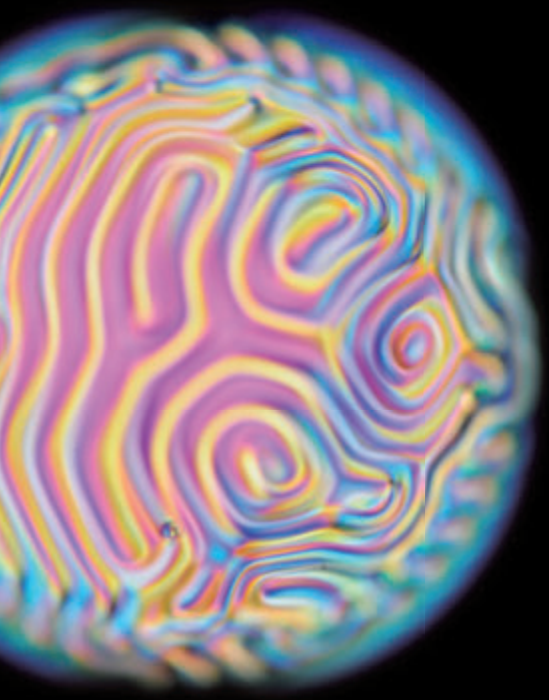
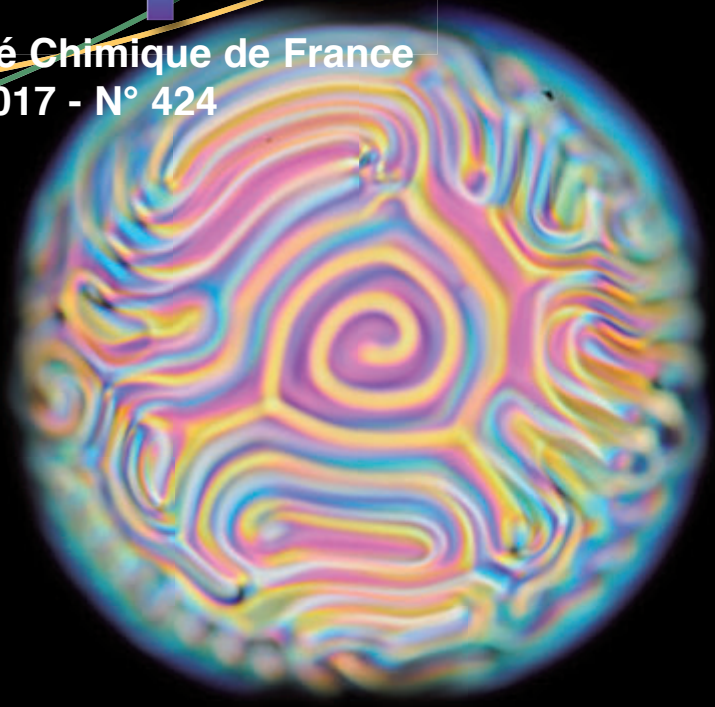
l'actualité chimique

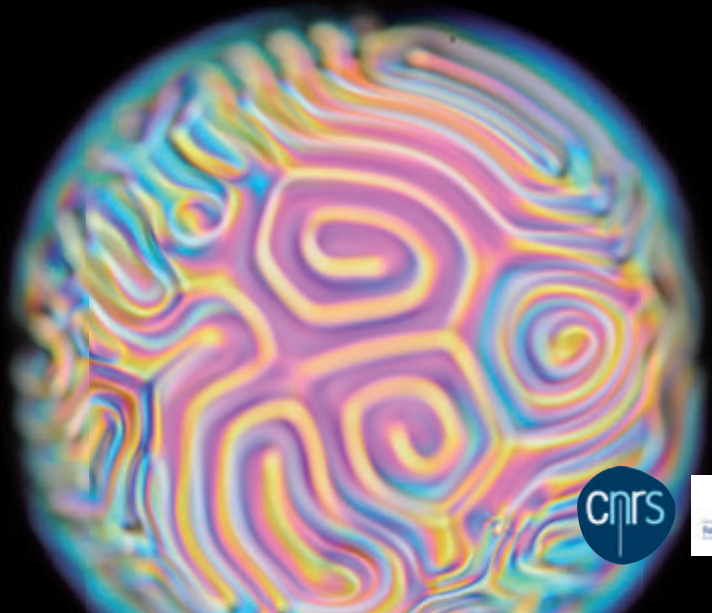
Le journal de la Société Chimique de France
Décembre 2017 - N° 424





Pierre-Gilles de Gennes inspire l'industrie

Et aussi : Les Médaillés du CNRS



Société Chimique de France

VOTRE ARBRE, IL ME RAPPELLE LE BOULOT...
l'actualité chimique
CLED'12.

l'actualité chimique

RÉDACTION
Rédactrice en chef :
Patricia Pineau
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 Jacquesy
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, P. Colomban, C. de Novion, J. Fournier, Y. Génisson, A. Hervé, 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 : décembre 2017
Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

TARIFS 2018 - 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)

Société Chimique de France

Enchanter la chimie

Les accusateurs ou dénonciateurs de la chimie sont plus vocaux que tous ceux qui révèlent les mystères, merveilles et bienfaits de la chimie.
Et pourtant, ils sont moins nombreux ! Donc tous ensemble, nous devrions réenchanter la chimie.

La chimie est une science à la croisée de multiples disciplines. C'est aussi une industrie, des emplois et un terrain fertile d'innovations qui ont amélioré la qualité de vie sur Terre.
Elle n'a pas encore livré tous ses secrets, c'est pour cela que des générations d'étudiants, professeurs, chercheurs, inventeurs… continuent inlassablement de l'explorer au-delà même de notre horizon, dans et sur les planètes.
Elle a permis à l'Homme de se soigner, se nourrir, se protéger, se défendre, se vêtir, s'embellir, aller sur la Lune, se déplacer en voiture, en avion, communiquer, bâtir, peindre, sculpter, chauffer, éclairer, comprendre le réchauffement climatique, créer des matières… La liste est longue et vous pouvez jouer à l'allonger, mon propos n'étant pas d'être exhaustive car la chimie nous réserve encore bien des surprises.
Je suis sûre qu'en qualité de lecteur/lectrice de *L'Actualité Chimique*, vous partagez cet engouement pour la chimie et voulez participer à son développement.
Votre revue s'efforce grâce à la collaboration des chercheurs et des enseignants de vous tenir au courant, et ce d'autant plus que nous vivons une époque où la chimie est attaquée alors qu'elle est plus que jamais pourvoyeuse de progrès. À nous de convaincre !

Dans ce numéro, vous allez découvrir un sommaire qui est en phase avec tous les courants de pensée : le ribose, essentiel à la vie ; les applications aéronautiques et spatiales ; la folie des tatouages : quête d'identité, parure et risque ; l'étonnante portée des travaux de Pierre-Gilles de Gennes, prix Nobel de physique en 1991, qui a inspiré des applications industrielles dont on ne saurait se passer ; la toxicologie nucléaire humaine ; les recherches menées par les lauréats des Médailles du CNRS qui préfigurent l'avenir en santé, matériaux, régénération osseuse, enzymologie, environnement…, et enfin une place aux rêves d'or. En effet, la chimie stimule l'imaginaire et transforme des rêves en réalité.

Naturellement chimique

Est-ce qu'il vous est venu à l'esprit d'opposer la chimie à la Nature, à la vie ? Si oui, pourquoi ? Vos avis nos intéressent mais en cette fin d'année 2017, nous vous proposons des visions positives.
Au musée des sciences de Munich, une des sections s'intitule « Alles Leben its Chemie », que nous pourrions traduire par « La vie est chimie » ou « La chimie c'est la vie ».
Au pôle Pasteur, en 2006, le prix Nobel de chimie Jean-Marie Lehn donnait une conférence intitulée « De la matière à la vie : la chimie ? La chimie ! »*. Il revenait sur le terrain de jeu de la chimie, les peurs, les mythes mais aussi son universalité et son utilité…
En fait, pour réconcilier le grand public avec la chimie, essayons de voir les choses différemment en parlant de « naturellement chimique », au lieu d'opposer « chimique » à « naturel ».

La chimie inspire

Les artistes photographes, cinéastes, maitres verriers, créateurs de mode, de bijoux, de parfums, peintres de l'Antiquité à nos jours, ont tous été inspirés par la chimie… peut-être sans le savoir.
Des congrès, des salons, des expositions, des livres, des jeux lui sont consacrés. Des centres universitaires et culturels s'efforcent de lui redonner ses lettres de noblesse.
Toute l'équipe de *L'Actualité Chimique* et les auteurs contributeurs sont investis d'une mission : valoriser la chimie. Ils partagent une passion pour cette science et ses applications… vous aussi sans doute. Donc nous vous proposons d'*Enchanter la chimie* dans tous nos numéros en allant dénicher des hommes et des femmes porteurs de sujets inscrits dans cette dynamique.

Joyeuses fêtes, toutes illuminées, gâtées, animées… par des créations chimiques.

Patricia Pineau
Rédactrice en chef

*https://www.youtube.com/watch ?v=BbNT2NgO9Xw

CHEMPARC : booster le bassin industriel de Lacq

Rencontre avec Patrice Bernos, Directeur Général de Chemparc.

Quelques mots sur Chemparc ?

Il s'agit d'un groupement d'intérêt public qui a l'ambition d'associer des acteurs privés et publics autour d'un projet commun avec un budget assujetti à une comptabilité publique pour garantir une transparence quant à l'utilisation des fonds.

Chemparc a été créé en 2003 suite à une période d'agitation ponctuée par des mouvements sociaux entraînés par les préparatifs à la reconversion industrielle du bassin et par la fin de l'exploitation du gisement de gaz de Lacq, alors qu'Elf Aquitaine venait d'être privatisée suite à son rachat par Total.

Face à cette situation, le comité interministériel d'aménagement du territoire avait nommé un sous-préfet à l'industrie qui avait alors préconisé la création de ce GIP pour essayer de structurer et de regrouper les différents partenaires autour d'axes stratégiques et d'objectifs communs pour 10 ans.

En 2013, il a été décidé de poursuivre cette initiative pour une durée indéterminée. Notre principale mission est la promotion du territoire et l'identification de projets industriels pour les accompagner jusqu'à leur implantation dans le bassin.
En parallèle, en 2009, nous avons construit Chemstart'up pour accueillir de jeunes entreprises. Aujourd'hui, c'est aussi une plateforme R&D et de transfert technologique dont la gestion nous a été confiée depuis 2011.

Concrètement, que proposez-vous aux industriels ?

Nous sommes situés sur un bassin qui était exploité par des industriels et qui au fur et à mesure de l'arrêt des activités a fait l'objet de démantèlement et de remédiation. Sur plus de 600 ha, environ 250 à 300 vont être réutilisés pour attirer des industriels capables de valoriser ce territoire. Nous pouvons accueillir ces industries en toute sécurité et sûreté avec une maîtrise totale du risque industriel. Nous mettons aussi à leur disposition les utilités existantes et les matières premières disponibles comme le gaz. En 2014, en arrêtant la production du gaz, Total a fait le choix de laisser 3% des réserves dans le gisement et a investi 160 millions d'euros dans une nouvelle unité de traitement pour poursuivre l'exploitation du gaz restant sur une période pouvant aller de 30 à 50 ans. Concrètement, nous offrons une gestion complète de leur activité (utilités, matière première, environnement sécurisé) dans un contexte mutualisé.

Qu'en est-il des start-ups ?

Sur le bassin de Lacq, nous avons la chance d'avoir un groupement de recherche important hérité d'Elf Aquitaine et qui est axé sur l'industrialisation. Depuis 2012, avec Chemstart'up, nous nous sommes dotés d'une plateforme technologique et d'applications industrielles avec une capacité à accueillir des jeunes entreprises tout en nous appuyant notamment sur 8 modules de laboratoires, dont des laboratoires pilotes capable d'accueillir des équipements à forte caractéristique industrielle. Depuis 2015, nous accueillons 6 sociétés ou laboratoires qui occupent les lieux avec des activités diversifiées notamment autour de la chimie, du matériau composite, de la transition énergétique ou du stockage de l'énergie, soit plus de 60 chercheurs. Comme pour les industriels, nous leur proposons une gestion mutualisée autour de l'accès aux utilités, aux matières premières et à un environnement sécurisé.

Quels sont vos principaux enjeux ?

Malgré des atouts importants, nous devons faire face à une forte concurrence, notamment à celle de la Vallée de la Chimie située à côté de Lyon et de Grenoble qui regroupe des acteurs majeurs. À cette concurrence locale s'ajoute une concurrence internationale provenant principalement de l'Asie et des États-Unis où les conditions d'accueil sont plus avantageuses qu'en France ou en Europe. Néanmoins, nous poursuivons notre développement afin de renforcer la promotion de notre territoire.

Sommaire

Éditorial 1

Enchanter la chimie, par **P. Pineau** 1

Clin d'œil étymologique 4

À propos du ribose, par **P. Avenas** 4

Chroniques 5

La chimie s'envoie en l'air, par **J.-C. Bernier** 5

Le grain de sel du réseau RJ-SCF 7

Un nouveau Bureau pour le RJ-SCF (2017-2020), par **A. Wannebroucq**, **C. Lemouchi** et **le Bureau du RJ-SCF** 7

À propos de 9

Être et paraitre : la grande folie du tatouage. Art, science… et chimie, par **R.A. Jacquesy** et **C. Monneret** 9
Les 40 ans de la division Chimie de coordination, par **V. Marvaud**, **R. Poli** et **A. Proust** 13

Pierre-Gilles de Gennes et l'innovation 16

Pierre-Gilles de Gennes et l'innovation, par **H. Toulhoat** et **C. de Novion** 16
Pierre-Gilles de Gennes : un découvreur et un inventeur passionné par l'innovation, par **D. Roux** 16
1987-2007 : vingt ans de collaboration avec Pierre-Gilles de Gennes, par **P. Maestro** 17
From polymers at interfaces to shampoos in cosmetics, par **G.S. Luengo**, **F. Leonforte** et **N. Baghdali** 18
De la physico-chimie des polymères aux membranes pour la séparation des gaz, par **P. Pullumbi** 19
Apports de Pierre-Gilles de Gennes à la compréhension physique du pneumatique, par **J.-M. Vacherand** 20
L'impact des concepts développés par Pierre-Gilles de Gennes sur la recherche à IFPEN, par **Y. Peysson** et **B. Herzhaft** 21

Recherche et développement 23

Médaillés 2016 du CNRS
Les films polyélectrolytes multicouches bioactifs et la régénération des tissus, par **C. Picart** 23
Suivre les atomes pour construire des avions : précipitation dans les alliages de structure, par **F. De Geuser**, **L. Couturier** et **A. Deschamps** 31
Le poling thermique des verres : microstructuration et multifonctionnalité, par **M. Dussauze**, **A. Lepicard**, **F. Bondu**, **F. Adamietz**, **V. Rodriguez**, **T. Cardinal** et **E. Fargin** 35
L'électroenzymologie, un outil pour étudier les enzymes redox, par **V. Fourmond** 42
Nouveaux outils synthétiques pour une chimie respectueuse de l'environnement, par **E. Métay** 50
Diversité et spécificité des récepteurs immunitaires : comment notre corps fabrique des protéines aléatoires spécialisées pour combattre les pathogènes, par **T. Mora** 56
Degrés d'oxydation métalliques et ligands redox non innocents : de Charybde en Scylla, par **G. Nocton** 61

Histoire de la chimie 68

Prix Franklin-Lavoisier 2016
Rêves d'or : la surprenante longévité de l'alchimie au cœur de la chimie, par **L.M. Principe** 68

En bref 72

Livres et médias 73

Agenda 76

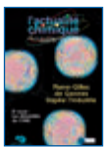
Actualités de la SCF 77

Un point sur 79

Fiche n° 53 : La toxicologie nucléaire humaine, par **F. Ménétrier** 79

Index 2017 site*

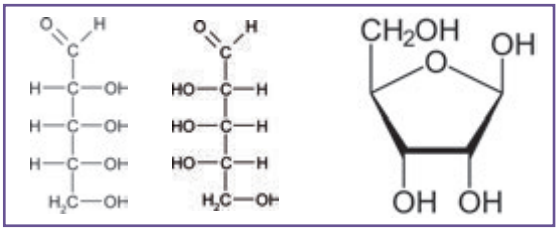
* L'index est disponible uniquement en format pdf, téléchargeable librement sur le site de *L'Actualité Chimique* (lien dans le sommaire en ligne du numéro de décembre).



Couverture :
Coques de cristaux liquides cholestériques observées en lumière polarisée.
© Guillaume Durey et Teresa Lopez-Leon, Laboratoire Gulliver, ESPCI Paris.
Conception graphique : Mag Design – www.magdesign.fr

À propos du ribose

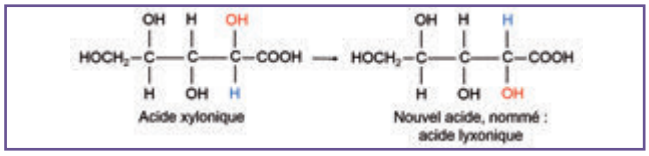
Le ribose est un sucre qui a été découvert en 1891 par le chimiste allemand Emil Fischer, prix Nobel de chimie 1902 (le deuxième de l'histoire). Ce grand scientifique a fait preuve d'originalité également dans la façon de nommer les molécules qu'il découvrait, en particulier dans le domaine de l'isomérisation des sucres. Avant d'en venir au ribose lui-même, considérons le cas, plus simple, de l'isomérisation du xylose.



Emil Fischer (1852-1919), prix Nobel de chimie 1902 pour ses travaux sur la synthèse des hydrates de carbone et des purines. De gauche à droite : projection de Fischer du D-ribose et du L-ribose, et une des formes cycliques (ß-D-ribofuranose).

De xylose à lyxose, une métathèse

Le xylose est identifié depuis les années 1850. C'est un sucre tiré de polysaccharides du bois, d'où son nom, du grec *xulon*, « bois ». En 1896, Fischer a montré que l'acide xylonique (*Xylonsäure*) pouvait s'isomériser et donner ainsi un nouvel acide organique, les positions d'un OH et d'un H étant échangées sur le même carbone :



Pour désigner ce nouvel acide, Fischer crée le mot *acide lyxonique* (*Lyxonsäure*) et nomme « *le nouveau sucre, lyxose* ». L'échange de position des OH et H sur la molécule est ainsi symbolisé par celui des lettre X et L dans les noms, *XYLOSE* et *LYXOSE*.

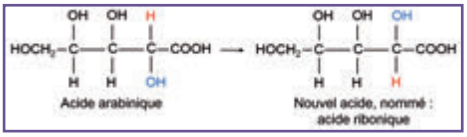
Cette interversion de deux lettres au cours de l'évolution d'un mot est une forme usuelle de ce que l'on nomme *métathèse* en linguistique. Un exemple classique est celui de *MOUSTIQUE*, emprunté à l'espagnol *MOSQUITO*, lui-même diminutif de *mosca*, « mouche » (en latin, *musca*). Et pour revenir au domaine des polysaccharides, on peut citer aussi le nom d'une plante, la grande aunée, qui passe du grec *HELENIUM* au latin *INULA*, avec interversion de *L* et *N* (cf. À propos de l'inuline, *L'Act. Chim.*, n° 412).

Ce terme *métathèse*, du grec *metathesis*, « transposition, changement », s'employait déjà chez les rhétoriciens grecs, et les chimistes l'ont adopté, dans le cas où les positions de deux atomes (ou groupes d'atomes) de deux molécules s'échangent au cours d'une réaction. Cette définition ne s'applique pas exactement à une isomérisation, mais presque, si on la considère comme une sorte de métathèse intramoléculaire.

Le cas du ribose se présente un peu différemment.

D'arabinose à ribose

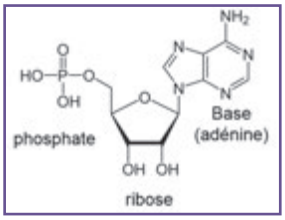
L'arabinose est un sucre tiré de la gomme arabique, que sécrètent plusieurs espèces d'acacias africains, une résine exploitée pour divers usages depuis l'Égypte ancienne. L'oxydation de l'arabinose donne l'acide arabinique, que Fischer avait isomérisé dès 1891, obtenant ainsi un nouvel acide qu'il nommait en allemand *Ribonsäure*, en expliquant de manière un peu sibylline : « *Ce mot est créé à partir des lettres de* Arabinose*, qui s'y retrouvent camouflées.* » De là il créait en allemand le nom *Ribose* (repris dans toutes les langues, *ribose*, *ribosa*…) et *RIB(OSE)* comporte donc des lettres de *ARABIN(OSE)*, mais un peu camouflées. Comme on vient de le voir, Fischer adoptera plus tard une démarche plus transparente pour *lyxose*, dérivé de *xylose*.



Gomme arabique.

La deuxième vie du ribose

Dans le contexte des polysaccharides, le ribose est un sucre bien moins connu que le glucose ou le fructose. Mais en biologie moléculaire, le même ribose (précisément le D-ribose) occupe une place de tout premier plan car c'est le sucre qui entre dans la composition des acides nucléiques : le ribose et le désoxyribose forment en effet, avec l'acide phosphorique et cinq bases azotées, les nucléotides de l'ARN (acide ribonucléique) et de l'ADN (acide désoxyribonucléique).



Exemple de nucléotide : l'adénosine monophosphate est un nucléotide de l'ARN, formé à partir du ribose, de l'acide phosphorique et de l'adénine.

La structure des nucléotides a été découverte par le biologiste américain Phoebus Levene, qui a dirigé à partir de 1907 la Division de Chimie du Rockefeller Institute for Medical Research, créé à New York en 1901. Les articles de Levene de 1909 ont fait passer le ribose du statut d'un sucre quelconque à celui de l'une des briques élémentaires les plus essentielles du règne vivant.

Une fausse étymologie dans l'épilogue

Est-ce parce que Fischer n'a pas justifié clairement le mot *ribose*, ou parce que le rôle biologique du ribose est apparu tellement extraordinaire, que dans plusieurs ouvrages récents de biologie moléculaire, on peut lire : *ribose* provient des initiales du *Rockefeller Institute of Biochemistry* (« RIB ose ») ? En fait, cette affirmation relève de la légende car, dans sa publication de 1909, Levene ne revendique absolument pas pour son Institut la paternité du mot *ribose*, qu'il emploie en se référant au contraire, et très logiquement, à la publication de Fischer de 1891. Donc dans *ARN*, le *R* est bien celui de *aRabique* et non pas celui de *Rockefeller* ! On peut tout de même se demander comment une telle légende a pu naître et se propager ainsi jusqu'à ce jour.

Pierre Avenas
a été directeur de la R & D dans l'industrie chimique.
Courriel : pier.avenas@orange.fr

La chimie s'envoie en l'air

Dans le domaine aéronautique et de l'espace, l'Europe a plutôt des joyaux industriels ; Airbus et Ariane en sont les exemples les plus visibles. Le contenu chimique de ces réussites n'est pas souvent mis en valeur alors qu'il est loin d'être négligeable. L'évolution qui est en cours va encore faire appel à l'imagination et au savoir-faire des chimistes pour un marché annuel estimé à plusieurs centaines de milliards de dollars.

Le rêve de l'espace

« Boosté » par l'aventure de notre cosmonaute français Thomas Pesquet, l'appétence des jeunes pour l'espace s'est renforcée. Espérons qu'ils approcheront leur rêve dans les disciplines scientifiques et techniques, car l'innovation a besoin de têtes et de bras, et pour les « lanceurs », il y a une concurrence féroce. À côté de la société américaine SpaceX et sa fusée réutilisable, les fusées « low cost » de la Chine et de l'Inde veulent tailler des croupières à Ariane 5 qui bénéficie encore pour un temps de ses atouts : sûreté et fiabilité. C'est pourquoi ArianeGroup (ex Airbus Safran Launchers) démarre la fabrication d'Ariane 6. Ce n'est pas moins de cinq pays européens qui mettent en musique l'éclosion de deux modèles capables de mettre en orbite géostationnaire 5 ou 10,5 tonnes : Ariane 62 et Ariane 64, dotés respectivement de deux ou quatre boosters au décollage. Ces boosters à poudres de perchlorate d'ammonium et d'aluminium liées par du polybutadiène disposent de jupes orientables en composites SiC. Les premier et second étages sont à propulsion cryogénique hydrogène et oxygène liquide avec le moteur Vulcain riche en alliage réfractaire, composites céramiques et carbone. En ces domaines, les motoristes ont bénéficié des recherches fondamentales du laboratoire mixte CNRS/Safran, le LCTS de Bordeaux. L'étage supérieur dispose du moteur Vinci qui bénéficie d'une poussée trois fois supérieure au moteur HM7 d'Ariane 5 ; il a la particularité de pouvoir se rallumer dans le vide spatial. En collaboration avec le CNES, un nouveau moteur « low cost », le Prometheus, est à l'étude ; il utilisera l'oxygène et le méthane liquides du fait de la plus grande proximité des températures de liquéfaction (- 183 et - 164 °C au lieu de - 253 °C pour l'hydrogène), ce qui permettra d'utiliser les mêmes canalisations et turbopompes. Pour les fusées annexes de positionnement définitif des satellites, les propergols à base de dérivés de l'hydrazine — développés en collaboration avec le laboratoire lyonnais Hydrazines et Composés énergétiques polyazotés (LHCEP) —, avec catalyseurs d'allumage, laissent la place aux moteurs électriques. À base de xénon, ces derniers créent un plasma où les ions sont accélérés à haute vitesse soit par un champ électrique, soit combiné à un champ magnétique par effet Hall ; leur poussée est plus faible, mais les économies en poids sont appréciables.

L'évolution de l'aéronautique

Pour les moyens et longs courriers, ce sont les cellules qui ont le plus évolué. Dans les appareils récents de Boeing et Airbus, on compte plus de 50 % de composites à matrice organique et fibres de carbone. C'est dire combien ont été grands les progrès sur la physico-chimie des interfaces fibre/matrice et la prévision sur la propagation des fissures. Par ailleurs, la sensibilité au foudroiement du fait de la faible conductivité est palliée par l'ajout de poudres métalliques (Cu) dans le corps des parois. Les composites céramiques et les pièces en fibres de carbone tissées résistantes aux hautes températures (1 200 °C) ont aussi gagné les moteurs, comme ceux développés par Safran Aircraft Engines, le CFM56 et le LEAP, qui dominent les équipements des avions de type monocouloir et permettent des économies de carburant de l'ordre de 30 %. Ces avancées ont été permises assez souvent grâce à la modélisation de la fabrication, de la tenue mécanique et de l'endommagement des pièces constitutives avec des algorithmes développés par des équipes de l'École des Mines et du CNRS. C'est aussi grâce à la modélisation des parcours des carburants, de l'air et des flammes, et à un banc expérimental unique d'un foyer annulaire aux parois transparentes en quartz au laboratoire EMC2 (Énergétique moléculaire et Combustion de Châtenay-Malabry), qui permet d'observer et de filmer la combustion,

que l'on peut optimiser la consommation de carburant et diminuer le bruit des turboréacteurs.

L'évolution touche aussi la cabine passagers, qui fait l'objet d'une féroce bataille entre les compagnies. Pour attirer les voyageurs, il faut produire des aménagements personnalisés. Cela concerne d'abord les sièges et les IFE (« in-flight entertainment », divertissements à bord). Pour les sièges, Safran, qui vient de racheter Zodiac Aerospace, est désormais le numéro 3 mondial des équipements de l'avionique. Les sièges ultra légers, où l'aluminium est remplacé par le titane et des composites, permettent de gagner 4 à 6 kilos par siège. De même, les écrans plats au dos des sièges fournis par Thales ont maigri de près de moitié. Mais la grande révolution résulte dans l'interconnectivité. Les interfaces de ces écrans sont régulièrement mises aux nouvelles normes de connexion. Des satellites puissants arrosent les grandes routes aériennes et permettent aux passagers de surfer sur le web ou de capter leurs films préférés en streaming. L'acquisition de plateformes big data par les compagnies permettra aussi de suivre chaque avion et de collecter en temps réel les masses d'informations issues de centaines de capteurs — éléments de sécurité quand on se rappelle la disparition du vol MH370 de Malaysia Airlines.

La révolution électrique

Solar Impulse, avec son spectaculaire tour du monde sans une goutte de carburant, a popularisé l'idée d'un transport aérien « électrique ». Rappelons que Solar Impulse était bourré de chimie : ossature en fibres de carbone, cellules solaires en couches minces, batteries lithium-ion super légères… Véritable laboratoire d'innovations pour la chimie des matériaux, il a été l'élément précurseur des préoccupations et recherches des grands constructeurs. Même s'ils disent que pour remplacer les 240 tonnes de kérosène d'un A380, il faudrait 3 600 tonnes de batteries, dans leur arrière cuisine, ils préparent la révolution. Après l'E-Fan, Airbus planche sur Vahana, un avion monoplace, et CityAirbus, un taxi volant capable de transporter quatre personnes (voir *image*). Ils devraient voler fin 2017 et donner des démonstrateurs fiables en 2020 avec des batteries et des puissances de l'ordre de quelques centaines de kilowatts. D'autres constructeurs visent l'avion hybride, comme Zunum Aero soutenu par Boeing. Ils construisent un avion avec deux hélices électriques arrière alimentées par un générateur à essence et des batteries ion-lithium Tesla, qui peut parcourir 1 200 km à 550 km/h à une altitude de 2 200 pieds. Boeing s'intéresse aux hybrides car ils peuvent se poser sur les petits aéroports sans pollution sonore ; les coûts sont réduits et l'économie en carburant serait de 40 à 80 %. C'est aussi la solution retenue par un petit constructeur d'Évreux qui construit la voiture volante Mini Bee avec huit moteurs, 80 kg de batteries et 300 litres de kérosène, visant les liaisons intercités à 300 km/h avec 500 à 600 km d'autonomie.

Comme pour l'automobile, le verrou thermodynamique reste l'énergie embarquée. Lorsqu'avec les petits planeurs en balsa de notre jeunesse nous tournions l'hélice avant le vol, nous n'imaginions pas que l'élastique torsadé en caoutchouc représentait la réserve d'énergie. Plus tard, avec nos modèles réduits et les moteurs alimentés par piles, nous touchions mieux le problème au bout des quelques minutes d'autonomie. Pour l'aéronautique commerciale, ce sont des mégawatts de puissance avec des circuits électriques et des intensités qui engendreront des champs électromagnétiques intenses dont il faudra se prémunir, sans compter une cybersécurité renforcée. Rêvons cependant : ce n'est pas encore demain que les éléphants voleront… mais ils s'exercent !

Jean-Claude Bernier
Octobre 2017

Index des annonceurs

AgileBio	p. 30	ENSIC	p. 67
Carlo Erba	3e de couv.	Fondation de la Maison de la Chimie	p. 60
CPE Lyon	3e de couv.	GPI Chemparc	p. 2
EDP Sciences	p. 60	INRS	4e de couv.
ENS – Département de Chimie	p. 49		

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

Un nouveau Bureau pour le RJ-SCF (2017-2020)

Retour sur les débuts du réseau

Le Réseau des Jeunes chimistes de la Société Chimique de France (RJ-SCF) a été créé en juillet 2014 et officialisé lors du Conseil d'administration du 2 décembre 2014. Il fédère l'ensemble des chimistes en France de moins de 35 ans. Il a permis à la France d'être représentée et investie au sein de l'European Young Chemists' Network (EYCN) [1], et d'être moteur dans la récente création de l'International Younger Chemists Network (IYCN) [2]. Il favorise ainsi la visibilité européenne et internationale des jeunes chimistes travaillant en France. Le RJ-SCF est également un soutien à l'ensemble des réseaux régionaux de jeunes chimistes de la SCF (anciens Clubs de jeunes).

L'ancien Bureau, présidé par Grégory Chatel, a mené de nombreuses actions à destination de ses membres, comme le concours photo #MaChimieSCF sur Twitter, l'attribution de bourses pour les congrès ou des campagnes d'adhésions. Il a aussi contribué à la vie de la SCF *via* une participation active aux séminaires de la SCF depuis 2014, au Comité de rédaction de *L'Actualité Chimique* et au Conseil d'administration de la SCF. De plus, le RJ-SCF est depuis sa création une force de propositions pour représenter au mieux les jeunes chimistes au sein de la SCF, *via* la participation de ses membres dans les divisons scientifiques et au groupe de travail sur les nouveaux statuts de la SCF. Dans ses interventions, il a voulu être l'émulateur d'une « modernisation » de la SCF avec le lancement de pistes de réflexion. Le RJ-SCF a également développé des partenariats avec la FEIC (Fédération des élèves ingénieurs chimistes), en coorganisant des congrès et conférences, avec l'AFNEUS (Fédération des étudiant(e)s en sciences), pour promouvoir davantage la chimie en régions, et avec le site CultureSciences-Chimie, lors de l'appel à candidatures pour l'écriture d'articles à destination des professeurs du secondaire. Le RJ-SCF reste dynamique avec l'investissement exceptionnel de ses membres actifs en région.

Le nouveau Bureau

Qui sommes-nous ?

Les membres du nouveau Bureau ont des profils différents : cette pluralité d'expériences et de compétences sera une force pour le RJ-SCF.

- **Amélie Wannebroucq** (présidente) a effectué sa thèse à Dijon (ICMUB) dans le domaine de la synthèse de matériaux moléculaires (phtalocyanines) dans le but de fabriquer des capteurs d'ammoniac et de les tester. Elle souhaite poursuivre sa carrière dans le monde industriel.
- **Cyprien Lemouchi** (vice-président) est maître de conférences à l'Université de Normandie à Caen et travaille au sein du Laboratoire de Chimie Moléculaire Thioorganique dans le domaine des matériaux organiques pour le développement de nouvelles énergies avec la synthèse de molécules aux propriétés électroniques.
- **Maxime Rossato** (secrétaire) a obtenu un doctorat en ingénierie biomoléculaire et réalise actuellement un volontariat international en entreprise (VIE) chez Sanofi Pasteur à Toronto.
- **Magali Bonne** est maître de conférences à l'Université de Haute-Alsace. Elle effectue sa recherche au sein de l'Institut de Science des Matériaux de Mulhouse et travaille en particulier sur la synthèse et la caractérisation de matériaux mésoporeux pour des applications diverses (adsorption, catalyse, encapsulation...).
- **Sophie Carenco** est chargée de recherche CNRS au Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris (UPMC, CNRS, Collège de France). Ses travaux portent sur le design de nanoparticules inorganiques et sur l'étude de leurs propriétés et de leur réactivité de surface, notamment à l'aide du rayonnement synchrotron.
- **Pierre Ceccaldi** a obtenu un doctorat de chimie et sciences de la vie de l'Université Aix-Marseille. Il effectue actuellement un postdoctorat au Angström Lab de l'Université d'Uppsala (Suède). Ses travaux portent essentiellement sur l'étude biophysique de mécanismes catalytiques en enzymologie d'oxydoréduction.
- **Alexandre Hervé** a réalisé sa thèse au CEA de Saclay en explorant la chimie de coordination des éléments f avec l'ion cyanure. Il a ensuite effectué plusieurs stages postdoctoraux à l'Université de Berkeley et au Lawrence Berkeley National Laboratory, et effectue actuellement un postdoctorat au Laboratoire de Chimie Condensée de Paris.
- **Claudia Lalli** est chargée de recherche CNRS à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes. Elle s'intéresse à la synthèse de peptidomimétiques pour la chimie médicinale et à la catalyse asymétrique guidée par des dérivés du BINOL.
- **Victor Mougel** est chargé de recherche CNRS au Collège de France, rattaché au Laboratoire de Chimie des Processus Biologiques. Ses travaux sont centrés sur l'élaboration de catalyseurs moléculaires et hétérogènes pour l'électroréduction du dioxyde de carbone.
- **Sébastien Prevost** est chargé de recherche CNRS au Laboratoire de Synthèse Organique (ENSTA ParisTech/ École Polytechnique). Il s'intéresse à la synthèse de produits naturels et à leurs propriétés biologiques.

Quelles sont nos missions ?

Chaque personne du Bureau du RJ-SCF est en charge d'un portefeuille d'activités. Ainsi les missions du RJ-SCF sont réparties de manière équilibrée, ce qui rend leur exécution plus efficace et de manière concertée avec la création de groupes de travail entre les membres du Bureau. Huit portefeuilles et deux représentants ressortent de la nouvelle organisation :

- **Maxime et Pierre**, **responsable communication et délégué aux réseaux sociaux**, travaillent ensemble afin de développer une stratégie de communication par les réseaux sociaux (Twitter, Facebook et LinkedIn) et de gérer la communication du RJ-SCF. Ils dynamisent notre réseau avec l'échange d'informations, d'actualités pour tous sous forme d'articles ou de posts. Ils œuvrent également à la mise en place d'outils de communication, utilisés par le Bureau national et des Bureaux régionaux pour faciliter et favoriser le travail collaboratif (Adobe Connect, Trello...), et veillent à soutenir les autres postes dans leurs missions ainsi que leurs demandes.
- **Cyprien et Claudia**, **délégués aux relations académiques et réseaux régionaux et délégués au budget et aux projets**, travaillent de concert en relation avec les réseaux régionaux. Leur binôme se donne comme objectif d'identifier les besoins des réseaux régionaux, d'y répondre avec le Bureau national pour améliorer l'exécution de projets voulus par les adhérents. Ce qui leur tient à cœur est la reconnaissance

de l'investissement des jeunes sur le terrain, en région.

- **Amélie et Magali**, **déléguées aux relations industrielles et à l'emploi**, travaillent de pair pour développer les relations industrielles du RJ-SCF. Cela correspond à une forte attente des jeunes chimistes, préoccupés par leur orientation professionnelle dans le domaine de la chimie. C'est pour cela qu'elles veillent à diffuser les offres d'emploi à nos adhérents.
- **Alexandre**, **délégué aux relations avec la SCF et *L'Actualité Chimique***, porte la voix des jeunes chimistes à la SCF et dans *L'Actualité Chimique*. Il participe aux réunions du Bureau national de la SCF et du Comité éditorial du journal. Il est également membre du Conseil national de la chimie (CNC).
- **Sébastien**, **délégué aux relations européennes et internationales et à l'accueil des étudiants étrangers**, porte la voix des jeunes chimistes en dehors de la France, par son travail avec les représentants européens et à l'international. Il aide les représentants de l'YICN et l'EYCN à développer la connaissance de ces réseaux et leur impact au niveau national.
- **Victor** est le **représentant du RJ-SCF à l'European Young Chemists' Network (EYCN)** [1].
- **Sophie** est la **représentante du RJ-SCF à l'International Younger Chemists Network (IYCN)** [2].

Nos objectifs

Lors de ce mandat, nous avons identifié plusieurs objectifs pour développer le réseau :

- La communication du RJ-SCF est désormais bilingue français/anglais
  En France, notre passion pour la chimie réunit des jeunes Français et internationaux. Encourager la communication dans les deux langues facilite l'intégration et la participation de tous (ex : préférer l'anglais pour les réunions des Bureaux régionaux…).
- Mise en œuvre d'outils collaboratifs
  Mener à bien une action/un projet depuis zéro peut être fastidieux, surtout quand on n'a pas les bons outils, les bons contacts… Le nouveau Bureau établit une « base de données projets » qui capitalise les retours d'expériences des projets régionaux réalisés avec succès, pour en faire bénéficier les autres Bureaux. Ceci favorisera le déploiement d'actions en région.
- Mise à jour de notre page web
  Nous allons rendre plus intuitive la page Internet du Réseau national des Jeunes Chimistes et faciliter l'accès aux informations et évènements de chaque région, « par un simple clic ».
- Reconnaissance de l'investissement en région
  Nous allons travailler au côté des écoles doctorales pour la reconnaissance de l'investissement des doctorants dans leur réseau régional. Ils sont les acteurs principaux sur le terrain : c'est leur énergie et leur temps qui font vivre les réseaux régionaux. Le Bureau national profite de la publication de cet article pour les féliciter et les remercier.
- Renforcer le réseau des membres actifs
  Nous souhaitons réaliser un suivi des anciens membres actifs en région, connaitre leur parcours et leur situation professionnelle, pour permettre aux membres actifs actuels de bénéficier de leur expérience, en particulier sur l'insertion professionnelle.

Les actions ciblées

- Le partage d'expérience
  Sous le précédent mandat, un recueil des actions a été fait. Nous allons le reprendre et le compléter pour qu'il devienne une véritable « base de données projet ». Consultable par les Bureaux régionaux, elle les aidera à diversifier leurs actions.
- Rapprocher les industries chimiques de nos jeunes chimistes
  Le nouveau Bureau veut créer des partenariats forts entre les industries et les Bureaux régionaux, aidé par l'Union des Industries Chimiques (UIC), en donnant des clés aux membres actifs pour prendre contact avec les industries et les soutenir lors de leurs démarches.
- Développer les aides à l'insertion professionnelle
  L'insertion professionnelle des jeunes docteurs dans le monde industriel est délicate. Il existe de nombreuses aides précieuses mises en place, mais trop souvent inconnues du plus grand nombre d'entre eux. À tous les niveaux, les jeunes sont désireux d'avoir des contacts avec les industries ou le monde académique pour une découverte, un stage ou un emploi. Le RJ-SCF veut faire bénéficier ses adhérents de son réseau pour les aider dans leur projet professionnel.

Que vous soyez jeune ou moins jeune, et si vous avez des suggestions pour les missions du réseau, des conseils, des attentes, des questions, n'hésitez pas à nous écrire*.
Et si vous souhaitez vous investir, nous vous guiderons vers les membres actifs de votre réseau régional.

Amélie Wannebroucq,
Cyprien Lemouchi
et le Bureau du RJ-SCF

* Courriel : rj-scf@societechimiquedefrance.fr

[1] Mougel V., Des nouvelles de l'EYCN, *L'Act. Chim.*, **2017**, *420*, p. 10.
[2] Carenco S., Les jeunes chimistes créent leur réseau international, *L'Act. Chim.*, **2017**, *422-423*, p. 8.

Être et paraitre : la grande folie du tatouage

Art, science… et chimie

Rose Agnès Jacquesy et Claude Monneret

Qui ne se souvient de la séduisante et dangereuse Milady de Winter, héroïne de Dumas, marquée au fer rouge d'une fleur de lys par la justice royale en punition de ses méfaits ?

À l'instar du bétail, voire d'un chien ou d'un chat, la première fonction du tatouage est bien d'être la marque d'un titre de propriété. Sur l'homme, elle peut être infamante comme dans le cas de Milady, déshumanisante comme dans celui des déportés, ou servir à des fins d'identification comme les matricules tatoués dans certaines armées, notamment pour les militaires envoyés dans les zones de combat.

Cette fonction « utilitaire » peut être thérapeutique, comme dans le marquage de circuits veineux ou artériels pendant la longue marche de la République populaire de Chine, pour guider les « médecins aux pieds nus » en les aidant à réaliser un garrot par exemple. Otzi, retrouvé momifié après 5 300 ans dans un glacier alpin en 1991, porte une cinquantaine de marques indiquant des trajets sciatiques, préfigurant peut-être une connaissance proche de l'acupuncture. La figuration de hachures sur certaines représentations humaines observées sur les parois de grottes préhistoriques semble bien confirmer l'ancienneté des pratiques de scarification, alternatives aux tatouages sur les peaux très sombres. Les Thraces étaient également supposés être tatoués, et plusieurs momies égyptiennes, dont celle d'une femme datée de 3 300 ans av. J.-C., portent des hiéroglyphes et des dessins d'animaux, de fleurs et de quelques objets rituels, suggérant une fonction religieuse et un rite de passage vers l'au-delà.

