou trois vérités embarrassantes sur les adjuvants des vaccins

R. Gherardi

256 p., 21 €

Actes Sud, 2016

Cette « toxic story » est celle d'un chercheur qui se bat contre les autorités de santé pour faire reconnaître ce qu'il estime être une nouvelle maladie : la myofasciite à macrophages.

Romain Gherardi, neuropathologiste, qui dirige une équipe de chercheurs à l'hôpital Henri Mondor (Créteil), est confronté au début des années 1990 à plusieurs patients qui se plaignent de douleurs musculaires. Reste à trouver le coupable. Celui-ci sera vite identifié comme étant l'hydroxyphosphate d'aluminium, utilisé comme adjuvant dans certains vaccins, dont celui de l'hépatite, vaccins massivement administrés chez l'adulte durant ces mêmes années.

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° 992 (mars 2017)

- Peser l'arête d'une maille cubique face-centrée, par J.-F. Le Maréchal.
- Apprendre à faire fonctionner un tube à rayons X à l'aide d'un simulateur, par F. Doidy et J.-F. Anne.
- Les ordres de grandeur au collège : de l'intérêt des « Sizeline » ou comment construire un répertoire de mesures de référence ?, par S. Pierre.

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

Dans la suite de l'ouvrage, l'auteur détaille ses difficultés pour faire reconnaître cette pathologie, que ce soit auprès de ses pairs, de l'Afssaps, non sans égratigner au passage les firmes pharmaceutiques, et auprès du ministère de la Santé. La confrontation lors d'un brainstorming jamaïcain avec d'autres experts aboutira à la définition du syndrome ASIA (syndrome auto-immunitaire/inflammatoire induit par les adjuvants) pour regrouper les réactions adverses des patients à divers adjuvants.

Mais quid de l'action de l'alumine ? Simple réaction locale ou plus ?

Un nouvel indice est vite trouvé qui est celui de la migration de l'alumine dans le cerveau par les cellules immunitaires, transport qui serait lié à la formation de petits agrégats. Comme dans tout roman policier qui se respecte, suit alors la disparition de cahiers de laboratoire mystérieusement retrouvés quelques jours plus tard (dans quel but ?).

Justifiant la croisade qu'il a entreprise avec le soutien d'une association de patients, E3M, et son président Didier Lambert, le narrateur se plaît à rappeler l'indépendance de l'universitaire qu'il est, et son absence de lien d'intérêt, si ce n'est l'intérêt du patient. On l'aura compris, sans être contre la vaccination, le Pr Gherardi plaide pour le remplacement de l'adjuvant aluminique par un autre adjuvant qu'il estime moins nocif, le phosphate de calcium. Ne s'agit-il pas là d'un nouveau Don Quichotte se battant contre les moulins à vent, lorsque l'on sait que ces vaccins, produits à l'échelle mondiale, sont injectés à des millions de patients dans le monde et que, par ailleurs, il s'agit ici d'un problème franco-français, exceptés quelques rares cas à l'étranger ? Comme pour tout médicament, on touche là à la notion de bénéfice/risque, dure à admettre lorsque l'on fait partie des victimes du risque.

On peut ne pas être en accord avec les conclusions de l'auteur sur certains points, avec certaines relations de cause à effet, mais force est de reconnaître que cette histoire, cette « story », est captivante pour le lecteur. Judicieusement placée, une abondance de notes en fin d'ouvrage apporte les éléments nécessaires à une bonne compréhension du sujet.

Claude Monneret



Les étoiles de Tchernobyl

V. Campomar

76 p., 6 €

Éditions Chèvre-feuille étoilée, 2016

L'auteur, ingénieur chimiste et enseignante en classes préparatoires, a écrit ce court roman mêlant fiction et science à l'intention de ses élèves. Dans un style se rapprochant d'un poème philosophique, Viviane Campomar nous raconte un quotidien hors du commun – vivre à Tchernobyl – à travers la douleur de Dacha et Mitia restés dans un village dans la zone interdite près de la centrale. Ce livre centré sur la douleur de la séparation imposée suite à l'accident nous décrit les personnages principaux (les parents) comme des morts-vivants et ceux qui les ont quittés (la fille et les petits-enfants) comme des orphelins putatifs. La mère-orpheline qui a sauvé ses enfants en leur donnant de l'iode se sent coupable et est déchirée entre sa volonté de sauver ses enfants et l'abandon de ses parents, entre son besoin d'aider son prochain et le fait qu'elle n'a donné de l'iode qu'à ses seuls enfants. Ce poème philosophique ne laisse que

peu de place à l'espoir. Cette vision sombre trouve son paroxysme dans le paragraphe à cheval sur les pages 67 et 68 avec une description apocalyptique sur les malformations radio-induites en Ukraine.