En Amérique, dans les îles Marquises ou les îles Marshall, en Papouasie, de tels rites marquent le passage de l'enfance à l'âge adulte.

Le tatouage contemporain

De nos jours, en France, à l'instar de la plupart des pays européens, la prévalence du tatouage, quoiqu'en accroissement rapide, reste limité : 12 % environ, contre 20 % au Canada et 24 % aux États-Unis, et concerne surtout les jeunes, âgés de moins de 35 ans [1]. Le tatouage des plus jeunes (moins de 19 ans) reste rare ; il atteint toutefois 8 % chez les 19-25 ans et fait un bond à 20 % pour les 25-35 ans avant de décroitre à 12 % entre 35 et 50 ans et à 5 % entre 50 et 65 ans. Cette pratique reste cependant plus répandue chez les ouvriers (19 %) et les professions intermédiaires (14 %) que chez les cadres (7 %) [2]. La pérennité des tatouages couplée à l'allongement de l'espérance de vie laisse augurer une prévalence pouvant atteindre la moitié de la population dans quelques décennies !

Les Français – au contraire des Japonais chez qui la pratique est ancienne et socialement significative – choisissent encore de préférence le tatouage « noir », mais compte tenu de l'augmentation du nombre de femmes tatouées (actuellement minoritaires mais pour combien de temps ?), les réalisations polychromes pourraient devenir prépondérantes.

© Fotolia.com – juan_aunion.

Tatoueur rechargeant son stylet.

La surface du tatouage est très variable, de 30 à plus de 300 cm^2 jusqu'à couvrir le corps, avec majoritairement deux à trois, voire quatre figures. Selon l'Ifop (Institut français d'opinion publique), la majorité (environ deux tiers) des tatouages ne sont pas destinés à être vus et sont réalisés sur des emplacements discrets. Ils sont considérés comme des œuvres d'art pour 80 % des 18-24 ans.

La profession n'est pas véritablement réglementée, mais les tatoueurs professionnels doivent justifier d'une pratique réalisée dans des boutiques spécialisées et reconnues comme telles.

Un peu plus d'histoire

La fragilité du derme fait que seuls les corps momifiés, naturellement comme Otzi ou par une préparation adéquate des corps (thanatopraxie), conservent les traces d'un traitement, généralement pratiqué du vivant de l'individu.

Outre Otzi, la plus ancienne momie européenne (époque du chalcolithique), on a trouvé des êtres humains tatoués en Asie centrale (datant du IV^{e} au III^{e} siècle avant notre ère), chez les Moches du Pérou (V^{e} siècle après J.-C.) et chez les Ibaloi des Philippines (XII^{e} au XV^{e} siècle après J.-C., exhibant des écritures soit curvilignes et géométriques, soit zoomorphes) [3].

À partir du XVI^{e} siècle, ce sont les récits des grands voyageurs qui alimentent notre connaissance du tatouage, de ses représentations figuratives ou symboliques, de sa distribution géographique et des références sociales ou religieuses qui les déterminent.

Dessin d'un chef maori par Sydney Parkinson (1745-1771) à la suite du premier voyage du capitaine James Cook en Nouvelle-Zélande (*A journal of a voyage to the South Seas*, London, 1784) et tatouage de style tribal actuel (photo : H. Hadi/SCF, 2017, DR).

Les premiers rapports faisant état de tatouages datent de 1529 en Micronésie (les « Pintados »). Plus tard, deux couples tatoués mère-enfant furent capturés, l'un en 1567 à Terre-Neuve, l'autre en 1577 sur les côtes du Labrador. À l'époque déjà, des tatoués furent exhibés, au mieux dans des Cours royales, au pire dans des cirques ambulants, comme monstres. Dès 1691, donc bien avant Buffalo Bill et Barnum, l'Anglais William Dampier fut le premier à promouvoir le tatouage comme une attraction, et pour faire bonne mesure, agrémenta la présentation du « prince Jeolly », esclave des Philippines, de récits fantaisistes qui subjugueront l'auditoire.

Ce n'est qu'en 1767 que Samuel Wallis, premier explorateur européen, observe le tatouage à Tahiti « *Une coutume universelle parmi les hommes et les femmes d'avoir leurs fessiers et l'arrière de leurs cuisses peints de différentes figures aux fines lignes noires* […] *Ces marques ont été faites en tapant la dent d'un instrument, qui ressemble à un peigne, à travers la peau, en frottant dans les perforations une sorte de pâte faite de suie et d'huile, qui laisse une trace indélébile*. »

Un an plus tard, Louis-Antoine de Bougainville s'amusera de ce que « *tandis qu'en Europe les femmes se peignent en rouge les joues, celles de Tahiti se peignent d'un bleu foncé les seins et les cuisses ; c'est une parure et en même temps une marque de distinction. Les hommes sont soumis à la même mode*. »

L'engouement pour le tatouage gagne rapidement les cercles huppés anglais, pour atteindre les familles royales au XIX^{e} siècle : en 1862, le prince de Galles (futur roi Edouard VII) se fait tatouer une Croix de Jérusalem dans une échoppe de Jaffa, encore tenue depuis 1750 par la famille Razzouk, dynastie copte égyptienne qui possédait alors 200 différents tampons de tatouage, le plus ancien datant de 1742 ! Il enverra même ses deux fils, le duc de Clarence et le duc d'York (futur roi George V) se faire tatouer, mais à Yokohama, le Japon ayant acquis une réputation unique dans le domaine et qu'il conserve jusqu'à présent : « *Le client* (sic)*, couché sur une natte, la tête appuyée sur un petit billot, fume une pipe bourrée d'un léger narcotique*… »

Le tsar Nicolas II, le baron de Potsdam (futur Frédéric III), George I^{er} de Grèce se feront tatouer au Japon, où son Altesse l'Empereur lui-même a fait appel à un tatoueur resté célèbre, Horo Chio. La famille royale du Danemark (dont la princesse Valdemar, femme du fils marin du roi Christian, arborera entre l'épaule et le coude une magnifique ancre et une couronne) choisira un tatoueur européen, et la vogue du tatouage se maintiendra jusqu'à l'aube du XX^{e} siècle.

Au contraire de la « gentry », le peuple n'apprécie guère cet usage et les électeurs exigent (*via* la Chambre des communes) des explications « *et notamment qu'il soit clair que le nez de ces aristocrates ne sera aucunement touché !* »

Le tatouage est ainsi considéré souvent comme un art classique qui se pratique en Asie même dans des galeries d'art. Tout homme qui s'est rendu en Orient (dont l'Inde), en particulier toute l'armée et la marine britannique sont tatoués. Influence du Japon oblige, les « snobs anglais » affichent des tatouages multicolores.

Les couleurs des tatouages et leur nature chimique

Ces couleurs doivent être stables, indélébiles… et non toxiques. Il semble que ce soit l'Anglais Sutherland Macdonald (1860-1942), considéré comme le plus grand maître occidental du tatouage, qui ait ouvert largement la palette des tatoueurs en ajoutant six couleurs au bleu indigo (encre de Chine de base), après avoir pris la précaution de les tester sur son propre corps.

Le plus récent rapport sur le sujet [4] souligne que les pigments utilisés pour le tatouage et les maquillages permanents ne sont pas conçus pour cet usage, que les études toxicologiques réalisées sur les mélanges injectés dans et sous le derme ne sont pas standardisées et que les pratiques réglementaires diffèrent d'un pays à l'autre, y compris au sein de l'Union européenne. Ces cocktails sont de fait communément utilisés dans la teinture de tissu (au mieux), de plastiques et même de voitures (au pire !). On ne s'étonnera pas que les instances européennes souhaitent que soit fait un effort dans ce domaine [5].

Ont été répertoriés des hydrocarbures aromatiques polycycliques dont le benzo[*a*]pyrène (cancérogènes), des amines aromatiques (dérivés azo notamment) (*figure 1*), sans oublier des métaux lourds (chrome, nickel, cuivre et cobalt, mais aussi titane et fer, bases de nombre de pigments), divers ingrédients souhaités pour stabiliser les mélanges et, bien sûr, des micro-organismes, quand ils ne proviennent pas de contamination lors du tatouage lui-même.

Les pigments organiques (peu dispersibles) sont classés par famille chimique dans le *Colour Index* : composés mono et di-azo, xanthène, anthraquinone, quinoline, triarylméthane, indigo, phtalocyanine, oxazine, diverses cétones, etc., soit un total de 113 colorants répertoriés dans les encres et cent dans les maquillages permanents (total général : 126 structures chimiques différentes) (*figure 2*).

Les deux tiers des encres d'origine américaine envoyées aux autorités européennes compétentes ont fait l'objet d'alerte ; un quart des encres soupçonnées d'être dangereuses proviennent de pays bien identifiés : Chine, Japon et certains pays européens. Quant à 9 % d'entre elles, leur provenance est inconnue, puisqu'il suffit de coller de jolies étiquettes sur un flacon pour que leur vente soit possible, notamment par Internet, y compris de grossières contrefaçons d'encres connues et réputées.

Parmi les additifs concernés, on note par exemple qu'un quart des 229 encres analysées en Suisse contiennent de la benzoisothiazolinone, un antiseptique connu pour provoquer des allergies cutanées, 7 % contiennent du formaldéhyde, classé carcinogène. Quant au métabolisme de ces composés dans le court et surtout long terme, très peu de choses sont connues.

Outre des réactions allergiques, des inflammations chroniques, voire une photosensibilité induite ont été observées, en particulier avec les encres rouges. Les tatoueurs de l'Union européenne sont tenus légalement d'informer leurs clients des risques qu'ils encourent (62 produits chimiques sont interdits sur la base de « *ce qui n'est pas bon sur la peau, n'est pas bon dans la peau* ») [6]. Et lorsque l'on sait que nombre d'industriels refusent simplement de révéler la composition de leurs encres (sur 38 consultés, seuls sept ont répondu, originaires uniquement d'Allemagne et d'Italie)…

Le titane sous forme de dioxyde sert de base pour certaines couleurs. Une étude récente effectuée sur des échantillons *post mortem* a montré qu'une fois injecté dans les tissus, il se retrouve sous forme de nanoparticules dans les ganglions lymphatiques ainsi que dans certains pigments [7]. Déjà connu pour certains effets indésirables dont une inflammation chronique, le dioxyde de titane pourrait être à l'origine d'autres effets indésirables bien plus graves dont des cancers. Il est ainsi paradoxal de constater que dans notre société, il existe un rejet de certaines vaccinations au prétexte

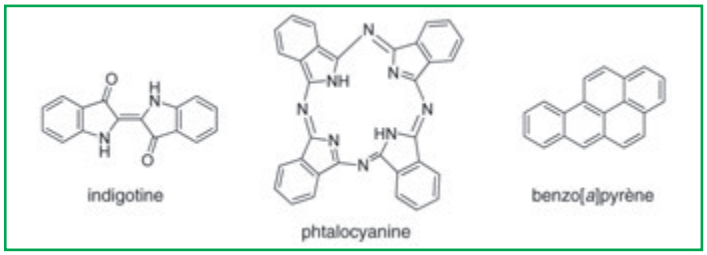


Figure 1 - Quelques colorants utilisés ou formés lors de tatouages.

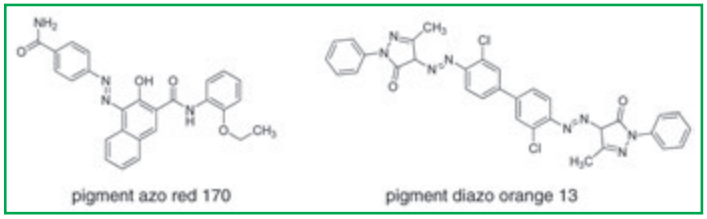


Figure 2 - Exemples de pigments retrouvés dans les ganglions lymphatiques humains [6].

de la présence d'aluminium (dont la toxicité n'est pas démontrée) comme adjuvant, et que parallèlement il se développe une pratique superflue, non sans danger comme en témoigne la publication citée.

Notons enfin que c'est un mascara permanent, le *Lash Lure*, responsable de cécité et de décès, qui a été en 1938 à l'origine de l'extension du rôle de la Food and Drug Administration (FDA) américaine, dans le domaine des cosmétiques par la loi fédérale « Food, Drug and Cosmetic Act » [8].

Au-delà des risques chimiques, il est bon de rappeler le risque latent d'une infection bactérienne comme celles rapportées en 2010 en France par *Mycobacterium abscessus* [9], puis en 2012 aux États-Unis par *Mycobacterium chelonae* [10].

Évolution des mentalités

Au Moyen Âge, le hors norme (laideur, mutilation, flétrissures…) est signe du diable et forge l'exclusion et sa pérennité. Tout se passe comme si le corps était le lieu d'indices significatifs et faisait le lien entre constitution physique et comportement social. L'altérité se traduit par une scénographie qui le prive de son identité : cabinets de curiosités, cirques et foires.

Le maquillage permettait d'obtenir une forme d'harmonie revendiquée comme signe céleste – bien que Tertullien, au III^{e} siècle, se soit violemment élevé contre les cosmétiques (de *Kosmos*, univers ordonné après le chaos initial), rébellion contre l'œuvre de Dieu. En effet, si le caméléon, par exemple, peut changer son apparence et se fondre éventuellement dans son environnement, l'homme altère son aspect corporel pour exprimer son être, qui est parfois agressif, comme dans le cas des peintures de guerre.

Le statut du corps a changé, notamment depuis mai 1968 ; il occupe maintenant une place centrale dans la vie d'un individu qui en est responsable et se doit de le maintenir en bon état, si possible jusqu'à un âge canonique. Les droits de l'homme exigent que chacun préserve son corps selon son vouloir ou plus modestement son pouvoir, comme un objet de culte, lieu d'identification et d'individualisation, la peau devenue surface inaliénable et matière indisponible à l'autre. On est loin du tribalisme, fortement associé au fonctionnement des sociétés, qui codifie la présence des signes corporels dans un monde symbolique (y compris jusqu'à l'excision des filles, prônée par les mères). La douleur est nécessaire pour accompagner le passage d'un statut à un autre et signer l'appartenance à la collectivité d'un individu donné, avec ses nouveaux droits et devoirs.

L'individu occidental cherche souvent à se faire reconnaitre d'un groupe, même si chaque marque doit être singulière, liée à l'histoire personnelle (à l'occasion d'un examen par exemple, d'un voyage en tant que souvenir...). Ces jalons, ces marques sont des moyens de se faire remarquer, à ses propres yeux et aux yeux d'autrui quand ils sont visibles, sans avoir nécessairement une signification collective ; la vie sociale implique l'acceptation d'un modèle ou d'une référence, sans qu'il s'agisse d'une imitation stricte.

Mais la marque est également connue et conçue comme une modalité particulière de la stigmatisation dans le corps social. Si elle a pu jouer un rôle de consolidation de la vanité de certaines classes comme l'appartenance à un club très privé, elle caractérise très souvent une profession moins recommandable, comme la corporation des marins cosmopolites et des baroudeurs en général. Le tatouage est, par exemple, largement utilisé pour couvrir des cicatrices mal venues, comme des traces de balles ou autres résultats de rixes.

Maud Stevens Wagner (1877-1961), artiste de cirque américaine connue pour être la première femme tatoueuse des États-Unis (Los Angeles: The Plaza Gallery, c 1907).

D'autre part, pour se réapproprier leur corps marqué par la maladie, notamment le cancer, de plus en plus de femmes pensent à se faire tatouer, et le tatouage a également aidé des victimes de l'attentat du Bataclan, par exemple, à « faire peau neuve », pour masquer leurs cicatrices ou les aider à faire leur deuil.

Pour conclure

Comme le souligne José Ortega y Gasset, le célèbre philosophe espagnol, dans ses cours *Méditation sur la technique* récemment réédités [11], l'homme fait en sorte de toujours retrouver dans son entourage ce dont il ressent le besoin. La technique, en lui permettant de dégager des plages de liberté de créer, symbolise bien le contraire de l'adaptation du sujet à son milieu (les contraintes liées à la simple survie), mais une volonté d'adapter le milieu au sujet.

Ne pas se résigner à se contenter du « *monde tel qu'il est* » forme la spécificité de l'humain par rapport à l'animal. En effet, le bien-être (sous toutes ses formes) constitue le besoin fondamental de l'homme, le besoin des besoins. En conséquence, seul l'objectivement superflu lui serait indispensable. Et donc le temps libéré par la technique (le progrès, variable selon les périodes et les civilisations) exige d'utiliser cet espace vacant.

Ainsi, « *la vie humaine ne serait-elle pas dans sa dimension spécifique… une œuvre d'imagination ?* »

Remarque : si le tatouage est un art, quel est son statut en termes de propriété intellectuelle ? Comment concilier les droits économiques et moraux du tatoueur avec les droits à l'image, à la libre disposition de son corps et à l'intégrité physique du tatoué ? Attribuer à un tatouage le caractère d'œuvre artistique protégée par le droit de la propriété intellectuelle peut mener à des résultats incongrus, dont d'étonnants conflits d'intérêt entre tatoueur et tatoué…

Note et références

[1] Safety of tattoos and permanent make-up, Final report, European Commission, **2016**, Administrative Arrangement N. 2014-33617.
[2] www.lemonde.fr/sante/article/2012/08/31/tatouer-n-est-pas-jouer_1754102_1651302.html
[3] Pierrat J., *Le tatouage. Histoire d'une pratique ancestrale*, La petite Bédéthèque des savoirs, Le Lombard, **2016**.
[4] Everts S., What chemicals are in your tattoo?, *Chem. Eng. News*, **2016**, *94*, p. 24.
[5] ECHA, Proposal to restrict hazardous substances in tatoo inks and permanent make-up, 25/10/2017, https://echa.europa.eu/-/proposal-to-restrict-hazardous-substances-in-tatoo-inks-and-permanent-make-up
[6] Il n'existe pas de diplôme spécifique pour la profession de tatoueur. Toutefois, il doit suivre une formation aux conditions d'hygiène et de salubrité d'une durée minimale de 21 h et qui ne peut être délivrée que par un organisme habilité. Mais cette formation « hygiène et salubrité » ne constitue pas une initiation ou un apprentissage aux techniques de tatouage. Ces professionnels doivent se déclarer à la préfecture et respecter les règles relatives aux déchets à risque infectieux (DASRI).
[7] Schreiver I. *et al.*, Synchrotron-based ν-XRF mapping and μ-FTIR microscopy enable to look into the fate and effects of tattoo pigments in human skin, *Sci. Rep.*, **2017**, *7*, p. 11395.
[8] https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm054826.htm
[9] Becharas C. *et al.*, *Mycobacterium abscessus* skin infection after tattooing: first case report and review of the literature, *Dermatology*, **2010**, *221*, p. 1.
[10] Kennedy B.S. *et al.*, Outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection associated with tattoo ink, *New Engl. J. Med.*, **2012**, *367*, p. 1020.
[11] Ortega y Gasset J., *Méditation sur la technique*, Ed. Allia, **2017** (n^{elle} éd.).

Pour en savoir plus

- *Dictionnaire du corps*, B. Landrieu, G. Bortsch (dir.), CNRS Éditions, **2008** (en ligne depuis juillet 2017 : http://books.openedition.org/editionscnrs/4484?lang=fr).
- Anne & Julien, *Hey ! Tattoo*, Ankama, **2014**.
- Admirat M., *Le tatouage ou l'illusion de liberté*, Mémoire de séminaire, Institut d'Études politiques de Lyon, Année universitaire **2009-2010**.
- Le Breton D., *Signes d'identité : tatouages piercings et autres marques corporelles*, Éditions Métailié, **2008**.
- Pour les plus jeunes : Roupioz A., Le tatouage, on l'a dans la peau !, *Science & Vie Junior*, déc. **2017**, *339*, p. 20.

R.A. Jacquesy

Rose Agnès Jacquesy* est rédactrice en chef honoraire de *L'Actualité Chimique* et directrice de recherche honoraire du CNRS.

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

C. Monneret

* Courriel : agnes.jacquesy@noos.fr
** Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claude.monneret@curie.fr

Les 40 ans de la division Chimie de coordination

La division Chimie de coordination a célébré son 40e anniversaire en janvier 2017. L'occasion de rappeler les différentes étapes de sa création, les précurseurs du domaine, d'évoquer les moments importants, et surtout de rendre hommage aux principaux acteurs. C'est en réunissant les témoignages des anciens présidents de la division que nous avons pu collecter les informations qui retracent quarante années d'une chimie qui a été mise à l'honneur lors de la cérémonie officielle de remise du prix Nobel à Oslo en novembre 2016.

Chimie de coordination : un retard français...

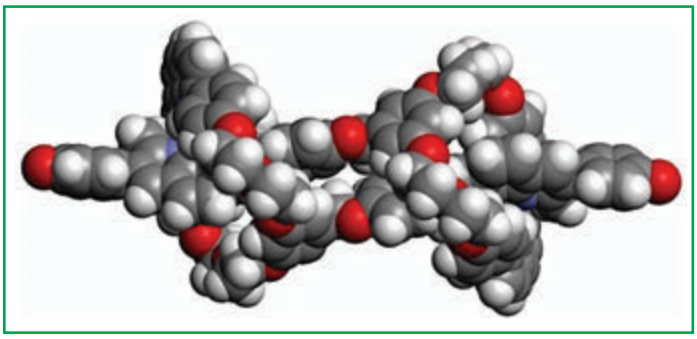
Dans les années 1970, la chimie de coordination en France n'en était qu'à ses balbutiements. Insérée entre les disciplines de la chimie minérale et de la chimie organique, sa position était un peu antagoniste. Les deux disciplines majeures regardaient avec étonnement l'apparition de ce nouveau secteur où il était question de métaux et de ligands. La notion même de coordination était nouvelle. Certes, la chimie organométallique existait déjà mais elle était à l'époque associée à un nom, le Pr. Henri Norman, et dans une moindre mesure au Pr. Jean Tirouflet à Dijon. Mais la chimie organométallique ne constituait pas une discipline à part entière comme ailleurs dans le monde et restait accolée en France à la chimie organique.

La France était alors internationalement reconnue pour ses travaux de recherche en chimie organométallique avec le digne héritage de Victor Grignard et de Paul Sabatier. Mais ce n'était pas le cas en chimie de coordination, dominée principalement par les universités américaines, anglaises et surtout allemandes, expertes en chimie structurale et minérale. Le retard était notable et la volonté politique du CNRS en particulier a été de promouvoir ce nouveau secteur avec la mise en place d'un Laboratoire de Chimie de Coordination à Toulouse, l'actuel LCC, dont la création date de 1974 à l'initiative de Fernand Gallais, membre de l'Institut, son premier directeur.

...vite rattrapé

Dans ce contexte, il est également apparu nécessaire de regrouper, au-delà de la région toulousaine, les jeunes acteurs de cette discipline et une première école d'été a ainsi été organisée à Solignac en 1975 sur le thème de « la chimie moléculaire des éléments de transition ». Mais pour parfaire la réalisation de ce projet et faire valoir cette nouvelle thématique, la Société Chimique de France (SCF) apparaissait comme une évidence. Initiée par le Pr. Gallais, la mission fut confiée au Pr. René Poilblanc, qui avait rejoint Toulouse comme chargé de cours pour renforcer l'équipe et assister son directeur, alors en détachement au CNRS. Sa légitimité était double : membre reconnu et respecté du LCC, et président de la section régionale de la SCF. Il devint donc naturellement le premier président de la nouvelle division Chimie de coordination.

Toulouse est le berceau de la division et ce n'est donc pas un hasard si le laboratoire et la division portent le même nom. Mais la ville rose n'était pas la seule à s'intéresser à la discipline alors émergente. Dans les bagages d'Yves Jeannin, éminent cristallographe, professeur à Toulouse muté à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), la chimie de coordination est montée à Paris. Et partout en France, quelques chercheurs issus de la chimie du solide se passionnaient pour la dynamique nouvelle, en s'inspirant des travaux de Taube, Cotton, Lewis et Wilkinson, dont les publications faisaient référence. Ainsi des chercheurs des Universités de Paris, Dijon, Rennes et Strasbourg ont rejoint en premier la division Chimie de coordination dont l'ampleur n'a cessé de croître depuis la date officielle de sa création en 1977.



Structure cristallographique du dimère complexé à deux atomes de cuivre(I). Illustration reproduite de l'article de J.-P. Sauvage, V. Duplan et F. Niess publié en avril 2016[4].

Les précurseurs font école

L'émergence de cette discipline en France dans les années 1975-1990 est l'œuvre des précurseurs déjà évoqués, mais aussi de Guy Ourisson et Jean Dehand à Strasbourg, Jacques Bénard à Toulouse, Daniel Grandjean à Rennes, Michael Bigorgne et Pierre Souchay à Paris… Leur engagement et leur recherche ont fait école et ils ont formé des générations d'étudiants qui ont pris la relève et se sont révélés à la hauteur de leurs maîtres, disséminant dans toute la France les concepts de la chimie de coordination : Pierre Braunstein, Patrick Cassoux, Robert Corriu, Pierre Gouzerh, Roger Guilard, Olivier Kahn, Jean-Pierre Launay, Guy Lavigne, François Mathey, Bernard Meunier, Jean-Yves Saillard, Jean-Pierre Sauvage…

D'autres ont rejoint la thématique après avoir contribué savamment à la chimie organométallique qui peu à peu est venue s'associer à son homologue de coordination. C'est le cas de Didier Astruc, René Dabard, Pierre Dixneuf, Jean Osborn... et tant d'autres.

La chimie de coordination s'ouvrait ainsi à de multiples interfaces : synthèse et réactivité des composés de coordination et organométalliques, hétérochimie, catalyse moléculaire impliquant des complexes métalliques, matériaux moléculaires inorganiques, électronique et magnétisme moléculaires, chimie inorganique du et pour le vivant… De nouvelles générations de chercheurs ont pris le relais de cette discipline dans laquelle de nouveaux courants se dessinent, apportant des contributions essentielles au monde des polymères, de la catalyse, de la chimie bioinorganique et des matériaux.

La gouvernance de la division

Quatorze présidents se sont succédé à la tête de la division (voir *tableau*). D'après leurs témoignages, le rôle du président

Les quatorze présidents successifs de la division Chimie de coordination. La nomination des présidents se faisait tout d'abord par cooptation, puis peu à peu s'est mis en place un appel à candidatures et une élection *via* le Bureau. Mais il est souvent d'usage de nommer le vice-président à la tête de la division : son expertise en tant que membre du Bureau lui permet d'assurer au mieux les fonctions qui sont les siennes.

Président	*Mandat*	*Ville*
René Poilblanc	1977-1980 (4 ans)	Toulouse
Jean Dehand	1981-1982 (2 ans)	Strasbourg
Daniel Grandjean	1983-1985 (2 ans)	Rennes
Yves Jeannin	1985-1987 (3 ans)	Paris
François Mathey	1988-1990 (3 ans)	Palaiseau
Pierre Braunstein	1991-1994 (4 ans)	Strasbourg
Roger Guilard	1995-1998 (4 ans)	Dijon
Olivier Kahn	1999 (< 1 an)	Bordeaux
Bernard Meunier	1999-2001 (3 ans)	Toulouse
Didier Astruc	2002-2005 (4 ans)	Bordeaux
Guy Lavigne	2006-2009 (4 ans)	Toulouse
Jean-René Hamon	2010-2012 (3 ans)	Rennes
Olivia Reinaud	2013-2015 (3 ans)	Paris
Rinaldo Poli	2016-2018 (3 ans)	Toulouse

est multiple. Il s'agit bien évidemment d'assurer les nombreuses tâches liées à sa responsabilité, comme la diffusion d'informations, ou de promouvoir les relations avec les autres divisions de la SCF. Mais les activités du président, assisté du Bureau, consistent également à :
- garantir la tenue d'une manifestation scientifique annuelle,
- récompenser des chercheurs confirmés ou promouvoir de jeunes talents *via* l'attribution d'un prix annuel de la division,
- proposer des noms pour les Grands prix de la SCF ou d'autres distinctions,
- attribuer des bourses aux membres les plus jeunes pour leur permettre de participer à des colloques,
- assurer un soutien financier à des manifestations scientifiques d'intérêt,
- participer aux activités de la division de Chimie inorganique et organométallique de l'EuCheMS (European Association for Chemical and Molecular Sciences[1]).

La chimie de coordination à l'honneur

Le soutien pour les prix est considéré par les présidents de la division comme un rôle essentiel de leur mandat. Il convient de solliciter les candidatures et de récompenser les chercheurs qui ont permis une avancée dans le domaine. Au sein de la division, les prix sont remis à l'un de ses membres pour sa contribution scientifique. Ils sont attribués à un chercheur confirmé (sans limite d'âge) les années paires, et à un jeune chercheur (moins de 40 ans) les années impaires. Cette procédure alternée a été mise en place en 1990 par Pierre Braunstein (alors vice-président) sous la mandature de François Mathey. Tous deux souhaitaient mettre un peu d'ordre dans la répartition des récompenses qui, jusqu'à cette date, étaient attribuées sans condition d'âge. Depuis, la division a procédé sur ce modèle qui en a inspiré également d'autres. Le prix est remis à l'occasion des Journées de chimie de coordination (JCC)[2] l'année suivante (la liste de tous les lauréats avec les thématiques associées est donnée en *annexe**).

Les Grands prix Joseph-Achille Le Bel et Pierre Süe sont attribués par le Conseil d'administration de la SCF sur propositions d'un jury de sept personnalités internationalement reconnues. Ils récompensent des travaux importants, unanimement salués par la communauté scientifique, qui s'inscrivent dans le cadre des activités de notre société savante. Ainsi des personnalités adhérentes à notre division comme Philippe Walter, Wais Hosseini, Joël Moreau, Marc Fontecave, Guy Bertrand, Bernard Meunier, Jean-Yves Saillard, Didier Astruc, Pierre Dixneuf, Jean-Claude Chottard, John Osborn… ont reçu le prix Le Bel.

André Mortreux, Daniel Lincot, Michel Ephritikhine, Pierre Braunstein, Lahcène Ouahab, Bruno Chaudret, Jean-Pierre Sauvage, Jean-Louis Rivail, Michel Verdaguer, Abel Rousset, Jean-Marie Basset, Michel Che et René Poilblanc ont été récompensés par le prix Pierre Süe.

Mais le rôle du président peut également aller au-delà des prix nationaux, et c'est ainsi que Didier Astruc a pu contribuer à son niveau à faire reconnaitre les travaux de Yves Chauvin auprès du Comité Nobel. Ancien élève de Richard Schrock, Didier Astruc connaissait bien la problématique et avait anticipé le prix suprême qui pouvait venir couronner le domaine de la métathèse et récompenser les deux acteurs américains, grands spécialistes de cette thématique, Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock. Pour éviter à la France de nouvelles polémiques dans l'attribution d'un prix Nobel[3], le Pr. Astruc a rédigé deux articles, dans *L'Actualité Chimique* en 2004, puis dans le *New Journal of Chemistry*, paru en janvier 2005 pour rappeler la contribution de Y. Chauvin au domaine. C'est cet article qui figurait sur le site du Comité Nobel le 5 octobre 2005, jour de la remise des prix. Une double satisfaction pour l'auteur !

En octobre 2016, la communauté scientifique française apprenait avec une immense satisfaction l'attribution du prix Nobel de chimie à Jean-Pierre Sauvage, Ben L. Ferringa et J. Fraser Stoddard pour leurs travaux précurseurs dans le domaine des nanomachines. Il s'agit de mettre en mouvement, par l'intervention d'un signal extérieur, une partie d'un composé tout en maintenant d'autres fragments immobiles. « *Si une source d'énergie alimente le système, de manière continue, et qu'un mouvement périodique en résulte, l'assemblée moléculaire en mouvement pourra être considérée comme un « moteur »*[4].

Nul ne peut ignorer les rotaxanes (anneaux traversés par un axe) et les caténanes (molécules à plusieurs constituants, comportant des anneaux entrelacés) et les nombreux exemples publiés par le chercheur français. Ces composés semblent en effet parfaitement adaptés à l'élaboration de machines, avec des mouvements continus d'un constituant par rapport à l'autre, actionnés par des modulations du degré d'oxydation du cuivre, Cu(II) ou Cu(I), qui détermine la géométrie d'équilibre de ces architectures.

Ce prix est une reconnaissance pour le chercheur strasbourgeois, mais aussi pour l'ensemble de la communauté de chimie de coordination. Il salue non seulement les travaux d'avant-garde dans le domaine et les avancées majeures réalisées en chimie expérimentale, telles que l'utilisation de cations métalliques comme template pour la construction d'architectures complexes, mais également les perspectives d'applications – nanomoteurs, nano-élévateurs, nanopinces, ou même nanotransporteurs pour la délivrance contrôlée des médicaments de demain.

Au-delà des Journées de la division

Afin de renforcer davantage les liens entre chimie de coordination, chimie organométallique, catalyse et chimie du solide, des journées scientifiques communes ont été organisées, notamment à Villeurbanne en 1993 ou Paris en 1994, avec des invités prestigieux.

Ces réunions ont permis de réunir un large public et de communiquer à toute la communauté les dernières avancées du domaine. Tous les laboratoires étaient représentés et l'idée était simple : assurer davantage de visibilité à la chimie de

coordination et mobiliser les acteurs pour évoquer des programmes ou des actions thématiques qui pouvaient par la suite être lancés par le CNRS. À cette époque, la volonté était de renforcer la communauté en la rendant plus collégiale et de redynamiser la SCF, tutelle de ces manifestions.

C'est également à cette époque et sous l'influence de Pierre Braunstein que l'idée est venue de regrouper deux manifestations scientifiques : le Gecom (Groupe d'étude en chimie organométallique, initié par P. Cadiot de Paris et J.C. Maitre de Marseille), consacré principalement à la catalyse, et le Concoord (Concertation en chimie de coordination, fondé par O. Kahn d'Orsay), davantage axé sur la chimie de coordination. Malgré quelques réticences, les organisateurs se sont laissé convaincre et le succès a été au rendez-vous. Le Gecom-Concoord perdure encore aujourd'hui et est devenu une manifestation nationale de référence.

Les discussions ont également été vives pour débattre de l'avenir des journaux français, comme le *Nouveau Journal de Chimie* ou le *Bulletin de la Société Chimique de France*, et de leur intégration dans les maisons d'édition européennes comme la Royal Society of Chemistry (RSC). Ainsi sont nés le *New journal of Chemistry*, repris par la RSC, et *EurJIC* (*European Journal of Inorganic Chemistry*), propriété de ChemPubSoc Europe (une organisation qui regroupe seize sociétés savantes européennes dont la SCF), désormais édité par Wiley-VCH. Difficile de soupçonner les efforts fournis par les responsables de la division de l'époque pour tenter de négocier et convaincre l'ensemble de la communauté. Le succès de ces journaux a été immédiat et s'est toujours maintenu.

Très récemment, l'actuel Bureau a relancé les journées scientifiques communes permettant de renforcer les liens entre les différents acteurs de la chimie ; un rapprochement avec la division Chimie physique et plus particulièrement sa subdivision Électrochimie a été réalisé à l'occasion des JCC 2017 à Grenoble.

Un potentiel immense

Vers 1893, Alfred Werner a été le premier chimiste à formuler les structures des composés de coordination. Considéré comme le précurseur du domaine, il fut récompensé par le prix Nobel en 1913. Depuis, la chimie de coordination n'a cessé de progresser, s'intéressant non seulement aux métaux de transition des sous-couches d, mais également aux lanthanides associés à des ligands dont la complexité est croissante. Les années 1990, avec l'essor de la cristallographie, ont été considérées comme une période de renouveau pour cette chimie. Depuis lors, le champ a connu une croissance rapide dans de nombreuses directions. Les défis que le monde présente aux chimistes n'ont jamais été aussi grands ; les contributions dans le domaine de la chimie de coordination n'ont jamais été aussi abondantes et couvrent désormais de vastes domaines de recherche :

- la chimie moléculaire comprend les complexes inorganiques et organométalliques dotés de propriétés physiques, biologiques ou catalytiques, les matériaux multifonctionnels (magnétisme, conductivité, luminescence, commutation…), les nanomachines, les MOF (« metal organic framework »), la chimie bioinorganique…
- la catalyse tente de répondre aux principaux défis dont la conversion des ressources fossiles lourdes pour les carburants et l'énergie, la conversion de ressources renouvelables dérivées de la biomasse ou celle du dioxyde de carbone et de l'eau par photo- et électrocatalyse ;
- la science des surfaces s'intéresse à l'électrochimie interfaciale des métaux et des semiconducteurs inorganiques, aux phénomènes de croissance et de dépôt contrôlé, à la mise en forme de nouvelles batteries, aux processus électrocatalytiques, aux capteurs…

Ainsi, depuis une vingtaine d'années, la chimie de coordination trouve de grands potentiels d'applications en optique, microélectronique, photovoltaïque, théranostique, électronique, spintronique et magnétisme moléculaires, ou dans le domaine des nanosciences. De nouveaux secteurs font leur apparition dans lesquels les cations métalliques répondent aux enjeux sociétaux, en relation avec la santé, la transition énergétique, le développement de procédés écologiquement responsables, les technologies de l'information… Le potentiel est immense et les nouvelles applications influencent considérablement les recherches fondamentales : polymères biodégradables, métalloenzymes, sondes bimodales, imagerie biphotonique, diodes électroluminescentes, photosynthèse artificielle, piles à combustible, microréacteurs chimiques, carburants de synthèse, biocombustibles, biopiles, photocatalyse, dépollution, pots catalytiques, nanomatériaux, capteurs et biocapteurs...

Valérie Marvaud, Rinaldo Poli et Anna Proust

Cet article est dédié à Jean Dehand, deuxième président de la division (1981-1982), qui nous a quittés en septembre dernier. Les auteurs adressent leurs vifs remerciements à tous les présidents qui leur ont accordé une interview, contribuant ainsi indirectement à cet article, notamment Didier Astruc, Pierre Braunstein, Roger Guilard, Jean-René Hamon, Yves Jeannin et René Poilblanc.

* *Annexe* en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org à partir de la page liée à cet article.

(1) EuCheMS, l'association européenne pour les sciences chimiques et moléculaires, vise à créer une plateforme de discussion scientifique et à fournir une voix européenne unique et impartiale sur les principaux problèmes politiques en chimie et dans les domaines connexes.

(2) **JCC 2018, 8-9 février 2018 à Brest**, https://jcc2018.sciencesconf.org

(3) En 2001, suite à l'attribution du prix Nobel à Knowles, Noyori et Sharpless, un article de Didier Astruc parait dans *Le Monde* regrettant que le chimiste français Henri Kagan ne soit pas parmi les lauréats.

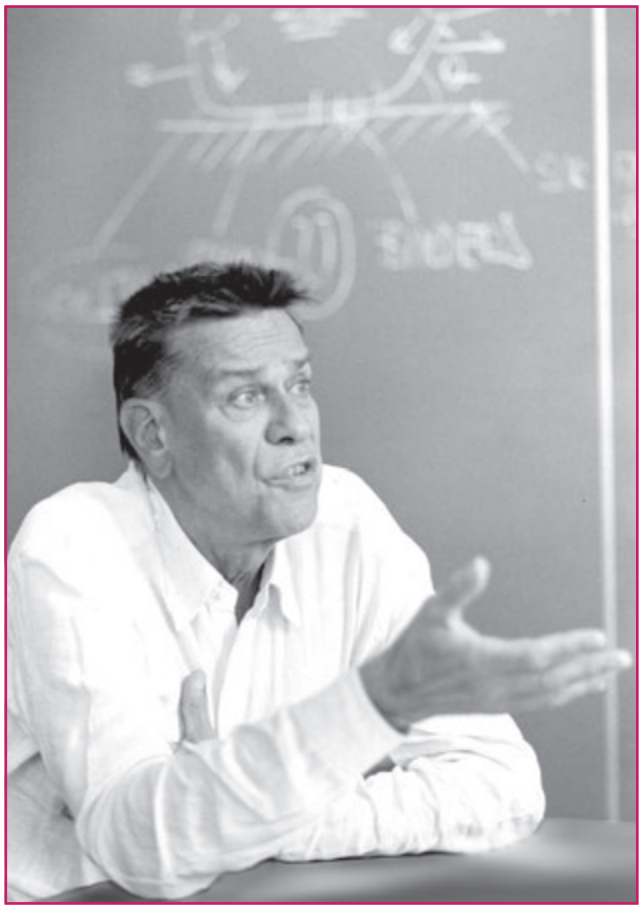
(4) Sauvage J.-P., Les nanomachines moléculaires : de la biologie aux systèmes artificiels et aux dispositifs, *L'Act. Chim.*, **2003**, *265*, p. 119. Voir aussi : Sauvage J.-P., Topologie chimique et machinerie moléculaire : avant-propos, *L'Act. Chim.*, **2016**, *406*, p. 11 ; et Sauvage J.-P., Duplan V., Niess F., Systèmes moléculaires contractiles et extensibles : vers des muscles moléculaires, *L'Act. Chim.*, **2016**, *406*, p. 13.

Valérie Marvaud est directrice de recherche au CNRS, représentante de la division Chimie de coordination au Comité de rédaction de *L'Actualité Chimique*, membre du groupe E-POM (Edifices Poly-Métalliques) de l'Institut parisien de Chimie moléculaire*.
Rinaldo Poli est professeur à l'Institut National Polytechnique de Toulouse (Toulouse INP), président de la division Chimie de coordination, responsable du groupe Architectures complexes et Catalyse, Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse**.
Anna Proust est professeur de l'Université Pierre et Marie Curie, vice-présidente de la division Chimie de coordination, responsable du groupe E-POM*.

* Groupe E-POM, Institut parisien de Chimie moléculaire, UMR CNRS 8232, 4 place Jussieu, cc 229, F-75252 Paris Cedex 05.
Courriels : valerie.marvaud@upmc.fr ; anna.proust@upmc.fr

** LCC, UPR CNRS 8241, 205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse Cedex 4.
Courriel : rinaldo.poli@lcc-toulouse.fr

Pierre-Gilles de Gennes et l'innovation



© Marc Fermigier/ESPCI Paris.

Pierre-Gilles de Gennes, prix Nobel de physique 1991 pour ses travaux sur les polymères et les cristaux liquides, nous a quittés le 18 mai 2007 : dix ans déjà… Ce grand chercheur a marqué son époque dans les champs de la physique et de la physicochimie de la matière condensée. Nombreux sont encore les témoins directs de son activité scientifique, collaboratrices et collaborateurs, élèves, en France et partout ailleurs. Plus nombreux sont encore les bénéficiaires de son activité d'enseignement aux multiples facettes, plus nombreuses sont les vocations scientifiques suscitées par la haute tenue associée à la simplicité de ton et à l'humour de ses causeries dans les médias et les lycées, et de ses articles de vulgarisation.

La Société Chimique de France et la Société Française de Physique ont souhaité lui rendre hommage en proposant conjointement aux lecteurs de leurs deux revues, *L'Actualité Chimique* et *Reflets de la Physique*, ce bouquet de courts articles sur le thème « L'impact des concepts de Pierre-Gilles de Gennes sur l'innovation en France dans le domaine des matériaux ». Il s'agit ici en particulier des matériaux à base de polymères et des matériaux granulaires. En amont d'un matériau innovant, c'est-à-dire trouvant un marché pour ses propriétés d'usage, sa conception rationnelle, ses procédés de préparation et ses caractérisations s'appuient en effet sur des savoirs qui se situent bien à l'intersection de nos deux sciences, savoirs auxquels Pierre-Gilles de Gennes a si magistralement contribué.

Ainsi, avons-nous pris le risque de solliciter avec ce thème-question les directions scientifiques et de l'innovation de grands groupes industriels nationaux, qui ont répondu avec beaucoup d'enthousiasme. Nous les en remercions très chaleureusement.

Tout d'abord, Didier Roux, membre de l'Académie des sciences et de l'Académie des technologies, ancien directeur de la R & D et de l'innovation du groupe Saint-Gobain, revient sur la caractérisation de Pierre-Gilles de Gennes, comme à la fois découvreur et inventeur, qu'il a établie récemment dans le cadre de son cours sur l'innovation au Collège de France. Patrick Maestro, directeur scientifique de Solvay, membre de l'Académie des technologies, nous résume vingt ans de collaboration avec Pierre-Gilles de Gennes, qui ont débouché sur des optimisations de produits très variés. L'impact profond de ses travaux dans le domaine des polymères en volume et aux interfaces est ensuite illustré dans les cas particuliers de la formulation des shampoings (Gustavo Luengo, Fabien Leonforte et Nawel Baghdadli, L'Oréal), de la fabrication de membranes de perméation (Pluton Pullumbi, Air Liquide), de la maitrise de l'adhérence des pneumatiques (Jean-Michel Vacherand, Michelin). Enfin, nos collègues d'IFP Energies nouvelles (Yannick Peysson et Benjamin Herzhaft) retracent les nombreux apports conceptuels de Pierre-Gilles de Gennes dans le domaine de l'exploitation des gisements pétroliers par récupération assistée.

Ce choix non exhaustif de thèmes veut ainsi illustrer encore une fois la fécondité de la libre recherche fondamentale, telle que Pierre-Gilles de Gennes la pratiquait, en termes de retombées économiques. Rappelons aussi qu'à l'inverse, les problèmes pratiques que se posent les ingénieurs, les systèmes réels complexes auxquels ils sont confrontés, sont une source inépuisable de questions inspirantes pour le théoricien qui cherche à comprendre, et nul n'a mieux identifié et souligné que Pierre-Gilles de Gennes cette dialectique motivante. Tels sont aussi nos messages à nos lecteurs, non seulement chimistes et physiciens « de terrain », acteurs du « système français de la recherche et de l'innovation », mais aussi, espérons-le, responsables politiques, économiques et sociaux.

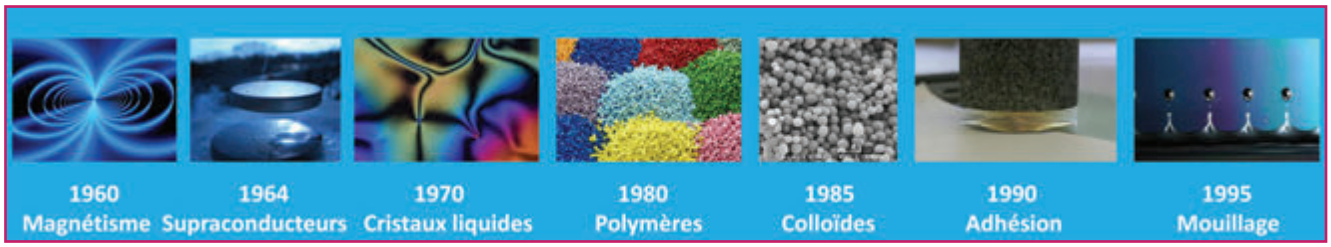
C. de Novion

H. Toulhoat

Charles de Novion, rédacteur en chef de *Reflets de la Physique*, ancien directeur du Laboratoire Léon Brillouin et **Hervé Toulhoat**, membre du Comité de Rédaction de *L'Actualité Chimique*, ancien directeur scientifique adjoint d'IFP Energies Nouvelles

Pierre-Gilles de Gennes : un découvreur et un inventeur passionné par l'innovation

Les *découvertes*, au sens où je l'entends, résultent des travaux de recherche fondamentaux correspondant aux efforts faits par les chercheurs pour comprendre le monde qui nous entoure. Les *inventions techniques* sont des dispositifs nouveaux qui fonctionnent, mais n'ont pas forcément trouvé une application grand public. Les *innovations technologiques* correspondent à des inventions pouvant résulter de découvertes et qui ont trouvé leur marché et leurs applications grand public. De ce point de vue,



Crédits des illustrations, magnétisme : © sakkmesterke - Fotolia.com ; supraconducteurs : Julien Bobroff, Frédéric Bouquet, LPS, Orsay, CC BY-SA 3.0. ; cristaux liquides : défauts topologiques dans un film de cristaux liquides, © Guillaume Durey, Laboratoire Gulliver, ESPCI Paris ; polymères : © raeva - Fotolia.com ; colloïdes : P. Lacroix-Desmazes, L'Act. Chim., DR ; adhésion : Rich Kaszeta, CC BY-SA 3.0. ; mouillage : accrochage d'un ligne de contact sur une série de défauts, © G. Delon, J. Snoeijer, B. Andreotti, P. Jenffer et M. Fermigier, Laboratoire PMMH, ESPCI Paris.

Pierre-Gilles de Gennes était résolument du côté des découvreurs. La recherche fondamentale était sa passion et il a développé dans son œuvre scientifique de nombreuses théories qui ont marqué la physique de la matière condensée pendant la seconde partie du XX^{e} siècle. La caractéristique de ses travaux a été de toujours confronter les modèles théoriques qu'il proposait aux expériences, soit en interprétant ces dernières, soit en en suggérant de nouvelles. Cette proximité, pour ne pas dire complicité, avec les expérimentateurs a permis de faire d'immenses progrès dans tous les domaines qu'il a pu aborder.

La *figure* ci-dessus illustre la succession des sujets qu'il a traités en amenant à chaque fois une approche originale, laquelle par son élégance a éclairé d'un jour nouveau les phénomènes physiques auxquels il s'intéressait.

Mais son approche ne s'est pas seulement arrêtée à des découvertes et à la participation à des inventions. Pierre-Gilles de Gennes avait résolument en tête que l'innovation résultait de besoins technologiques du marché et qu'elle devait trouver, dans le monde de la connaissance, des solutions techniques à mettre en œuvre. Il s'est toujours beaucoup investi dans les relations avec les industriels qui étaient pour lui, non seulement une source inépuisable de problématiques fondamentales, mais aussi un champ merveilleux d'applications des connaissances qu'il avait développées.

Ses contributions ont touché un grand nombre d'industries, allant de la chimie aux matériaux. C'est en partie grâce à ses travaux que des technologies telles que l'affichage par des écrans à cristaux liquides (télévision LCD), les formulations chimiques (peintures, colles…) et alimentaires, les mécanismes d'adhésion et de glissement de surfaces (super hydrophobie, adhésion des pneus…) ont été comprises et améliorées.

Joseph Schumpeter a proposé avec son premier modèle économique de l'innovation que cette dernière est le fruit d'une réalisation économique de la connaissance acquise par des découvertes et des inventions, par un vecteur qu'il a nommé « l'entrepreneur ». En ce sens, Pierre-Gilles de Gennes s'est avéré un parfait exemple d'entrepreneur. Il a aussi démontré que les besoins d'innovations pouvaient enrichir les sciences fondamentales et élargir leur territoire. Nul doute qu'il a été la préfiguration du savant moderne, passant allégrement de la science à la pratique. La génération de scientifiques « start-upeurs » lui doit beaucoup.

Membre de l'Académie des sciences et de l'Académie des technologies, titulaire de la chaire « Innovation technologique Liliane Bettencourt 2016-2017 », **Didier Roux*** a été directeur de la R & D et de l'Innovation du groupe Saint-Gobain.

* Courriel : ddaroux1@gmail.com

1987-2007 : vingt ans de collaboration avec Pierre-Gilles de Gennes

« *Pour le progrès technique, quoi de mieux que de rapprocher la science et l'industrie* ? », disait Pierre-Gilles de Gennes. Cette citation, souvent reprise aujourd'hui, était beaucoup moins reconnue il y a trente ans lorsque nous commençâmes avec le futur prix Nobel, membre de notre conseil scientifique, une collaboration qui dura jusqu'à la veille de sa disparition.

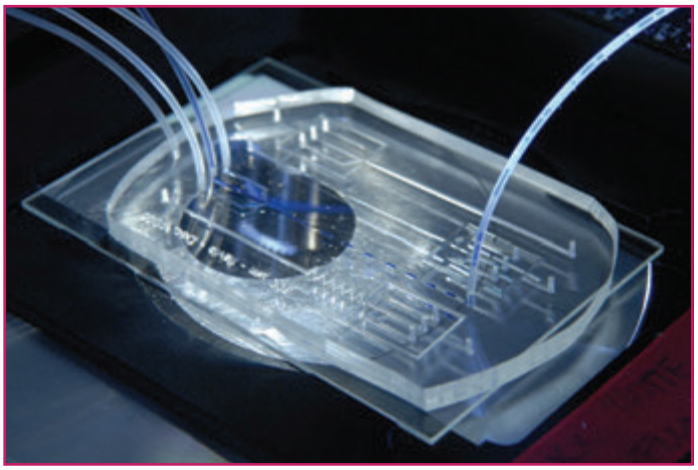
La rencontre avec Pierre-Gilles était une évidence pour notre groupe, compte tenu de sa connaissance encyclopédique de la physique, et de la science en général, mais aussi de son goût pour les applications. Il développa d'ailleurs largement les interactions entre les laboratoires de l'ESPCI et l'industrie.

Nos chercheurs ont bénéficié par dizaines des conseils de Pierre-Gilles de Gennes, de ses analyses pointues et sans concession, directement dans les laboratoires, devant les résultats et les expériences. Les quelques exemples qui suivent illustrent cette relation exceptionnelle.

Au niveau du magnétisme, il nous aida à comprendre pourquoi les aimants samarium-cobalt, puis néodyme-fer-bore possédaient des propriétés aussi exceptionnelles, *via* la combinaison des anisotropies, structurale liée à une structure quasi-2D, et magnéto-cristalline née des interactions magnétiques entre la terre rare et l'élément de transition. Ceci permit de définir les compositions optimales, permettant de stabiliser les propriétés magnétiques, champ coercitif et densité d'énergie magnétique, en particulier en température *via* des dopages appropriés. Ces aimants ont permis le développement exponentiel des moteurs électriques miniaturisés.

Sur les supraconducteurs à haute température critique, les connaissances théoriques de Pierre-Gilles furent un élément clé dans la définition des compositions et morphologies optimales (avec par exemple l'analyse du rôle des joints de grains sur les courants critiques). Malheureusement les performances des céramiques, malgré des progrès considérables, ne furent pas suffisantes pour assurer un développement à très grand échelle des applications.

Dans le domaine des pigments, il nous orienta à l'époque vers le Laboratoire d'Optique des Solides de Paris, grâce auquel nous comprîmes comment définir par la théorie (Mie, milieux effectifs...) les morphologies des pigments colorés pour en obtenir le meilleur pouvoir colorant dans les peintures et les plastiques. Car Pierre-Gilles était aussi d'un grand réalisme, n'hésitant pas à nous mettre en contact avec les meilleurs spécialistes à chaque fois que nécessaire. Évidemment, une introduction de sa part était le gage d'un excellent accueil scientifique !



Le laboratoire sur puce : génération de milliers de gouttes portant chacune une information différente. © LOF.

Pour le renfort des matériaux, c'est bien sûr grâce à son intérêt pour la physique de la matière molle et des milieux complexes qu'il nous aida à comprendre les effets dynamiques dans les polymères et élastomères chargés, mais aussi les phénomènes de mouillage et démouillage. Ceci nous permit d'une part de développer des gammes de silicones et de thermoplastiques chargés à haute performance, mais aussi de mettre au point des silices de haute dispersibilité pour le renfort des caoutchoucs, en étudiant les relations entre la morphologie des silices et les propriétés mécaniques de l'élastomère.

Enfin, c'est en nous aidant à créer le Laboratoire du Futur, le « LOF », que Pierre-Gilles apporta sa dernière contribution, majeure, à l'évolution de nos outils et méthodes de recherche. Nous avions souvent échangé début 2000 sur l'importance de pouvoir multiplier les essais pour tester les idées nombreuses des chercheurs, et aller plus vite vers les développements. Mais nous voulions aller au-delà de la simple « combinatoire », en essayant de coupler le haut débit avec une vision scientifique de la conduite des essais, pour mieux cibler les compositions optimales en formulation des fluides complexes ou en science des matériaux, ou les bonnes conditions opératoires de la réaction chimique, pour l'acquisition rapide des données de base (cinétiques ou thermodynamiques) de nos procédés.

L'idée fut alors de combiner dans un projet commun robotique et microfluidique, pour cette dernière en s'inspirant de ce qu'avaient lancé les biologistes. Ce croisement de compétences fut déterminant dans la mise au point de nos outils. Il ne fut pas évident d'instaurer de telles méthodes, faisant appel aux techniques et compétences de microélectronique, automatique, robotique, statistiques, modélisation, etc., dans un monde de chimistes ! Le projet fut précisé, en particulier *via* la création d'une unité mixte avec le CNRS et l'Université de Bordeaux, qui étudie la physique des écoulements en milieu très confiné – et leur application à l'étude du comportement de nos formulations dans les conditions de contraintes fortes auxquelles elles sont soumises en situation réelle : crèmes sur la peau, injection de fluides pour la récupération du pétrole, mise en œuvre de lubrifiants sous haute pression… Pierre-Gilles de Gennes, par sa force de conviction, son autorité scientifique, son support à la prise de risque, nous aida largement à valider l'investissement auprès de nos décideurs. Quinze ans après, le LOF est le laboratoire avancé de Solvay. Il a multiplié par des facteurs de dix à cent la productivité en recherche et diffuse ses résultats et outils vers nos laboratoires. Il a de plus généré des connaissances scientifiques de haut niveau sur la microfluidique et les écoulements, reconnues dans les meilleures revues internationales.

Pierre-Gilles de Gennes était un très grand scientifique, mais il avait cette capacité unique d'expliquer les choses simplement, de prendre position sans concession, et sa culture immense lui permettait de nous donner un avis, toujours humble disait-il, mais si pertinent, sur de nombreux sujets sur lesquels nous le sollicitions.

Patrick Maestro
est directeur scientifique de Solvay*, membre de l'Académie des technologies.

* Solvay, 310 avenue de Ransbeek, B-1120 Bruxelles.
Courriel : patrick.maestro@solvay.com

From polymers at interfaces to shampoos in cosmetics

Résumé Les chaines, queues et boucles sont des concepts introduits par Pierre-Gilles de Gennes en vue d'expliquer le comportement des matériaux polymères. En particulier, l'effet de polymères adsorbés sur des surfaces est à la base de nombreuses productions industrielles où ces matériaux sont utilisés comme additifs modificateurs des propriétés intrinsèques d'un substrat. Le soin du cheveu est l'un de ces cas dans le domaine des cosmétiques, dans lequel l'emploi de polymères est essentiel pour obtenir la satisfaction du consommateur, par exemple en termes de facilité de peignage ou contrôle de la mise en forme.

De Gennes scenarios of polymers at interfaces

With his book *Scaling Concepts in Polymer Physics* [1], Pierre-Gilles de Gennes revolutionized the way of thinking about polymers. He realized that there are many generic features that all polymers have in common, especially when their length is long, that is when the polymer consists of many segments. These ideas have helped us to understand the behavior of polymers in the bulk as it is the case for example of rubbers and glues.

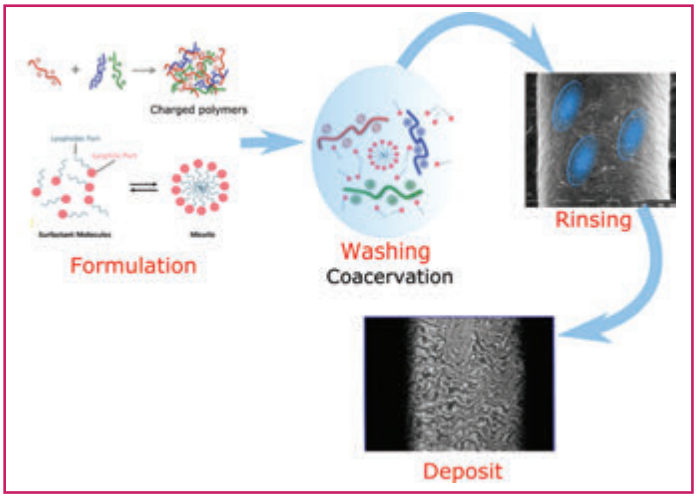
In the field of polymers at interfaces, P.-G. de Gennes recognized that his scaling ideas could be applied to understand how long polymers adhere to interfaces.

Thanks to this we know for instance that the thickness of the adsorbed layers is limited and related to magnitudes such as *coil size* and *radius of gyration*, inherent properties of the polymer itself, but also representative of its response to its environment.

The availability of experimental methods to characterize polymers at interfaces has helped to test some of the models predicted by de Gennes. Important advances have been obtained for instance using the surface force apparatus (SFA) technique [2].

Cosmetics and hair

Cosmetic industry realized long time ago the importance of polymers in shampoo formulations. The challenge of rinse-off products is achieving a highly durable thin polymer film on the surface of hair despite the repetitive washing procedures and in presence of formulations that contain a great variety of components, in particular surfactants which mission is to ensure the cleaning of the surface by a detergency mechanism.



The general process behind the deposition of polymers in shampoos. In formulations, polyelectrolytes interact with oppositely charged surfactant micelles to form, depending of the concentration of the charged compounds, soluble complexes that can separate in the liquid phase forming aggregates (coacervates). Phase separation occurring upon dilution, during the shampooing process, leads to its deposition on the hair. Plenty of polymeric loops and tails from de Gennes concepts to be applied.

The surface of hair is negatively charged comprising the presence of lipids at the surface that are partially or completely lost when hair is damaged. One important function provided by the polymers in shampoos is for example to restore sensorial attributes (i.e. smooth touch(1), manageability(2), etc.).

Structure of coatings, predictions and experimental of adsorption

In general, a shampoo formulation contains a cleaning base, conditioning agents and additives that confer the final appearance of the product. Cationic surfactants, in the form of quaternary ammonium salts, are widely used as conditioning agents in commercial products. They are very effective on damaged hair. The use of cationic polyelectrolytes is also a classical way to adsorb polymers on hair. They are incorporated at low concentration (< 3%) in conjunction with silicones, providing an optimal conditioning performance. Cationic polymers will interact with anionic surfactants to guarantee dispersion stability in formulations. It is after the application and water rinsing that their concentration diminishes abruptly and adsorption takes place.

Special effort is necessary to design model surfaces that take into account the basic elements of the hair's surface physical chemistry. From just negatively charged surfaces (i.e. mica) to more sophisticated (chemically modified with protein ionic groups and fatty acids for example), these substrates are essential elements to fully take advantages of de Gennes concepts in the formulation of these kind of products. In our own studies, and in addition to SFA, we have systematically used a great variety of surface analysis techniques (atomic force microscopy, contact angle, tribological, etc.). For example, quartz crystal microbalance (QCM) in conjunction with ellipsometry has helped us to determine the thickness of these polymer-surfactant aggregates as well as the amount of water that is immobilized. Much recently, we have demonstrated the utility of coarse grained computer simulations allowing for different scenarios of formulations to be studied regarding their potential for adsorption.

Towards tailored new materials

Breakthrough innovation requires vision. Pierre-Gilles de Gennes concepts have indicated the direction and illuminated the path to better design materials of exceptional performance. Natural polymers and proteins confirmed that sophisticated polymeric structures are at the origin of a great variety of functions. New materials discovery (natural or synthetic) is driven by the conviction that their structure and function can be inferred using the same concepts he explored.

(1) Sensorial attributes associated during the handling of hair (slipperness, tackiness, etc.).
(2) Ease of arranging hair in place and its temporary ability to stay in place.

[1] de Gennes P.-G., *Scaling Concepts in Polymer Physics*, Cornell University Press, London, **1979**.
[2] Israelachvili J.N., *Intermolecular and Surface Forces*, 3rd ed., Elsevier, New York, **2011**.

G.S. Luengo

F. Leonforte

N. Baghdadli

Gustavo S. Luengo, **Fabien Leonforte** and **Nawel Baghdadli** are research engineers at L'Oréal*.

* L'Oréal Research & Innovation, F-93600 Aulnay-sous-Bois.
Email: GLUENGO@rd.loreal.com

De la physico-chimie des polymères aux membranes pour la séparation des gaz

En science des matériaux, une membrane est définie comme une barrière sélective qui, sous l'effet d'un gradient de potentiel chimique, permet le passage ou l'arrêt de certains composants entre les deux milieux qu'elle sépare. Parmi les différents types de membranes, celles constituées de polymères ont de nombreuses applications industrielles, en raison de leur faible coût de production et de leur facilité de traitement par rapport aux matériaux inorganiques.

Air Liquide conçoit et fabrique des modules de membranes polymères composées de fibres creuses asymétriques, ayant une première couche optimisée pour le support de la couche active et la résistance mécanique, et une couche fine externe supportée par la première et optimisée pour les propriétés de séparation. Un module contient environ un million de fibres creuses individuelles, qui sont installées dans des configurations géométriques permettant de répondre à des contraintes de perte de charge et de performance de la séparation envisagée.

À l'échelle industrielle, la fabrication de membranes se fait traditionnellement par des itérations d'essais et d'erreurs, les paramètres de fonctionnement étant ajustés progressivement et empiriquement. La formalisation des mécanismes de formation de la membrane à travers des modèles systémiques est à la base de l'innovation dans la technologie de fabrication de membranes polymères. Dans ce contexte, les travaux de Pierre-Gilles de Gennes dans le domaine de la physico-chimie des polymères [1-3] constituent les fondements théoriques pour l'identification de paramètres importants, permettant ainsi de rationaliser le développement de membranes plus performantes.

Le potentiel des matériaux polymères peut être pleinement utilisé lorsqu'ils sont transformés en structures de fibres creuses, optimisant à la fois les performances de la séparation et la durée de vie du module membranaire. La fabrication des fibres creuses est obtenue par un procédé continu d'extrusion, suivi du processus de démixtion polymère/solvant/non-solvant induisant

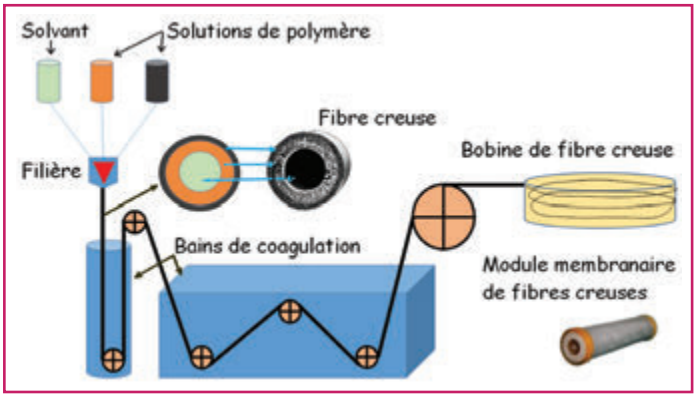


Schéma de fabrication de la membrane fibre creuse par la co-extrusion/coagulation d'un solvant de coagulation dans la partie centrale et deux solutions de polymères au travers d'une filière annulaire.

la formation d'une phase dense riche en polymère formant la couche de membrane active supportée autour d'une phase très diluée en polymère ayant une structure poreuse ouverte. La morphologie des membranes obtenues est liée aux caractéristiques rhéologiques et au comportement en phase des solutions de polymères pendant le filage. La séparation de phase des solutions polymères ou des polymères et des solvants est à l'origine des procédés TIPS (« séparation de phase induite par la température ») et SIPS (« séparation de phase induite par le solvant ») utilisés pour fabriquer les membranes, comme représenté schématiquement sur la *figure* ci-dessus. Le principe consiste à préparer les mélanges dans la région du diagramme de phase où il y a miscibilité totale, puis à provoquer la séparation de phase dans la région de décomposition spinodale du mélange polymère/solvant en changeant soit la température, soit la qualité du solvant.

Bien que l'énergie libre du mélange dans le formalisme Flory-Huggins-de Gennes puisse être utilisée comme une bonne ligne directrice pour formuler la décomposition spinodale dans le cadre de la thermodynamique d'équilibre, elle ne permet pas de prédire la dynamique du changement. P.-G. de Gennes a étendu l'étude de la dynamique de la décomposition spinodale aux mélanges de polymères [2] pour lesquels existe une variété d'échelles de longueur qui sont importantes, avec une dépendance en mobilité de la longueur d'onde des fluctuations dans le mélange de polymères. La dynamique de la séparation de phase est étroitement liée à la morphologie de la membrane résultante, et la compréhension des paramètres contrôlant la structure poreuse est un des axes d'amélioration des performances des membranes en forme de fibres creuses. Un deuxième axe d'amélioration consiste en la modulation contrôlée de la perméabilité de la membrane en introduisant dans la couche externe de polymère des charges inorganiques dispersées, dont l'effet principal est la modification de la distribution du volume libre dans les interfaces particules inorganiques-chaine de polymères comme décrit dans les modèles développés par Pierre-Gilles de Gennes [4-5].

[1] de Gennes P.-G., *Scaling Concepts In Polymer Physics*, Cornell University Press, **1979**.
[2] de Gennes P.-G., Dynamics of fluctuations and spinodal decomposition in polymer blends, *J. Chem. Phys.*, **1980**, *72*, p. 4756.
[3] Jannink G., de Gennes P.-G., Quasielastic scattering by semidilute polymer solutions, *J. Chem. Phys.*, **1968**, *48*, p. 2260.
[4] Mechanical properties of polymer interfaces, in *Physics of Polymer Surfaces and Interfaces*, I.C. Sanchez (ed.), Butterworth-Heinemann, Boston, **1992**.
[5] de Gennes P.-G., Solvent evaporation of spin cast films: "crust" effects, *Eur. Phys. J. E*, **2002**, 7, p. 31.

Pluton Pullumbi*

* Air Liquide, Centre de Recherche Paris-Saclay, BP 126, Les Loges-en-Josas, F-78354, Jouy-en-Josas Cedex.
Courriel : pluton.pullumbi@airliquide.com

Apports de Pierre-Gilles de Gennes à la compréhension physique du pneumatique

Les contributions de Pierre-Gilles de Gennes à la physique de la matière molle sont considérables, à la fois sur le plan fondamental et sur celui de ses applications industrielles qui l'ont toujours guidé. Il a notamment révolutionné la physique des polymères et a contribué à clarifier les effets liés au mouillage, en particulier en ce qui concerne Michelin aux interfaces pneu-chaussée.

Mouillage

Nos échanges sur l'effet des énergies interfaciales et de la déformabilité [1] dans les transitoires de frottement gomme-sol sont à l'origine des travaux sur le démouillage intercalé que nous avons menés avec l'équipe de Françoise Brochard-Wyart à l'Institut Curie, et qui ont fait l'objet d'un chapitre de livre [2]. Après des études sur les élastomères modèles, le démouillage de l'eau intercalée entre une surface de verre et des caoutchoucs industriels a pu être visualisé et compris (voir *figure*).

La compréhension du rôle de l'élasticité et de la pression osmotique dans la rhéologie des émulsions [3] a permis le développement de celle-ci. La robustesse de cette forme de lubrification justifie son usage dans l'industrie ; elle sert par exemple pour le tréfilage des renforts d'acier utilisés dans les pneumatiques. Elle cause également le « gras mouillé », à savoir la perte d'adhérence due à l'intercalation d'un mélange d'eau et de graisse (typiquement du gazole) entre la route et le pneu, bien connu des motards.

Rhéologie des polymères

Les travaux de Pierre-Gilles de Gennes sur la structure et la dynamique des polymères [4-5] sont fondateurs. La notion de reptation – dont la mise en évidence par simulation moléculaire est fort difficile et dont il a étendu la compréhension aux polymères étoilés ou polydisperses – a donné lieu à des lois de comportement utilisées pour la simulation d'écoulements (modèles BKZ), y compris pour les mélanges industriels de caoutchouc [6].

La principale difficulté pratique pour l'industriel est bien entendu la caractérisation de systèmes souvent complexes : l'utilisation des outils d'analyse dont nous disposons (notamment la RMN dynamique) repose largement sur des idées initiées par de Gennes.

Interfaces et fracture

Ses travaux sur la tension superficielle des fondus, la diffusion mutuelle [7] et la cicatrisation(1) sont essentiels à la compréhension de l'adhésion polymère-polymère [8].

Ses travaux sur la conformation des polymères aux parois [9] et leurs transitions de repliement [10] illustrent l'influence des conditions aux parois sur la stabilité des écoulements dans les outils de mise en forme [11], bien que d'autres phénomènes soient également évoqués. Le frottement sec entre les élastomères et les charges renforçantes greffées ou non est à l'origine de l'effet « Payne », c'est-à-dire la viscoélasticité non linéaire

et thixotrope(2) des élastomères chargés aux petites déformations.

Les réflexions de P.-G. de Gennes sur l'importance de la dissipation en champ lointain [12] pour la résistance au décollement et sur le rôle des connecteurs dans la résistance des joints adhésifs [13] ont initié de nombreux travaux ultérieurs de toute une école « matière molle », en particulier sur le rôle de la fibrillation et plus généralement de la mixité de modes et des grandes déformations dans la résistance des joints adhésifs ; cette extraction de chaines se manifeste dans l'effet « Mullins » ou pseudo-endommagement aux grandes déformations des élastomères chargés, ainsi que dans le frottement sur des surfaces routières engommées. Un résumé de ses travaux peut être trouvé dans l'article de Hugh Brown dans *P.G. de Gennes' Impact on Science* [14].

Au-delà, son étude avec Ko Okumura sur la fracture de la nacre [15] démontre l'existence d'un émoussement particulier de la pointe de fissure lié à la flexion de la phase dure et constitue une source d'inspiration sur le rôle de l'hétérogénéité et de l'anisotropie dans la résistance à la fracture des caoutchoucs renforcés de charges nanométriques.

Bien que tous les mystères de la transition vitreuse ne soient pas éclaircis, les travaux de P.-G. de Gennes constituent une entrée en matière à des sujets essentiels pour la maitrise de l'adhérence des pneumatiques.

Mais plus encore, Pierre-Gilles de Gennes reste une source d'inspiration par la façon qui lui est si particulière de réduire un problème complexe à son épure, et par son style fait d'économie de moyens et d'une grande élégance, qui donne à ses articles une saveur toute particulière et qui évite au lecteur de se noyer dans les détails.

Notes et références

(1) *Cicatrisation* : reformation d'une cohésion suite à la refermeture d'une fracture.
(2) *Thixotropie* : évolution rhéologique due à une évolution structurale lente par rapport aux temps caractéristiques de l'écoulement.

[1] de Gennes P.-G., Brochard-Wyart F., Dewetting of a water film between a solid and a rubber, *J. Phys. Cond. Mat.*, **1994**, *6*, p. A9.
[2] de Gennes P.-G., Brochard-Wyart F., Quéré D., *Gouttes, bulles, perles et ondes*, Belin, **2005**.
[3] Brochard-Wyart F., de Gennes P.-G., Hydrodynamic properties of fluid lamellar phases of lipid/water, *Pramana*, suppl. 1, **1975**, p. 1.
[4] de Gennes P.-G., Exponents for the excluded volume problem as derived by the Wilson method, *Phys. Lett.*, **1972**, *38A*, p. 5.
[5] de Gennes P.-G., Reptation of a polymer chain in the presence of fixed obstacles, *J. Chim. Phys.*, **1971**, *55*, p. 572.
[6] McLeish T.C.B., Larson R.G., Molecular constitutive equations for a class of branched polymers: the pom-pom polymer, *J. Rheol.*, **1998**, *42*, p. 81.
[7] Wool R.P., *Polymer Interfaces: Structure and Strength*, Hanser, New York, **1995**.
[8] Brochard-Wyart F., de Gennes P.-G., Molécules coulissantes à un interface polymère-polymère, *C.R. Acad. Sci.*, série 2, **1993**, *317*, p. 13.
[9] Brochard-Wyart F., de Gennes P.-G., Shear dependent slippage at a polymer-solid interface, *Langmuir*, **1992**, *8*, p. 3033 ; Brochard-Wyart F., Gay C., de Gennes P.-G., Slippage of polymer melts on grafted surfaces, *Macromolecules*, **1996**, *29*, p. 377.

Observation en microscopie interférentielle du démouillage d'un film intercalé entre une plaque de verre et un élastomère modèle derrière une ligne de nucléateurs. Image obtenue à l'Institut Curie.

[10] de Gennes P.-G., Brochard-Wyart F., Coil-stretch transitions of dilute flexible polymers under ultrahigh velocity gradients, *J. Chim. Phys.*, **1974**, *60*, p. 5030.
[11] Brochard-Wyart F., de Gennes P.-G., Viscosity at small scales in polymer melts, *Eur. Phys. J. E*, **2000**, *1*, p. 93 ; de Gennes P.-G., Conformation of polymers attached to an interface, *Macromolecules*, **1980**, *13*, p. 1069 ; de Gennes P.-G., Polymers at an interface: a simplified view, *Adv. Coll. Interf. Sci.*, **1987**, *27*, p. 189.
[12] de Gennes P.-G., Soft adhesives, *Langmuir*, **1996**, *12*, p. 4497 ; de Gennes P.-G., Pégosité, adhésion transitoire d'un polymère fondu sur un solide passif, *C.R. Acad. Sci.*, **1988**, *307*, p. 1949.
[13] Raphaël E., de Gennes P.-G.,, Rubber-rubber adhesion with connector molecules, *J. Chim. Phys.*, **1992**, *96*, p. 4002 ; Brochard-Wyart F., de Gennes P.-G., Léger L., Marciano Y., Raphaël E., Adhesion promoters, *J. Chim. Phys.*, **1994**, *98*, p. 9405.
[14] *P.G. de Gennes' Impact on Science*, vol. II, *Soft Matter and Biophysics*, J. Bok, J. Prost, F. Brochard-Wyart (eds), Series on Directions in Condensed Matter Physics, vol. 19, World Scientific, **2009**.
[15] Okumura K., de Gennes P.-G., Why is nacre strong ? Elastic theory and fracture mechanics for biocomposites with stratified structures, *Eur. Phys. J. E*, **2001**, *4*, p. 121.

Jean-Michel Vacherand
est référent en science des matériaux chez Michelin*.

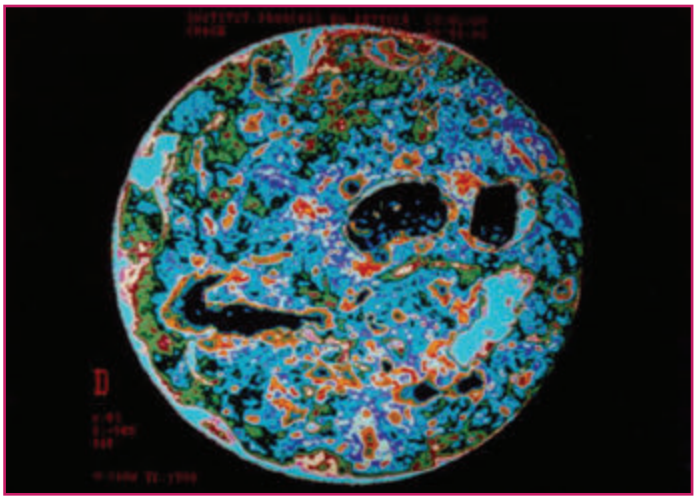
* Michelin, CERLadoux F19, 23 place des Carmes Déchaux, F-63040 Clermont-Ferrand Cedex 09. Courriel : jean-michel.vacherand@michelin.com

L'impact des concepts développés par Pierre-Gilles de Gennes sur la recherche à IFPEN

Étudiants à l'ESPCI au début des années 1990, nous avons pu rencontrer Pierre-Gilles de Gennes, alors directeur de l'école, et être ainsi confrontés pour la première fois à la profonde originalité de son approche scientifique. Tout frais émoulus des classes préparatoires où nous étions devenus des champions de l'intégrale triple et du calcul différentiel, son discours d'accueil en première année nous faisait percevoir un monde nouveau, où le sens physique, l'appréciation des ordres de grandeur et les lois d'échelles permettaient des raisonnements audacieux et des résolutions élégantes de problèmes complexes. Volontiers provocateur, il répondait à la question d'ouverture de son discours d'accueil aux nouveaux étudiants : « *Combien y a-t-il d'accordeurs de piano à New York ?* », par un raisonnement par ordre de grandeur qui donnait des solutions dont la pertinence nous laissait pantois.

Ces concepts et approches innovants, développés et mis en application dans des domaines très variés, ont trouvé une résonance particulière avec la recherche menée à IFP Energies Nouvelles, en particulier à partir des années 1980.

À cette époque, les chocs pétroliers propulsent le prix du baril vers des sommets jamais atteints et le monde découvre sa dépendance aux ressources fossiles. Un domaine de recherche



Écoulements polyphasiques dans un échantillon de roche, visualisation au scanner X. Photo de février 1989 avec couleurs artificielles représentant les variations de contrastes de densité. © IFPEN.

émerge : la récupération assistée du pétrole. Il s'agit alors de mieux comprendre pourquoi près de 70 % du pétrole reste dans le milieu poreux. Quels sont les mécanismes de piégeage et quelles sont les conditions de remobilisation ?

En 1980, Pierre-Gilles de Gennes travaille depuis une dizaine d'années sur les polymères, pour lesquels il a proposé des concepts comme la reptation permettant de mieux comprendre leur comportement viscoélastique. Il s'intéresse alors à d'autres systèmes complexes en procédant par analogie et étudie notamment trois sujets liés à la récupération assistée du pétrole : les écoulements de fluides en milieu poreux, les tensioactifs et la mouillabilité. Il entre d'ailleurs à cette époque au conseil scientifique d'IFPEN, où il apporte son expérience et ses idées.

L'exploitation d'un gisement pétrolier est un problème scientifique complexe mettant en œuvre de nombreux mécanismes couplés où interviennent les concepts de percolation, de mouillabilité, de tension interfaciale entre eau et huile. L'exploitation pétrolière est toujours associée à une production d'eau et il est donc nécessaire de comprendre les propriétés des milieux poreux en présence de deux fluides. Dans cette configuration, l'un des fluides sera plus « mouillant » que l'autre vis-à-vis des interfaces minérales qui composent les pores. L'autre fluide se regroupe sous forme de gouttes et gouttelettes sous l'action des forces de surface. Se pose alors une question de « percolation », concept qui a passionné la communauté des physiciens et notamment Pierre-Gilles de Gennes, et qui pourrait être résumée ainsi : à partir de quel volume du fluide non mouillant dans l'espace poreux les gouttes se touchent-elles, formant un chemin continu tout au long du milieu poreux ?

Au seuil de percolation, un certain nombre de propriétés peuvent être déduites. C'est ainsi que Pierre-Gilles de Gennes fait en 1983 [1] une proposition d'estimation du coefficient de dispersion d'un traceur en écoulement dans un milieu poreux en présence de deux fluides. Il étudie également la différence de pression entre les deux fluides due aux courbures d'interfaces [2], ce qui lui permet de discuter l'effet de la vitesse d'écoulement sur la pression capillaire lors de l'imbibition d'un fluide mouillant dans un échantillon poreux.

Enfin, dans son article de 1982 sur les tensioactifs [3], il apporte des éléments clés sur les paramètres contrôlant l'apparition d'une phase microémulsion d'eau et d'huile en présence de surfactant. Cette configuration résulte d'un changement dans l'organisation du système eau/huile/tensioactif, qui annule quasiment les forces de surface et rend alors possible la remobilisation d'huile d'un gisement.

Son approche, mêlant analyse des ordres de grandeur et détermination des mécanismes physiques dominants dans un formalisme mathématique minimal, reste un guide puissant pour éclaircir des situations complexes telles que celles rencontrées dans la recherche à vocation industrielle. Cette approche est plus que jamais d'actualité pour aborder les nouveaux défis d'IFP Energies Nouvelles, liés à la transition énergétique et aux énergies renouvelables.

[1] de Gennes P.-G., Hydrodynamic dispersion in unsaturated porous media, *J. Fluid Mech.*, **1983**, *136*, p. 189.
[2] de Gennes P.-G., Dynamic capillary pressure in porous media, *Europhys. Lett.*, **1988**, *5*, p. 689.
[3] de Gennes P.-G., Taupin C., Microemulsions and the flexibility of oil/water interfaces, *J. Phys. Chem.*, **1982**, *86*, p. 2294.

Y. Peysson

B. Herzhaft

Yannick Peysson est chargé de mission auprès de la Direction générale d'IFPEN, et **Benjamin Herzhaft**, responsable de programme Recherche fondamentale à la Direction scientifique d'IFPEN*.

* IFP Energies nouvelles, 1 & 4 avenue de Bois-Préau, F-92852 Rueil-Malmaison Cedex.
Courriels : yannick.peysson@ifpen.fr ; benjamin.herzhaft@ifpen.fr

Les films polyélectrolytes multicouches bioactifs et la régénération des tissus

Catherine Picart

Résumé Au cours de la dernière décennie, l'auto-assemblage de matériaux naturels s'est considérablement développé en raison de la versatilité qu'il offre et de la possibilité de reproduire certains aspects du vivant. Les films multicouches de polyélectrolytes, élaborés à partir de biopolymères, offrent de nombreuses possibilités pour élaborer des couches minces à façon, sur différents types de supports, et leur conférer des propriétés variées (biochimique, mécanique, spatiale). Cet article décrit les développements dans le domaine des films multicouches en tant que matrice biomimétique et présente deux aspects complémentaires des films auto-assemblés à base de biopolymères : leur utilisation pour des études biophysiques – grâce au piégeage de protéines bioactives et à la présentation de ces protéines par le biomatériau pour cibler directement des récepteurs cellulaires –, et leur utilisation pour fonctionnaliser la surface d'implant et la rendre ainsi bioactive, avec une application à la régénération des os.

Mots-clés **Auto-assemblage, polyélectrolytes, biomatériaux, surface, facteur de croissance, signalisation cellulaire, implants.**

Abstract **Bioactive polyelectrolyte multilayer films: from the understanding of fundamental processes to bone regeneration**

In the past decade, the self-assembly of natural materials has gained strong interest in view of its versatility and the possibility to reproduce some aspects of living matter using various building blocks. Polyelectrolyte multilayer films based on biopolymers offer numerous possibilities to engineer functional surface coatings and provide them with various properties (biochemical, mechanical, spatial). This article describes the recent developments in this field and presents two complementary aspects of self-assembled films based on biopolymers: their use for biophysical studies, thanks to the ability to trap bioactive proteins and to present them to cells in a spatially-controlled manner in order to directly target cellular receptors, and their use to functionalize implant surfaces and to render it bioactive, with a specific application to bone regeneration.