Marie-Claude Vitorge

À signaler



Les risques chimiques environnementaux (2^e ed.) Méthodes d'évaluation et impacts sur les organismes

J.-C. Amiard

744 p., 149 €

Lavoisier - Tec & Doc, 2017

Cet ouvrage de référence, qui convoque de nombreuses disciplines telles que la toxicologie, la chimie, la biochimie, l'épidémiologie, la médecine clinique..., propose une synthèse revue et augmentée des connaissances actuelles sur les principaux polluants chimiques des différentes matrices environnementales (air, eaux, aliments), en intégrant les nombreuses avancées scientifiques.

APPEL À MANUSCRITS

Vous avez un **projet en sciences**
(*physique, mathématiques, chimie, biologie...*)

En langue **française** ou **anglaise**

Envoyer un CV, un synopsis
et une table des matières à :

France Citrini
Responsable Département Livres
france.citrini@edpsciences.org

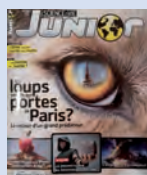
edp sciences



Les matériaux du futur expliqués aux jeunes curieux de science

Le numéro d'avril de *Science & Vie Junior* comprend un dossier sur « les superpouvoirs des nouveaux matériaux » et leurs applications potentielles : le graphène, très léger, souple et 200 fois plus résistant que l'acier ; le D3O, à la fois dur et mou, pour la protection des sportifs, les matériaux capables de dévier les ondes, les matériaux autocalorisants... De quoi attiser la curiosité de futurs chimistes !

• 5 € en kiosque jusqu'au 11 avril ou en format numérique sur <https://junior.science-et-vie.com>



10 mai 2017

Glyphosate

Harmless chemical or silent killer?

Bruxelles (Belgique)

- www.euchems.eu/events/glyphosate-harmless-chemical-silent-killer

17-19 mai 2017

Advanced biofuels conference

Göteborg (Suède)

- <https://advancedbiofuelsconference.org>

18-19 mai 2017

GFSM 2017

39^e Journées du Groupe francophone de spectrométrie Mössbauer

Béni-Mellal (Maroc)

Thème : Physique et chimie du solide, nanomatériaux et applications de la spectrométrie Mössbauer.

- <https://www.gfsm2017.ma>

18-20 mai 2017

Chimie et terroir

Mourenx

Voir p. 62.

- <http://chimieetsociete.free.fr/chimiesociete/index.php/93-chimie-et-terroir/555-chimie-terroir-a-mourenx-mai-2017>

31 mai-2 juin 2017

8th International workshop on molecular gastronomy

Paris

- icmg@agroparistech.fr

6-7 juin 2017

Journées hydrogène dans les territoires

Nantes

- www.afhypac.org

6-10 juin 2017

MAM-17

8th International symposium on macro- and supramolecular architectures and materials

Sotchi (Russie)

- www.mam-17.org

8-9 juin 2017

HCF 2017

Helsinki chemicals forum

Helsinki (Finlande)

- <http://helsinkichemicalsforum.messukeskushelsinki.fi>

11-15 juin 2017

EuroMedLab

European congress of clinical chemistry and laboratory medicine

Athènes (Grèce)

- www.athens2017.org

11-16 juin 2017

Bioorganic chemistry Gordon research conference

Andover (NH, États-Unis)

- www.grc.org/programs.aspx?id=12319

11-16 juin 2017

ICAVS-9

Conference on advanced vibrational spectroscopy

Victoria (Canada)

- www.icavs.org

11-16 juin 2017

LIBD-8

Lithium battery discussions

Arcachon

- <https://libd2017.sciencesconf.org>

11-16 juin 2017

Polymers

Gordon research conference

South Hadley (MA, États-Unis)

- www.grc.org/programs.aspx?id=11997

12-14 juin 2017

ICCS 2017

International conference on computational science

Zurich (Suisse)

- www.iccs-meeting.org

12-15 juin 2017

EUBCE 2017

25th European biomass conference and exhibition

Stockholm (Suède)

- www.eubce.com/home.html

15-17 juin 2017

Marine drugs and natural products

Londres (Royaume-Uni)

- <http://naturalproducts.pharmaceuticalconferences.com/call-for-abstracts.php>

18-21 juin 2017

Dynamique des systèmes macromoléculaires

École thématique Magnétisme et résonances magnétiques

Carry-le-Rouet

- www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/ecole_mrm2017_flyer_final_005_.pdf

18-21 juin 2017

7th International colloids conference

Barcelone (Espagne)

- www.colloidsconference.com

18-21 juin 2017

Symposium on medicinal chemistry for world health

Madrid (Espagne)

- www.rsc.org/events/detail/23938/2nd-symposium-on-medicinal-chemistry-for-world-health

18-22 juin 2017

ICCE Oslo 2017

16th International conference on chemistry and the environment

Oslo (Norvège)

- <http://icce2017.org>

18-23 juin 2017

Heterocyclic compounds Gordon research conference

Newport (RI, États-Unis)

- www.grc.org/programs.aspx?id=11392

19-21 juin 2017

AtmoChemBio

Clermont-Ferrand

Thème : Atmospheric chemical and biological processes: interactions and impacts.