Keywords **Self-assembly, polyelectrolytes, biomaterials, surface, growth factors, cell signaling, implants.**

Contexte

Les biomatériaux sont de plus en plus utilisés dans notre quotidien pour aider notre organisme à suppléer une fonction défaillante ou réparer un tissu lésé. Les exemples ne manquent pas : pansements pour guérir une plaie de la peau, lentilles de contact en polymères pour remplacer les lunettes de vue, prothèse de hanche pour retrouver une mobilité fonctionnelle de la marche, ou encore stents placés dans les vaisseaux sanguins pour permettre au sang de circuler normalement dans des vaisseaux obstrués. Leur développement est guidé par l'amélioration de la qualité de vie, le vieillissement de la population, mais aussi par l'accroissement des pratiques sportives et la sollicitation croissante de nos organes et tissus. Bien qu'il existe des biomatériaux d'origine naturelle, extraits d'algues, de tissus animaux ou produits par des bactéries, la majorité des biomatériaux actuels est d'origine synthétique et met à profit les grandes catégories de matériaux pour des applications ciblées : les métaux, largement utilisés historiquement, en raison de leurs propriétés mécaniques leur permettant de résister à de fortes contraintes ; les céramiques, qui miment la composition des os et des dents, ce qui leur permet d'être employées dans les domaines orthopédiques et dentaires ; et les polymères de synthèse, dont la versatilité permet de moduler les propriétés mécaniques, optiques et leur dégradabilité dans un milieu biologique. L'évolution de ce domaine est d'arriver à mieux mimer la réelle composition de nos tissus en employant des matériaux qui soient naturels, et en visant à recréer la complexité du vivant [1].

In vivo, nos tissus sont constitués d'une matrice (*figure 1A*), appelée matrice extracellulaire*, qui est composée de matière organique, notamment des protéines (collagène, fibronectine, fibrine, laminines…), de polysaccharides (acide hyaluronique, ou hyaluronane) et, pour les tissus minéralisés, de matière inorganique (phosphates de calcium). Cette matrice, hormis la partie minéralisée, est un matériau mou. Parmi les principaux constituants de la famille des polysaccharides, appelés les glycosaminoglycanes, on trouve des polysaccharides chargés négativement, tels que le hyaluronane, la chondroïtine sulfate et les héparanes sulfate qui font partie de la famille de l'héparine (*figure 1B-D*).

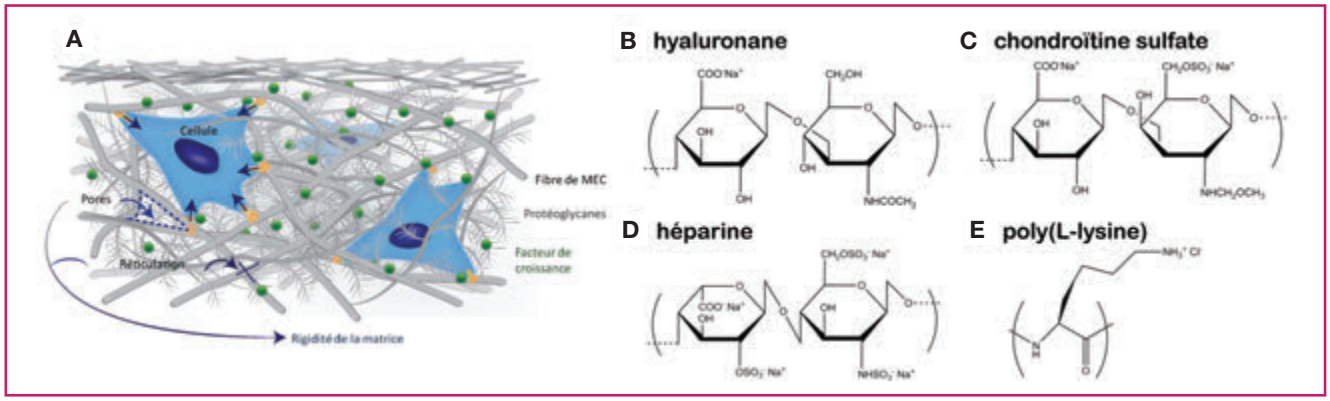


Figure 1 - **Matrice extracellulaire et glycosaminoglycanes**. (A) Représentation schématique de la matrice extracellulaire (MEC) dans laquelle les cellules sont entourées de fibres enchevêtrées qui sont réticulées entre elles. Cette matrice possède une certaine rigidité et porosité. Des facteurs de croissance (en vert) se trouvent piégés dans la matrice extracellulaire et interagissent avec les protéines et protéoglycanes (association de protéines et sucre) qui la constituent. À droite, exemples de glycosaminoglycanes présents dans les MEC : trois polyanions avec des charges négatives carboxylique et sulfate – hyaluronane (B), chondroïtine sulfate (C), héparine (D) (la forme présente dans les matrices étant plutôt l'héparane sulfate). La poly(L-lysine) (E), qui peut être auto-assemblée *via* des interactions électrostatiques et hydrogène avec chacun des polysaccharides, n'est pas présente en tant que telle dans la MEC mais les groupements lysine y sont nombreux au sein des protéines.

La poly(L-lysine) représentée *figure 1E* n'est pas à proprement parler un constituant de la matrice, mais l'acide amine lysine est présent dans de nombreuses protéines. Dans chaque tissu se trouvent différents types de cellules ayant une fonction propre. On peut citer les fibroblastes* qui vont produire le tissu conjonctif, et les ostéoblastes*, qui vont produire la matrice osseuse minéralisée. Dans la matrice se trouvent également des molécules bioactives, telles que les facteurs de croissance* (*figure 1A*), qui vont pouvoir interagir avec certaines cellules *via* des récepteurs qui se trouvent à la surface des cellules. Ces récepteurs sont en quelque sorte les « antennes » de la cellule, qui lui permettent de sonder son environnement et d'y répondre activement. Ainsi une cellule est en permanence en interaction avec son environnement, dont elle reçoit des signaux, et à son tour, après intégration de ces signaux, elle va envoyer des signaux vers l'extérieur. C'est un mécanisme de rétroaction perpétuelle, qui va conditionner le destin de la cellule, c'est-à-dire les processus qu'elle enclenche. Pour la plupart des cellules, un des premiers processus cellulaires est l'adhésion, car la cellule doit s'ancrer à la matrice extracellulaire *via* des récepteurs d'adhésion. Puis la cellule va proliférer en se multipliant, interagir avec ses voisines, pour progressivement se différencier et former un tissu en produisant sa propre matrice extracellulaire. Les facteurs de croissance sont précisément des molécules bioactives très puissantes, qui vont influencer les processus de formation et régénération tissulaire, *via* leur interaction avec les récepteurs cellulaires. On peut citer les protéines morphogénétiques osseuses (notées BMP*), qui ont la capacité à induire la différenciation des cellules souches en cellules osseuses et, de façon beaucoup plus large, sont impliquées dans un grand nombre de processus physiologiques et pathologiques [2].

Ces signaux bioactifs vont permettre d'enclencher des processus cellulaires à un niveau bien supérieur à ce que peut faire un matériau seul. C'est pourquoi, de plus en plus, les biomatériaux de nouvelle génération visent à procurer aux cellules non seulement une architecture spatiale mais aussi ces signaux bioactifs qui vont accélérer de façon spécifique des processus cellulaires [3]. Ainsi, il est judicieux de combiner des propriétés tridimensionnelles de biomatériaux (appelées encore architecture) avec des propriétés de surface adaptées, car les cellules vont en premier lieu interagir avec la surface des biomatériaux.

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque dans l'article sont définis ci-dessous.*

BDNF (« brain derived neuronal factor ») : facteur de croissance neurotrophique. Présent dans le cerveau et le système nerveux périphérique, il est impliqué dans la croissance et la différenciation de nouveaux neurones et des synapses.

BMP (« bone morphogenetic proteins ») : protéines morphogénétiques osseuses. Ces protéines sont impliquées dans les processus de morphogenèse, qui est l'ensemble des lois déterminant la forme, la structure des tissus, des organes et des organismes. Leur nom est un « faux-ami » au sens où ces protéines sont impliquées dans de nombreux processus de morphogenèse, et pas uniquement pour l'os, mais aussi pour le cerveau, l'œil, le cœur et le système gastro-intestinal.

BMP-2 (« bone morphogenetic protein 2 ») : protéine de la grande famille des BMP, plus particulièrement impliquée dans la formation du cartilage et de l'os.

Facteur de croissance : en biologie, un facteur de croissance est une substance nécessaire à la croissance d'un organisme ou micro-organisme. Dans le cas particulier de l'ingénierie tissulaire, ces protéines ont un effet biologique sur les processus cellulaires (adhésion, prolifération, migration, différenciation…). Ceci est possible car elles interagissent avec des récepteurs cellulaires situés à la membrane des cellules. Leur effet est donc spécifique à un ou plusieurs types de cellules, au sens où, pour être réceptives à ce facteur, les cellules doivent en posséder les récepteurs.

FGF (« fibroblast growth factor ») : facteur de croissance agissant sur les fibroblastes, en stimulant leur prolifération.

Fibroblastes : cellules du tissu fibreux.

Intégrines : récepteurs présents sur la membrane plasmique qui permettent à la cellule d'interagir avec son microenvironnement.

Matrice extracellulaire (MEC) : espace situé autour des cellules qui leur permet de former un échafaudage. Elle est constituée de protéines, de polysaccharides et de facteurs de croissance.

Ostéoblastes : cellules du tissu osseux.

VEGF (« vascular endothelial growth factor ») : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Il est impliqué dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, qui est associée à tout processus de régénération tissulaire.

On comprend aussi qu'il est important de bien contrôler ces interactions afin que le système ne devienne pas hyper-réactif et n'enclenche pas une réaction excessive. Ces études pour mettre au point les biomatériaux et étudier les réponses cellulaires sont réalisées dans des laboratoires, où les cellules sont mises en contact avec les biomatériaux et leur réponse suivie pas à pas. Les cellules y sont principalement cultivées dans des flasques, des boites de Petri ou encore des plaques multipuits qui vont permettre de recréer *in vitro* des modèles de culture de tissus biologiques. Mais ces supports utilisés pour la culture cellulaire ont une rigidité très élevée et sont loin d'être biomimétiques.

Développement historique des films multicouches de polyélectrolytes : vers des applications biomédicales

La méthode de dépôt couche par couche de polyélectrolytes, introduite il y a plus de vingt ans par Moehwald, Lvov et Decher [4], permet précisément de modifier la surface d'un matériau, en venant y déposer de façon alternée des couches de polyélectrolytes. Ces films minces auto-assemblés, qui peuvent être assemblés sur quasiment tout type de surface de matériaux, de tailles et formes variables [5], sont hautement modulables : outre les briques de base qui peuvent être variées avec un nombre quasi infini de possibilités, les conditions physico-chimiques d'élaboration (pH, force ionique, tampon…) et les méthodes de dépôt peuvent être variées selon les besoins [6]. Cette méthode trouve des applications dans de nombreux domaines de l'ingénierie, dont le photovoltaïque, l'optique, les couches minces magnétiques… et les couches minces pour le biomédical, en particulier pour la modification de surface des biomatériaux. Les méthodes de dépôt sont très nombreuses, en fonction du type de support qui doit être recouvert, que ce soit par immersion, spin coating, assemblage fluidique, électromagnétique, ainsi que des méthodes non conventionnelles d'assemblage [5].

Progressivement, le domaine a évolué (*figure 2*). Initialement, les études s'intéressaient au mécanisme de croissance des films et à leur caractérisation par des méthodes physico-chimiques pointues (microscopie à force atomique, microbalance à cristal de quartz, spectroscopie optique, mesure du potentiel zêta, spectroscopie infrarouge). Ces premières études étaient focalisées essentiellement sur des polyélectrolytes synthétiques, dont le système « modèle » poly(styrène sulfonate)/poly(allylhydrochloride) (PSS/PAH) pour lequel l'épaisseur croît de façon linéaire avec le nombre de couches. Le premier article clé du domaine a été celui de Decher dans *Science* en 1997 [7]. C'est en 2001 qu'apparurent les premiers films constitués de polypeptides, présentant l'avantage d'être des polymères naturels, et les premières études sur l'adhésion de cellules mammifères. Une première étude a montré que des cellules de mélanome répondent spécifiquement à une hormone peptidique qui était greffée à la poly(L-lysine) (PLL) et incorporée dans des films avec l'acide poly(L-glutamique). C'est également la même année que des films contenant le polysaccharide hyaluronane et le polypeptide PLL ont été publiés. Ces films se sont révélés être particuliers en raison de leur forte incorporation d'eau et de la croissance exponentielle de leur épaisseur en fonction du nombre de couches déposées [8]. Cette croissance remarquable a pu être attribuée à la diffusion de la poly(L-lysine) au sein des films.

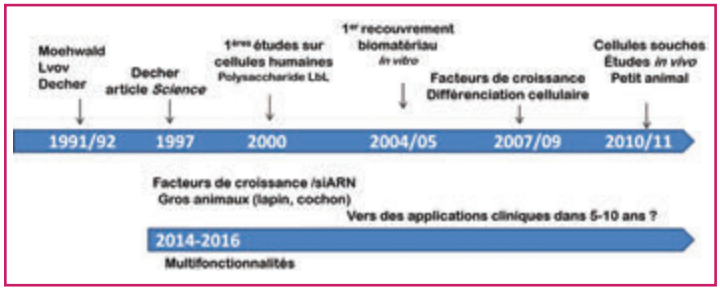


Figure 2 - **Grandes étapes du développement des films multicouches de polyélectrolytes pour les applications biomédicales et la régénération de tissus humains**. Ce développement a débuté par la caractérisation physico-chimique des assemblages polyélectrolytes, puis l'incorporation de principes actifs, avant de s'orienter vers les premières études d'implants recouverts de films polyélectrolytes, d'abord *in vitro* puis sur des modèles animaux. La voie vers des applications médicales est ouverte, mais nécessite plusieurs années pour valider toutes les étapes précliniques.

Les premières applications des films multicouches au recouvrement de surface de biomatériau ont émergé en 2004. Une étude pionnière a montré que des implants poreux pouvaient être recouverts de films multicouches, ouvrant ainsi des perspectives pour l'utilisation de ces films dans la délivrance de molécules actives et le contrôle des comportements cellulaires. Les molécules bioactives guidant l'adhésion et la destinée cellulaire peuvent être des protéines de la famille des facteurs de croissance, des peptides dérivés de protéines de la matrice extracellulaire ou des facteurs de croissance. Entre 2007 et 2009, plusieurs études ont introduit le concept de délivrance des facteurs de croissance aux cellules *via* les films couche-par-couche par des méthodes complémentaires décrites ci-après. Pour étudier la réponse des cellules à de tels films, la première étape est d'étudier les comportements cellulaires *in vitro* pour des cellules cultivées sur les films bioactifs dans une plaque de culture. Une fois que la preuve de concept est faite, l'étape suivante est d'étudier *in vivo* chez le petit animal (souris, rat) les films chargés en facteurs de croissance ou molécules actives. Dans le cas de l'os, ceci a été réalisé en 2011. L'étape suivante est de réaliser des études sur de plus gros animaux (cochon, lapin). Un certain nombre d'études ont été publiées sur les gros animaux mais les résultats ne sont pas toujours convaincants, comme c'est le cas dans le domaine de l'ingénierie tissulaire vasculaire. En fonction des avancées actuelles des études *in vivo* pour de nombreuses applications, dans le domaine des vaisseaux, de l'os, des implants neuroprothétiques, on peut entrevoir que les prochains développements porteront sur de nouveaux produits pour des applications cliniques [9]. Étant donné que les barrières réglementaires pour le développement de ces nouveaux produits dans ce domaine sont élevées, on peut estimer qu'il faudra encore cinq à dix ans pour arriver à un produit abouti.

Ingénierie de couches minces biomimétiques aux propriétés biophysiques modulables pour mimer la matrice extracellulaire

Les films minces auto-assemblés sont hautement modulables : outre les briques de base, qui peuvent être variées avec un nombre quasi infini de possibilités, et les conditions physico-chimiques d'élaboration (pH, force ionique, tampon…), il est possible de leur procurer de multiples

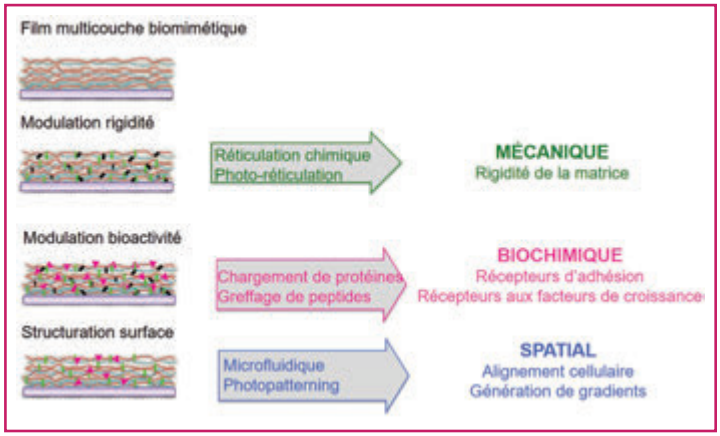


Figure 3 - **Les trois principales propriétés modulables des films multicouches de polyélectrolytes**. Les propriétés mécaniques peuvent être modulées par différentes méthodes permettant de créer des liens covalents ou non au sein des films. La fonctionnalité biochimique peut également être modulée, en plus des propriétés intrinsèques des polyélectrolytes constituant le film, en ajoutant des peptides ou des protéines bioactives pouvant cibler spécifiquement les récepteurs cellulaires. Les propriétés spatiales peuvent être contrôlées en combinant les films avec différentes techniques issues de la microfabrication et de la microfluidique.

fonctionnalités. Nous allons ici porter notre attention sur trois grands types de propriétés : modulation de la rigidité, modulation de la bioactivité et structuration spatiale du film multicouche (*figure 3*).

Modulation des propriétés mécaniques

Il est bien reconnu que les propriétés mécaniques peuvent avoir une grande influence sur les processus cellulaires, et notamment sur la différenciation cellulaire [10]. Réticuler les films polyélectrolytes permet de renforcer leurs propriétés mécaniques et peut s'avérer particulièrement intéressant pour des films à base de biopolymères qui sont plus fragiles que les films synthétiques. La modulation des propriétés mécaniques peut être réalisée par des méthodes i) physiques, notamment *via* l'incorporation de nano-objets, ii) ioniques, *via* des liaisons électrostatiques, ou iii) chimiques, *via* des groupements fonctionnels permettant de photo-réticuler, de créer des ponts disulfure ou des liaisons amide, ou encore des molécules naturelles telles que la génipine ou l'enzyme β-galactosidase [11] dont la conformation est sensible à l'étirement mécanique (*figure 4A*). La réticulation peut être réversible ou irréversible selon le protocole choisi. À noter qu'elle influence la biodégradabilité des films car les sites de coupure par des enzymes naturelles sont moins accessibles.

Au sein de notre équipe, nous avons mis au point un protocole permettant de réticuler chimiquement les groupements charges présents au sein de ces films biomimétiques, notamment les groupes carboxylique et amine, afin de les renforcer mécaniquement. Ainsi, il est possible de contrôler finement la rigidité de ces films en modulant la concentration d'agent réticulant – le carbodiimide 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) –, ce que nous avons vérifié à la fois par des techniques spectroscopiques telles que la spectrométrie infrarouge qui apporte une signature spectrale des groupements fonctionnels (carboxyliques, amide) et des mesures de nano-indentation par spectroscopie de force, utilisée pour déterminer le module d'élasticité apparent (E_0) (encore appelé module de Young) [12].

Modulation de la bioactivité

Les principales méthodes permettant de conférer une bioactivité aux films multicouches par incorporation de petites molécules de type médicament, de peptides ou de protéines sont présentées en *figure 4B-D* [13]. Une méthode très simple consiste à adsorber des protéines de la matrice extracellulaire à la surface des films ou de les enfouir au sein des films. Quand des fragments de protéines doivent être incorporés, tels que des peptides extraits des protéines de la matrice (de longueur inférieure à 25 acides aminés), il est alors préférable de les greffer à l'un des polyélectrolytes puis d'intégrer celui-ci au film (*figure 4C*). Ainsi, par le choix judicieux du peptide, il est possible de cibler différents types de récepteurs à la surface des cellules, les plus communément ciblés étant les récepteurs d'adhésion de type intégrines*. Nous avons récemment montré que des peptides couplés à l'acide poly(L-glutamique) pouvaient être ajoutés en dernière couche d'un film polyélectrolyte et étaient bioactifs [14] : un peptide d'adhésion contenant le motif RGD (Arg-Gly-Asp), issu de la protéine matricielle collagène, favorise l'adhésion, l'étalement cellulaire et la différenciation des cellules musculaires. Nous avons identifié que cette adhésion se fait spécifiquement *via* l'intégrine β3. En revanche, un autre peptide extrait de la protéine matricielle laminine, ciblant d'autres récepteurs (appelés syndécanes), induit la formation de protrusions cellulaires, accroit la vitesse de migration cellulaire

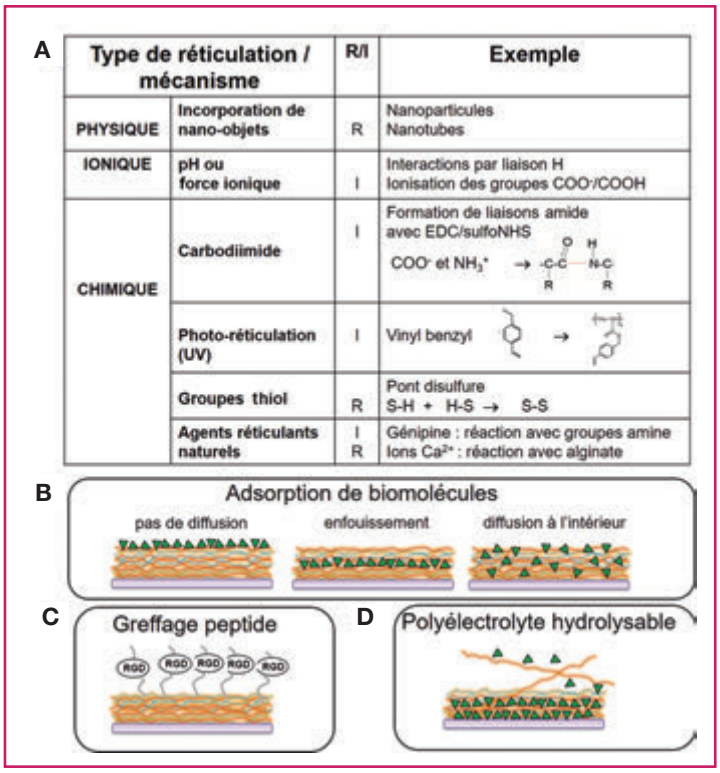
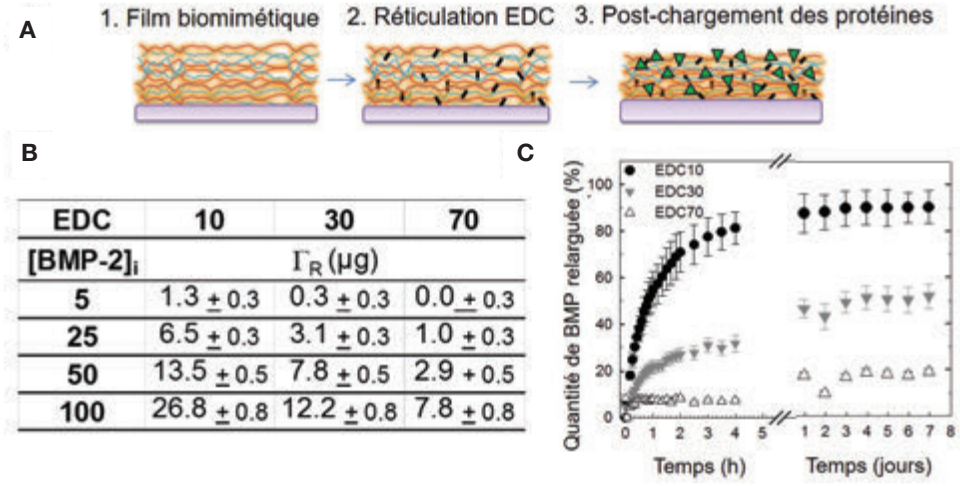


Figure 4 - **Réticulation des films multicouches et méthodes de chargement en molécules bioactives**. (A) Aperçu des principales stratégies utilisées pour moduler les propriétés mécaniques des films multicouches de polyélectrolytes, basées essentiellement sur de la réticulation ionique, de la réticulation chimique et physique. La réticulation est réversible (R) et/ou irréversible (I). (B) Les différentes possibilités d'incorporer des molécules bioactives à l'intérieur ou en haut des assemblages multicouches. (C) Pour les très petites molécules, telles que des peptides bioactifs, il est possible de les greffer à l'un des polyélectrolytes. Si l'un des constituants est hydrolysable (D), alors la molécule bioactive peut être délivrée en solution lors de la dissolution du film.



EDC	10	30	70
$[BMP\text{-}2]_i$		Γ_R (µg)	
5	1.3 ± 0.3	0.3 ± 0.3	0.0 ± 0.3
25	6.5 ± 0.3	3.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3
50	13.5 ± 0.5	7.8 ± 0.5	2.9 + 0.5
100	26.8 ± 0.8	12.2 ± 0.8	7.8 ± 0.8

Figure 5 - **Piégeage des protéines BMP-2 au sein des films biomimétiques**. (A) Principe du chargement en protéines BMP dans les films biomimétiques constitués de poly(L-lysine) et d'acide hyaluronique. (B) Les quantités de protéines chargées au sein des films sont quantifiées par spectroscopie de fluorescence après marquage de la BMP-2. La quantité absolue de protéine relarguée par les films (Γ_R en µg) est mesurée en fonction de la concentration initiale en protéine BMP-2 (dans la solution de chargement) et pour plusieurs degrés de réticulation (notés EDC 10, 30 et 70) ; ceci correspond à la concentration en EDC utilisée lors de la réaction. (C) Relargage de la protéine au cours du temps suivi sur plusieurs jours.

et la prolifération cellulaire, mais diminue la différenciation des cellules musculaires. Nous avons montré que les effets de ce peptide font également intervenir le récepteur d'adhésion intégrine β1.

On voit donc qu'un choix judicieux du peptide greffé sur les films permet de guider les cellules dans leur destinée.

Plus gros que les peptides car ce sont des protéines entières, les facteurs de croissance sont de très puissantes biomolécules pouvant interagir avec des récepteurs spécifiques et enclencher des cascades de signalisation complexes menant à la formation de tissus biologiques. Dans la matrice extracellulaire, ils se présentent en étant liés à la matrice *via* des interactions avec les protéines qui la constituent (*figure 1*). Les propriétés physico-chimiques (point isoélectrique, solubilité) des facteurs conditionnent les interactions avec les protéines de la matrice et avec leurs récepteurs. Différents types de facteurs de croissance ont été incorporés au sein des films multicouches dans le but de contrôler les processus cellulaires. Parmi les plus courants, on peut citer : le « fibroblast growth factor » (FGF*) impliqué dans la prolifération cellulaire, le « brain derived neuronal growth factor » (BDNF*) qui permet la croissance de cellules nerveuses, le « vascular endothelial growth factor » (VEGF*) qui entre en jeu lors du processus de formation de nouveaux vaisseaux, lié à tout processus de régénération tissulaire, et les « bone morphogenetic proteins » (BMP*) qui sont notamment impliquées dans la formation de l'os et du cartilage. Ces facteurs de croissance peuvent être par exemple adsorbés ou incorporés au sein des films multicouches. Si le film est lui-même biodégradable, alors le facteur va être progressivement relargué dans le milieu.

Nous avons choisi de travailler sur la protéine BMP-2* qui est déjà utilisée en pratique clinique pour réparer les os dans des situations critiques, mais dont le mode de délivrance actuel et la dose utilisée sont controversés [15]. Pour incorporer ces protéines BMP au sein des films multicouches de polyélectrolytes, nous procédons d'abord à la réticulation d'un film biomimétique (en utilisant EDC), puis procédons à leur chargement par simple post-diffusion (*figure 5*). La concentration en protéines BMP chargée au sein des films peut être modulée *via* deux paramètres : la concentration initiale de BMP dans la solution de chargement mise au contact du film biomimétique, et l'épaisseur du film polyélectrolyte. Elle ne dépend pas du taux de réticulation du film. Les protéines BMP ayant une très forte affinité pour le film, une grande quantité est incorporée dans celui-ci lorsque la concentration initiale en BMP-2 est modulée (*figure 5B*). La réticulation EDC du film intervient dans le relargage de la protéine lors des rinçages du film : plus elle est faible, c'est-à-dire plus le maillage du film est grand, plus les BMP sont relarguées (*figure 5C*). L'ensemble de ces étapes permet d'obtenir un film biomimétique bioactif qui peut être déposé sur tous types de supports, que ce soient des matériaux utilisés pour la culture cellulaire *in vitro*, tels que des lamelles de verre et des boites de Petri en polystyrène, ou des biomatériaux implantables utilisés pour des applications cliniques. Ces biomatériaux peuvent être constitués de métal, céramique ou polymères naturels ou synthétiques.

Modulation des propriétés spatiales

Le contrôle spatial des assemblages multicouches [9] peut être réalisé par un grand nombre de techniques qui ne seront pas décrites ici, et dont les principales sont : la combinaison à une méthode permettant de microstructurer spatialement le film, la microfluidique, l'impression par jet d'encre, la photo-réticulation, ou encore micro-impression par contact. Selon les configurations expérimentales, ce contrôle spatial peut concerner le dépôt sur film lui-même, sur des surfaces préalablement structurées, ou venir structurer une protéine à la surface des films à l'aide d'impression, de microcontacts ou de flux spatialement localisés. La bonne stabilité des films à sec, y compris les films de biopolymères lorsqu'ils ont été stabilisés par réticulation chimique [16], et leur grande adaptabilité au dépôt sur tous types de matériaux quelle que soit leur nature chimique leur confèrent un grand avantage pour leur combinaison aux différentes techniques permettant de réaliser cette structuration spatiale.

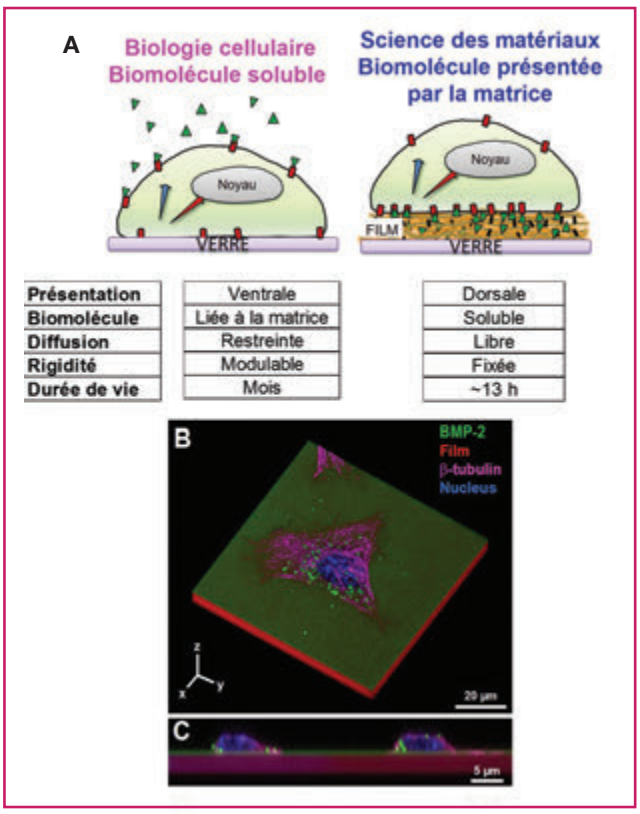


Figure 6 - **Différences entre les modes de présentation des BMP-2 par le film biomimétique et une délivrance en solution**. (A) À gauche : mode de présentation traditionnel d'une biomolécule active aux cellules, employé en biologie cellulaire pour des cellules cultivées sur des substrats rigides (plastiques, verre). À droite : présentation par le film biomimétique dont la rigidité peut être modulée. Ces deux modes de présentation induisent des différences importantes dans les propriétés des biomolécules (diffusion, durée de vie) et la rigidité de la matrice (fixe ou modulable). (B) Cellule en interaction avec un film biomimétique contenant de la BMP-2 (en vert). La BMP-2 peut être internalisée par les cellules et apparait alors sous forme de petits agrégats. En vue transverse (C), la cellule apparait posée sur le film biomimétique et la BMP-2 est dispersée au sein de la cellule.

La délivrance localisée de protéines *via* les films biomimétiques permet de révéler des effets biologiques jusque là masqués

En quoi ces films biomimétiques innovants permettent-ils de mieux reproduire *in vitro* l'environnement physiologique *in vivo* ? La *figure 6A* présente les différences fondamentales entre le mode de culture cellulaire employé actuellement pour l'étude des molécules bioactives et le mode de culture par les biomatériaux que sont les films biomimétiques. En culture cellulaire « classique », les cellules se trouvent sur un substrat dont la rigidité est élevée et fixée. La molécule bioactive est ajoutée en solution dans le milieu de culture des cellules où elle peut librement diffuser. Dans ces conditions, elle va être en contact avec la face « dorsale » des cellules. Sa durée d'activité biologique sera courte (une demi-journée environ) car d'autres molécules se trouvent dans le milieu de culture et vont entrer en compétition avec elle et la dégrader. En revanche, quand une cellule est cultivée sur le film biomimétique de rigidité modulable, la molécule bioactive est confinée spatialement et présentée à la surface ventrale des cellules. Nous appelons ce mode de présentation « lié à la matrice » car la molécule biactive est liée au film biomimétique par des liens non covalents. La molécule étant piégée dans le film biomimétique, sa diffusion est quasi inexistante, ce qui va permettre d'optimiser son interaction avec les récepteurs cellulaires au facteur de croissance. En outre, nous avons montré que la durée de vie de la molécule bioactive ainsi piégée est considérablement allongée, et peut atteindre plusieurs mois [16]. Enfin, la cellule possède, à sa face ventrale, des récepteurs d'adhésion cellulaire qui vont lui permettre de renforcer son adhésion au film.

Nos travaux récents réalisés en collaboration entre le Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique (LMGP) et l'Institut of Advanced Biosciences (IAB, Grenoble, équipe de C. Albigès-Rizo) ont montré que ce contexte particulier de présentation ventrale du facteur de croissance permet de révéler un jeu croisé entre récepteurs : récepteur au facteur de croissance BMP et récepteur d'adhésion intégrines [17]. Ce jeu croisé a été révélé grâce au contrôle de la rigidité du film, car l'effet combiné est particulièrement mis en évidence dans des conditions où cette rigidité est basse. En effet, quand la rigidité est élevée, les effets sont masqués par le fait que la cellule adhère et s'étale sur une surface rigide, et ce indépendamment de la présence du facteur de croissance. Au contraire, sur une surface de basse rigidité, les cellules adhèrent et s'étalent peu : le fait d'y présenter le facteur de croissance induit une adhésion et un étalement cellulaire, qui sont spécifiquement dus à la présence du facteur de croissance. Ce changement de comportement cellulaire provient d'une conjonction de faits :

- la concentration en ligand BMP est localement très élevée et même si un lien ligand/récepteur se rompt, d'autres peuvent se reformer très rapidement ; de plus, les BMP diffusent très peu dans cette configuration ;
- les récepteurs aux BMP et les récepteurs d'adhésion se trouvent dans une proximité spatiale et sont sous forme d'amas (clusters), car ils ont été activés par leur ligand ; cette proximité spatiale va leur permettre de coopérer entre eux.

Ainsi, dans le cas précis des protéines BMP, nous avons mis au jour un couplage réciproque entre, d'un côté l'adhésion et la migration cellulaire, et de l'autre, la différenciation cellulaire qui mène à la formation osseuse : le facteur de croissance influence l'adhésion et la migration cellulaire, qui est principalement médiée par les récepteurs d'adhésion intégrines. Réciproquement, le récepteur d'adhésion joue un rôle dans la différenciation cellulaire osseuse, qui elle est médiée par les BMP. Nous avons également mis en évidence que les protéines BMP présentées par le biomatériau sont internalisées par les cellules (*figure 6B*) et que la signalisation biochimique associée à cette internalisation va dépendre de la rigidité du film biomimétique [18].

Ces travaux ouvrent la porte vers d'autres études fondamentales des processus cellulaires, dans différents contextes cellulaires, qui permettront de révéler des phénomènes jusque là masqués par les conditions expérimentales de culture cellulaire sur les substrats rigides.

Régénération osseuse induite par les films de polyélectrolytes biomimétiques

Un nombre croissant d'équipes travaillent dans le monde sur les applications des films multicouches au domaine de la régénération tissulaire et des dispositifs implantables [9].

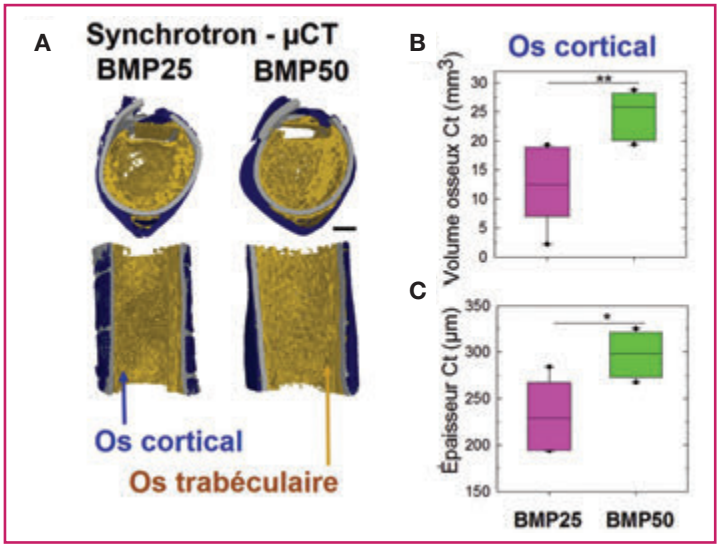


Figure 7 - **Reconstruction osseuse d'un défaut fémoral volumique chez le rat obtenue par association d'un implant cylindrique en PLGA (en gris) et du revêtement biomimétique ostéoinducteur**. Les couches minces biomimétiques ont été déposées par auto-assemblage à la surface du cylindre et forment un film de quelques micromètres d'épaisseur. (A) Images de reconstruction osseuse à deux doses de chargement en protéine BMP, obtenues par tomographie à rayons X à haute résolution à l'ESRF de Grenoble (vues transverses et longitudinales). L'os cortical est représenté en bleu et l'os trabéculaire en jaune. Volume cortical osseux (B) et épaisseur de la corticale (C) en fonction de la dose de BMP-2 dans le film biomimétique.

Le domaine de la régénération osseuse est en pleine expansion car il y a de forts besoins de reconstruction, notamment pour les défauts de taille critique : dans le cas des traumatismes dus à des accidents ou chocs, ou de cancers nécessitant d'opérer pour retirer le tissu tumoral. Au sein de notre équipe, nous avons débuté des études *in vivo* sur des animaux pour tester la potentialité de ces films à réparer des os dans un contexte physiologique. Dans ce cadre, nous avons choisi plusieurs types de biomatériaux support déjà utilisés en clinique dans le domaine de la chirurgie osseuse et maxillo-faciale : alliages de titane, matériaux céramiques et polymère biodégradable (acide polylactique coglycolique, PLGA). Nous avons également optimisé le film lui-même : son épaisseur, la quantité de BMP chargée qui peut être modulée en fonction des propriétés physico-chimiques du film (*figure 5*). La première étape a été de prouver que les films biomimétiques chargés en BMP et déposés sur des implants étaient ostéoinducteurs, c'est-à-dire capables d'induire activement la régénération osseuse. Ceci a été réalisé par implantation dans un site musculaire chez la souris et suivi, par microtomographie à rayons X et histologie, de la formation de nodules osseux [16].

Très récemment, en collaboration avec l'équipe du Pr. Bettega (CHU de Grenoble), nous avons montré qu'il est possible de régénérer un défaut osseux de taille critique dans le fémur de rat (*figure 7*) [19]. Nous avons employé pour cela des petits cylindres creux en PLGA, biomatériau couramment utilisé en chirurgie maxillo-faciale. Le film a été déposé à la surface du cylindre et l'ensemble implanté durant huit semaines. Une étude préliminaire nous a permis de cibler les doses de BMP et de définir quatre conditions expérimentales qui ont été étudiées de façon plus approfondie (deux conditions de réticulation du film EDC10/EDC30 et deux conditions de chargement en BMP, BMP25/BMP50). Nous avons suivi la cinétique de réparation osseuse au cours du temps en prenant des radiographies, puis le tissu néoformé a été analysé et quantifié par des analyses histologiques et par tomographie à rayons X. Les images acquises à haute résolution à l'ESRF de Grenoble (*figure 7*), grâce à une collaboration avec l'équipe de F. Peyrin, montrent que l'os s'est formé autour et au sein de l'implant cylindrique, qui était initialement entièrement vide. La quantité et la qualité d'os formé dépendent de la concentration initiale de BMP chargée. Nous avons pu visualiser la formation d'os spongieux et cortical, ainsi que la présence de vaisseaux dans l'os néoformé.

Conclusions

Les résultats extrêmement encourageants obtenus sur différents types de films biomimétiques à base de multicouches de polyélectrolytes ouvrent des perspectives pour l'application de ces films à différents domaines biomédicaux, dont la chirurgie de construction osseuse, la chirurgie vasculaire, la stimulation neuronale ou encore la réparation de lésions cutanées. La modularité des assemblages couche-par-couche qui s'assemblent tels des jeux de Lego et leur combinaison avec des échafaudages plus ou moins architecturés offrent un grand nombre de possibilités pour la bioingénierie d'une nouvelle génération d'implants et dispositifs *in vivo*. Il reste néanmoins plusieurs étapes à franchir pour utiliser chez les patients ces films biomimétiques combinés à des biomatériaux. En effet, leur efficacité et leur sécurité doivent d'abord être validées par des tests précliniques sur animaux. Pour notre équipe, la prochaine étape est de prouver que des défauts de plus grande taille peuvent être réparés. De plus, il faudra franchir les barrières règlementaires pour que ce nouveau dispositif médical puisse être accepté par les autorités médicales.

D'un point de vue fondamental, le concept de présentation des biomolécules actives à la face ventrale des cellules et la modularité des films auto-assemblés de polyélectrolytes ouvrent de nombreuses pistes pour des études fondamentales des processus cellulaires dans le cadre de la biophysique et de la régénération tissulaire. De nombreuses équipes dans le monde, dont la nôtre, travaillent sur la délivrance de plusieurs types de principes actifs (facteurs de croissance, peptides, petites molécules). Ces films biomimétiques pourraient ainsi être utilisés pour mettre au point des modèles *in vitro* de tissus, en vue de thérapie cellulaire ou encore pour tester des médicaments dans des conditions plus physiologiques.

L'auteur remercie ses collaborateurs et l'ensemble des personnels de son équipe (doctorants, postdoctorants, personnel technique, stagiaires) qui ont participé aux différents travaux, ainsi que l'ANR et la communauté européenne (European Research Council, BIOMIM GA259370, OSCODI GA334966, BIOACTIVECOATINGS GA692924) pour leur support financier.

Références

[1] Hudalla G.A., Murphy W.L., Biomaterials that regulate growth factor activity via bioinspired interactions, *Adv. Funct. Mater.*, **2011**, *21*, p. 1754.
[2] Wagner D.O., Sieber C., Bhushan R., Borgermann J.H., Graf D., Knaus P., BMPs: from bone to body morphogenetic proteins, *Sci Signal*, **2010**, *3*, p. mr1.
[3] Place E.S., Evans N.D., Stevens M.M., Complexity in biomaterials for tissue engineering, *Nat. Mater.*, **2009**, *8*, p. 457.
[4] Decher G., Hong J.D., Schmitt J., Buildup of ultrathin multilayer films by a self-assembly process. III. Consecutively alternating adsorption of anionic and cationic polyelectrolytes on charged surfaces, *Thin Solid Films*, **1992**, *210-211*, p. 831.