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

19-23 juin 2017

MMOPS 2017

9th International symposium on molecular mobility and order in polymer systems

Saint-Petersbourg (Russie)

- www.mmops2017.com

21-22 juin 2017

ReFossP

Remédiation fonctionnelle et ingénierie écologique des sites et sols pollués

Romainville

- www.adebiotech.org/sol

25-30 juin 2017

COIL 7

7th International congress on ionic liquids

Mont-Tremblanc (Canada)

- www.engconf.org/conferences/chemical-engineering/conference-on-ionic-liquids-coil

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

25-30 juin 2017

High throughput chemistry & chemical biology

Gordon research conference

Andover (NH, États-Unis)

• www.grc.org/programs.aspx?id=12858

25-30 juin 2017

67th Lindau Nobel laureate meeting

Lindau (Allemagne)

• www.lindau-nobel.org

25-30 juin 2017

Physical organic chemistry

Gordon research conference

Holderness (NH, États-Unis)

• www.grc.org/programs.aspx?id=11929

27-28 juin 2017

La qualité de l'air intérieur
Enjeu majeur de santé publique

Romainville

• www.adebiotech.org/air2

27-30 juin 2017

GFSV 2017

Journées du Groupe français de spectroscopie vibrationnelle

Le Mans

• <https://gfsv2017.sciencesconf.org>

27-30 juin 2017

48th International annual conference of the Fraunhofer ICT

Karlsruhe (Allemagne)

• www.ict.fraunhofer.de/en/conferences/conferences/ann_conf.html

28 juin 2017

4^e Séminaire annuel de R & D d'IFMAS

Chimie du végétal et matériaux biosourcés

Villeneuve d'Ascq

• <https://www.ifmas.eu/actualites>

28-30 juin 2017

Challenges in organic chemistry

18th Tetrahedron symposium

Budapest (Hongrie)

• <https://www.elsevier.com/events/conferences/tetrahedron-symposium>

28-30 juin 2017

7th European variety in University chemistry education

Belgrade (Serbie)

Thème : University chemistry education for the challenges of contemporary society.

• www.chem.bg.ac.rs/eurovariety

2-5 juillet 2017

EICC-4

4th EuCheMS inorganic chemistry conference

Copenhague (Danemark)

• www.eicc-4.dk

32^e salon international de la chimie fine et spécialisée





Chemspec europe

The fine & speciality chemicals exhibition

Des conférences de premier plan !

- » Conférence Perspectives sur l'agrochimie
- » Orientation professionnelle Chemspec
- » Panel de meilleures pratiques d'externalisation dans le secteur pharmaceutique
- » Conférence sur l'actualité du secteur pharmaceutique
- » Conférence sur les services réglementaires REACHReady
- » Colloque de la RSC

31 mai – 1^{er} juin 2017

Parc d'exposition de Munich, Allemagne

Chemspec Europe 2017 –
La force motrice de
l'activité de demain !

Organisateurs: **MACKBROOKS**
exhibitions

www.chemspeceurope.com

Exposition
Conférence
Réseautage

Assemblée générale

La législation sur les associations ayant été récemment modifiée, les nouveaux statuts de la SCF, qui avaient été préparés et votés fin 2015, puis soumis pour approbation au ministère de l'Intérieur, nous ont été retournés début février et doivent être revus. Une version modifiée, qui tient compte des demandes de corrections faites par le ministère, a été discutée en Conseil d'administration le 30 mars dernier. Le projet final sera soumis au vote de l'Assemblée générale statutaire qui se tiendra en **juin 2017**.

Tout adhérent de la SCF, à jour de sa cotisation, est invité à participer à l'Assemblée générale qui aura lieu au siège social de la SCF (250 rue Saint-Jacques, Paris 5^e). Tous les documents – projet de nouveaux statuts, rapports statutaires et budget prévisionnel, fiche réponse et pouvoir avec enveloppe-réponse – parviendront à chaque adhérent un mois avant la réunion.

Remise des prix SCF et des diplômes de Membres distingués 2016

Pour rappel, la cérémonie se tiendra le **jeudi 4 mai**, de 9 h à 17 h dans le Grand Amphithéâtre de CPE, École Supérieure de Chimie Physique Électronique de Lyon (Domaine scientifique de la Doua, 43 bd du 11 Novembre 1918, Villeurbanne). Seront remis le Prix Joseph-Achille Le Bel à Christian Bruneau et Mir Wais Hosseini, le Prix Pierre Sûe à Marie-Paule Pileni, le Prix Félix Trombe à Jacques Khelif, le Prix franco-allemand à Lutz H. Gade, le Prix franco-espagnol à Carmen Claver, et le Prix franco-chinois à He Tian.