[5] Richardson J.J., Cui J., Bjornmalm M., Braunger J.A., Ejima H., Caruso F., Innovation in layer-by-layer assembly, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, p. 14828.
[6] Richardson J.J., Bjornmalm M., Caruso F., Multilayer assembly: technology-driven layer-by-layer assembly of nanofilms, *Science*, **2015**, *348*, p. aaa2491.
[7] Decher G., Fuzzy nanoassemblies: toward layered polymeric multicomposites, *Science*, **1997**, *277*, p. 1232.
[8] Picart C., Mutterer J., Richert L., Luo Y., Prestwich G.D., Schaaf P., Voegel J.-C., Lavalle P., Molecular basis for the explanation of the exponential growth of polyelectrolyte multilayers, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, p. 12531.
[9] Monge C., Almodovar J., Boudou T., Picart C., Spatio-temporal control of LbL films for biomedical applications: from 2D to 3D, *Adv. Healthc Mater.*, **2015**, *4*, p. 811.
[10] Engler A.J., Sen S., Sweeney H.L., Discher D.E., Matrix elasticity directs stem cell lineage specification, *Cell*, **2006**, *126*, p. 677.
[11] Rios C. *et al.*, A new biomimetic route to engineer enzymatically active mechano-responsive materials, *Chem. Commun. (Camb)*, **2015**, *51*, p. 5622.
[12] Schneider A., Francius G., Obeid R., Schwinté P., Frisch B., Schaaf P., Voegel J.-C., Senger B., Picart C., Polyelectrolyte multilayer with tunable Young's modulus: influence on cell adhesion, *Langmuir*, **2006**, *22*, p. 1193.
[13] Smith R.C., Riollano M., Leung A., Hammond P.T., Layer-by-layer platform technology for small-molecule delivery, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2009**, *48*, p. 8974.
[14] Gribova V., Pignot-Paintrand I., Fourel L., Auzely-Velty R., Albigès-Rizo C., Gauthier-Rouvière C., Picart C., Control of the proliferation/differentiation balance in skeletal myoblasts by integrin and syndecan targeting peptides, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2016**, *2*, p. 415.
[15] Carragee E.J., Hurwitz E.L., Weiner B.K., A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned, *Spine J.*, **2011**, *11*, p. 471.
[16] Guillot R., Gilde F., Becquart P., Sailhan F., Lapeyrere A., Logeart-Avramoglou D., Picart C., The stability of BMP loaded polyelectrolyte multilayer coatings on titanium, *Biomaterials*, **2013**, *34*, p. 5737.
[17] Fourel L., Valat A., Faurobert E., Guillot R., Bourrin-Reynard I., Ren K., Lafanechere L., Planus E., Picart C., Albigès-Rizo C., β3 integrin-mediated spreading induced by matrix-bound BMP-2 controls Smad signaling in a stiffness-independent manner, *J. Cell. Biol.*, **2016**, *212*, p. 693.
[18] Gilde F., Guillot R., Pignot-Paintrand I., Okada T., Fitzpatrick V., Boudou T., Albiges-Rizo C., Picart C., Cellular internalization of matrix-bound BMP-2 and associated endocytosis pathways, *Acta Biomaterialia*, **2016**, *46*, p. 55.
[19] Bouyer M., Guillot R., Lavaud J., Plettinx C., Olivier C., Curry V., Boutonnat J., Coll J.L., Peyrin F., Josserand V., Bettega G., Picart C., Surface delivery of tunable doses of BMP-2 from an adaptable polymeric scaffold induces volumetric bone regeneration, *Biomaterials*, **2016**, *104*, p. 168.

Catherine Picart
est professeur à l'Institut Polytechnique de Grenoble*.
Elle a reçu la Médaille d'argent du CNRS en 2016.

* IPG, Laboratoire des Matériaux et du Génie Physique (LMGP), 3 parvis Louis Néel, F-38031 Grenoble Cedex 01.
Courriel : Catherine.Picart@grenoble-inp.fr

Suivre les atomes pour construire des avions

Précipitation dans les alliages de structure

Frédéric De Geuser, Laurent Couturier et Alexis Deschamps

Résumé La précipitation dans les alliages de structure est un des moyens de contrôler la résistance mécanique des matériaux de structure. En prenant l'exemple d'un acier inoxydable utilisé dans la fabrication d'avions, il est montré que la conception à l'échelle « macro » passe souvent par des études poussées à l'échelle « nano » qui nécessitent l'utilisation d'instruments de pointe. La maitrise de chacune de ces techniques constitue une spécialisation en soi ; pourtant, c'est bien par la combinaison de ces techniques que les phénomènes mis en jeu à cette échelle sont mieux compris.

Mots-clés **Métallurgie, précipitation, caractérisation, avions.**

Abstract **Precipitation in structural alloys: following atoms to build aircrafts**
Precipitation in structural alloys is one way of controlling the mechanical strength of structural materials. Taking the example of a stainless steel used in aircraft manufacturing, it is shown that "macro"-scale design often involves extensive "nano"-scale studies that require the use of advanced instruments. The mastery of each of these techniques constitutes a specialization in itself, yet it is through the combination of these techniques that one can gain a better understanding of the phenomena at play on this scale.

Keywords **Metallurgy, precipitation, characterisation, aircraft.**

Voici une petite anecdote qui résonnera je l'espère aux oreilles du lectorat de *L'Actualité Chimique*, et que tout chercheur en métallurgie ou plus généralement en matériaux a sûrement déjà vécue. Cela m'est moi-même arrivé plusieurs fois. Un proche, par ailleurs également chercheur dans le domaine des sciences sociales, m'a dit dernièrement : « *J'ai du mal à comprendre ce que tu fais vraiment dans ton métier. Finalement, le nombre d'éléments du tableau périodique est limité et depuis des centaines d'années que l'on connait les métaux, j'imagine qu'on a essayé toutes les combinaisons…* »

Ce qui est intéressant, c'est que cette remarque va un petit peu plus loin que l'habituelle ritournelle qui consiste à dire que tout est déjà connu en métallurgie depuis l'âge du fer. Il y a plusieurs registres de réponses à ce genre de remarques. On peut par exemple faire remarquer que, même si toutes les propriétés d'un matériau étaient déterminées uniquement par sa composition, les possibilités sont tout de même infinies à cause de la continuité de l'espace des concentrations.

Mais il est sans aucun doute plus intéressant de faire remarquer que, non, il ne suffit pas de connaitre sa composition pour connaitre les propriétés d'un matériau. Même si ceci est assez général, nous nous limiterons ici aux alliages métalliques. Les propriétés d'un alliage, notamment ses propriétés mécaniques, sont définies par l'arrangement à toutes les échelles de ses atomes. De la forme de l'échantillon à l'arrangement atomique, tout influe sur les propriétés ; or de la forme à l'arrangement atomique, on peut tout modifier par un certain nombre de traitements thermomécaniques. Mon sujet d'études est donc moins la relation composition-propriétés que la relation microstructure-propriétés, ainsi que la genèse des microstructures.

Microstructure ou nanostructure ?

Il est particulièrement intéressant de noter qu'une part importante de l'ingénierie des matériaux de structure se joue à une échelle nanométrique, justifiant le terme de nanostructure. C'est notamment le cas des alliages dits « à durcissement structural » dont la résistance mécanique provient de la précipitation (à l'état solide) d'une phase riche en solutés à partir d'une solution solide obtenue lors de la trempe du matériau. Les grands principes du durcissement structural sont connus. Le matériau est d'autant plus dur que les défauts cristallins (dislocations) ont du mal à se déplacer. Pour cela, des obstacles sont dispersés sur leur chemin. Pour que ces obstacles soient le plus rapprochés possibles, on a intérêt à faire précipiter un grand nombre de petits objets plutôt qu'un petit nombre de gros objets : voici les grands principes de conception d'alliage à durcissement structural.

De très grands instruments pour de très petits objets

La taille optimale des précipités se trouve être toujours de l'ordre du nanomètre dans les alliages métalliques ; ceci pose la difficulté de leur caractérisation. Bien sûr, il est possible de les étudier indirectement. Mais si l'effet de ces précipités est « macro », leur taille est « nano ». À cette échelle, il y a trois méthodes d'observations directes : la microscopie électronique en transmission, la sonde atomique tomographique et les techniques de diffraction au sens large (qui observent directement les objets mais dans l'espace réciproque).

Chacune a ses défauts et ses qualités, ses avantages et ses inconvénients. Les deux premières sont excessivement

Encadré 1

La sonde atomique tomographique

La sonde atomique tomographique (ou « atom probe tomography », APT) est basée sur le principe de l'effet de champ [1, 10-11]. Si l'on prépare un échantillon sous la forme d'une pointe très fine (< 100 nm) et qu'on lui applique une différence de potentiel, le champ électrique devient très intense (effet paratonnerre), suffisamment pour arracher les atomes de la surface sous forme d'ions : on parle d'évaporation par effet de champ (plus précisément une ionisation suivie d'une désorption). Ces ions sont accélérés jusqu'à un détecteur 2D et il est possible de déduire, par projection, leur position dans l'échantillon de la position de l'impact. Plutôt qu'un champ continu, des impulsions sont utilisées en plus du potentiel DC, ce qui donne un top départ pour les ions et permet de mesurer leur temps de vol, par lequel on remonte à leur nature par spectrométrie de masse à temps de vol. Sur les matériaux peu conducteurs, des impulsions laser remplacent avantageusement les impulsions électriques.
Après reconstruction tomographique, un petit volume (typiquement 100 nm x 100 nm x 1 000 nm) est obtenu dans lequel on a identifié chaque atome (moyennant un rendement de détection de l'ordre de 50 % selon l'instrument).

locales, ce qui peut poser souci dans des alliages réels dont l'homogénéité à fine échelle est loin d'être garantie. Cependant, l'observation dans l'espace direct est souvent indispensable à l'interprétation d'un signal dans l'espace réciproque. La microscopie électronique en transmission est l'outil de choix dans l'étude de la précipitation dans les alliages, et son usage est extrêmement répandu.

Moins répandue, la sonde atomique tomographique [1] (voir *encadré 1*) n'en est pas moins extrêmement précieuse car elle est la seule technique analytique à l'échelle nanométrique (j'entends par là l'échelle du nanomètre, pas de la dizaine ni de la centaine de nanomètre). Elle permet une représentation tridimensionnelle d'un petit volume et des atomes qu'il contient, et donc de connaitre la composition des phases (matrice et précipités) alors même que la taille et la distance entre précipités fait quelques nanomètres.

Plus connues, les méthodes de diffraction consistent à irradier l'échantillon avec un rayonnement de longueur d'onde adéquate (c'est-à-dire de l'ordre de l'ångström dans notre cas) et de déduire du rayonnement diffracté la nature des objets présents [2]. La diffraction de Bragg, à grands angles, est très connue et concerne l'arrangement cristallin de la matière. On parlera ici de la diffusion centrale, c'est-à-dire le rayonnement diffusé à très petits angles autour du faisceau transmis [3] (voir *encadré 2*). Cette technique est particulièrement adaptée à l'étude de la précipitation puisqu'elle permet d'interpréter le signal en termes de taille et de fraction volumique de précipités [4].

Il est important de comprendre que les techniques de caractérisation à l'échelle atomique ont toutes en commun de demander une expertise très poussée pour la conception des expériences, leur réalisation, leur interprétation… En soi, chacune constitue une spécialité dont les chercheurs concernés peuvent légitimement s'enorgueillir et à laquelle ils consacrent une bonne partie de leur activité (développements instrumentaux, méthodologiques…) en parallèle de leur sujet d'étude. Cette expertise nécessaire constitue un frein à la combinaison (et à la confrontation) des différentes méthodes de caractérisation alors qu'il s'agit souvent du seul moyen de répondre aux exigences du sujet. La spécialisation dans de multiples instruments de pointe est une gageure ; elle est souvent la clé !

Prenons un exemple d'étude qui combine l'utilisation de ces techniques de caractérisation et qui met en évidence comment elles se complètent et comment leur confrontation permet d'enrichir les informations données par l'une et l'autre. On montrera également qu'une fois la microstructure bien décrite, elles s'adjoignent avantageusement d'une technique indirecte moins couteuse (en matière, temps et argent).

Suivre les atomes pour construire un avion ?

Nous prenons ici l'exemple d'un travail de thèse réalisé dans le cadre d'un projet ANR « Matériaux et Procédés » impliquant plusieurs partenaires académiques (à Toulouse, Grenoble et Tarbes) et industriels (Airbus Group). L'objectif général est de comprendre le vieillissement en usage de l'acier inoxydable utilisé sur certains appareils pour les mâts réacteurs, une pièce qui peut être soumise à des cycles de températures variés allant de grands froids ambiants jusqu'à des températures de quelques centaines de degrés quand le réacteur est en fonctionnement. La durée d'exposition se compte alors en dizaines, voire centaines de milliers d'heures. Progressivement, la tolérance de ces pièces à l'endommagement diminue concomitamment à l'augmentation de leur résistance mécanique. L'objectif de la thèse était de mieux comprendre l'évolution de la microstructure à l'échelle des atomes afin de contribuer à un modèle prédictif du vieillissement de ces matériaux [5-7].

Le matériau de l'étude est un acier inoxydable martensitique à durcissement structural, le 15-5-PH. Alliage à base Fe, il contient divers élément (Cu, Ni, Mn, Si…) à des teneurs maximales de 5 %, ainsi que 15 % de Cr (pour la résistance à la corrosion). Sa haute tenue mécanique (1 200 MPa) provient de la dispersion de précipités grossièrement sphériques d'environ 10 nm contenant majoritairement du cuivre, mais également une fraction des autres éléments, mais pas de chrome. Celui-ci est donc, en principe, réparti de manière homogène dans la solution solide. Pour l'étude, nous avons

Encadré 2

La diffusion centrale

La diffusion centrale (« small-angle scattering », SAS) des rayons X (SAXS) ou des neutrons (SANS) est une technique de diffraction pour laquelle on fait traverser l'échantillon par un rayonnement de longueur d'onde de quelques ångströms. Le rayonnement diffusé à très petits angles autour du faisceau transmis est enregistré [3, 12-13]. Les angles étant plus faibles que les angles de diffraction de Bragg, le matériau peut être décrit par une densité continue (d'objets diffusants, électrons pour les rayons X, noyaux pour les neutrons) dont cette technique est sensible aux inhomogénéités. Toute variation locale de concentration (par exemple des précipités) donnera lieu à un signal.
Non destructive, cette technique est très bien adaptée aux études *in situ* grâce aux environnements d'échantillons adéquats (fours, machines de tractions…). La diffusion centrale sur des métaux nécessite souvent de grands instruments (réacteur de neutrons, synchrotron) mais peut se faire également sur des instruments de laboratoire avec des générateurs de rayons X. Il s'agit d'un instrument relativement bon marché (si on le compare à la microscopie électronique en transmission ou la sonde atomique tomographique).
Si le développement de la diffusion centrale date d'André Guinier dans les années 1940-50 sur des problématiques métallurgiques [12], cette technique est désormais majoritairement utilisée par les biologistes et les polymeristes.

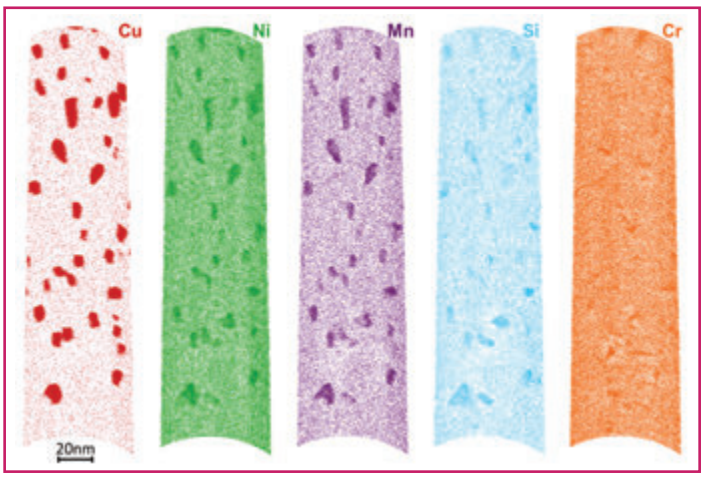


Figure 1 - **Acier inoxydable martensitique 15-5-PH après vieillissement** (2 000 h à 350 °C). La même tranche d'un volume obtenu en sonde atomique tomographique où l'on représente uniquement les atomes d'une seule espèce est montrée cinq fois [5]. Par souci de clarté, les atomes de Fe (le solvant, ultra-majoritaire) ne sont pas montrés ici. On distingue très bien les précipités durcissants riches en Cu en particulier (mais aussi en Ni, Mn et Si). La distribution du Cr, homogène au départ, va évoluer au cours du vieillissement.

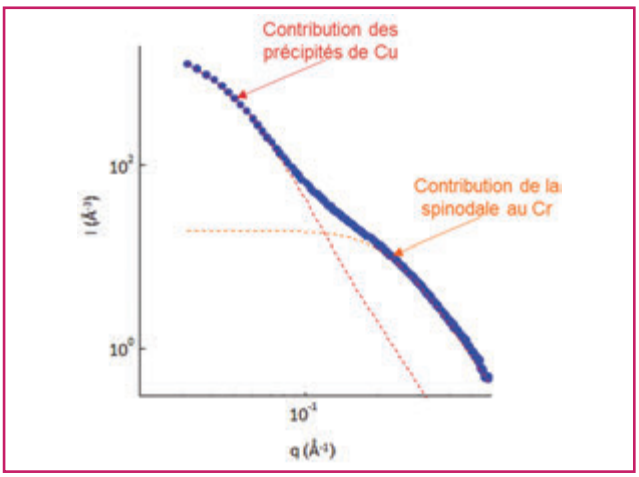


Figure 2 - **Exemple de modélisation de la diffusion centrale**. Signal obtenu en diffusion centrale sur l'acier inox 15-5-PH après 1 500 h à 350 °C. Intensité en unités absolues en fonction de q, le vecteur de diffusion (log-log). Le signal est modélisé par la somme de la contribution des précités de cuivre et de la spinodale au chrome.

réalisé des vieillissements en laboratoire de plusieurs milliers d'heures à diverses températures.

La *figure 1* montre un résultat de sonde atomique tomographique obtenu sur un échantillon vieilli à 2 000 h à 350 °C (expérience réalisée dans le cadre du réseau METSA, FR CNRS 3507, sur la plateforme de l'IM2MP à Marseille). Sur cette figure, le même volume a été représenté cinq fois, en n'affichant que les atomes d'une espèce chimique (chaque petit point de couleur est un atome). Le cuivre en particulier montre bien la répartition entre les précipités (zones très riches en Cu) et la matrice (qui contient beaucoup moins de Cu). Le chrome, quant à lui, ne semble pas corrélé aux précipités de cuivre. Toutefois, sur cet échantillon, il ne semble pas réparti de manière parfaitement homogène : ceci est lié au vieillissement. Un zoom sur les atomes de chrome montrerait qu'il y a des fluctuations de compositions. Elles sont liées à la décomposition spinodale du chrome pendant le vieillissement. C'est cette décomposition qui est responsable du durcissement et de la perte de ténacité.

Étant donné le temps nécessaire à la réalisation d'une expérience de sonde atomique tomographique (préparation des échantillons, expérience, analyse des données), il n'est pas raisonnable d'envisager une étude cinétique complète avec cet instrument. La situation est différente pour la diffusion centrale, qui donne une intensité en fonction d'un vecteur de diffusion (*figure 2*). C'est un signal global, que l'on peut interpréter (de manière un peu caricaturale) comme étant la transformée de Fourier de la concentration. Il convient d'avoir un modèle d'interprétation ; celui-ci provient de notre connaissance préalable (microscopie électronique, mais surtout dans ce cas sonde atomique tomographique). Il nous permet de décrire le signal comme la somme de deux contributions : les précipités de cuivre, et la spinodale au chrome, dont on connait par ailleurs les compositions.

Nous avons réalisé des mesures de diffusion centrale des rayons X (sur la ligne synchrotron BM02-D2AM à l'ESRF à Grenoble) sur chaque échantillon à diverses étapes de vieillissement à plusieurs températures – voir les résultats bruts montrés sur la *figure 3*. En comparant avec la *figure 2*, on voit bien la contribution de la spinodale au chrome

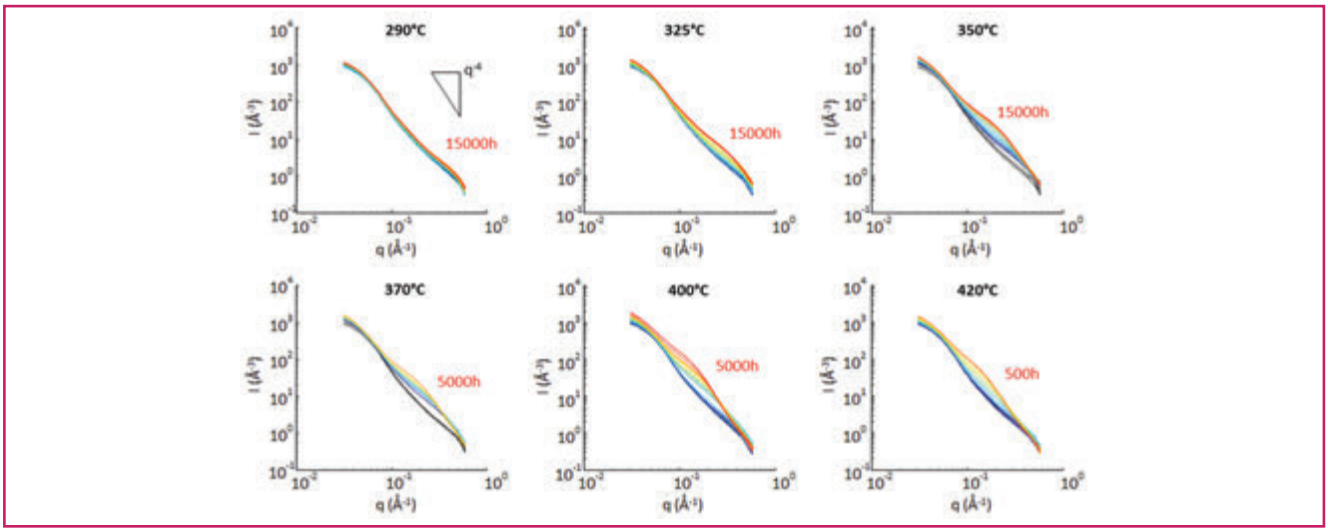


Figure 3 - Évolution du signal de diffusion centrale au cours du vieillissement à différentes températures. La contribution de la spinodale au chrome augmente avec le vieillissement.

augmenter au cours du temps. La position de cette contribution est par ailleurs décalée avec le temps et/ou la température vers des angles de diffusion plus petits (i.e. pour des q plus petits). Ceci correspond à une augmentation de taille.

Ces observations, en combinaison avec les informations apportées par la sonde atomique tomographique, peuvent être ajustées sur le modèle d'interprétation [8]. Ce modèle consiste à décrire de manière paramétrique la contribution au signal de diffusion centrale d'une population de précipités sphériques (composition, fraction volumique, taille moyenne, largeur de la distribution) et la contribution de la spinodale (amplitude, longueur d'onde, longueur de corrélation). Ceci nous permet d'extraire la taille et l'amplitude des fluctuations de composition liées à la spinodale en chrome. Puisque l'on a mesuré ce vieillissement au cours du temps à différentes températures, il a été possible d'extraire une énergie d'activation effective. Or un résultat marquant de cette étude a été que l'énergie d'activation qui régit la variation de taille et celle qui régit la variation d'amplitude n'étaient pas les mêmes.

Les mesures de dureté effectuées sur les mêmes échantillons ont permis de corréler l'évolution des propriétés mécaniques avec l'amplitude de la spinodale, indépendamment de sa taille. Autrement dit, l'augmentation de la résistance mécanique de l'alliage est provoquée par l'accroissement de l'amplitude de la spinodale, mais ne dépend pas directement de sa taille caractéristique. Ce résultat est un guide précieux pour la modélisation de l'influence de la décomposition spinodale sur les propriétés mécaniques d'un alliage.

Comment faire sans grands instruments ?

Dès lors que le vieillissement a été mieux compris et modélisé, et que l'on est capable de corréler les fluctuations de compositions avec les propriétés mécaniques, il convient de se repositionner dans une démarche d'ingénierie et de se mettre à la place des industriels du projet. Des expériences de ce niveau nécessitent des experts chevronnés pour leur mise en place et leur interprétation, et ne sont pas aisément accessibles aux industriels. De plus, elles nécessitent une préparation d'échantillons complexe qui ne se prête pas nécessairement à des pièces réelles. Nous avons donc également utilisé une méthode plus indirecte : la calorimétrie différentielle à balayage [9]. Cette technique mesure le flux de chaleur entre un échantillon et une référence lors d'une rampe en température. Très compacte et relativement rapide, il s'agit d'une expérience « de table » qui opère sur un échantillon à préparation aisée.

La *figure 4* montre une série de courbes obtenues sur des échantillons vieillis différents temps à 350 °C. On y voit l'apparition progressive d'un pic, dont on a pu corréler précisément l'aire à l'amplitude de la spinodale, et la position à sa taille. Autrement dit, grâce à l'étude complète, nous avons pu montrer qu'une expérience simple de calorimétrie différentielle peut suffire à caractériser entièrement la décomposition de la solution solide de chrome au cours du vieillissement, ce qui permet de positionner l'échantillon dans son cycle de vieillissement.

Conclusions

L'objectif de ce bref article était de montrer au lectorat de *L'Actualité Chimique* que les propriétés mécaniques des matériaux de structures se jouent notamment à une échelle si fine que peu de techniques permettent de l'étudier et que

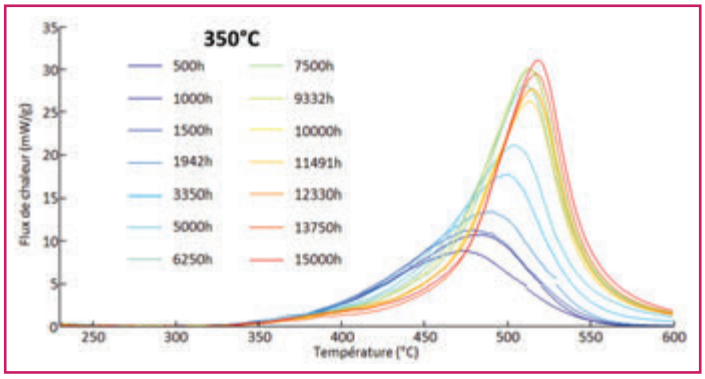


Figure 4 - Évolution du signal de diffusion centrale au cours du vieillissement à différentes températures. La contribution de la spinodale au chrome augmente avec le vieillissement.

seule la combinaison de plusieurs méthodes de pointe donne accès à une caractérisation complète des cas réels. En cela, une connaissance des instruments et un développement méthodologique constant sont une part importante de l'activité des chercheurs du domaine.

L'exemple développé aura, je l'espère, permis de mettre en évidence les liens entre les différentes techniques de caractérisation et en quoi leur combinaison permet non seulement de combler leurs inconvénients respectifs, mais aussi d'aller pousser un peu plus loin les limites de chaque instrument afin d'en extraire le maximum d'informations.

Références

[1] Gault B., Moody M.P., Cairney J.M., Ringer S.P., *Atom Probe Microscopy*, Springer Series in Materials Science, vol. 160, Springer, **2012**.
[2] Guinier A., *Théorie et Technique de la Radiocristallographie*, Dunod, **1956**.
[3] Kostorz G., Small-angle scattering studies of phase separation and defects in inorganic materials, *J. Appl. Crystallogr.*, **1991**, *24*, p. 444.
[4] De Geuser F., Deschamps A., Precipitate characterisation in metallic systems by small-angle X-ray or neutron scattering, *C. R. Phys.*, **2012**, *13*, p. 246.
[5] Couturier L., *Caractérisation des évolutions microstructurales de l'acier inoxydable martensitique à durcissement structural 15-5PH au cours du vieillissement thermique*, PhD UGA Grenoble, **2014**.
[6] Couturier L., De Geuser F., Descoins M., Deschamps A., Evolution of the microstructure of a 15-5PH martensitic stainless steel during precipitation hardening heat treatment, *Mater. Des.*, **2016**, *107*, p. 416.
[7] Couturier L., De Geuser F., Deschamps A., Direct comparison of Fe-Cr unmixing characterization by atom probe tomography and small angle scattering, *Mater. Charact.*, **2016**, *121*, p. 61.
[8] Pedersen J.S., Analysis of small-angle scattering data from colloids and polymer solutions: modeling and least-squares fitting, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **1997**, *70*, p. 171.
[9] Höhne G., Hemminger W., Flammersheim H.-J., *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, **2003**.
[10] Müller E.W., Panitz J.A., McLane S.B., The atom-probe field ion microscope, *Rev. Sci. Instrum.*, **1968**, *39*, p. 83.
[11] Blavette D., Bostel A., Sarrau J.M., Deconihout B., Menand A., An atom probe for three-dimensional tomography, *Nature*, **1993**, *363*, p. 432.
[12] Guinier A., Fournet G., *Small-Angle Scattering of X-Rays*, John Wiley & Sons, **1955**.
[13] *Small-Angle X-Ray Scattering*, O. Glatter, O. Kratky (eds), Academic Press, **1982**.

F. De Geuser

Frédéric De Geuser est chargé de recherche CNRS au SIMaP (Science et Ingénierie des Matériaux et des Procédés)*.
Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2016.
Laurent Couturier est maître de conférences à Polytech Nantes**.
Alexis Deschamps est professeur à Grenoble-INP*.

* SIMaP, 1130 rue de la Piscine, BP 75, F-38402 Saint-Martin-d'Hères Cedex.
Courriels : frederic.de-geuser@simap.grenoble-inp.fr ; alexis.deschamps@simap.grenoble-inp.fr
** IMN, rue Christian Pauc, BP 50609, F-44306 Nantes Cedex 3.
Courriel : laurent.couturier@univ-nantes.fr

Le poling thermique des verres

Microstructuration et multifonctionnalité

Marc Dussauze, Antoine Lepicard, Flavie Bondu, Frédéric Adamietz, Vincent Rodriguez, Thierry Cardinal et Evelyne Fargin

Résumé Dans un verre, un traitement de polarisation électrique thermique (poling thermique) peut induire une charge d'espace au sein du matériau pouvant atteindre des valeurs de champ statique proche du gigavolt par mètre. En fonction de la composition du verre polarisé et particulièrement de sa concentration en alcalin, il est possible d'accompagner ou non l'implémentation de cette charge d'espace d'une modification locale de la structure vitreuse et donc de sa fonctionnalité physico-chimique. On peut ainsi envisager une multifonctionnalisation optique, électrique et chimique de la surface d'un verre. Ce type de traitement peut également être utilisé comme un procédé d'impression permettant une structuration de ces propriétés à l'échelle micrométrique.

Mots-clés **Verres, études structurales, poling thermique, gradient d'indice optique, optique non linéaire, réactivité de surface.**

Abstract **Thermal poling of glasses: micro-structuring and multi-functionality**
In a glassy material, a thermal poling treatment allows to induce a space charge within the glass structure which can reach the gigavolt per meter. By playing with the material composition and notably its concentration in mobile cations, additional variations of the glass structure can be induced which can modify its physical and chemical properties. One can then expect to use such poling treatment to induce optical, electrical and chemical functionalities on a glass surface. Moreover, such approach can be used as an imprinting process for micrometer scale structuring.

Keywords **Glasses, structural characterizations, thermal poling, refractive Index gradient, non-linear optics, surface reactivity.**

Les résultats présentés dans cet article font partie d'une stratégie de recherche combinant la chimie de nouveaux matériaux vitreux et la structuration de leurs propriétés physico-chimiques par des processus électriques à fort champ (volt/nanomètre). Ce type de traitement de polarisation électrique thermique, communément appelé poling thermique, a été utilisé pour la première fois afin de coller un substrat de verre à un métal dans l'industrie de la microélectronique à la fin des années 1960 par Wallis et Pomerantz [1]. Quelques décennies plus tard et après l'essor de la photonique, le poling thermique a trouvé une nouvelle utilité dans le domaine de l'optique non linéaire lorsque Myers *et coll.* ont découvert qu'un verre polarisé peut créer de la génération de second harmonique, un phénomène optique d'ordre deux interdit dans les matériaux vitreux [2]. Aujourd'hui, l'objectif est de permettre un contrôle tridimensionnel à des échelles micrométriques des réponses électrochimiques au sein d'une matrice vitreuse afin de contrôler l'intégration de nouvelles propriétés/fonctionnalités optiques, électriques ou chimiques au sein d'un système unique.

Après une brève description du principe de ce type de procédé, l'approche fondamentale menée pour l'étude des mécanismes de polarisation sera décrite. Une deuxième partie concerne l'influence de la polarisation sur la réactivité de surface de verres oxydes. Pour finir, la possibilité de maitriser la microstructuration des réponses optiques linéaires et non linéaires sur des systèmes vitreux polarisés maitrisés et performants sera présentée.

Principe du poling thermique et implémentation d'une charge d'espace au sein d'une matrice vitreuse

Le principe d'un traitement de polarisation thermique est simple : il consiste à chauffer une lame de verre et à lui appliquer une tension électrique pendant un temps donné avant de refroidir le système sous champ (*figure 1*). Les conditions de traitement peuvent varier entre 0,5 et 5 kV de tension électrique appliquée sur une lame de verre d'un millimètre d'épaisseur avec des températures comprises entre 150 et 300 °C en fonction du type de matériau vitreux traité.

Les mécanismes de polarisation électrique thermique sont dirigés par des processus de réarrangements de charges sous l'action de très forts champs électriques. Ces champs électriques, pouvant atteindre localement le volt par nanomètre, induisent un processus de séparation de charges amenant la formation d'une zone de déplétion en cations mobiles (Na^+, K^+, Ca^{2+}). Un exemple de cette déplétion en cations, formant une couche de plusieurs micromètres sous la surface anodique d'un verre borophosphate de sodium, est présenté en *figure 1C*.

En plus de cette importante variation en composition, une charge d'espace est implémentée au sein de la matrice vitreuse. Cette charge d'espace induit un champ électrique statique interne qui peut être quantifié grâce à la réponse optique du second ordre ($\chi^{(2)}$) induite par un effet électro-optique. Cette réponse d'optique non linéaire résulte de

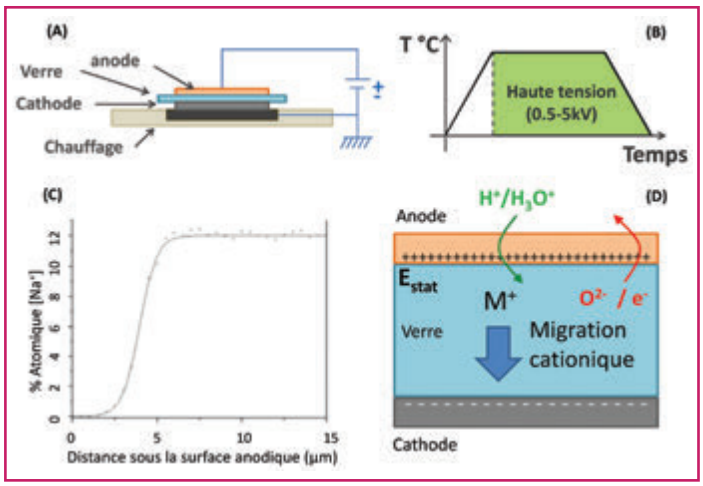


Figure 1 - A et B) Schéma et principe d'une expérience de poling thermique. C) Exemple d'une déplétion en sodium formée sous la surface anodique d'un verre de sodium-borophosphate de niobium. D) Représentation schématique des différents porteurs de charge mis en jeu lors du traitement (déplétion en cations M^+ et compensation de charge par injection (H^+/H_3O^+) ou restructuration de réseau vitreux (conduction anionique ou électronique)).

l'interaction entre le champ électrique statique (E_{stat}) et la susceptibilité optique du troisième ordre du verre ($\chi^{(3)}$) [3-4] :

$$\chi^{(2)} = 3\,\chi^{(3)} \cdot E_{stat} \qquad (1)$$

La technique des franges de Maker*, que l'on peut considérer comme une technique d'ellipsométrie optique de génération de second harmonique, est classiquement utilisée pour obtenir une mesure quantitative du tenseur $\chi^{(2)}$, induit lors du traitement de polarisation [5]. On peut alors estimer que les champs électriques implémentés peuvent atteindre des valeurs proches du claquage diélectrique : 0,1-1 GV/m. Pour une charge d'espace de quelques micromètres en épaisseur, cela implique des densités volumiques de charges piégées au sein de la matrice vitreuse de l'ordre de 10^3-10^4 C/m^3. Ainsi, si l'on considère un verre polarisé possédant une concentration en cations mobiles de quelques ppm, comme par exemple une silice de type infrasil, une déplétion complète des cations (Na^+, Li^+) correspond bien à la densité volumique de charge attendue. À l'inverse, si l'on considère un verre ionique, la concentration en cations est de l'ordre de 10^{27} ions/m^3. La densité de charges positives déplacées pour former la zone de déplétion peut donc être estimée autour de 10^8 C/m^3. Dans ce cas, le déplacement d'autres porteurs de charges doit être pris en compte, permettant de compenser le départ des cations mobiles. Il faut alors envisager deux mécanismes de compensation différents : (i) soit un déplacement de charges négatives (anioniques et/ou électroniques) *via* des changements structuraux au sein de la matrice vitreuse, (ii) soit une injection d'espèces chargées positivement *via* l'électrode ou l'atmosphère du traitement (voir *figure 1D*).

Cette première approche, uniquement basée sur l'estimation des densités volumiques de charges mises en jeu lors du traitement, fait clairement apparaitre l'importance de la nature et de la mobilité des différents porteurs de charge dans la matrice vitreuse ; mais également l'importance de la configuration du traitement (nature des électrodes, atmosphère…) permettant une maitrise expérimentale des mécanismes de compensation.

Glossaire

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

EDS : technique de quantification des éléments par analyse du spectre X émis après excitation d'un échantillon par un faisceau d'électrons. L'analyse du spectre X est faite en énergie, d'où le nom EDS pour « energy dispersive X-ray spectroscopy ».

GSH : abréviation utilisée pour génération de second harmonique. Il s'agit d'un phénomène d'optique non linéaire (aussi noté ONL) d'ordre 2 que l'on caractérise par le tenseur de polarisabilité quadratique, $\chi^{(2)}$. Son principe est simple : deux photons à la fréquence ω sont convertis en un photon à la fréquence double 2ω. Ce type de réponse optique nécessite des matériaux non centrosymétriques, par conséquent pour l'ensemble des verres $\chi^{(2)} = 0$.

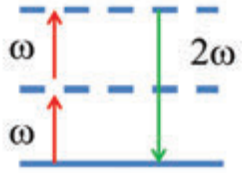


Diagramme d'énergie du phénomène de GSH.

Technique des franges de Maker : cette technique consiste à enregistrer l'intensité de l'onde de second harmonique en fonction de l'angle d'incidence entre le laser incident et l'échantillon. Les variations du trajet optique, induites par la rotation de l'échantillon, permettent l'observation de franges d'interférences. Les mesures sont faites avec un contrôle très fin de la polarisation de la lumière (incidente et harmonique). La simulation des données expérimentales permet l'obtention des coefficients du tenseur de polarisabilité quadratique $\chi^{(2)}$.

Étude des mécanismes de polarisation par imagerie corrélative spectroscopie Raman et génération de second harmonique

Afin de caractériser les mécanismes mis en jeu, les études expérimentales ont porté sur (i) les changements structuraux induits par le traitement de polarisation et (ii) la quantification et la localisation de la charge d'espace induite. Pour cela, nous combinons, *via* une technique d'imagerie corrélative, une analyse par spectroscopie Raman pour caractériser les variations structurales induites avec une mesure de génération de second harmonique (GSH*) en réflexion pour quantifier et localiser le champ électrique statique implémenté (voir *encadré*). Une large variété de compositions vitreuses ont été investiguées telles que des verres silicate, borosilicate, borate, phosphate, germanate, tellurite et chalcogénure.

Un exemple est donné en *figure 2* concernant les effets d'un traitement de polarisation thermique sur un verre silicate sodocalcique. Une analyse par imagerie corrélative Raman/GSH, réalisée sur la tranche du verre polarisé, permet d'observer deux types de variations structurales : une injection de groupement hydroxyle, et une réticulation du réseau vitreux (D1 « ring map »). Ces réarrangements du réseau vitreux sont corrélés spatialement à la charge d'espace visualisée sur l'image de GSH (*figure 2D*). Notons que les changements structuraux observés peuvent être reliés aux deux mécanismes de compensation attendus et donc à la nature semi-bloquante de l'anode utilisée dans cette expérience [6].

Imagerie corrélative de génération de second harmonique et spectroscopie Raman

Dans le cadre de l'étude des relations entre propriétés d'optique non linéaire (ONL) et structures de matériaux, une nouvelle technique d'imagerie corrélative a été mise au point. Cette nouvelle approche d'analyse en microscopie est basée sur la possibilité de combiner des techniques de spectroscopie vibrationnelle (hyper Raman, Raman) avec des techniques d'optique non linéaire, notamment la génération de second harmonique (voir *figure*) [a]. Ce système expérimental d'imagerie corrélative est basé sur un microscope optique confocal permettant d'effectuer de l'imagerie 3D au sein d'un matériau transparent à l'échelle du micromètre. Cette combinaison d'informations permet d'effectuer un lien direct entre les propriétés structurales et la réponse d'optique non linéaire des différents matériaux étudiés. Cette technique a permis de lever des verrous importants, particulièrement dans le cadre d'études sur les vitrocéramiques pour le doublage de fréquence et sur les mécanismes de polarisation thermique de verres oxydes.

[a] Rodriguez V., Talaga D., Adamietz F., Bruneel J.L., Couzi M., Hyper-Raman macro- and micro-spectroscopy in materials: towards high quality signals and good spatial resolution, *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, *431*, p. 190.

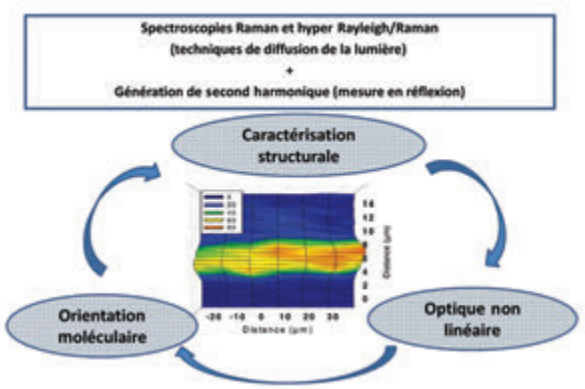


Schéma de principe présentant les combinaisons d'informations obtenues par une analyse corrélative de microscopie Raman/GSH*.