Cette journée sera aussi l'occasion de remettre la Médaille Lavoisier à Jacques Livage, les Médailles du Centenaire à Olivier Homolle et Igor Tkatchenko, et les diplômes aux 28 Membres distingués de la SCF.

Le Bureau de la SCF

Prix des divisions

Chimie des polymères et des matériaux

Le prix de la division Chimie des polymères et des matériaux, commune à la SCF et au Groupe Français des Polymères (GFP), a été attribué à **Julien Nicolas**, pour ses travaux sur « le principe actif amorceur : une approche simple et originale pour concevoir des nanoparticules à visée thérapeutique ». Nous reviendrons sur les travaux de ce lauréat dans le numéro consacré aux polymères en fin d'année.

Groupe Français des Polymères (GFP)

Prix de thèse de la Commission Enseignement 2016

• **Charlotte Pellet**



Charlotte Pellet a effectué sa thèse, intitulée « Polymères en brosse : nouvelles fonctionnalités dans les suspensions minérales concentrées », sous la direction de Michel Cloître (Laboratoire

Matière Molle et Chimie, CNRS-ESPCI) et Jean-Marc Suau (responsable industriel, Coatex).

Ce sujet de thèse est né d'une problématique appliquée : mieux connaître

les polymères en brosse synthétisés et commercialisés par la société Coatex et comprendre leur mode d'action dans les suspensions minérales concentrées afin de maîtriser leurs propriétés de façon judicieuse. Les polymères en brosse synthétiques restent souvent confinés à l'échelle du laboratoire. Cette thèse a permis d'étudier ces polymères à architecture complexe, disponibles en quantité industrielle et bien caractérisés. De façon surprenante, des grandeurs caractéristiques fonctionnelles des polymères en brosse naturels ont été retrouvées : la rétention d'eau, qui intervient dans les propriétés du mucus, et l'anticoagulation notamment. La question initiatique portait sur la signification de la propriété de « rétention d'eau » apportée par les polymères en brosse dans les suspensions de couchage. Au-delà de la réponse à cette question et des aspects plus fondamentaux explorés, les expériences variées mises en place au cours de ce travail ont permis de découvrir de nouvelles pistes. Il s'agit d'une part de la possibilité de supprimer les défauts de séchage en « anneaux de café » des suspensions colloïdales. Cette propriété ouvre des retombées applicatives potentielles dans des domaines tels que les peintures ou les technologies d'impression par jet d'encre. D'autre part, la transposition de ces résultats aux fluides biologiques et le pouvoir anticoagulant de ces polymères élargit le champ des possibles vers des applications biomédicales.

Rappel des manifestations de ou avec la SCF

19-21 avril 2017

SFHST 2017

Strasbourg

« Les scientifiques français dans les organisations scientifiques internationales (1945-1970) »

• <http://sfhst.hypotheses.org/congres-2017>

27 avril 2017

Journée de la chimie PACA

Marseille

• www.journee-chimie-paca.fr

27-28 avril 2017

JPFSA

Journées pratiques francophones des sciences analytiques

Marrakech (Maroc)

• www.jpfsa.com

2-4 mai 2017

Journées scientifiques de la section Bretagne-Pays de Loire

Le Mans

• <https://scf-bpl-2017.sciencesconf.org>

4-5 mai 2017

Instrumenter et innover en chimie physique pour préparer l'avenir

Paris

• <https://instrumenteretinover.lise.upmc.fr/doku.php>



18-20 mai 2017 Chimie & Terroir

Mourenx

Les rencontres « Chimie & Terroir » de la Commission Chimie & Société de la Fondation de la Maison de la Chimie se tiendront pour leur 9^e édition à Mourenx, près de Lacq. La SCF et le CNRS y tiendront deux stands institutionnels.

Ateliers, démonstrations, conférences... animeront ces journées autour de nombreux thèmes : Un expert dans mon verre ; Zoom sur un ski et un ballon de basket ; Le CO₂ dans tous ses états ; Le maïs : l'ami dont on raffole ! ; Des roches aux matériaux pour les nouvelles

technologies ; Chimie ou magie ? ; Du lait au fromage ; Chimie et foie gras ; Le piquant du piment du poivre et du gingembre ; Chimie et énergie du Soleil.

Des ateliers seront destinés aux plus jeunes, sans oublier le spectacle « Marmites et Molécules ».

Les classes seront accueillies les 18 et 19 mai (sur inscription) et la journée du 20 mai sera ouverte à tous.