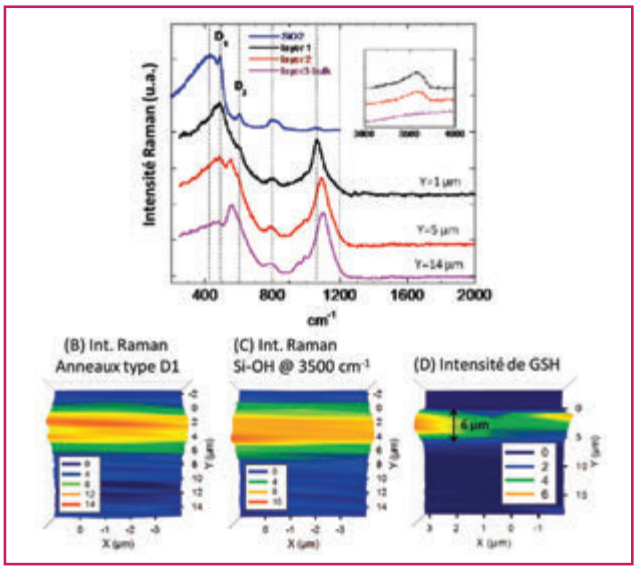


Figure 2 - Exemple d'analyse par imagerie corrélative Raman/GSH effectuée sur la tranche d'un verre sodosilicate polarisé. A) Spectres Raman mesurés sur la tranche du verre et comparés à celui de la silice. B-D) Imagerie Raman (B et C) et de GSH (D) permettant d'observer une couche de 6 µm d'épaisseur où sont localisés les changements structuraux et la charge d'espace induite par le traitement de polarisation.

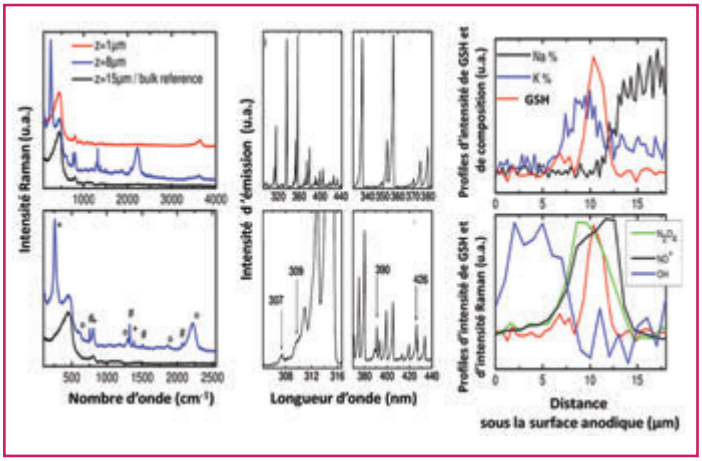


Figure 3 - À gauche : spectres Raman mesurés à différentes profondeurs de la zone polarisée. L'ensemble des modes Raman attendus pour les espèces NO_2/N_2O_4 et NO^+ sont annotés sur le spectre mesuré 8 µm sous la surface. Au centre : émission du plasma d'air formé à l'interface anode/verre. À droite : profils spatiaux (i) des différents porteurs de charges positives mis en jeu (Na^+, K^+, H^+/H_3O^+, NO^+), (ii) des entités neutres formées NO_2/N_2O_4, et (iii) du champ électrique implémenté représenté par le signal de GSH.

Un deuxième exemple d'étude est donné dans le cas d'un traitement « sans contact ». L'anode se trouve alors à une distance de quelques dizaines de microns de la surface du verre à traiter. Dans la description des mécanismes de polarisation, il faut alors prendre en compte la formation d'un plasma aux interfaces anode/atmosphère/verre. L'émission du plasma a été mesurée *in situ* lors du traitement de polarisation (voir partie centrale de la *figure 3*). Ce type d'émission est typique d'un plasma froid, d'azote ou d'air à pression atmosphérique, observé dans le cas de décharges électriques de types corona ou à barrière diélectrique.

Après ce type de traitement, la spectroscopie Raman a mis en évidence la présence au sein d'une matrice borosilicate des entités moléculaires et ioniques de type NO_2/N_2O_4 et NO^+ dont les signatures Raman peuvent être observées sur la partie de gauche de la *figure 3*. Ces entités d'oxyde d'azote ont ainsi été injectées, formées et piégées durant le processus de polarisation. La relation étroite existant entre la formation de ces espèces moléculaires et l'implémentation de la charge d'espace peut notamment être symbolisée par la localisation du champ électrique qui forme un point de symétrie entre les profils spatiaux des entités N_2O_4 et NO^+ (voir partie de droite de la *figure 3*) [7].

Afin d'expliquer la formation de ces espèces moléculaires, le processus d'implémentation de la charge d'espace peut être considéré comme un processus électrochimique à l'état solide. Il faut alors prendre en compte les interactions entre des espèces chargées et chimiquement actives formées à la fois lors de la décharge électrique à l'interface anode/verre, mais aussi lors des réarrangements structuraux de la matrice vitreuse.

Ainsi depuis plus d'une dizaine d'années, nous menons ce type d'études fondamentales sur différentes familles de verre. Cet effort de recherche permet désormais d'envisager un réel contrôle des mécanismes mis en jeu lors de la polarisation d'une grande partie des verres oxydes. Cependant, des travaux sont encore nécessaires afin de comprendre, optimiser et stabiliser les effets de ce type de traitement avec des verres à forte hyper-polarisabilité tels que les verres d'oxyde de tellure ou les chalcogénures.

Vers une microstructuration multifonctionnelle d'une surface vitreuse

Comme introduit précédemment, dans un verre, un traitement de polarisation peut induire une charge d'espace au sein du matériau pouvant atteindre des valeurs de champ statique proches du gigavolt par mètre. De plus, en fonction de la composition du verre polarisé et particulièrement de sa concentration en alcalin, il est possible d'accompagner ou non l'implémentation de cette charge d'espace d'une modification locale de la structure vitreuse et donc de sa fonctionnalité physico-chimique. On peut ainsi envisager une multifonctionnalisation optique, électrique et chimique de la surface d'un verre. Trois exemples de fonctionnalisation optique ou chimique sont détaillés dans la suite de cet article.

Contrôle de la réactivité de surface de verres polarisés

L'enjeu principal des techniques de fonctionnalisation de surface est de réussir l'assemblage de plusieurs éléments ayant des propriétés différentes à des emplacements prédéfinis. Les matériaux et méthodes le permettant sont d'un grand intérêt socioéconomique puisqu'ils sont potentiellement intéressants pour de nombreux domaines d'applications (biotechnologie, nanosystèmes...). La charge d'espace induite dans un matériau vitreux polarisé doit avoir une influence sur l'adsorption et l'orientation des molécules à sa surface. Ce type d'interaction est bien connu dans le cas de cristaux ferroélectriques et de couches minces polymères polarisées où plusieurs résultats récents ont démontré l'influence d'une polarisation électrique statique sur l'adsorption et la réactivité d'atomes ou molécules à leur surface.

Plusieurs approches ont été menées afin de mettre en évidence et caractériser l'influence d'une surface de verre polarisé sur de possibles interactions électrostatiques et modifications de la réactivité de surface. En premier lieu, l'effet de la charge d'espace seule doit être caractérisée. Dans un deuxième temps, les influences combinées de la charge d'espace et des changements de composition/structure induite par le traitement de polarisation doivent être envisagées. Certains groupements tels que les anneaux boroxols dans les matrices borates ou les liaisons de type silanol pour les silicates sont des entités intéressantes du fait de leur réactivité. La combinaison du champ statique et de la création d'entité structurale « réactive » ouvre des voies prometteuses dans l'objectif d'induire une réactivité de surface importante et localisée.

Dans l'exemple suivant, le traitement de polarisation se fait sous atmosphère inerte, ainsi aucune injection d'entité hydroxyle n'est autorisée [8-9]. La composition initiale du verre a été choisie en anticipant les modifications structurales induites par un traitement de poling sous électrode bloquante. Le verre borosilicate étudié se trouve le long de l'anomalie borique et a pour composition : SiO_2 39 % at, B_2O_3 51 % at, Na_2O 10 % at. Le verre ne possède donc que des oxygènes pontés, l'ensemble des charges négatives est porté par des entités borates tétraédriques $[BØ_4]^-$ (Ø représente un oxygène pontant) qui compensent la présence des cations sodium modificateurs. Ce type de composition borosilicate est très peu hygroscopique. Les verres synthétisés ont été conservés à l'air libre sans endommagement visible pendant plus d'un an. L'objectif du traitement de polarisation est alors d'induire, par la formation d'une déplétion en sodium à la surface

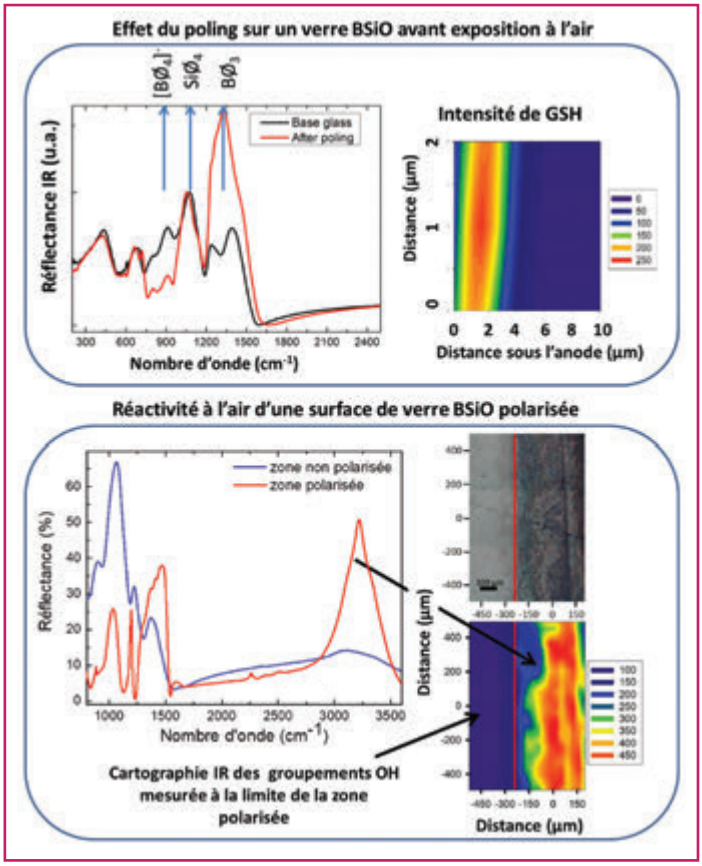


Figure 4 - En haut : spectre IR du verre borosilicate avant et après traitement de polarisation et cartographie du signal de GSH. L'ensemble de ces mesures a été effectué sous atmosphère contrôlée. En bas : analyse IR du verre polarisé après exposition à l'air. Image optique de la limite de la zone polarisée et image IR du mode d'élongation asymétrique des groupements OH.

du verre, un changement de coordination du bore. La partie haute de la *figure 4* présente les spectres de réflexion IR mesurés sur le verre borosilicate avant et après un traitement de polarisation sous N_2. La zone spectrale allant de 850 à 1 500 cm^{-1} comprend les élongations asymétriques des principales unités structurales formant le verre, *i.e.* les tétraèdres $SiØ_4$ et $[BØ_4]^-$ ainsi que les triangles $BØ_3$. Il apparait clairement que le traitement de polarisation affecte très peu les modes de vibrations liés au réseau silicate mais induit une très forte augmentation du nombre de triangles de bores et une diminution des tétraèdres $[BØ_4]^-$. Ces changements structuraux correspondent à la zone de charge d'espace observée par microscopie de GSH formant une couche de 2 µm d'épaisseur sous la surface anodique du verre polarisé.

Une fois mise en contact à l'air, la surface polarisée réagit très rapidement. Une mesure IR en réflexion montre la présence d'une très forte bande d'absorption liée aux élongations asymétriques de liaisons OH. Le traitement de polarisation ayant eu lieu sous atmosphère inerte, on peut estimer que l'insertion ou l'adsorption de ces groupements hydroxyle n'a pas eu lieu lors du traitement mais à la suite de l'exposition du verre polarisé avec l'air. La réponse IR du verre polarisé comporte l'ensemble des modes de vibrations attendus pour l'acide borique H_3BO_3, ce qui confirme la forte implication du réseau borate dans cette réactivité post-traitement. Une cartographie, par imagerie IR, démontre la localisation des groupements hydroxyle au sein de la zone polarisée.

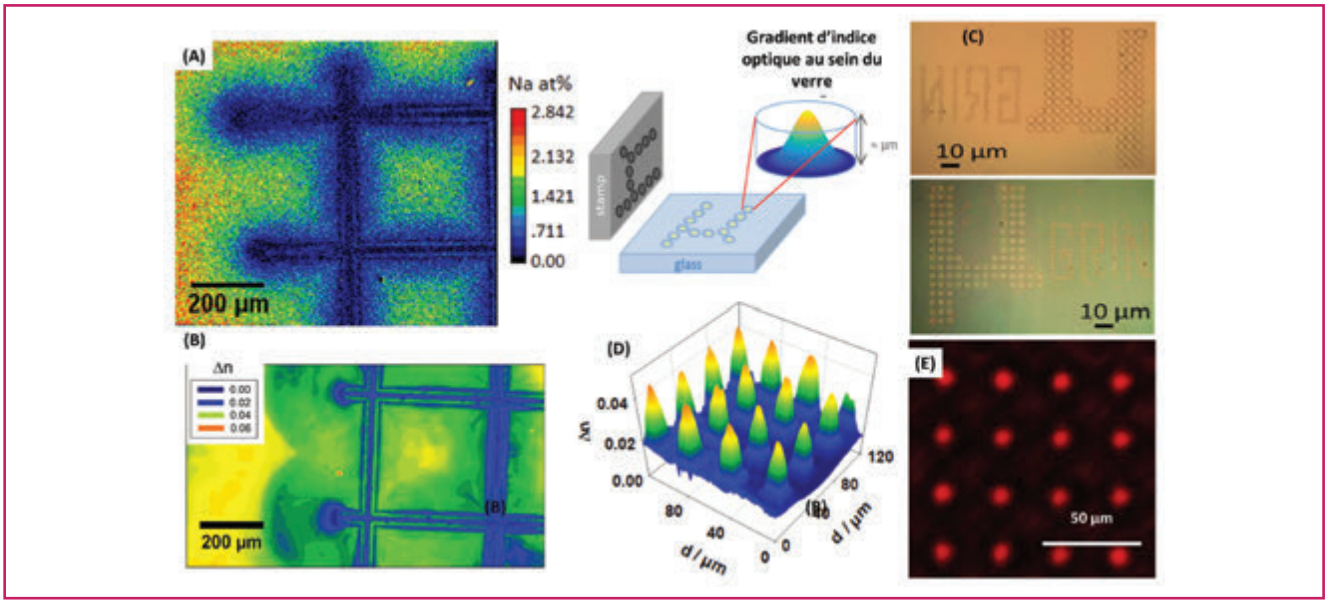


Figure 5 - A) Mesure de la composition en sodium par EDS* sur une surface de verre silicate sodocalcique polarisé avec une grille de nickel en tant qu'anode. Sur le même échantillon, la partie (B) montre les variations d'indice induites. C) Images optiques d'une électrode d'ITO (oxyde d'indium-étain) microstructurée par ablation laser et résultat de l'impression sur une surface de verre. D) Variations d'indice optique inscrites sur un verre chalcogénure pour la fabrication d'un réseau de microlentilles (20 µm de diamètre). E) Image en transmission prise au point focal du réseau de microlentilles (500 µm au-dessus de la surface du verre).

Cette étude a démontré qu'en combinant ingénierie de la chimie du verre et une maitrise des mécanismes du traitement de polarisation thermique, il est possible de contrôler spatialement l'hydrolyse d'un verre. Notons que la réactivité de surface démontrée dans cette étude est très rapide ; elle induit également, en plus de l'hydrolyse, une disparition de la charge d'espace au cours de la réactivité de la structure vitreuse. Cependant, nous n'avons pas de preuve de l'implication de la charge d'espace, *via* de possibles interactions électrostatiques, sur l'attraction d'eau en surface pouvant influencer la cinétique de réactivité de surface. Des études complémentaires sont en cours afin de caractériser l'influence des effets combinés de la modification de structure du réseau borate et de la présence d'un fort champ électrique statique.

Microstructuration de gradient d'indice optique

Récemment, plusieurs études ont démontré la possibilité d'utiliser la polarisation thermique comme un procédé d'impression sous champ électrique et température sur des matériaux vitreux ou amorphes [10-12]. Les motifs ou formes géométriques à inscrire sont obtenus par l'utilisation d'une électrode structurée. Sur la base de cette approche, nous avons développé une méthode permettant la structuration de gradient d'indice optique par polarisation électrique thermique. Le principe consiste simplement à utiliser les fortes variations de compositions induites par un traitement de polarisation afin de modifier l'indice optique d'un verre. Les variations de compositions induisent également des modifications locales de la densité du matériau permettant de maitriser des modifications d'indice sur une large gamme de valeurs (Δn jusqu'à 0,1).

Le point clé de ce procédé d'impression de gradient d'indice optique est d'utiliser une configuration d'électrode structurée en deux dimensions qui permet un déplacement à la fois longitudinal et latéral des charges électriques au sein du matériau à traiter. Le déplacement latéral des charges est principalement conduit par des courants de surface qui sont favorisés par le confinement de l'électrode structurée entre deux matériaux diélectriques. Ce contrôle du déplacement des charges en trois dimensions permet de maitriser au sein du verre traité un gradient de composition et de densité à l'origine des gradients d'indice optique désirés.

Plusieurs exemples sont présentés dans la *figure 5*. Les parties (A) et (B) mettent en avant le lien entre variation de composition et variation d'indice pour un verre silicate polarisé avec une grille de nickel. Les images de compositions en sodium et de variation d'indice permettent d'observer la portée des courants de surface à l'origine de la formation de gradient d'indice. La fidélité du traitement d'impression est présentée dans la partie (C) avec l'inscription de géométries plus complexes (tailles variant de 2 à 10 µm) observées par microscopie optique. Les variations d'indice ont été optimisées sur des structures de taille inférieure à 30 µm afin de fabriquer des optiques microstructurées fonctionnelles telles qu'une matrice de microlentilles. La forme quasi gaussienne de la variation d'indice observée sur la partie (D) pour des structures de 20 µm de diamètre permet un effet de focalisation de la lumière comme observé sur la partie (E).

Microstructuration des propriétés ONL du second ordre par poling thermique

En photonique, de nombreuses fonctionnalités actives sont liées aux réponses optiques non linéaires (ONL) du second ordre (conversion de fréquence, commutation électro-optique…). Ce type de propriétés optiques n'est autorisé que dans les matériaux ne présentant pas de centre d'inversion dans leur structure (matériaux non centrosymétriques). Les cristaux ferroélectriques tels que le niobate de lithium sont ainsi particulièrement efficaces et très largement utilisés dans les applications. Dans leur mise en œuvre, il est alors nécessaire de maitriser spatialement l'anisotropie des matériaux utilisés en fonction de la géométrie de propagation et de polarisation de la lumière. Par exemple, dans un dispositif de convertisseur de fréquences, l'anisotropie du matériau

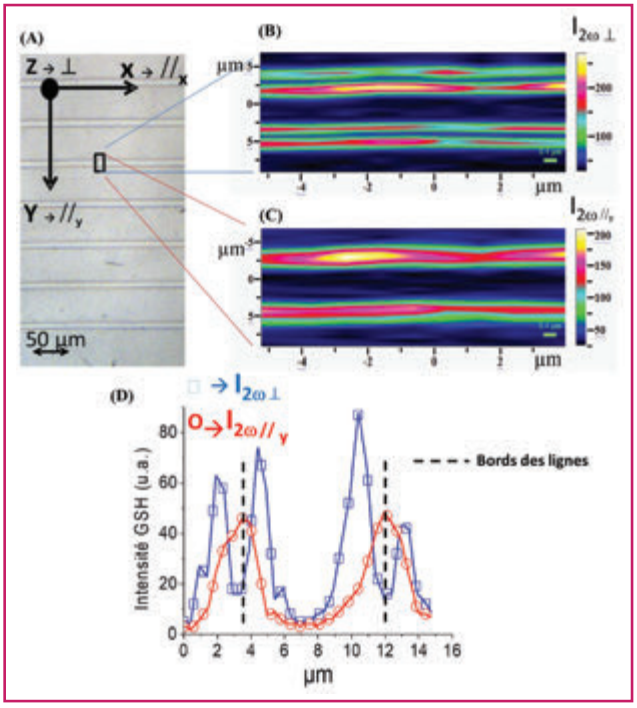


Figure 6 - A) Image optique de lignes structurées sur la surface du verre polarisé. B-D) Signaux de GSH mesurés le long d'une ligne unique en fonction de la polarisation transverse ou longitudinale du laser incident.

doit être contrôlée de façon périodique pour permettre une utilisation constructive des phénomènes d'interférences optiques afin d'optimiser le transfert d'énergie entre longueurs d'ondes. Pour développer ce type de fonctionnalités optiques à partir d'un matériau vitreux polarisé, l'objectif est donc la maitrise spatiale de l'implémentation de la charge d'espace induisant une anisotropie de type électro-optique. Différentes stratégies ont été envisagées pour contrôler spatialement les effets d'un traitement de polarisation électrothermique, et notamment l'utilisation d'électrodes microstructurées. Ainsi, de la même façon que pour les variations d'indice optique de la partie précédente, le traitement peut alors être décrit comme un procédé d'« impression » des propriétés d'optiques non linéaires du second ordre.

Les résultats présentés dans la *figure 6* ont été obtenus en utilisant une électrode formée d'une couche mince d'ITO (oxyde d'indium-étain, matériau conducteur électronique avec une épaisseur de l'ordre de 100 nm) déposée sur un substrat isolant électriquement. Par ablation laser de la couche mince d'ITO, une structuration a été induite alternant zone conductrice et zone non conductrice sous la forme de ligne. L'ensemble substrat et couche mince d'ITO a ensuite été utilisé comme « tampon » dans le procédé d'impression à une température de 230 °C et une tension de 1,5 kV. Dans cet exemple, le matériau traité est une lame de verre borophosphate de niobium d'un millimètre d'épaisseur. Ce type de verre peut être considéré comme un matériau de référence dans le domaine du poling thermique grâce à la stabilité du traitement (plus de dix ans) et la forte réponse ONL du second ordre induite.

En microscopie de génération de second harmonique (GSH*), nous avons caractérisé la localisation et la géométrie de l'anisotropie induite [13]. Les parties (B), (C) et (D) de la *figure 6* représentent les réponses de GSH obtenues suivant différentes directions de polarisation du faisceau incident. Le signal en optique non linéaire du second ordre, lié à l'implémentation d'une anisotropie au sein du verre, est localisé de façon préférentielle sur les bords des structurations de l'électrode. On observe deux composantes principales orthogonales sur chaque bord de ligne. La composante suivant z (perpendiculaire à la surface du verre) possède deux maximums sur chaque bord de ligne ; la composante suivant y (dans le plan de la surface du verre et perpendiculaire à la ligne) possède un maximum sur chaque bord. Aucun signal n'est mesuré suivant x (dans le plan de la surface du verre et parallèle à la ligne). Ces analyses mettent en avant la possibilité, *via* ce traitement de type « impression par polarisation », de structurer la réponse d'optique non linéaire d'ordre deux d'un matériau vitreux à l'échelle du micromètre, mais également de contrôler la géométrie de l'anisotropie induite de façon transverse et longitudinale.

Nos études sur plusieurs types d'électrodes ont démontré que le point clé est d'utiliser l'accumulation de charges par effet de bord, de pointe ou de confinement sur les structurations d'une électrode afin de contrôler l'implémentation de l'anisotropie au sein du matériau et donc de ces propriétés d'optique non linéaire du second ordre [14]. Dans l'exemple présenté, l'accumulation de charges sur la structuration de l'électrode se fait par effet de bord. Le bord est alors défini par la limite entre la couche d'ITO et son substrat isolant. Ainsi, pour expliquer la forte influence d'une anode structurée sur la localisation et la géométrie de la réponse optique du second ordre, nous devons considérer une exaltation de champs et des déplacements de charges à la fois dans le plan et hors du plan de l'anode aux limites de l'électrode.

Ces hypothèses ont été testées en utilisant un simple modèle électrostatique. Nous utilisons, dans un premier temps, les variations de signal de GSH observées pour estimer les variations relatives en concentration de charges implémentées aux bords des lignes imprimées. Une différence de deux ordres de grandeur est observée sur le signal de GSH mesuré le long d'une ligne et sur le reste de la surface polarisée, ce qui nous permet d'estimer une variation en concentration de charges d'un ordre de grandeur. Dans un deuxième temps, pour prendre en compte la composante latérale du traitement poling, nous considérons deux régions au niveau de la bordure de l'électrode ayant le même volume et la même concentration de charge mais de signes opposés. Un schéma représentant la répartition de charges estimée sur un bord de l'électrode est donné en *figure 7A* ; le potentiel résultant ainsi que les composantes latérales et longitudinales du champ électrique statique implémenté sont représentés en *figure 7B-D*. La comparaison des signaux de GSH expérimentaux et calculés à partir du modèle électrostatique est donnée *figure 7E*. La corrélation qualitative de ce modèle simple avec l'expérience est satisfaisante. L'effet principal de la polarisation dans le plan de la surface du verre est un changement de signe du potentiel sur une distance d'environ 10 µm. La composante longitudinale du champ (Ez) possède deux principales contributions de directions opposées. La composante latérale du champ est maximum à la bordure de l'électrode.

Ainsi, il a été démontré la possibilité d'induire et de structurer une réponse d'optique non linéaire du second ordre dans un matériau vitreux ou amorphe par l'utilisation d'un traitement de type impression sous température et champ électrique. L'électrode utilisée doit permettre des effets d'accumulation de charges par effet de confinement, de bord ou de pointe. Ce type de traitement permet le contrôle spatial et géométrique (suivant les trois axes principaux)

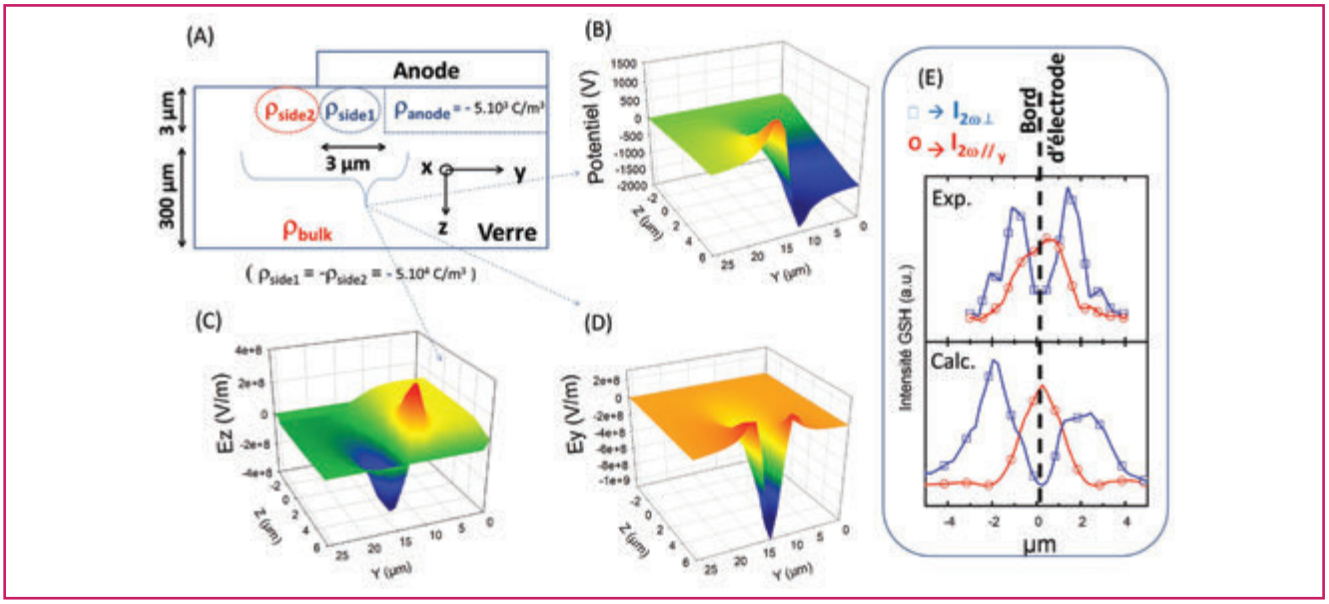


Figure 7 - A) Représentation schématique du modèle électrostatique utilisé pour simuler les effets d'accumulations de charges et de polarisation dans le plan du verre par effet de bord. B-D) Potentiel électrique et composantes (longitudinales (Ez) et latérales (Ey)) du champ électrique statique calculées. E) Comparaison des signaux de GSH mesurés expérimentalement et calculés (les profils d'intensité de GSH sont simplement calculés en mettant au carré les valeurs de champ électrique statique suivant l'équation 1, $I_{2\omega} \propto [\chi^{(2)}]^2 \propto E_{stat}^2$).

de l'anisotropie induite qui gouverne les propriétés d'optique non linéaire du second ordre.

Suite à cette preuve de concept, l'étape suivante est liée à une maitrise plus aboutie de ce procédé sur des motifs plus complexes et adaptés aux possibilités d'applications. Pour cela, l'approche méthodologique est basée sur la combinaison modèle électrostatique/imagerie de génération de second harmonique comme un outil de prédiction de la répartition de charge dans le verre. Ces données devraient nous permettre de progresser sur la compréhension et la maitrise des phénomènes physiques gouvernant la répartition des charges au sein de la matrice vitreuse lors du traitement.

Références

[1] Pomerantz G.W.D.I., Field assisted glass-metal sealing, *J. Appl. Phys.*,**1969**, *40*, p. 3946.

[2] Myers R.A., Mukherjee N., Brueck S.R.J., Large second-order nonlinearity in poled fused silica, *Opt. Lett.*, **1991**, *16*, p. 1732.

[3] Kazansky P.G., Russel P.S.J., Thermally poled glass: frozen-in electric field or oriented dipoles?, *Opt. Commun.*, **1994**, *110*, p. 611.

[4] Dussauze M., Fargin E., Lahaye M., Rodriguez V., Adamietz F., Large second-harmonic generation of thermally poled sodium borophosphate glasses, *Opt. Express*, **2005**, *13*, p. 4064.

[5] Dussauze M., Cremoux T., Adamietz F., Rodriguez V., Fargin E., Yang G., Cardinal T., Thermal poling of optical glasses: mechanisms and second-order optical properties, *Int. J. Appl. Glass Sci.*, **2012**, *3*, p. 309.

[6] Dussauze M., Rodriguez V., Lipovskii A., Petrov M., Smith C., Richardson K., Cardinal T., Fargin E., Kamitsos E.I., How does thermal poling affect the structure of soda-lime glass?, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, *114*, p. 12754.

[7] Cremoux T., Dussauze M., Fargin E., Cardinal T., Talaga D., Adamietz F., Rodriguez V., Trapped molecular and ionic species in poled borosilicate glasses: toward a rationalized description of thermal poling in glasses, *J. Phys. Chem. C*, **2014**, *118*, p. 3716.

[8] Lepicard A., Cardinal T., Fargin E., Adamietz F., Rodriguez V., Richardson K., Dussauze M., Surface reactivity control of a borosilicate glass using thermal poling, *J. Phys. Chem. C*, **2015**, *119*, p. 22999.

[9] Lepicard A., Cardinal T., Fargin E., Adamietz F., Rodriguez V., Richardson K., Dussauze M., Micro-structuring the surface reactivity of a borosilicate glass via thermal poling, *Chem. Phys. Lett.*, **2016**, *664*, p. 10.

[10] Lipovskii A.A., Rusan V.V., Tagantsev D.K., Imprinting phase/amplitude patterns in glasses with thermal poling, *Solid State Ionics*, **2010**, *181*, p. 849.

[11] Kamenskii A.N., Reduto I.V., Petrikov V.D., Lipovskii A.A., Effective diffraction gratings via acidic etching of thermally poled glass, *Opt. Mater.*, **2016**, *62*, p. 250.

[12] Fleming L.A.H., Goldie D.M., Abdolvand A., Imprinting of glass, *Opt. Mater. Express*, **2015**, *5*, p. 1674.

[13] Dussauze M., Adamietz V.R.F., Yang G., Bondu F., Lepicard A., Chafer M., Cardinal T., Fargin E., Accurate second harmonic generation microimprinting in glassy oxide materials, *Adv. Opt. Mater.*, **2016**, *4*, p. 929.

[14] Yang G., Dussauze M., Rodriguez V., Adamietz F., Marquestaut N., Deepak K.L.N., Grojo D., Uteza O., Delaporte P., Cardinal T., Fargin E., Large scale micro-structured optical second harmonic generation response imprinted on glass surface by thermal poling, *J. Appl. Phys.*, **2015**, *118*, p. 043105.

M. Dussauze

Marc Dussauze (*auteur correspondant*) est chargé de recherche CNRS à l'Institut des Sciences moléculaires*.

Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2016.

Antoine Lepicard est doctorant, **Flavie Bondu**, postdoctorante, et **Frédéric Adamietz**, ingénieur d'étude CNRS à l'Institut des Sciences moléculaires*.

Vincent Rodriguez est professeur à l'Université de Bordeaux*.

Thierry Cardinal est directeur de recherche CNRS à l'Institut de Chimie de la Matière Condensée de Bordeaux**, et **Evelyne Fargin**, professeur à l'Université de Bordeaux**.

* Institut des Sciences moléculaires, UMR 5255 CNRS, Université de Bordeaux/CNRS, 351 cours de la Libération, F-33405 Talence Cedex. Courriel : marc.dussauze@u-bordeaux.fr

** Institut de Chimie de la Matière condensée de Bordeaux, ICMCB-CNRS, Université de Bordeaux, 87 avenue du Dr Albert Schweitzer, F-33600 Pessac.

L'électroenzymologie, un outil pour étudier les enzymes redox

Vincent Fourmond

Résumé Connecter directement des enzymes redox à des électrodes permet de tirer parti de leurs performances catalytiques pour construire des dispositifs biotechnologiques comme des biocapteurs ou des biopiles. L'électrochimie directe des protéines consiste à immobiliser des enzymes redox sur des électrodes dans une configuration autorisant un transfert d'électrons direct, ce qui permet de mesurer leur activité catalytique et la manière dont elle varie afin d'étudier différents aspects de leur réactivité. Tout comme les techniques d'enzymologie classique en solution, l'électrochimie directe des protéines permet de déterminer des paramètres enzymatiques classiques, comme des constantes de Michaelis et des constantes d'inhibition. Cependant, la possibilité de varier très rapidement et dans une large gamme la force motrice de la réaction catalytique, *via* le potentiel d'électrode, donne accès à de nombreuses informations originales sur le mécanisme catalytique d'enzymes et sur leur réactivité. Cet article dresse un panorama des différentes manières dont on peut utiliser l'électrochimie directe des protéines, l'« électroenzymologie », pour étudier des enzymes redox.

Mots-clés **Chimie bioinorganique, enzymes redox, études mécanistiques, enzymologie.**

Abstract **Electroenzymology: a tool to study redox enzymes**
Redox enzymes may be directly connected to electrodes to take advantage of their outstanding catalytic properties, to build biofuel cells or biosensors. Direct electrochemistry consists in immobilizing redox enzymes onto electrodes in a configuration that permits direct electron transfer. This makes it possible to measure their catalytic activity, and how it varies, in order to study various aspects of their reactivity. Like traditional solution enzymology, direct electrochemistry can be used to determine enzymatic parameters like Michaelis constants and inhibition constants. However, the possibility to rapidly change the driving force of the reaction *via* the potential applied to the electrode can be used to obtain original informations about the catalytic mechanism of enzymes and other aspects of their reactivity. This article draws a picture of the ways direct electrochemistry, "electroenzymology", can be used to study redox enzymes.

Keywords **Bioinorganic chemistry, redox enzymes, mechanistic studies, enzymology.**

Les électrochimistes ont longtemps pensé que les enzymes redox étaient trop grandes et trop complexes pour interagir directement avec des électrodes, et qu'il était indispensable d'utiliser de petites molécules redox jouant le rôle de médiateurs pour que les échanges d'électrons soient possibles. Ce n'est qu'au cours des années 1980 qu'ils ont mis au point les premières électrodes permettant des transferts directs, comme des électrodes d'or modifiées avec des thiols ou des électrodes de graphite dites « edge », dans lesquelles les plans de graphite sont perpendiculaires à la surface de l'électrode. L'immobilisation d'enzymes sur des électrodes a permis de les utiliser dans des dispositifs biotechnologiques, par exemple pour construire des biocapteurs dits « de troisième génération » (enzyme immobilisée avec transfert électronique direct), qui tirent parti de la grande sélectivité et réactivité des catalyseurs naturels avec leur substrat dans le but d'en détecter de faibles quantités dans des milieux complexes, ou bien pour construire des biopiles à combustibles qui exploitent les performances exceptionnelles des enzymes tant en termes de vitesse de catalyse que d'efficacité énergétique pour générer de l'électricité à partir de combustibles variés (comme l'hydrogène ou le glucose).

La connexion directe d'enzymes redox à des électrodes a aussi donné naissance à une nouvelle discipline dont la vocation est l'étude du mécanisme de ces catalyseurs complexes : l'électrochimie directe de films protéiques [1-4]. Cette technique, originaire initialement du laboratoire de Fraser Armstrong à Oxford [2], consiste à immobiliser une enzyme sur une électrode dans une configuration telle que le transfert d'électron est direct et rapide (*figure 1*) : l'électrode se substitue ainsi au partenaire redox naturel de l'enzyme. Cette technique a été utilisée depuis plus de deux décennies pour étudier le mécanisme d'enzymes variées, comme les hydrogénases [5], qui oxydent et produisent H_2, des enzymes de la chaine respiratoire mitochondriale comme la fumarate réductase, des enzymes à molybdène [6] comme les nitrate réductases, les formiate déshydrogénases, les sulfite oxydases, et plus récemment les nitrogénases, ou encore les CO déshydrogénases (qui oxydent CO en CO_2), et bien d'autres encore.

Un article précédent a déjà traité de l'utilisation de la combinaison de l'électrochimie directe avec des méthodes de chimie théorique pour l'étude de mécanismes enzymatiques [1]. Ce présent article se focalise plus sur les aspects cinétiques de l'électrochimie directe et sur la richesse des informations obtenues grâce au contrôle de la force motrice de la réaction offert par cette technique.

Prenons comme exemple la nitrate réductase, qui catalyse la réduction du nitrate en nitrite grâce à un cofacteur à molybdène (*figure 1*, gauche) :

$$NO_3^- + 2\ e^- + 2\ H^+ \rightarrow NO_2^- + H_2O$$

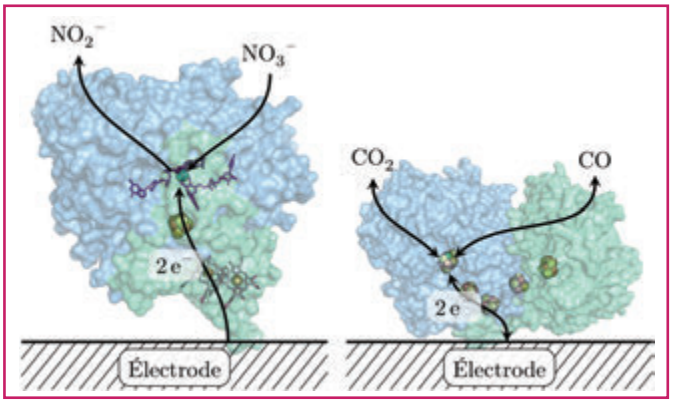


Figure 1 - **Schéma de principe de l'électrochimie directe**, avec à gauche la nitrate réductase périplasmique, et à droite la CO déshydrogénase, les deux principales enzymes discutées dans cet article.

Placée en présence de nitrate, si le potentiel appliqué à l'électrode est suffisamment réducteur, la nitrate réductase catalyse la réduction du nitrate. En conditions stationnaires, pour chaque molécule de nitrate réduite, deux électrons sont prélevés à l'électrode : l'activité catalytique de l'enzyme se traduit donc par un courant électrique dont l'intensité est proportionnelle au nombre de molécules de nitrate réduites par unité de temps, donc à la fréquence de turnover de l'enzyme[1]. Pour suivre les variations de l'activité catalytique, il suffit donc de suivre les variations de courant en fonction des conditions expérimentales ; c'est pourquoi l'électrochimie directe se rapproche des techniques classiques d'enzymologie. L'électrochimie directe a cependant de nombreux avantages sur l'enzymologie traditionnelle :

- Elle est très peu gourmande en matériel biologique, puisqu'une journée de travail nécessite typiquement une centaine de picomoles d'enzyme, voire beaucoup moins, ce qui est appréciable pour travailler sur des enzymes difficiles à produire.
- Elle offre une résolution temporelle beaucoup plus grande que l'enzymologie classique (il suffit pour cela de choisir la fréquence à laquelle on échantillonne le courant, typiquement dix fois par seconde), ce qui permet de suivre des processus d'activation ou d'inactivation au cours du temps.
- Puisque l'enzyme est immobilisée sur l'électrode, il suffit de changer le tampon de la cellule électrochimique pour changer les conditions de l'expérience (pH, concentration en substrats), nul besoin de consommer à nouveau de l'enzyme.
- Enfin, et c'est sans doute le point le plus important, elle offre un grand contrôle sur un paramètre qu'il est en général difficile de maitriser en solution : l'état redox de l'enzyme, ou de manière équivalente, la force motrice de la réaction, *via* le potentiel appliqué à l'électrode.

Ce dernier aspect est particulièrement important puisqu'il introduit une dimension expérimentale nouvelle, le potentiel, qu'il est facile de faire varier pour en étudier l'effet. Cette dimension supplémentaire est déterminante car, comme il sera montré plus loin, c'est souvent en faisant varier le potentiel qu'on arrive à comprendre les phénomènes observés. C'est à cause de cette dimension, absente en enzymologie traditionnelle, que l'on peut nommer cette nouvelle discipline l'*électroenzymologie* [7]. Le but de cet article est d'illustrer les différentes manières dont on peut utiliser l'électroenzymologie pour étudier divers aspects du fonctionnement de métalloenzymes redox complexes.

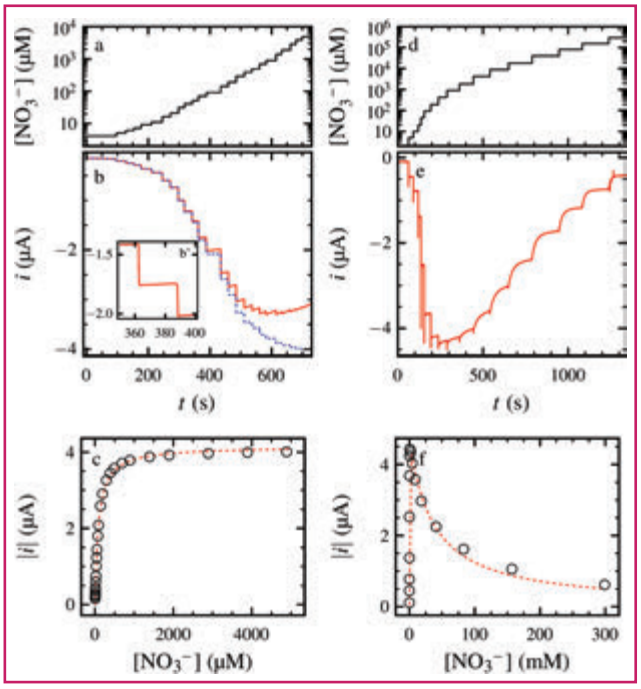


Figure 2 - **Dépendance en fonction de la concentration de la nitrate réductase périplasmique**. b et e : réponses en courant au cours du temps à des additions successives de nitrate (les concentrations sont données en a et d, respectivement). b' (à l'intérieur de b) : vue rapprochée de deux des sauts de courant. c et f : courant en fonction de la concentration (cercles) et modélisation des données (lignes). Conditions : a, b, c : pH 7 (données tirées de [8]) ; d, e, f : pH 6 (données tirées de [9]).