Entrée libre et gratuite, alors osez l'expérience !

• <http://chimieetsociete.free.fr/chimiesociete/index.php/93-chimie-et-terroir/555-chimie-terroir-a-mourenx-mai-2017>

7-13 mai 2017

SECO 54

54^e Semaine d'étude en chimie organique

Saint-Martin-de-Londres

Depuis plus de cinquante ans, cet événement annuel permet la rencontre entre une soixantaine de doctorants français et européens et des conférenciers invités, académiques ou industriels, de divers horizons pour aborder les différents aspects de la chimie organique. Cette semaine a pour but de permettre à chacun de présenter ses travaux ainsi que de partager et/ou confirmer ses idées et projets avec ses pairs en toute convivialité. C'est aussi une bonne opportunité d'élargir ses connaissances dans les différents domaines de la chimie organique.

Inscriptions ouvertes jusqu'au 17 avril.

• www.congres-seco.fr

9-10 mai 2017

JPH 2017

3^e Journées Pérovskites hybrides

Angers

• <http://moltech-anjou.univ-angers.fr/Site/index.htm>

11 mai 2017

Chimie analytique pour l'énergie

Journée thématique de la subdivision Chimie analytique

Paris

• nicole.jaffrezic@univ-lyon1.fr

11-12 mai 2017

JCN 2017

14^e Journées de la chimiothèque nationale

Paris

• <http://chimiotheque-nationale.cn.cnrs.fr/?14emes-journees-de-la-Chimiotheque>

11-12 mai 2017

SCF Grand Est 8

Mulhouse

www.grandest8.uha.fr

15-18 mai 2017

Colloque français de chimie du fluor

Murol

• <https://cfcf2017.scienceconf.org>

15-18 mai 2017

25^e Gecom-Concord

Forges-les-Eaux

• <https://gecom2017.scienceconf.org>

16-19 mai 2017

ISGC 2017

International symposium on green chemistry

La Rochelle

• www.isgc-symposium.com

17 mai 2017

Chimie et jeux, sciences et jeux

Quels apports pour son enseignement ?

Villeurbanne

• www.societechimiquedefrance.fr/JT-Chimie-et-Jeux-17-Mai-2017.html

29 mai-1^{er} juin 2017

GECat 2017

Congrès du Groupe d'étude en catalyse (GECAT)

Ile d'Oléron

• www.gecat.fr

1-2 juin 2017

JDSO 2017

Journées de dynamique du Sud-Ouest

Montpellier

• <https://jdsos2017.scienceconf.org>

9 septembre 2017

7^e Colloque « De la recherche à l'enseignement »

Paris (ESPCI)

Organisé par la SCF, et soutenu par l'Union des professeurs de classes préparatoires scientifiques (UPS), l'Union des professeurs de physique et de chimie (UdPPC) et l'Inspection générale de l'Éducation nationale, ce colloque réunit tous les ans des professeurs de chimie autour de conférenciers de haut niveau récemment primés par l'Académie des sciences, la SCF ou le CNRS, ou récemment nommés à l'Institut Universitaire de France (IUF), et qui s'attachent à faire découvrir leurs champs de recherche respectifs.

Au programme :

- Christian Bruneau, prix Le Bel 2016 de la SCF (organométalliques).
- Manon Guille-Collignon, membre Junior 2015 de l'IUF (électrochimie).
- Mir Wais Hosseini, Prix Le Bel 2016 de la SCF (chimie supramoléculaire/tectonique moléculaire).
- Bernard Meunier, ancien président de l'Académie des sciences et du CNRS (la recherche en France).
- Catherine Picart, Médaille d'argent 2016 du CNRS (biomatériaux).
- Marie-Paule Pileni, Prix Süe 2016 de la SCF (nanomatériaux).

Une journée à réserver d'ores et déjà (des informations complémentaires vous parviendront ultérieurement) !

La calorimétrie et ses applications actuelles

Comment définir la calorimétrie ?

Le terme calorimètre, proposé par Lavoisier dans son *Traité élémentaire de chimie* (1789, date facile à retenir...), se réfère étymologiquement à la mesure de la chaleur. Cependant, la notion de chaleur est aujourd'hui ambiguë, même chez les scientifiques, car sa définition est affaire de convention : pour certains (thermiciens, calorimétristes), elle peut s'emmagasiner ; pour beaucoup, elle ne peut que s'échanger ; pour une majorité, elle peut se transmettre à la fois par conduction, convection et radiation ; pour certains physiciens, l'énergie radiée n'est pas de la chaleur ; pour certains enfin, la chaleur n'est même pas une grandeur mesurable mais simplement un processus. Ceci nous amène à préférer définir aujourd'hui la calorimétrie *comme la mesure de l'énergie thermique produite ou absorbée par un système.*

Quels sont les principaux types de calorimètres et leurs domaines d'application ?

Pour un classement simple et général de la bonne centaine de calorimètres inventés depuis deux siècles [1], on peut distinguer deux grandes catégories, elles-mêmes subdivisées entre une forme active et une forme passive [2-3].

Dans les **calorimètres adiabatiques**, on tente de supprimer les échanges thermiques entre l'échantillon et le thermostat qui l'entoure. Les calorimètres adiabatiques *passifs* n'utilisent pour cela qu'une isolation thermique – qui n'est jamais parfaite – et peuvent être appelés « **quasi-adiabatiques** ». Leur archétype est le calorimètre de Berthelot (*figure 1a*). Ces calorimètres sont surtout utilisés quand l'effet thermique est appréciable et, avant tout, de courte durée (pour limiter les corrections nécessaires par suite de l'adiabatisme imparfait) : calorimétrie de combustion

(principale application industrielle), de dissolution, de mélange. Une manière ingénieuse de pallier leur imperfection est de comparer en permanence la température de l'échantillon et d'une référence situés dans le même thermostat et d'annuler immédiatement toute différence par une puissance de compensation produite par effet Joule ou Peltier : c'est le principe de l'analyse calorimétrique différentielle (ACD) à compensation de puissance ou « power compensation DSC » où, de plus, la référence est soumise à une variation de température. Dans les calorimètres adiabatiques *actifs*, ou « **adiabatiques vrais** », c'est la température du thermostat qui est ajustée à celle de l'échantillon pour annuler les échanges thermiques. Ils sont surtout appréciés pour les études de matériaux à basse et très basse température (4 à 250 K), où les échanges thermiques par rayonnement sont minimaux et où l'adiabatisme est donc excellent, et pour des études de sécurité (auto-échauffement) à partir de la température ambiante.

Dans les **calorimètres diathermes**, les échanges thermiques entre échantillon et thermostat sont au contraire favorisés. Dans les calorimètres diathermes *passifs*, ceci est obtenu par une bonne conduction thermique, soit vers un matériau où deux **phases** en équilibre (eau et glace pour le calorimètre de Lavoisier et Laplace (*figure 1b*) et, plus tard, de Bunsen) changent de proportion en fonction de l'énergie thermique échangée (principe aujourd'hui pratiquement abandonné), soit à travers un **fluxmètre thermique**, selon le principe du microcalorimètre Tian-Calvet à piles thermoélectriques [4] (*figure 1c*). Avec un montage « différentiel » utilisant deux thermopiles connectées en opposition (l'une contenant l'échantillon, l'autre la référence), ce dernier type de calorimètre est aujourd'hui le plus répandu, en recherche aussi bien fondamentale qu'appliquée. Ceci tient à la fois à sa sensibilité, à sa stabilité à long terme (plusieurs mois si nécessaire), à son domaine de température (77 à 1 500 K) et à son