Enzymologie classique par électrochimie directe

L'électroenzymologie est bien une technique d'enzymologie, puisqu'en utilisant l'électrochimie directe, il est facile et rapide de déterminer les paramètres « classiques » de l'enzymologie, comme la constante de Michaelis (K_m) d'une enzyme pour son substrat. La *figure 2b* montre une expérience typique pour mesurer le K_m d'une nitrate réductase (ou de n'importe quelle enzyme avec un substrat non gazeux) : elle consiste, à un potentiel donné où l'enzyme est capable de réduire le nitrate, à augmenter petit à petit la concentration en nitrate par paliers (en injection dans la cellule électrochimique de quantités croissantes de solution concentrée, la concentration au cours du temps est montrée sur la *figure 2a*) et de mesurer l'évolution du courant résultant au cours du temps.

L'utilisation d'une électrode tournante induit un flux de tampon électrochimique en direction de l'électrode, de sorte à minimiser la déplétion en substrat due à sa consommation à l'électrode. Ainsi, le produit ne s'accumule jamais à proximité de l'électrode. À chaque addition de substrat, le courant augmente instantanément en valeur absolue, ce qui traduit le déplacement du cycle catalytique vers un nouvel état stationnaire (ce changement se manifeste par des sauts abrupts à chaque injection de nitrate sur la *figure 2b*, particulièrement visibles sur l'agrandissement de la *figure 2b'*). En traçant la valeur absolue du courant en fonction de la concentration en substrat (*figure 2c*), on obtient une courbe de saturation typique du comportement de Michaelis-Menten, qu'il suffit de modéliser pour obtenir K_m. La décroissance lente de l'amplitude du courant entre chaque injection correspond à la « perte

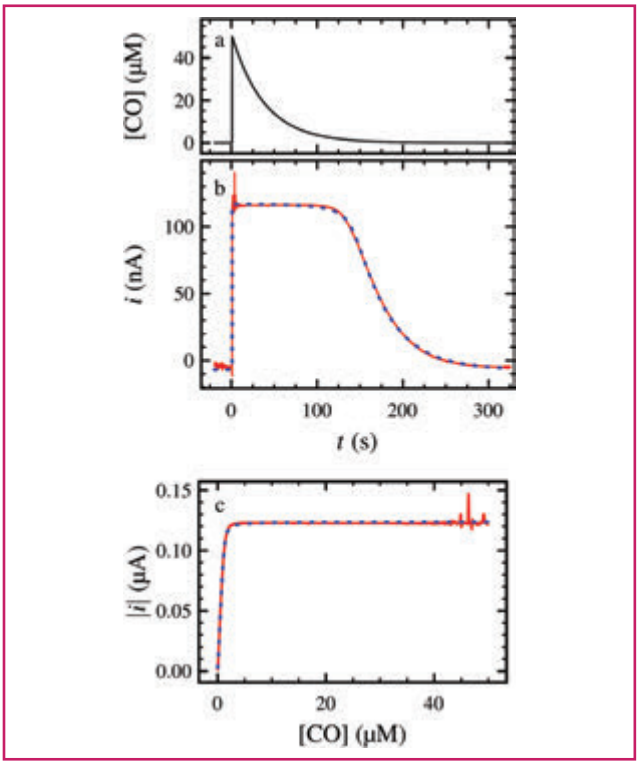


Figure 3 - **Détermination de la constante de Michaelis de la CO déshydrogénase**. b : réponse en courant à une unique injection de CO (courbe rouge) ; a : concentration de CO au cours du temps ; c : courant en fonction de la concentration en CO (données tirées de [10]). Dans b et c, la courbe en pointillés bleus est une modélisation du signal [11].

de film », la désorption des enzymes, que l'on peut corriger avec une analyse appropriée des données [8] (c'est ce qui est fait sur la courbe en pointillés bleus de la *figure 2b*). En utilisant cette technique d'injections successives, il ne faut qu'une dizaine de minutes pour obtenir une valeur fiable de K_m.

La dépendance de l'activité en fonction de la concentration en substrat ne suit pas toujours une loi de Michaelis-Menten. Par exemple, à bas pH, la nitrate réductase est inhibée par un excès de son substrat, ce qui se traduit par une décroissance du courant au fur et à mesure que l'on ajoute du nitrate, une fois passé un certain seuil (*figure 2def*). L'électroenzymologie permet de mettre en évidence et de caractériser ce type d'inhibition ; nous y reviendrons plus loin.

Dans le cas d'enzymes transformant des substrats gazeux, comme les CO déshydrogénases, qui oxydent le monoxyde de carbone en CO_2, il est possible d'explorer une large gamme de concentration en quelques minutes, en tirant parti des échanges de gaz entre le tampon de la cellule électrochimique et l'atmosphère. Pour une cellule électrochimique ouverte, la concentration des gaz dissous relaxe de manière mono-exponentielle vers la concentration en équilibre avec l'atmosphère. La *figure 3b* montre la réponse en courant d'un film de CO déshydrogénase à une injection d'un aliquot de solution saturée en CO. Après l'augmentation instantanée au moment de l'injection (à $t = 0$), le courant reste quasiment constant pendant environ 120 s, signe que la concentration en CO est supérieure au K_m de l'enzyme : cette dernière reste saturée. Vers t = 150 s, une fois que la concentration en CO est descendue en dessous de K_m, le courant commence à décroître et finit par tomber à zéro. Une modélisation appropriée de ce type de courbes permet de déterminer le K_m de l'enzyme [11], avec une unique injection de substrat. La CODH étudiée dans la *figure 3* présente une affinité très élevée pour CO, avec un K_m de l'ordre de 50 nM. Une valeur aussi basse est extrêmement difficile à mesurer avec des techniques d'enzymologie classique en solution, puisqu'il est nécessaire de détecter des variations de concentration en CO ou en partenaire redox de l'ordre de la dizaine de nM. Cette CODH est l'une des rares enzymes qui travaillent à la limite de diffusion [12] : dans la limite des basses concentrations, la vitesse de catalyse est seulement limitée par la vitesse à laquelle les molécules de CO atteignent le site actif de l'enzyme [10].

Le contrôle du potentiel, un atout pour décrypter la catalyse

La caractéristique qui différencie le plus les expériences d'électrochimie directe des expériences d'enzymologie classique est peut-être la possibilité de contrôler finement les conditions redox au moyen du potentiel appliqué à l'électrode. Ainsi, l'une des expériences les plus simples à réaliser (mais pas forcément à interpréter !) avec une enzyme sur une électrode est de la mettre en présence de son substrat et d'enregistrer un voltammogramme cyclique, qui consiste à balayer linéairement le potentiel d'électrode entre deux bornes et à enregistrer le courant en fonction du potentiel. Dans le cas où la réponse enzymatique est stationnaire, la courbe que l'on obtient, appelée « vague catalytique », reflète la dépendance de la fréquence de turnover de l'enzyme en fonction de la force motrice de la réaction. La forme que prend cette courbe et la manière dont elle évolue en fonction des conditions expérimentales (concentration en substrat, pH, etc.) peuvent apporter de nombreuses informations sur le mécanisme d'une enzyme.

Formellement, le potentiel appliqué à l'électrode s'apparente à une « concentration en électrons », ou plutôt à son logarithme. Considérons une enzyme qui réalise une oxydation à un électron ; il est possible que sa vague catalytique ressemble à celle de la *figure 4a*. Il s'agit d'une sigmoïde centrée sur un potentiel dont la valeur dépend du mécanisme catalytique et des divers paramètres des réactions : potentiels redox de l'enzyme bien sûr, mais aussi potentiellement les constantes de vitesse de toutes les réactions impliquées dans la catalyse. De même que K_m n'est strictement égal à une constante de dissociation que dans des cas bien particuliers [13], le potentiel de la vague n'est un « vrai » potentiel de réduction que sous certaines conditions.

La courbe de la *figure 4a* est identique à une courbe de Michaelis-Menten classique, pour peu qu'on la trace avec la concentration en échelle log, avec une correspondance de 60 mV par décade de concentration (c'est ce qui est fait sur la *figure 4b*, la *figure 4c* montre la manière « classique » de représenter les courbes de Michaelis-Menten). Le K_m de la courbe de la *figure 4b* a le même rôle que le potentiel de la vague dans la *figure 4a*. La comparaison s'arrête là. En effet, contrairement à la concentration de substrat en enzymologie classique, on peut faire varier instantanément cette « concentration d'électrons » de manière arbitraire, et sur une gamme très vaste (une fenêtre de 800 mV, relativement courante, correspond à environ treize ordres de grandeur de concentration !), ce qui permet de découvrir des comportements complexes.

L'un des exemples de ces comportements complexes est donné par la nitrate réductase. La *figure 5a* montre quelques voltammogrammes d'un film de nitrate réductase en présence de différentes concentrations de nitrate. Avant

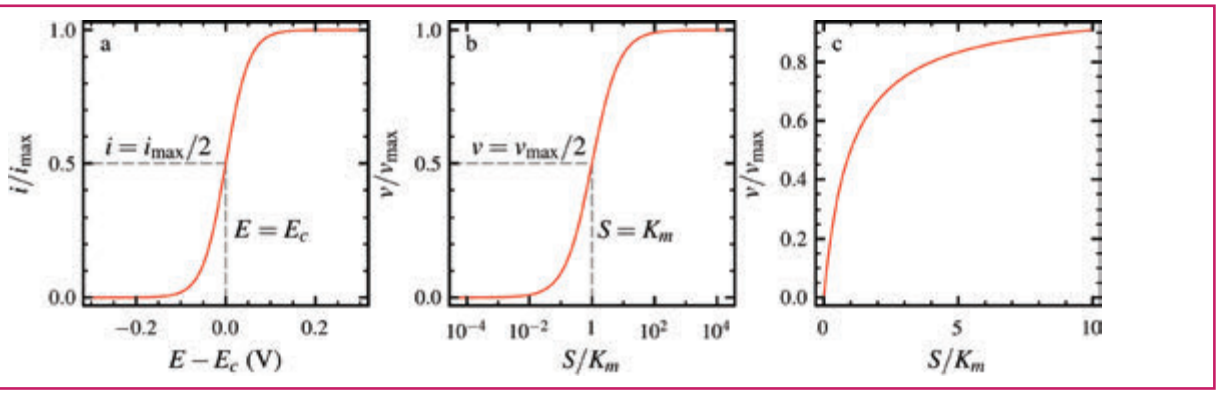


Figure 4 - a : forme de la vague (i = f(E)) d'une enzyme hypothétique catalysant une réaction d'oxydation à un électron. b : activité catalytique d'une enzyme suivant la loi de Michaelis-Menten en fonction de la concentration en substrat (en échelle logarithmique). c : mêmes données que sur b, mais présentées sous forme « classique », avec une échelle linéaire en abscisse.

d'interpréter la réponse enzymatique proprement dite, remarquons d'abord que dans ces voltammogrammes, le courant des scans vers les bas potentiels est décalé de celui des scans en direction des hauts potentiels[2] par ce que l'on appelle le courant capacitif, qui correspond à la réponse de l'électrode seule (*figure 5a*, courbe en pointillés noirs). Une fois que l'on a soustrait ce courant capacitif des autres voltammogrammes, on obtient des courbes où les scans dans les deux directions sont superposés (*figure 5b*), ce qui signifie que dans cette expérience, l'activité enzymatique est en permanence à l'état stationnaire : il n'y a aucune évolution au cours du temps. À haut potentiel, l'enzyme est trop oxydée pour être en mesure de réduire le nitrate : il n'y a donc pas de courant. À plus bas potentiel, un courant de réduction catalytique du nitrate apparait, et croit en valeur absolue jusqu'à l'obtention d'un plateau à des potentiels intermédiaires (noté par un * sur la *figure 5b*), puis décroit en valeur absolue à plus bas potentiel, bien que la force motrice de la réaction continue à augmenter. Ce comportement contre intuitif, où la vitesse

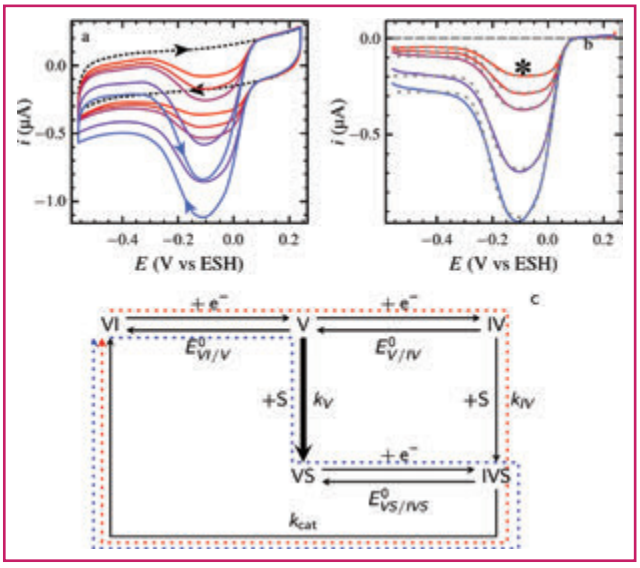


Figure 5 - **Forme de la vague de la nitrate réductase périplasmique**. a : voltammogrammes en présence de différentes concentrations croissantes de nitrate (de 1 µM pour la courbe rouge à 15 µM pour la bleue), la courbe noire en pointillés est obtenue en absence de nitrate. b : données de a après soustraction de la ligne de base, avec un fit du modèle de c (même code couleur). c : modèle utilisé pour ajuster les données de b.

d'une réaction diminue bien que sa force motrice augmente, n'est pas unique à la nitrate réductase, mais a été observé pour de nombreuses enzymes redox ; c'est par exemple le cas de l'une des toutes premières enzymes étudiées par électrochimie directe, la succinate déshydrogénase [14].

Dans le cas de la nitrate réductase, une explication relativement simple a été avancée. On sait que le site actif de l'enzyme, un centre à molybdène, peut se trouver sous trois états redox : Mo(IV), Mo(V) et Mo(VI). On peut expliquer quantitativement la forme des voltammogrammes de la *figure 5b* avec le schéma cinétique de la *figure 5c*, en formulant les hypothèses suivantes : (i) le substrat se lie irréversiblement aux formes V et IV ; (ii) la liaison du substrat sur la forme V est plus rapide que sur la forme IV ; et (iii) la réduction de l'état V lié au substrat (VS) est plus facile que celle de l'état V non lié au substrat [15-16]. Dans ces conditions, à potentiel intermédiaire, le chemin préférentiel de réduction du nitrate passe par VI, V, VS, IVS avant de revenir dans l'état de départ, VI (cycle en pointillés bleus dans la *figure 5c*). Au contraire, à bas potentiel, le chemin préférentiel est VI, V, IV puis IVS (cycle en pointillés rouges sur la *figure 5c*). Puisque la liaison du nitrate est plus rapide sur l'état V que sur l'état IV, le cycle à bas potentiel est plus lent que celui à potentiel intermédiaire, d'où la forme particulière du voltammogramme.

Pour aller plus loin, on peut dériver une équation prédisant la dépendance du courant en fonction du potentiel à partir du schéma cinétique de la *figure 5c*, et on l'ajuste aux données pour obtenir les différentes valeurs des constantes de vitesse et des potentiels (les ajustement du modèle sont donnés par les lignes en pointillés gris sur la *figure 5b*). La bonne qualité de l'ajustement permet de confirmer que le modèle de la *figure 5c* est suffisant pour reproduire les données expérimentales, et permet par ailleurs la détermination des constantes de vitesse et des potentiels du schéma *5c*, ce qui ouvre la possibilité d'en étudier la variation en fonction des conditions expérimentales (température, pH, etc.) pour disséquer les étapes qui les constituent.

Le modèle de la *figure 5c* permet de reproduire les données expérimentales de manière adéquate, mais cette adéquation ne garantit pas que le modèle correspond au cycle catalytique réel de l'enzyme. Pour aller plus loin, il faut examiner la cohérence des données cinétiques et thermodynamiques obtenues par la modélisation avec ce qui est su par ailleurs de l'enzyme. Contrairement au cas de l'enzymologie classique, où l'expérimentateur dispose d'un arsenal de méthodes pour déterminer le mécanisme d'enzymes à plusieurs substrats (séquentiel, ping-pong, etc.), ce travail de

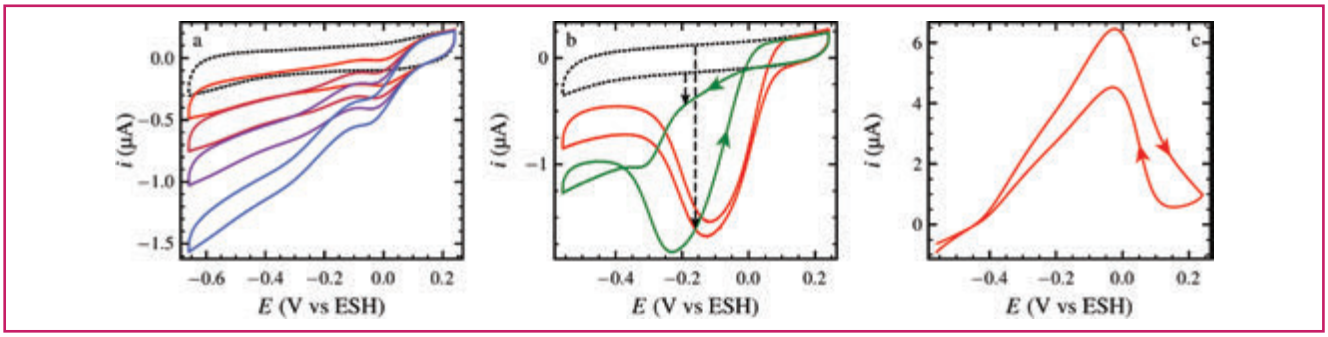


Figure 6 - **Autres exemples de formes de vagues complexes**. a : voltammogrammes de la nitrate réductase membranaire en présence de différentes concentrations de nitrate. b : voltammogrammes de la nitrate réductase périplasmique en présence de petites (courbe rouge, 100 µM) et grandes quantités (courbe verte, 300 mM) de nitrate ; ce dernier montre une hystérésis prononcée. c : voltammogramme de l'hydrogénase à fer d'algue verte, qui montre une hystérésis dans la région à haut potentiel.

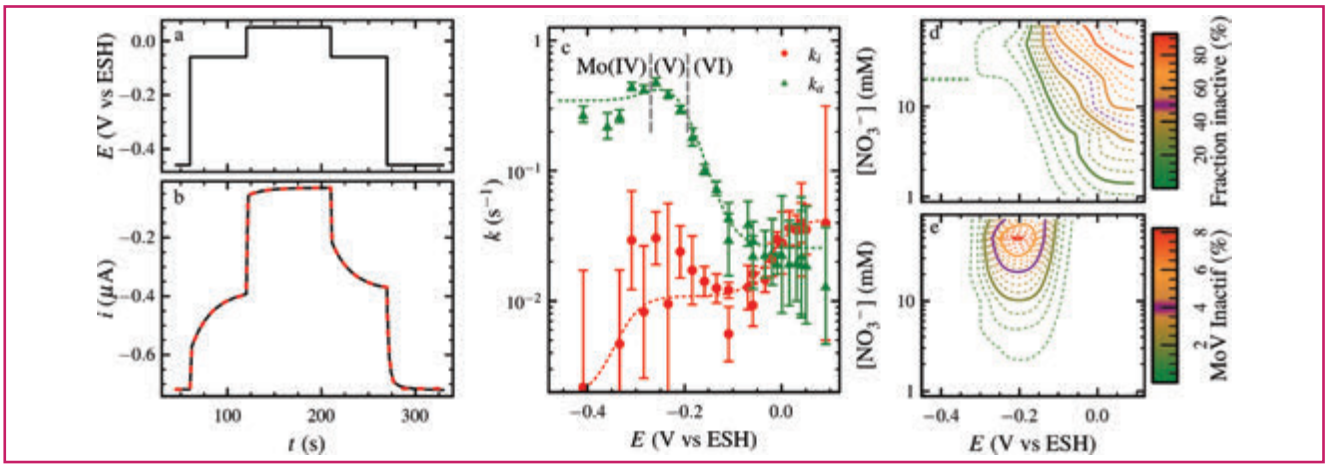


Figure 7 - **Étude de l'inactivation lente par excès de nitrate de la nitrate réductase**. a : série de pas de potentiels typiques utilisés pour l'étude. b : réponse en courant de la nitrate réductase à ces pas de potentiel, avec l'ajustement du modèle utilisé pour mesurer les constantes de vitesse (tracé en pointillés). c : dépendance en fonction du potentiel des constantes de vitesse d'inactivation et d'activation. d : fraction de l'enzyme dans la forme inactive en fonction du potentiel et de la concentration en nitrate. e : fraction de l'enzyme dans la forme inactive paramagnétique en fonction du potentiel et de la concentration en nitrate.

fond n'a pas encore été réalisé dans le cas de l'électroenzymologie et les travaux futurs devront porter sur la caractérisation de différents schémas cinétiques, ce qui sera nécessaire par exemple pour modéliser les vagues d'autres enzymes qui donnent des formes encore plus complexes, comme une autre nitrate réductase, celle-ci impliquée dans la respiration anaérobie de *E. coli* (*figure 6a*).

Évolutions au cours du temps : activations/inactivations

Souvent, les métalloenzymes s'inactivent dans des conditions redox particulières pour former des espèces qui peuvent à leur tour se réactiver. Si la formation et la réactivation de ces espèces inactives n'est ni trop lente ni trop rapide par rapport à l'échelle de temps d'un voltammogramme, ces changements se manifestent par des hystérésis dans les voltammogrammes. Nous avons vu plus haut que la nitrate réductase peut être inhibée par son substrat dans certaines conditions. Cette inhibition est lente et dépend des conditions redox, ce qui se traduit par des voltammogrammes ressemblant à ceux de la *figure 6b*, montrant une hystérésis particulièrement marquée. Par exemple, aux potentiels intermédiaires, le courant sur le scan en direction des bas potentiels est beaucoup plus petit en valeur absolue que sur le scan suivant, en direction des hauts potentiels (flèches en pointillés sur la *figure 6b*), ce qui indique que l'enzyme s'est activée entre les deux passages à ce potentiel (donc à bas potentiel). Les cycles suivants ont exactement la même forme, ce qui implique que l'enzyme s'inactive à nouveau lors de son passage à haut potentiel. Ces phénomènes d'inactivation/activation dépendants du potentiel sont relativement courants ; la *figure 6c* montre l'exemple d'une hydrogénase, une enzyme qui catalyse l'oxydation de H_2, dont les voltammogrammes présentent une hystérésis également très marquée (ce phénomène a été discuté en détail dans un précédent article de *L'Actualité Chimique* [1]).

Si ces processus d'inactivation/réactivation sont particulièrement aisés à mettre en évidence par voltammétrie cyclique, c'est en revanche rarement la meilleure manière de les étudier : il est en général préférable de séparer les effets du temps et du potentiel, et d'utiliser une série de pas de potentiels au cours desquels on suit l'évolution au cours du temps du courant, donc de l'activité, à potentiel constant.

C'est ce qui est illustré dans le cas de la nitrate réductase sur la *figure 7*. On impose une série de pas de potentiels en partant de conditions réductrices (où l'enzyme est complètement active), en montant à deux potentiels plus élevés et en revenant au potentiel initial (le potentiel au cours du temps est montré sur la *figure 7a*). Chaque saut de potentiel

s'accompagne d'un changement instantané du courant qui révèle un changement de la fréquence de turnover de la forme active en fonction du potentiel (c'est l'influence de la forme de la vague que l'on a discutée précédemment), suivi par une évolution lente du courant qui correspond à une inactivation ou une activation. Dans les cas simples comme celui de la nitrate réductase, l'évolution lente du courant est parfaitement modélisée par une relaxation exponentielle, ce qui signifie que le processus correspond à l'interconversion d'une forme active A avec une unique forme inactive I suivant une cinétique du premier ordre, avec une constante de vitesse d'inactivation k_i et une constante de vitesse de réactivation k_a :

$$\mathrm{A} \underset{k_a(E)}{\overset{k_i(E)}{\rightleftharpoons}} \mathrm{I}$$

Un tel modèle donne une évolution exponentielle du courant sur chaque pas. Une modélisation appropriée permet de déterminer les constantes de vitesse sur chaque pas, et donc, avec une série d'expériences à différents potentiels, leur dépendance en fonction du potentiel.

La dépendance de k_i et k_a en fonction du potentiel renseigne sur les états redox des formes de départ : k_i renseigne sur les états de la forme active et k_a sur la forme inactive. La *figure 7c* montre la dépendance en fonction du potentiel de k_i et k_a dans le cas de la nitrate réductase. Ces données sont compatibles avec la présence des espèces inactives et actives sous trois états redox, correspondant aux trois états redox possibles du site actif, Mo(VI), (V) et (IV). Des traits verticaux marquent les transitions entre les états redox en ce qui concerne l'espèce inactive.

Les données de la *figure 7c* montrent par ailleurs que l'inhibition est beaucoup plus prononcée dans l'état inactif Mo(VI), puisque c'est dans cet état que la constante de vitesse de réactivation est la plus petite et que la constante de vitesse d'inhibition est la plus grande. Puisque l'inactivation correspond à la liaison d'une molécule de nitrate, la molécule de nitrate qui inhibe est beaucoup plus liée à l'état le plus oxydé du site actif qu'aux états plus réduits, ce qui peut se comprendre si les interactions coulombiennes dominent dans la liaison de cette molécule de nitrate.

La détermination des états redox dans lesquels se trouve l'enzyme inactive est importante dans la mesure où ces états inactifs peuvent s'accumuler dans des conditions utilisées pour piéger des intermédiaires réactionnels et les caractériser par des techniques spectroscopiques, notamment la résonance paramagnétique électronique qui a beaucoup été utilisée pour étudier les nitrate réductases et d'autres molybdoenzymes (le site actif à molybdène est paramagnétique dans son état V). Pour éviter de prendre une forme inactive pour un intermédiaire catalytique, nous avons donc entrepris de déterminer la fraction stationnaire d'enzyme sous forme inactive en fonction du potentiel et de la concentration en nitrate (*figure 7d* ; elle se déduit des valeurs de k_i et k_a extraites d'une série de données comme celles de la *figure 7c* à différentes concentrations en nitrate), et de déterminer la fraction de cette enzyme sous forme paramagnétique (*figure 7e*). Nous avons pu en conclure que si dans certaines conditions de potentiel et de concentration en nitrate, l'enzyme peut se trouver majoritairement sous forme inactive, en revanche, la plus grande part est sous une forme diamagnétique (Mo(VI)), la fraction de Mo(V) inactif étant au maximum de l'ordre de 10 %. Par conséquent, une espèce paramagnétique qui s'accumule de manière significative (sensiblement plus que 10 %) ne correspond pas à la forme inhibée par excès de substrat [9].

Au-delà de l'état stationnaire : étude de la sulfite oxydase humaine

Dans tous les travaux décrits précédemment, le cycle catalytique est en permanence à l'état stationnaire ; la catalyse n'est affectée par les phénomènes d'inactivation/réactivation, beaucoup plus lents, que dans la mesure où ces derniers changent le nombre d'enzymes qui peuvent participer à la catalyse. Nous allons maintenant décrire un exemple de situation où ce n'est plus le cas, où les changements de potentiel se font à une échelle de temps comparable à celle du cycle catalytique, ce qui donne lieu à l'observation de régimes transitoires. Le sujet de l'étude est une autre enzyme à molybdène, la sulfite oxydase humaine, qui est impliquée entre autres dans la détoxification des sulfites et le métabolisme des acides aminés soufrés. Une déficience de cette enzyme cause une atrophie grave du cerveau chez les nourrissons et une mort rapide.

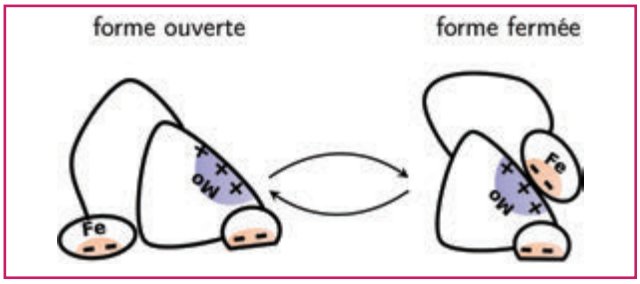


Figure 8 - Représentation schématique du changement de conformation de la sulfite oxydase.

La sulfite oxydase est composée de deux domaines : un domaine qui contient le site catalytique (un cofacteur à molybdène similaire à celui de la nitrate réductase discutée plus haut), et un domaine qui contient un hème, dont le rôle est de relayer les électrons depuis le site actif vers les partenaires redox de l'enzyme. La liaison entre les deux domaines est flexible et la protéine peut adopter deux conformations (*figure 8*) : une conformation ouverte, dans laquelle le transfert électronique intramoléculaire n'est pas possible, mais qui permet l'échange entre l'hème et les partenaires extérieurs, et une conformation fermée, dans laquelle c'est le transfert d'électron intermoléculaire qui est bloqué, mais le transfert intramoléculaire peut avoir lieu. Il a été montré en solution que ce changement de conformation fait partie intégrante du cycle catalytique, mais la question de la possibilité même d'un changement de conformation d'une enzyme immobilisée sur une électrode se posait. Pour le vérifier, nous avons utilisé la voltammétrie cyclique dite « rapide ». L'idée de cette technique est que, si l'on balaye suffisamment rapidement en potentiel, on peut donner et reprendre des électrons à l'enzyme sans que ceux-ci n'aient eu le temps de participer à d'autres réactions (transfert d'électron intramoléculaire, catalyse, etc.). Comparons par exemple les voltammogrammes *a* et *b* de la *figure 9* : dans *9a*, la vitesse de balayage est très lente et l'on voit le signal catalytique stationnaire d'oxydation du sulfite. En revanche dans *9b*, la vitesse de balayage est très grande et le signal obtenu correspond uniquement à l'oxydation et la réduction de l'hème.

Ce sont les situations intermédiaires, où l'on voit encore la catalyse mais où elle n'est plus stationnaire, que l'on peut le mieux discerner entre différents cas de figure. La *figure 10a* montre des données à une vitesse de balayage intermédiaire entre celles de *9a* et de *9b*, avec une modélisation qui ne tient

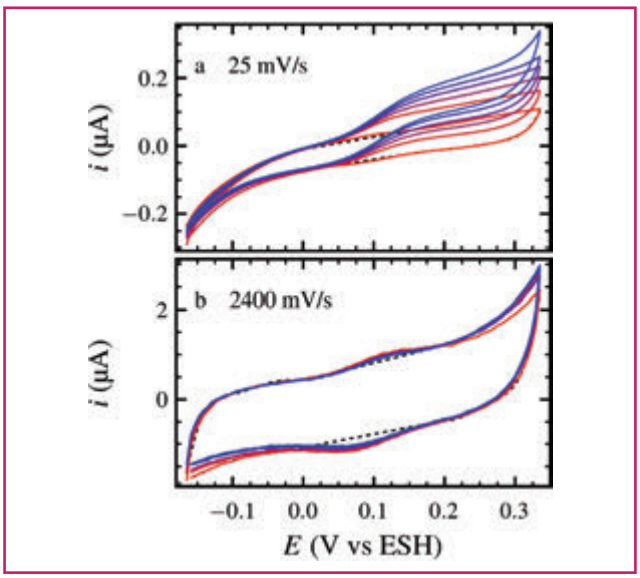


Figure 9 - Voltammogrammes d'un film de sulfite oxydase en présence de différentes concentrations de sulfite (de 0, rouge, à 200 µM, bleu) à basse (a) ou haute (b) vitesse de balayage.

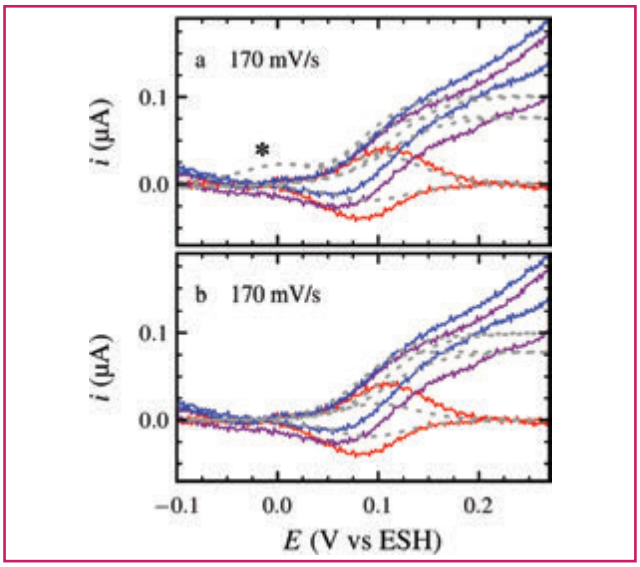


Figure 10 - Modélisation de voltammogrammes de la sulfite oxydase à vitesse de balayage intermédiaire par deux modèles (lignes pointillées) tenant compte (b) ou non (a) des changements de conformation.

pas compte du changement de conformation, tandis que la *figure 10b* montre les mêmes données modélisées en tenant compte du changement de conformation. La modélisation de la *figure 10a* comporte un pic (indiqué par un *) qui n'est pas présent ni dans les données ni dans la modélisation de la *figure 10b*, ce qui montre que prendre en compte le changement de conformation permet de mieux reproduire les données [17]. Schématiquement, le pic supplémentaire provient de la réoxydation du site actif. Dans le modèle qui ne tient pas compte du changement de conformation, cette réoxydation est forcément possible si le modèle doit rendre compte de la catalyse. En revanche, la prise en compte du changement de conformation permet de « cacher » cette réoxydation qui devient trop lente car limitée par le changement de conformation.

Ce type d'approche en est à ses débuts, mais la démonstration est faite qu'en poussant le cycle catalytique hors de l'état stationnaire, il est possible d'obtenir des informations auxquelles la seule analyse des données stationnaires ne donne pas accès.

Perspectives de l'électroenzymologie

L'électroenzymologie est une discipline jeune et prometteuse, pour laquelle il reste encore beaucoup à faire. Par exemple, les formes de vagues catalytiques peuvent potentiellement nous apprendre énormément sur le mécanisme de nombreuses enzymes, mais elles sont encore sous-exploitées, en grande partie parce que la théorie n'est pour l'instant pas encore suffisamment développée, mais aussi parce que la modélisation de ce type de données est difficile avec les logiciels usuels d'analyse de données. Une partie des efforts doit donc porter sur l'élaboration d'une base théorique solide pour la compréhension des formes de la vague et d'autres aspects de l'électroenzymologie, mais aussi sur le développement d'outils logiciels implémentant ces modèles, ce qui est aussi l'une des activités de l'équipe [18].

Par ailleurs, au cours des dernières années, des techniques électrochimiques déjà bien établies, comme la spectroscopie d'impédance électrochimique ou la voltammétrie AC à transformée de Fourier, ont été utilisées pour la première fois pour l'étude d'enzymes immobilisées sur des électrodes. Ces techniques ont en commun de moduler un signal continu avec un signal alternatif de fréquence donnée. Elles permettent en principe de sonder les transitoires du cycle catalytique et jouent en quelque sorte, par rapport à l'analyse « classique » des formes de la vague, le même rôle que les techniques de spectroscopie « rapide » (« stopped-flow », spectrophotomètres de type « Joliot », etc.) jouent par rapport aux expériences de cinétique enzymatique stationnaire en solution. En apportant une information sur les transitoires, on peut grandement augmenter la finesse avec laquelle on étudie les cycles catalytiques. L'électroenzymologie, semble-t-il, a de beaux jours devant elle !

Même si seul un petit nombre de systèmes ont été pris comme exemples ici, les approches décrites sont le résultat du travail de nombreux membres de l'équipe sur des systèmes variés. Par conséquent, l'auteur remercie tous les membres de l'équipe (présents ou antérieurs) qui ont participé à ces travaux : Abbas Abou-Hamdan, Carole Baffert, Martino Benvenuti, Patrick Bertrand, Pierre Ceccaldi, Melisa del Barrio Rondo, Sébastien Dementin, Mariam Fadel, Arianna Ferrari, Laura Fradale, Jessica Hadj-Saïd, Viviane Hajj, Christophe Léger (également pour sa relecture critique du manuscrit), Marco Lorenzi, Meriem Merrouch, Christophe Orain et Matteo Sensi. Par ailleurs, ces travaux ne seraient pas possibles sans les collaborateurs biologistes des groupes de Hervé Bottin (CEA Saclay), David Pignol (CEA Cadarache), Holger Dobbek (Humboldt Universität Berlin), Myriam Brugna, Marie-Thérèse Guidici-Orticoni, Axel Magalon (CNRS Marseille), Isabelle Meynial-Salles (INSA Toulouse), Inês Pereira (ITQB, Lisbonne) et Marc Fontecave (Collège de France).

Notes et références

(1) L'activité catalytique consomme le substrat au voisinage de l'électrode. Pour éviter que la réaction catalytique ne ralentisse par manque de substrat, on utilise une électrode tournante, qui induit un flux de tampon électrochimique en direction de l'électrode, ce qui permet de minimiser la déplétion en substrat dans son voisinage.

(2) La direction des scans est indiquée par des flèches dans la *figure 4a*.

[1] Baffert C., Dementin S., Fourmond V., Léger C., L'électrochimie, un outil pour étudier les mécanismes enzymatiques, *L'Act. Chim.*, **2015**, *392*, p. 9.

[2] Armstrong F.A., Heering H.A., Hirst J., Reactions of complex metalloproteins studied by protein-film voltammetry, *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, *26*, p. 169.

[3] Léger C., Bertrand P., Direct electrochemistry of redox enzymes as a tool for mechanistic studies, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 2379.

[4] Fourmond V., Léger C., Protein electrochemistry: questions and answers, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, **2016**, *158*, p. 1.

[5] Sensi M., del Barrio M., Baffert C., Fourmond V., Léger C., New perspectives in hydrogenase direct electrochemistry, *Curr. Opin. Electrochem.*, **2017**, sous presse.

[6] Fourmond V., Direct electrochemistry of molybdenum and tungsten enzymes, in *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier, **2017**.

[7] Léger C., Elliott S.J., Hoke K.R., Jeuken L.J.C., Jones A.K., Armstrong F.A., Enzyme electrokinetics: using protein film voltammetry to investigate redox enzymes and their mechanisms, *Biochemistry*, **2003**, *42*, p. 8653.

[8] Fourmond V., Lautier T., Baffert C., Leroux F., Liebgott P.-P., Dementin S., Rousset M., Arnoux P., Pignol D., Meynial-Salles I., Soucaille P., Bertrand P., Léger C., Correcting for electrocatalyst desorption or inactivation in chronoamperometry experiments, *Anal. Chem.*, **2009**, *81*, p. 2962.

[9] Jacques J.G.J., Burlat B., Arnoux P., Sabaty M., Guigliarelli B., Léger C., Pignol D., Fourmond V., Kinetics of substrate inhibition of periplasmic nitrate reductase, *Biochim. Biophys. Acta*, **2014**, *1837*, p. 1801.

[10] Domnik L., Merrouch M., Goetzl S., Jeoung J.-H., Léger C., Dementin S., Fourmond V., Dobbek H., CODH-IV: a novel high efficiency CO-scavenging CO dehydrogenase with increased resistance to O_2, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, sous presse.

[11] Merrouch M., Hadj-Saïd J., Léger C., Dementin S., Fourmond V., Reliable estimation of the kinetic parameters of redox enzymes by taking into account mass transport towards rotating electrodes in protein film voltammetry experiments, *Electrochim. Acta*, **2017**, *245*, p. 1059.

[12] Bar-Even A., Noor E., Savir Y., Liebermeister W., Davidi D., Tawfik D.S., Milo R., The moderately efficient enzyme: evolutionary and physicochemical trends shaping enzyme parameters, *Biochemistry*, **2011**, *50*, p. 4402.

[13] Cornish-Bowden A., *Fundamentals of Enzyme Kinetics*, 3rd ed., Portland Press, **2004**.

[14] Sucheta A., Ackrell B.A., Cochran B., Armstrong F.A., Diode-like behaviour of a mitochondrial electron-transport enzyme, *Nature*, **1992**, *356*, p. 361.

[15] Frangioni B., Arnoux P., Sabaty M., Pignol D., Bertrand P., Guigliarelli B., Léger C., In Rhodobacter sphaeroides respiratory nitrate reductase, the kinetics of substrate binding favors intramolecular electron transfer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 1328.

[16] Bertrand P., Frangioni B., Dementin S., Sabaty M., Arnoux P., Guigliarelli B., Pignol D., Léger C., Effects of slow substrate binding and release in redox enzymes: theory and application to periplasmic nitrate reductase, *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, p. 10300.

[17] Zeng T., Leimkühler S., Wollenberger U., Fourmond V., Transient catalytic voltammetry of sulfite oxidase reveals rate limiting conformational changes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 11559.

[18] Fourmond V., QSoas: a versatile software for data analysis, *Anal. Chem.*, **2016**, *88*, p. 5050.

Vincent Fourmond
est chargé de recherche au Laboratoire de Bioénergétique et Ingénierie des Protéines, Aix-Marseille Université*.
Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2016.

* Aix-Marseille Université, CNRS, BIP UMR 7281, 31 chemin J. Aiguier, F-13402 Marseille Cedex 20. Courriel : vincent.fourmond@imm.cnrs.fr

Nouveaux outils synthétiques pour une chimie respectueuse de l'environnement

Estelle Métay

Résumé La recherche d'alternatives aux ressources pétrolières associée à l'identification de produits et réactifs toxiques ont entrainé le développement de nouveaux outils pour les chimistes organiciens. Les conditions doivent répondre aux principes d'une chimie durable en considérant la nature des solvants utilisés ainsi que la production de déchets. Cette approche est illustrée ici à travers la synthèse d'éthers d'aryles et la substitution des hydrures de bore et d'aluminium.

Mots-clés **Catalyse homogène et hétérogène, alkylation déshydrogénante, réduction, hydrosilane, hypophosphite, hydrure de calcium.**

Abstract **Green chemistry and industry: a true source of inspiration for fundamental research!**
The research of alternatives to petroleum resources associated to the identification of toxics products or reagents are responsible of the development of new tools for the organic chemists. The conditions should be in agreement with the respect of sustainable chemistry considering the nature of the solvents used and the production of wastes. This approach is illustrated in this paper in two main parts: the synthesis of aryl ethers and the substitution of aluminum and boron hydrides.

Keywords **Homogeneous and heterogeneous catalysis, dehydrogenative alkylation, reduction, hydrosilane, hypophosphite, calcium hydride.**

L'identification d'ingrédients indésirables dont l'exposition répétée peut avoir un impact sur la santé concerne aujourd'hui différentes familles de produits du quotidien : aliments, cosmétiques, détergents... À titre d'exemple, les parabènes, le triclosan ou plus récemment le phénoxyéthanol sont identifiés comme substances susceptibles de modifier le fonctionnement normal du système hormonal. Ces produits sont présents aussi bien dans des lingettes pour bébés, du dentifrice ou encore du fond de teint. Ce risque pour la population implique une modification de la réglementation, mais surtout la recherche d'alternatives à ces produits indésirables.

Afin de répondre à cette demande sociétale, le visage de la chimie change en recherchant des produits à faible impact, en considérant des matières premières non pétrosourcées, et en développant de nouvelles méthodologies respectueuses de l'environnement qui permettent de modifier les matières premières biosourcées.