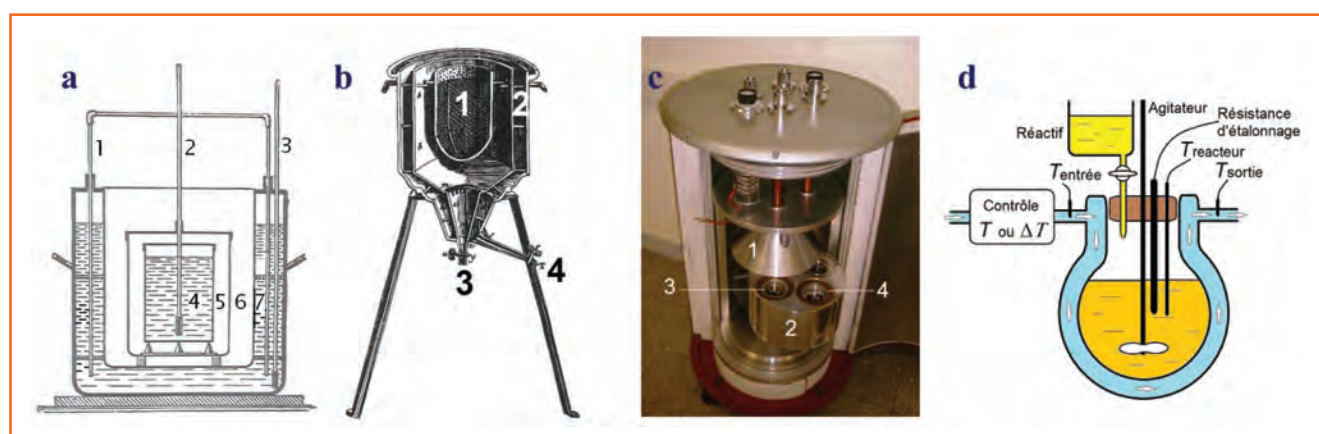


Figure 1 - **a) Calorimètre quasi-adiabatique à eau.** Le thermomètre (2) permet de suivre l'effet thermique dans le « seau calorimétrique » (4), isolé (par les lames d'air (5) et (6)) du bain thermostatique (7) muni d'un agitateur (1) et d'un thermomètre (3). **b) Calorimètre diatherme à changement de phase de Lavoisier et Laplace.** Un effet exothermique en (1) produit une eau de fusion récoltée en (3) puis pesée. Celle qui sort en (4) provient de l'écran de glace de protection (2) et n'est pas pesée. **c) Calorimètre diatherme à fluxmètre thermique du type Tian-Calvet.** Cette maquette ouverte (d'un mètre de hauteur) laisse voir, sous le cône équirépartiteur de température (1), le cylindre central du thermostat (2) où l'on voit bien les thermopiles (3) et (4) – un millier de jonctions chromel-alumel chacune –, les deux autres étant derrière. **d) Calorimètre de réaction :** *adiabatique vrai* si le liquide de l'enveloppe est maintenu à la même température que le réacteur ; *diatherme passif* si ce liquide collecte (ou cède) l'énergie thermique mesurée par la différence de température entre l'entrée et la sortie.

adaptation aux systèmes ouverts grâce au montage différentiel qui permet, sans perturber la mesure, d'introduire facilement un réactif gazeux, liquide ou solide, ou d'éliminer un produit de la réaction. Sous une forme miniaturisée, les appareils d'ACD à flux-mètre thermique (« heat-flow DSC ») appliquent le même principe. Dans les calorimètres diathermes *actifs*, peu répandus, on simule, par une **puissance de compensation** au niveau de l'échantillon (et qui est la grandeur mesurée), le résultat d'un bon échange thermique avec le thermostat, c'est-à-dire qu'on asservit la température de l'échantillon à celle du thermostat.

Certains calorimètres récents, qu'on qualifie d'*hybrides*, peuvent fonctionner au choix, mais pas simultanément, soit comme diathermes, soit comme adiabatiques. Ils sont connus sous le nom de *calorimètres de réaction* et utilisés pour la conduite maîtrisée des réactions chimiques (figure 1d).

D'autres appareils enfin permettent d'effectuer de la *calorimétrie indirecte*. C'est le cas des « **calorimètres à consommation d'oxygène** » dont l'usage s'est beaucoup développé au cours des deux dernières décennies pour les études de prévention des incendies [5] : l'analyse de l'air, recueilli dans un cône ou une hotte après sa circulation autour de l'objet enflammé (meuble, cloison... ou même automobile), permet de connaître la quantité d'oxygène consommée, qui est ensuite convertie en énergie thermique à l'aide d'une sorte de « formule magique », la relation de Thornton, établie voici un siècle [6], selon laquelle un kilogramme d'oxygène consommé fournit 13,1 MJ d'énergie thermique, ce qui est considéré comme une valeur moyenne pour la combustion des substances organiques. Le même principe est utilisé pour suivre le métabolisme des êtres vivants, y compris les humains, avec la mesure complémentaire de la quantité de gaz carbonique produite. C'est parce que ces calorimètres ne mesurent aucunement l'énergie thermique produite, mais permettent simplement d'estimer cette énergie à partir d'une quantité de réactif (O₂) ou de produit (CO₂), qu'il convient de parler de *calorimétrie indirecte*.

Sur quelle grandeur physique le calorimètre mesure-t-il l'effet de la chaleur ?

L'idée très répandue qu'un calorimètre mesure nécessairement une *variation de température* n'est exacte que pour les calorimètres adiabatiques (actifs ou passifs), dont c'est le principe. C'est pourquoi au lieu de classer les calorimètres à partir des échanges thermiques, on peut partir de la grandeur mesurée, ce qui conduit encore aux cinq grandes familles qui viennent d'être énumérées : **adiabatiques vrais** (on ne mesure que la température de l'échantillon), **quasi-adiabatiques** (on mesure la température de l'échantillon mais aussi de quoi la corriger), **à changement de phase** (on mesure une quantité de matière transformée), **à fluxmètre thermique** (on mesure le flux thermique cédé ou reçu par l'échantillon), **à compensation de puissance** (on mesure la puissance annulant l'effet thermique à sa source).

À quoi nous sert aujourd'hui la calorimétrie ?

Parce que des échanges thermiques accompagnent la grande majorité des phénomènes physiques, chimiques et biologiques, et que la mesure calorimétrique est un moyen de les suivre, de les quantifier et de les comprendre, le champ

d'application de la calorimétrie est très vaste et nous oblige, dans le cadre de ce point, à nous contenter d'une énumération dans de nombreux domaines :

- **Énergie** : mesures d'enthalpies de combustion des combustibles habituels (gaz naturel, charbon, coupes de pétrole...) afin d'établir leur valeur marchande, mais aussi de déchets (pour évaluer leur intérêt énergétique). Plus récemment, recherche de matériaux optimaux pour le stockage réversible aussi bien de l'énergie thermique (stockage par changement de phase) que de l'hydrogène : on considère qu'une enthalpie d'adsorption de 15 kJ·mol⁻¹ permettrait de stocker efficacement l'hydrogène et de pouvoir le restituer facilement. Également mesures de radioactivité dans les réacteurs nucléaires ou sur les déchets radioactifs (par conversion des rayonnements α , β et γ en énergie thermique, au cœur d'un calorimètre Tian-Calvet contenant un absorbeur de rayonnement adéquat : plomb, aluminium...).
- **Médecine** : contrôle de longévité des piles de pacemaker, avant implantation, par mesure de la puissance thermique dissipée (de l'ordre du microwatt), par effet Joule, par le courant de fuite interne.
- **Environnement et sécurité** : mise au point de séparation de CO₂ peu exothermique, détermination de l'enthalpie de combustion de tous matériaux susceptibles d'être incendiés (en vue d'améliorer la sécurité de l'habitat).
- **Biologie** : premier domaine examiné (souris de Lavoisier) et toujours d'actualité puisqu'on peut suivre le métabolisme de toutes sortes d'êtres vivants (virus, bactéries, insectes, plantes...) en fonction des conditions imposées.
- **Chimie fine et pharmacie** : détermination des énergies de liaison de nouvelles molécules (par exemple à partir de mesures d'enthalpie de combustion et de sublimation des substances solides à la température ambiante) pour comparaison avec les énergies obtenues par simulation pour les diverses conformations de ces molécules et pour détermination de la configuration effective ; détermination (surtout par ACD) de la proportion d'isomère actif restant dans une substance pharmaceutique (étude de vieillissement, détermination de la date de péremption).
- **Pétrochimie** : étude des mécanismes de la catalyse hétérogène (à partir des enthalpies de chimisorption et de réaction).
- **Génie chimique et procédés** : études de sécurité du stockage, de sécurité des procédés (calorimètre adiabatique ARC (« accelerating rate calorimeter »), calorimètres de réaction « hybrides »).
- **Matériaux** : suivi calorimétrique de la prise des ciments et autres liants hydrauliques, transformation des matériaux ou des systèmes dans des conditions extrêmes : hautes pressions (emmagasinement d'énergie à l'interface liquide/solide pour amortisseurs d'atterrissage), échauffement ou refroidissement à plus de 1 000 K·s⁻¹ (extrusion ou moulage de polymères).

- [1] Médard L., Tachoire H., *Histoire de la Thermochimie*, Publications de l'Université de Provence, **1994**.
- [2] Rouquerol J., Wadso I., Lever T.J., Haines P.J., Developments in nomenclature (Chap. 2) in *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry*, vol. 5, "Further advances, techniques and applications", M. Brown, P. Gallagher (eds), Elsevier, **2007**, p. 13-54.
- [3] Rouquerol J., Rouquerol F., Llewellyn P., Denoyel R., Calorimétrie : principes, appareils et utilisations, in *Analyse et Caractérisation*, Techniques de l'Ingénieur, **2012**, article P 1202.
- [4] Calvet E., Prat H., *Récents progrès en microcalorimétrie*, Dunod, **1958**.
- [5] Janssens M., Calorimetry, in *SFPE Handbook of Fire Protection Engineering*, 3rd ed., Springer, **2002**, p. 3-44.
- [6] Thornton W., The relation of oxygen to the heat of combustion of organic compound, *Philosophical Magazine and Journal of Science*, **1917**, 33, p. 196-203.

Cette fiche a été préparée par **Jean Rouquerol**, directeur de recherche émérite, **Françoise Rouquerol**, professeure émérite, **Isabelle Beurroies**, maître de conférences, **Philip Llewellyn** et **Renaud Denoyel**, directeurs de recherche, au Laboratoire MADIREL (UMR Aix-Marseille Université/CNRS, Campus de Saint-Jérôme, Marseille ; jean.rouquerol@univ-amu.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.

Abonnement 2017 (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 2015 ; 20 € à partir de 2015
 (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, dermo-cosmétique et beauté (janv. 2017) : 25 €
- 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 €

**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**



Chimie & Société



Fondation de la Maison de la Chimie



Rencontres, ateliers
Conférences, animations
Spectacles...

Chimie & Terroir

Osez l'expérience !



Mourenx

Maison intercommunale des
Cultures et des Sciences

18-20 mai 2017
Entrée libre et gratuite

<http://www.chimieetsociete.org>



Adapté depuis Freepik par F. Viala