C'est dans ce contexte que l'accès aux éthers aromatiques a fait l'objet d'études au laboratoire. Ce travail a permis la synthèse de ligands chiraux qui ont été notamment employés pour la réduction de cétones en alcools. Les réductions de fonctions organiques et plus particulièrement celles réalisées avec des hydrures de bore et d'aluminium ont conduit le laboratoire à développer des outils alternatifs à l'emploi de ces réactifs très efficaces mais dont l'utilisation à grande échelle est problématique.

Synthèse d'éthers aromatiques

La fonctionnalisation de substrats aromatiques est une transformation chimique développée dans de nombreux groupes (Buchwald, Hartwig, Taillefer, Bolm, Beller…) et elle concerne tous les secteurs de la chimie industrielle. Les méthodes d'accès à cette famille de composés peuvent être électrophiles ou nucléophiles ou par activation de la liaison C-H [1]. Lorsque le noyau aromatique est activé par un groupe très électroattracteur, la substitution est possible *via* un intermédiaire de Meisenheimer [2], mais cela n'est applicable qu'à peu de substrats. La réaction de Ullmann [3] catalysée par le cuivre ou des sels de cuivre permet à partir d'halogénures d'aryle d'obtenir la réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) (*figure 1*). Cette réaction, intéressante, présente des limitations. Les bromures ou les iodures, très coûteux, sont généralement nécessaires ainsi que l'emploi de solvants dipolaires aprotiques qui sont aussi chers et/ou toxiques. Ces réactions forment comme « sous-produits » des quantités de sels et d'effluents toxiques qu'il faut traiter spécifiquement.

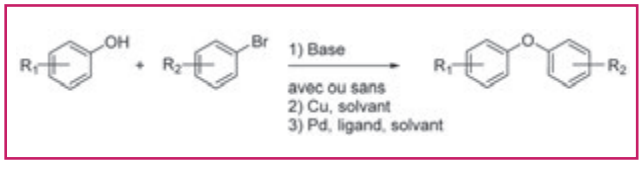


Figure 1 - Formation d'éthers aromatiques dans les conditions de couplage.

Ces dernières années, des améliorations à ces méthodes ont été proposées [4]. Ces alternatives sont intéressantes parce qu'elles permettent l'emploi de conditions plus douces et la substitution par des nucléophiles azotés (hétérocycles azotés, amines...) [5].

Une autre approche permettant l'accès à ces substrats a également été développée par Li [6] à partir de dérivés non aromatiques comme une cyclohexénone par une réaction d'alkylation avec un alcool suivie d'une déshydrogénation. La réaction est catalysée par un complexe de cuivre sous atmosphère de O_2 nécessitant un appareillage adapté et présentant des risques d'incendie.

Au laboratoire, une voie d'accès aux éthers aliphatiques de phénols impliquant une catalyse par les acides de Lewis a été développée s'inspirant de résultats publiés au début des années 1900 par Davis [7]. Plus précisément, la formation d'un éther aromatique est observée lorsque du naphtol est chauffé en présence d'un alcool sans solvant additionnel et d'un acide de Lewis ou de Brønsted (*figure 2*). Les expériences menées ont montré que seuls les alcools primaires réagissent avec le 2-napthol pour conduire aux éthers correspondants. Dans les conditions réactionnelles, l'alcool aliphatique ne se déshydrate pas (un seul produit est formé) et l'intermédiaire n'est pas un carbocation (les alcools secondaires conduisent à des produits de Friedel-Craft). Le 2-naphtol joue le rôle d'électrophile et l'alcool de nucléophile. Ainsi le mécanisme de la *figure 3* peut être proposé. Le proton libéré dans le milieu réagit avec le 2-naphtol pour conduire à un carbocation qui réagit avec l'alcool. L'élimination d'eau puis la réaromatisation du cycle permet la formation de l'éther aromatique.

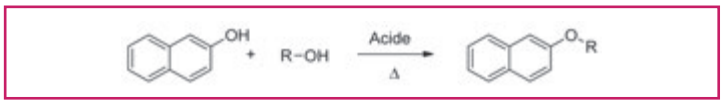


Figure 2 - Conditions générales de formation des éthers aliphatiques de naphtol.

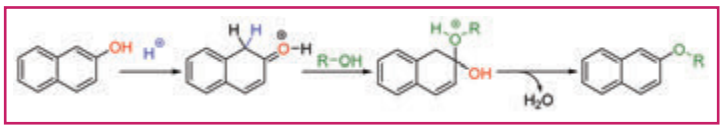


Figure 3 - Mécanisme proposé pour la formation d'éthers aromatiques.

Les conditions développées supposent l'emploi d'un excès d'alcool (10 équivalents) et d'une quantité stœchiométrique de trifluorure de bore ou catalytique de triflate de cérium. Les hypothèses mécanistiques confrontées aux résultats obtenus avec les acides de Lewis nous ont conduits à la recherche d'acides forts recyclables. C'est le Nafion® NR 50 (polymère perfluoré contenant des motifs SO_3H) qui a montré une réactivité intéressante (*figure 4*). Les conversions et les sélectivités sont très bonnes et les rendements isolés bons ou très bons dans les trois conditions développées. Dans tous les cas, le seul sous-produit est une molécule

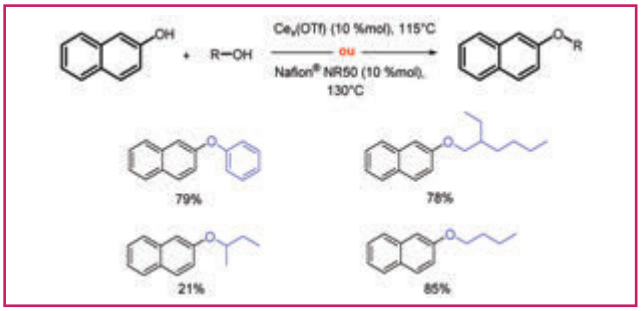


Figure 4 - Conditions générales de formation d'éthers en présence de Nafion®.

d'eau. L'avantage principal de l'utilisation du Nafion® réside dans la recyclabilité du catalyseur sans perte d'activité après au moins quatre utilisations successives.

Cette méthode utilise comme matière première des noyaux aromatiques hydroxylés faciles d'accès et disponibles commercialement [8]. Ceux-ci sont généralement beaucoup moins coûteux que les bromures d'aryle, les iodures d'aryle ou les triflates d'aryle souvent utilisés dans les réactions de substitution nucléophile aromatique. La réaction peut utiliser un des réactifs (le nucléophile ou le phénol en excès et comme solvant), ce qui permet d'éviter l'utilisation de solvants dipolaires aprotiques toxiques comme le DMF ou le HMPA par exemple. Le réactif utilisé en excès (comme solvant) peut être facilement séparé et recyclé généralement par distillation. L'un des principaux avantages de cette réaction est lié au fait que le seul sous-produit est de l'eau, et que le traitement des effluents est donc beaucoup plus simple et moins onéreux. Il est cependant important de noter que la fonctionnalisation de dérivés phénoliques est restreinte aux dérivés naphthol, résorcinol ou encore phloroglucinol (benzène-1,3,5-triol) dans ces conditions.

C'est pourquoi une seconde voie d'accès aux éthers aromatiques a été développée. Ce procédé repose sur la réalisation « one pot » de deux réactions consécutives : une alkylation et une déshydrogénation d'un dérivé de la cyclohexanone. Cette transformation s'effectue en présence d'un alcool et d'un catalyseur métallique supporté, sans solvant additionnel (*figure 5*).

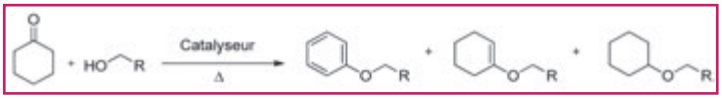


Figure 5 - Réaction entre la cyclohexanone et l'hexanol en présence d'un catalyseur hétérogène.

Initialement, du palladium sur charbon a été additionné à un mélange de cyclohexanone et d'hexanol à 130 °C dans un tube scellé [9]. Les produits identifiés en fin de réaction sont l'éther aromatique, l'éther d'énol et l'éther de cyclohexyle. La présence de ces trois composés laisse supposer que le palladium déshydrogène l'éther d'énol formé pour conduire au produit aromatique correspondant. De plus, lorsque le tube est fermé, l'hydrogène adsorbé à la surface du palladium peut également réduire l'éther d'énol intermédiaire expliquant la présence de l'éther de cyclohexyle. Pour vérifier cette hypothèse, la réaction en tube scellé a été répétée en ajoutant deux équivalents d'octène pour consommer l'hydrogène formé.

Ainsi, les différentes expériences menées au cours de cette étude ainsi que les données de la littérature nous ont conduits à proposer le mécanisme montré à la *figure 6*. L'intermédiaire supposé pour cette réaction est la formation de l'éther d'énol obtenu après addition de l'alcool sur la cyclohexanone puis perte d'une molécule d'eau. Si l'addition de l'alcool est difficile, la formation de phénol est observée [10]. Si aucun piège à hydrogène n'est ajouté dans le milieu, l'éther de cyclohexyle est formé par hydrogénation de l'éther d'énol intermédiaire. En présence d'octène, celui-ci est réduit par l'hydrogène adsorbé sur la surface du palladium permettant la formation de l'éther aromatique.

C'est suite à la compréhension du mécanisme de cette réaction que différentes conditions ont été mises au point pour l'alkylation de cyclohexanones. Deux conditions réactionnelles ont été développées pour l'alkylation déshydrogénante de cyclohexanones (*figure 7*). Pour la première

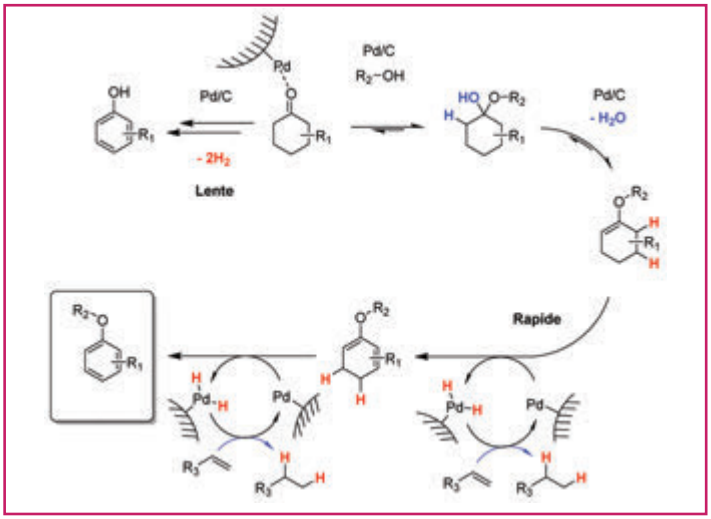


Figure 6 - Proposition de mécanisme de l'alkylation déshydrogénante de cyclohexanones.

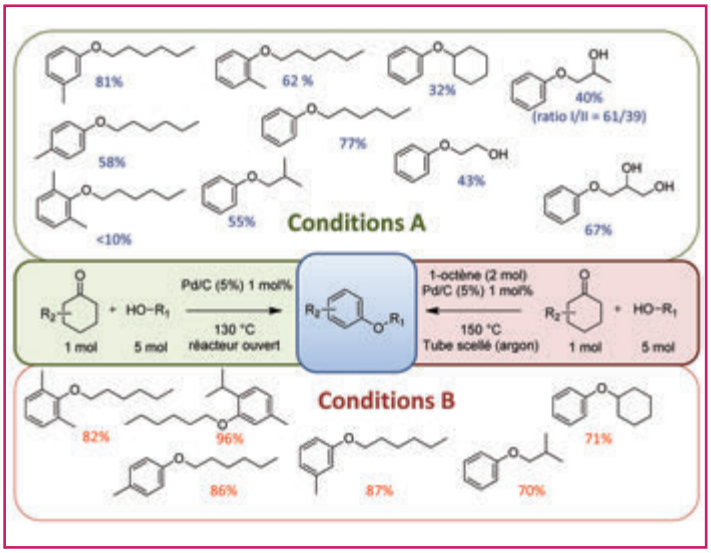


Figure 7 - Conditions développées pour la synthèse d'éthers aromatiques.

en réacteur ouvert (méthode A), la température optimale de travail est de 130 °C avec un ratio cyclohexanone/alcool 1/5 sous air en présence de 1 mol% de Pd/C (5 %). Pour la seconde (méthode B), réalisée en tube scellé en présence d'octène, la quantité de palladium sur charbon est conservée et la température est maintenue à 150 °C.

Ces conditions ont été appliquées à différents alcools et dérivés de la cyclohexanone afin de déterminer les limitations de ces systèmes. Les alcools primaires et secondaires, des diols ainsi que le glycérol conduisent aux produits attendus. Les éthérifications avec des alcools primaires comme l'hexan-1-ol et le 2-méthylpropanol conduisent à de bonnes conversions, et les éthers aromatiques correspondants sont isolés avec des rendements similaires pour les deux méthodes. Avec un alcool secondaire, comme le cyclohexanol, le rendement en produit isolé chute à 32 % mais il est doublé en tube scellé. Enfin, bien que les temps de réaction soient plus longs, le 3-phénoxypropane-1,2-diol a été obtenu efficacement à partir du glycérol.

D'autres nucléophiles, plus particulièrement des amines, ont été mis en réaction dans ces conditions. L'arylamine correspondante ayant été obtenue avec un rendement modeste, un travail d'optimisation a été réalisé. Le ratio cétone/amine est de 1/2 et les anilines peuvent être obtenues soit en réacteur ouvert soit en réacteur fermé en présence d'octène [11] (*figure 8*).

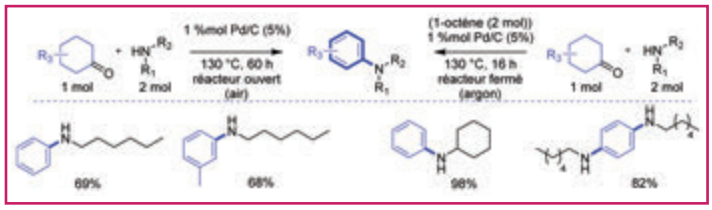


Figure 8 - Conditions développées pour la synthèse d'anilines.

Ceci a permis la préparation d'arylamines à partir d'amines primaires, secondaires et de dérivés cyclohexanones et tétralones (*figure 9*), et ces conditions ont été par la suite adaptées à la synthèse de diamines chirales. À partir de la α-méthylbenzylamine énantiopure, l'aniline obtenue est racémique. Cependant, l'alkylation déshydrogénante du 1,2-diaminocyclohexane de configuration (*R*,*R*) permet l'accès à une diamine chirale. L'intérêt de cette famille de composés a été démontré en les associant à un complexe d'iridium pour la réduction énantiosélective de cétones en alcools [12].

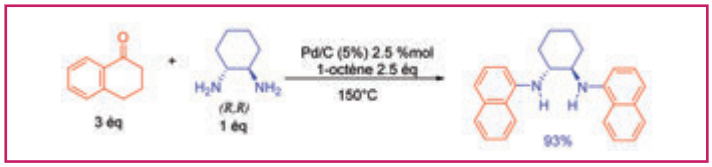


Figure 9 - Conditions développées pour la formation d'arylamines.

Réduction de fonctions organiques

La réduction de fonctions organiques constitue un axe fort des thématiques de recherche développées au laboratoire. L'approche proposée est conçue pour faciliter la manipulation, diminuer les risques, le volume et la toxicité des déchets lors de réductions par des hydrures.

L'utilisation des hydrures d'aluminium et de bore qui sont efficaces d'un point de vue technologique (rendement et sélectivité) pose de nombreux problèmes de sécurité et d'environnement :

- ces hydrures peuvent libérer du dihydrogène de manière violente en réagissant notamment avec l'eau ;
- les solvants utilisés avec ces réactifs sont la plupart du temps des éthers (THF, glymes…) ou des alcools dans le cas des hydrures de bore [13]. Ces solvants hydrosolubles ont un impact élevé sur la sécurité et l'environnement [14] ;
- ces réducteurs sont généralement utilisés en excès (en termes d'hydrure par fonction organique) ;
- la filtration des sels produits lors du traitement aqueux est longue, délicate et implique des opérations de lavage produisant des quantités importantes d'effluents à traiter (coût et stockage des déchets).

Ces hydrures se retrouvent souvent utilisés industriellement [15]. Malgré toutes les alternatives possibles, les hydrures de bore et d'aluminium ainsi que les hydrogénations catalytiques sont les méthodes de réduction les plus utilisées. $NaBH_4$ et KBH_4 sont probablement les hydrures produits en plus grosses quantités par l'industrie chimique ; le tonnage annuel est de l'ordre de 2 000-3 000 tonnes. La production annuelle de $LiAlH_4$ est de l'ordre de plusieurs centaines de tonnes par an.

La réduction de la fonction ester est une transformation importante en synthèse organique. Selon les conditions employées, différents produits peuvent être obtenus. Ainsi des aldéhydes, des éthers ou encore des alcools peuvent être préparés à partir d'esters. Si les deux premières transformations sont plus délicates, la dernière est très répandue et souvent réalisée en présence d'hydrures d'aluminium ou de borohydrures.

Les hydrosilylations catalytiques d'esters offrent l'avantage d'être simples à effectuer et, selon la source d'hydrure employée, d'offrir une bonne sélectivité. L'emploi de plusieurs métaux tels que le ruthénium, le rhodium, le titane, le molybdène, le zinc, ainsi que des ions fluorures a ainsi été étudié [16].

Au laboratoire, deux systèmes catalytiques différents ont été mis au point pour la réduction de la fonction ester en alcool, utilisant une seule source d'hydrosiloxanes, le TMDS (tétraméthyldisiloxane) [17] (*figure 10*). Le premier propose l'utilisation d'un complexe de molybdène et le second d'un complexe de vanadium. Ces conditions ont été appliquées à la réduction de différents esters fonctionnalisés aromatiques et aliphatiques. Les deux systèmes présentent globalement les mêmes limitations, avec dans certains cas des réductions plus rapides pour l'un que pour l'autre.

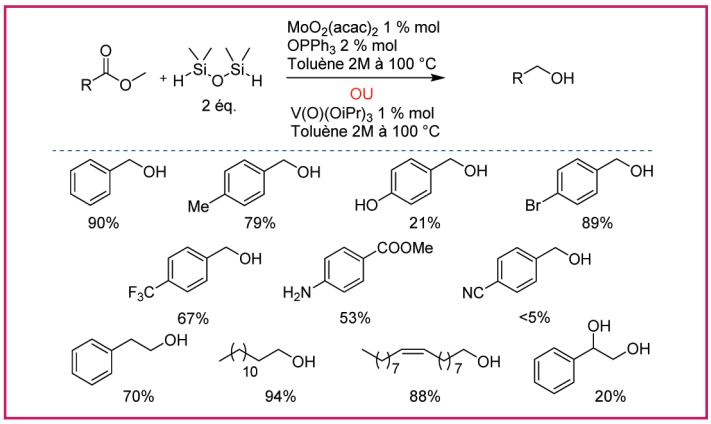


Figure 10 - Conditions mises au point pour la réduction d'esters.

La sélectivité du système envers les halogènes et les doubles liaisons est bonne. En présence d'un nitro, seule la réduction de celui-ci en NH_2 est observée, l'ester restant intact. Avec les deux systèmes réducteurs, lorsqu'un atome d'azote ou un hydroxy est présent sur la molécule, les conversions sont faibles. Ainsi par exemple, aucune réaction n'est observée avec un nitrile. Ces faibles réactivités ont conduit notre équipe à poursuivre ses efforts vers la recherche d'alternatives aux hydrures de bore et d'aluminium. D'autres réducteurs ont ainsi été étudiés en raison du prix relativement élevé du TMDS, et notamment les dérivés des hypophosphites.

L'hypophosphite de sodium est vendu par différentes sociétés et est actuellement utilisé dans différents domaines. Une application très connue est le dépôt chimique de nickel. Cette technique du nickelage chimique a été mise au point en 1946 par les Américains Brenner et Riedel [18]. Curiosité de laboratoire pendant de nombreuses années, la quantité annuelle de nickel déposé aux États-Unis a été en 2003 d'environ 1 000 t, avec une progression annuelle de 10 à 12 %. Le nickelage chimique est un procédé industriel de dépôt de nickel et de phosphore. Il est réalisé avec différentes teneurs en phosphore suivant les caractéristiques recherchées. L'un des avantages de cette technique est la résistance à la corrosion : contrairement au zinc, le nickel chimique n'est pas un dépôt sacrificiel. À épaisseur égale, le dépôt de nickel chimique est plus homogène que le dépôt de nickel électrolytique grâce à l'absence de pores et à la régularité du dépôt. L'hypophosphite de sodium est également un intermédiaire de synthèse, notamment pour la préparation de l'acide hypophosphoreux. Il est aussi utilisé comme retardant de flamme pour plastiques. Les études menées dans le cadre de REACH aboutissent au classement de l'hypophosphite de sodium comme « substance non dangereuse », tant pour l'environnement que pour l'homme. Cette classification est porteuse de promesses pour son utilisation au-delà des applications de nickelage chimique traditionnelles.

Les hypophosphites sont donc une source de réducteurs facile d'accès. Si l'emploi de formiates est bien documenté, la littérature concernant l'utilisation d'hypophosphite est un peu plus restreinte et plus ancienne. L'hypophosphite de sodium est très soluble dans l'eau, environ à 50 % à 15 °C, un peu moins dans l'éthylène glycol, environ 30 % seulement à 25 °C. Différentes fonctions ont été réduites en présence de complexes de nickel, de ruthénium ou de palladium [19].

Les hypophosphites ont été employés pour la réduction de carbonyles en alcools. Le premier exemple rapporté a été décrit par Henbest en 1970 [20], la 4-*tert*-butyl-cyclohexanone est réduite sous l'action d'acide hypophosphoreux en présence de tétrachlorure d'iridium. En 1985, Boyer a décrit la réduction de cétones aromatiques, et d'aldéhydes en présence d'hypophosphite de sodium, en milieu basique, catalysée par du palladium sur charbon [21]. Khai a développé une méthode permettant de réduire les cétones aromatiques et aliphatiques en présence d'hypophosphite de triéthylammonium grâce à un catalyseur de ruthénium ($RuCl_2(PPh_3)_3$), ce système est chimiosélectif vis-à-vis des nitriles, des halogènes et des nitro [22]. L'inconvénient majeur de cette réaction est l'utilisation d'un sel de triéthylamine, qui est difficile à séparer du milieu réactionnel et peu économe en atomes.

À partir des travaux décrits dans la littérature, des essais préliminaires ont été réalisés au laboratoire. Le palladium sur charbon a été retenu dans un premier temps pour la réduction de cétones. Des conversions totales de l'acétophénone en alcool ont été observées sous ces conditions. La quantité de palladium et la présence d'ammonium jouent un rôle important sur la sélectivité. En effet, un coproduit peut se former si les conditions sont mal contrôlées, il s'agit de l'alcane correspondant. Ainsi, une version commutative a pu être établie en modifiant notamment la nature des solvants et en ajoutant dans le milieu de l'acide hypophosphoreux [23] (*figure 11*).

Les deux méthodes ont été appliquées à des substrats différemment fonctionnalisés. Les résultats obtenus montrent que les conditions de réduction développées sont efficaces aussi bien pour la formation des alcools que pour obtenir les alcanes correspondants. De façon générale, la déoxygénation est plus rapide lorsque le substituant sur le noyau aromatique est électrodonneur. Lorsque la cétone est conjuguée à des groupements électroattracteurs, les rendements obtenus sont excellents.

Ces transformations présentent de nombreux avantages :
- le catalyseur est hétérogène et peut être recyclé ;
- les réactions sont biphasiques ; les réactifs peuvent être facilement séparés, l'hypophosphite et ses sous-produits dans l'eau, l'alcool ou l'alcane produit dans la phase organique ;
- les solvants sont biosourcés ;
- l'hypophosphite est peu coûteux, non toxique et facile à utiliser.

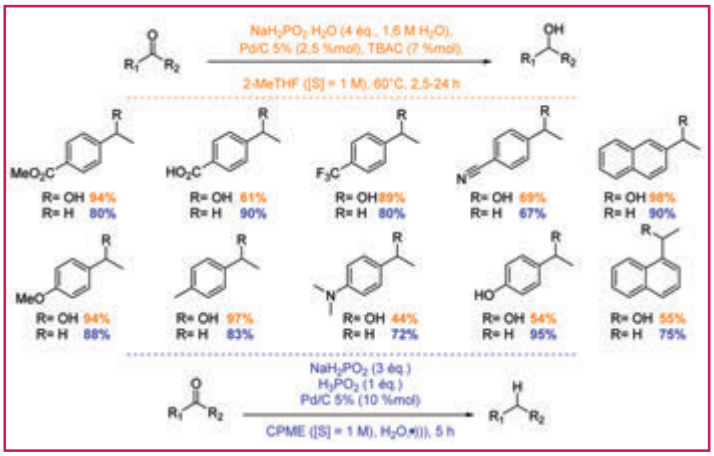


Figure 11 - Réduction *versus* déoxygénation de différentes cétones.

La réaction présente certaines limitations liées à la nature du métal. Dans les conditions optimisées, les nitro, alcènes, halogènes, nitriles sont réduits. Cependant, une meilleure chimiosélectivité est désirable pour des substrats plus complexes, par exemple à visée thérapeutique.

Ainsi, le ruthénium, métal employé pour la réduction de cétones et moins onéreux que le palladium, a été étudié. Après optimisation et réduction de différents substrats, de meilleures sélectivités ont été obtenues avec le ruthénium et la 2,2'-bipyridine. Cette première étude a conduit à rechercher un autre ligand pour réduire énantiosélectivement différentes cétones [24] (*figure 12*).

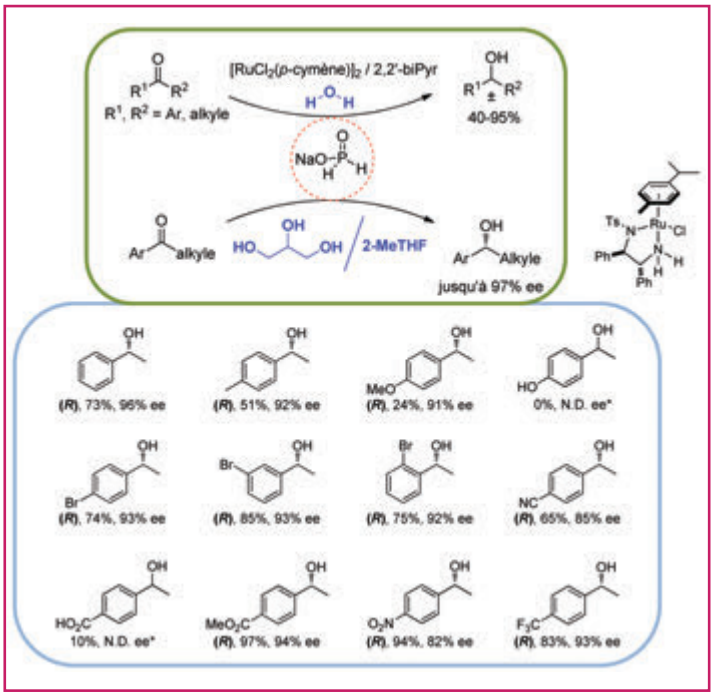


Figure 12 - Réduction énantiosélective de différentes cétones.

L'utilisation du RuCl(*p*-cymène)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] a permis de synthétiser différents alcools avec de bonnes chimiosélectivités et énantiosélectivités. Si la présence de protons (alcools ou acides) semble gêner la réaction, différents groupements fonctionnels sont tolérés dans les conditions développées. Les résultats obtenus sont comparables à ceux précédemment rapportés avec des dérivés de l'acide formique.

Ces résultats montrent que l'hypophosphite peut être utilisée en réduction asymétrique. Pour la première fois, le glycérol est utilisé comme solvant pour l'hypophosphite et associé au 2-MeTHF. Les solvants utilisés sont biosourcés.

Parmi les sources d'hydrures disponibles, le CaH_2 est stable à l'air. Le calcium est très abondant et les sous-produits d'hydrolyse sont solides, faciles à séparer et non toxiques. Le CaH_2, bien que très utilisé comme desséchant, est relativement peu utilisé en chimie organique. Quelques références rapportent la réduction des carbonyles en présence d'hydrure de calcium. La réduction de la benzophénone dans un liquide ionique $AlCl_3$-Et_3SBr est décrite. Dans ce cas, la réduction passe intermédiairement par la formation d'un hydrure d'aluminium [25]. Okamoto a rapporté la réduction de cétones et d'imines par le CaH_2 commercial en présence de zinc et d'isopropoxyde de titane [26]. Des conditions similaires ont également été développées avec du chlorure de triméthylsilyle et du zinc à température ambiante.

Les propriétés réductrices de l'hydrure de calcium sont connues, cependant elles ont trouvé peu d'applications en chimie organique. La difficulté dans le cas de l'hydrure de calcium serait liée à la variation de sa réactivité suivant sa préparation et sa conservation. L'hydrure le plus réactif est synthétisé à partir de calcium ultra pur distillé puis hydrogéné et gardé en boite à gants. L'hydrure de calcium commercial est généralement hygroscopique, non pyrophorique et peu réactif. Ces caractéristiques sont un avantage car le CaH_2 peut être manipulé et stocké sans risque ; en revanche, une activation chimique ou physique est nécessaire.

Au laboratoire, nous avons observé que le benzaldéhyde mélangé à une amine en présence de CaH_2 commercial et de platine du charbon conduisait au produit d'amination réductrice [27] (*figure 13*). Ces conditions sont applicables à différentes amines et différents dérivés carbonylés. La réaction conduit à de bons rendements. Elle est sensible à la nucléophilie de l'amine et à l'encombrement stérique.

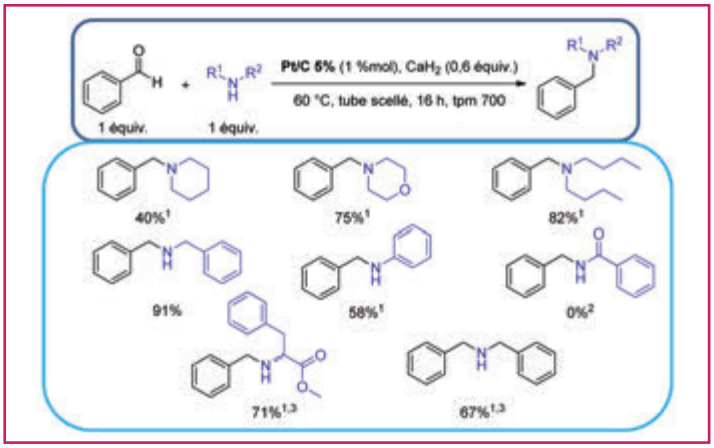


Figure 13 - Amination réductrice.

Ces résultats peuvent s'expliquer par la réaction de l'amine avec le carbonyle pour conduire à l'imine correspondante après élimination d'eau. L'eau formée réagit avec l'hydrure de calcium pour donner l'hydroxyde de calcium correspondant et une molécule d'hydrogène. Cette molécule d'hydrogène s'adsorbe sur le platine sur charbon et réduit l'imine en amine (*figure 14*).

L'hydrure de calcium peut être utilisé en amination réductrice de carbonyles ; il est desséchant et libère de l'hydrogène par réaction avec l'eau. Cet hydrogène est ensuite utilisé pour la réduction de l'imine formée en présence d'un métal.

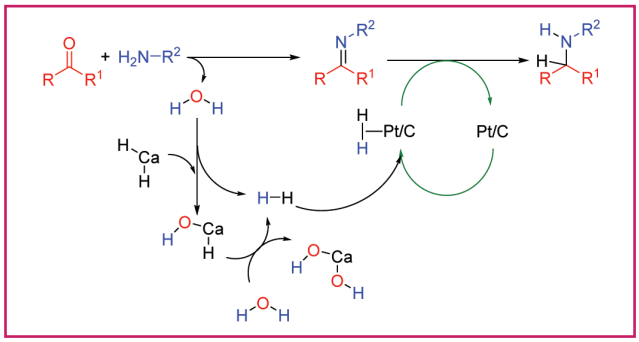


Figure 14 - Mécanisme proposé pour l'amination réductrice.

Cette méthode permet une amination réductrice de type hydrogénation, ne nécessitant pas d'équipement dédié et sans problème de sélectivité due à l'excès d'hydrogène.

Conclusion

Il existe différentes façons de contribuer au développement d'une chimie qui soit plus respectueuse de l'environnement. Bien qu'elle soit peu développée dans cet article, la valorisation de matières premières renouvelables (ex : huile végétale…) est un axe fort de notre équipe. La modification de ces dérivés, généralement riches en oxygène, nécessite le développement d'outils adaptés en limitant notamment l'utilisation de solvants et la production de déchets. La recherche d'alternatives aux produits existants, dont les propriétés physico-chimiques sont adéquates pour l'application visée mais dont l'impact sur l'homme et l'environnement est identifié, constitue également une source d'inspiration forte pour les chercheurs. Enfin pour accéder aux produits cibles, certaines étapes de synthèse supposent l'emploi de réactifs très efficaces mais dangereux pour l'utilisateur ; il est donc important de proposer de nouveaux outils synthétiques.

Les travaux décrits ici sont dus à une équipe constituée également d'étudiants motivés qui ont effectué un travail remarquable. Les échanges riches avec les partenaires industriels impliqués (Minakem, Solvay, Avril) ont contribué au succès de ces projets. L'auteur tient à remercier Marc Lemaire, ses collègues Marie-Christine Duclos et Nicolas Duguet, ainsi que l'ensemble des étudiants du laboratoire.

Références

[1] Popowycz F., Métay E., Lemaire M., Direct arylation: alternative to classic cross-coupling chemistry and a fruitful synthetic tool for the access to novative bioactive molecules, *C. R. C.*, **2011**, *14*, p. 621.
[2] Meisenheimer J., Über Reactionen aromatischer Nitrokörper, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1902**, *323*, p. 205.
[3] Ullmann F., Über eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten, *Ber.*, **1903**, *36*, p. 2382.
[4] Tlili A., Taillefer M., Ullmann condensation today: arylation of alcohols and thiols with aryl halides, in *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, John Wiley & Sons, **2014**, p. 41-91.
[5] Guram A.S., Rennels R.A., Buchwald S.L., A simple catalytic method for the conversion of aryl bromides to arylamines, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, p. 1348 ; Louie J., Hartwig J.F., Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides: mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 3609.
[6] Simon M.O., Girard S.A., Li C.J., Catalytic aerobic synthesis of aromatic ethers from non-aromatic precursors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 7537.
[7] Davis W.A., Etherification of derivatives of β-naphthol, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1900**, *77*, p. 33.
[8] Cazorla C., Pfordt E., Duclos M.-C., Métay E., Lemaire M., O-alkylation of phenol derivatives via a nucleophilic substitution, *Green Chem.*, **2011**, *13*, p. 2482.
[9] Sutter M., Sotto N., Raoul Y., Métay E., Lemaire M., Straightforward heterogeneous palladium catalyzed synthesis of aryl ethers and aryl amines via a solvent free aerobic and non-aerobic dehydrogenative arylation, *Green Chem.*, **2013**, *2*, p. 347.
[10] Izawa Y., Pun D., Stahl S.S., Palladium-catalyzed aerobic dehydrogenation of substituted cyclohexanones to phenols, *Science*, **2011**, *333*, p. 209.
[11] Sutter M., Duclos M.-C., Guicheret B., Raoul Y., Métay E., Lemaire M., Straightforward solvent-free heterogeneous palladium-catalyzed synthesis of arylamines from nonaromatic substrates by dehydrogenative alkylation, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2013**, *11*, p. 1463.
[12] El-Asaad B., Guicheret B., Métay E., Karame I., Lemaire M., Novel access to N,N'-diaryl-trans-1,2-diaminocyclohexane ligands: a cheap and easy way to prepare ligand for asymmetric transfer hydrogenation, *J. Mol. Cat. A*, **2016**, *411*, p. 196.
[13] Seyden-Penne J., *Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd ed., **1997**, Wiley.
[14] Spencer P.J., New toxicity data for the propylene glycol ethers: a commitment to public health and safety, *Toxicol. Lett.*, **2005**, *156*, p. 181.
[15] Li J.-J., Johnson D.S., Sliskovic D.R., Roth B.D., *Contemporary Drug Synthesis*, Wiley-Interscience, **2004**.
[16] Pesti J., Larson G.L., Tetramethyldisiloxane: a practical organosilane reducing agent, *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, p. 1164.
[17] Pehlivan L., Métay E., Laval S., Dayoub W., Delbrayelle D., Mignani G., Lemaire M., A new solvent-free reaction for the preparation of alkoxysilane from cyclic ethers, alcohols, or carbonyl compounds, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *36*, p. 7400.
[18] Brenner A., Riddell G.E., Electroless plating on metals by chemical reduction, *Proc. Am. Electropl. Soc.*, **1946**, *33*, p. 4.
[19] Guyon C., Métay E., Popowycz F., Lemaire M., Synthetic applications of hypophosphite derivatives in reduction, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *29*, p. 7879.
[20] Henbest H.B., Mitchell T.R.B., Aspects of catalysis. Part I. Reduction of unhindered cyclohexanones to axial alcohols in the presence of a soluble iridium-phosphite catalyst, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, p. 785.
[21] Boyer S.K., Bach J., McKenna J., Jagdmann Jr E.J., Mild hydrogen-transfer reductions using sodium hypophosphite, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, p. 3408.
[22] Khai B.T., Arcelli A., A new hydrogen source. 3. Chemoselective reduction with triethylammonium hypophosphite hydrate/Raney nickel and tris(triphenylphosphine)ruthenium dichloride reagents, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, p. 949.
[23] Guyon C., Baron M., Lemaire M., Popowycz F., Métay E., Commutative reduction of aromatic ketones to arylmethylenes/alcohols by hypophosphites catalyzed by Pd/C under biphasic conditions, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, p. 2088.
[24] Guyon C., Métay E., Duguet N., Lemaire M., Biphasic glycerol/2-MeTHF, ruthenium-catalysed enantioselective transfer hydrogenation of ketones using sodium hypophosphite as hydrogen donor, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *24*, p. 5439.
[25] Xiao L., Johnson K.E., Ionic liquids derived from trialkylsulfonium bromides: physicochemical properties and potential applications, *Can. J. Chem.*, **2004**, *82*, p. 491.
[26] Aida T., Kuboki N., Kato K., Uchikawa W., Matsuno C., Okamoto S., Use of CaH_2 as a reductive hydride source: reduction of ketones and imines with CaH_2/ZnX_2 in the presence of a Lewis acid, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, p. 1667.
[27] Guyon C., Da Silva E., Lafon R., Métay E., Lemaire M., Reductive amination using a combination of CaH_2 and noble metal, *RSC Adv.*, **2015**, *3*, p. 2292.

Estelle Métay
est chargée de recherche à l'Institut de Chimie Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS) de l'Université Claude Bernard Lyon 1 au Laboratoire de CAtalyse SYnthèse et ENvironnement (équipe dirigée par Marc Lemaire)*.
Elle a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2016.

* Université Claude Bernard Lyon 1, Campus de la Doua, ICBMS UMR CNRS 5246, Équipe CASYEN, Bât. Curien (CPE), 43 bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne Cedex.
Courriel : estelle.metay@univ-lyon1.fr

Diversité et spécificité des récepteurs immunitaires

Comment notre corps fabrique des protéines aléatoires spécialisées pour combattre les pathogènes

Thierry Mora

Résumé Le système immunitaire adaptatif repose sur la diversité des protéines réceptrices de lymphocytes, dont les anticorps sont un exemple. Chaque protéine réceptrice est créée par un processus stochastique d'édition de l'ADN et se lie à un nombre réduit de molécules venant d'agents pathogènes. Cet article décrit comment les progrès récents de séquençage d'ADN et d'analyse statistique avancée permettent de mieux comprendre la genèse et la biochimie de ces protéines, avec des conséquences importantes sur leur fonction immunologique, en se concentrant sur deux questions : quelles sont les lois d'édition de l'ADN qui sous-tendent l'énorme diversité des anticorps produits, et quelle est la relation entre la séquence protéique des anticorps et leur fonction de liaison ?

Mots-clés **Anticorps, répertoire immunitaire, interactions protéine-protéine, inférence statistique.**

Abstract **Diversity and specificity of immune receptors**
The adaptive immune system relies on the diversity of lymphocyte receptor proteins, of which antibodies are an example. Each receptor protein is created by a stochastic DNA editing process, and binds to a limited number of molecules from pathogenic agents. This article describes how recent progress in DNA sequencing and advanced statistical analysis allows us to better understand the generation and biochemistry of these proteins, with important consequences for their immune function, focusing on two questions: what are the laws of DNA editing underlying the enormous diversity of the produced antibodies, and what is the relationship between antibody protein sequence and binding function?

Keywords **Antibodies, immune repertoire, protein-protein interactions, statistical inference.**

On dit souvent que toutes les cellules de notre corps contiennent le même ADN. C'est largement vrai, mais à une exception notable près : les récepteurs de globules blancs, ou plus précisément des lymphocytes B et T, impliqués dans notre système immunitaire. Chaque cellule exprime sa version unique d'un gène codant une protéine réceptrice appartenant à la famille des immunoglobulines, dont font partie par exemple les anticorps, et créée par l'édition aléatoire de l'ADN. Chacune de ces protéines peut se lier spécifiquement à un nombre restreint de bouts d'autres protéines, appelées antigènes. Lorsque ces antigènes appartiennent à des agents pathogènes, la liaison entre la protéine réceptrice et l'antigène conduit au déclenchement de la réponse immunitaire. Afin de nous protéger contre la très grande variété de pathogènes connus ou potentiels, nos lymphocytes expriment donc une très grande diversité de récepteurs, dont seule une petite fraction est spécialisée dans chaque pathogène. L'ensemble des récepteurs exprimés par un individu définit son « répertoire » immunitaire. La diversité de ce répertoire assure la fonction du système immunitaire dit « adaptatif » [1] et est essentielle à notre maintien en bonne santé.

Alors que le principe de la vaccination est connu depuis le XIX^{e} siècle et les expériences de Louis Pasteur, les bases moléculaires de l'immunité n'ont été élucidées que récemment. Notamment, le mécanisme d'amplification des anticorps spécifiques lors d'une infection est resté mystérieux jusqu'à ce que l'immunologiste australien F. Burnet propose la théorie de la sélection clonale en 1957 [2]. D'après cette théorie, fortement spéculative à son origine mais depuis vérifiée dans tous ses aspects et expliquée au niveau moléculaire, la reconnaissance des antigènes par les protéines réceptrices de chaque lymphocyte spécialisé conduit à la prolifération sélective de ces lymphocytes (*figure 1A*). Cette prolifération s'accompagne d'une production de masse d'anticorps, qui ne sont autres que la version soluble des protéines réceptrices. La liaison des anticorps aux protéines de pathogènes va inhiber leur fonction ou ordonner leur destruction. Ce mécanisme constitue la base de la mémoire immunitaire et donc de l'immunisation. Afin d'assurer la tolérance du « soi », les lymphocytes ciblant les protéines de l'individu sont éliminés au terme d'un processus de sélection dans la moelle épinière et le thymus.

Créer des protéines aléatoires par édition de l'ADN

La théorie de Burnet laissait en suspens la question de savoir comment cette diversité de protéines pouvait être engendrée. En effet, la couverture par notre système immunitaire de pratiquement n'importe quelle molécule suggère que le système immunitaire doit comporter un très grand nombre de récepteurs. Ces récepteurs sont-ils tous encodés « en dur » par une multitude de gènes présents dans le

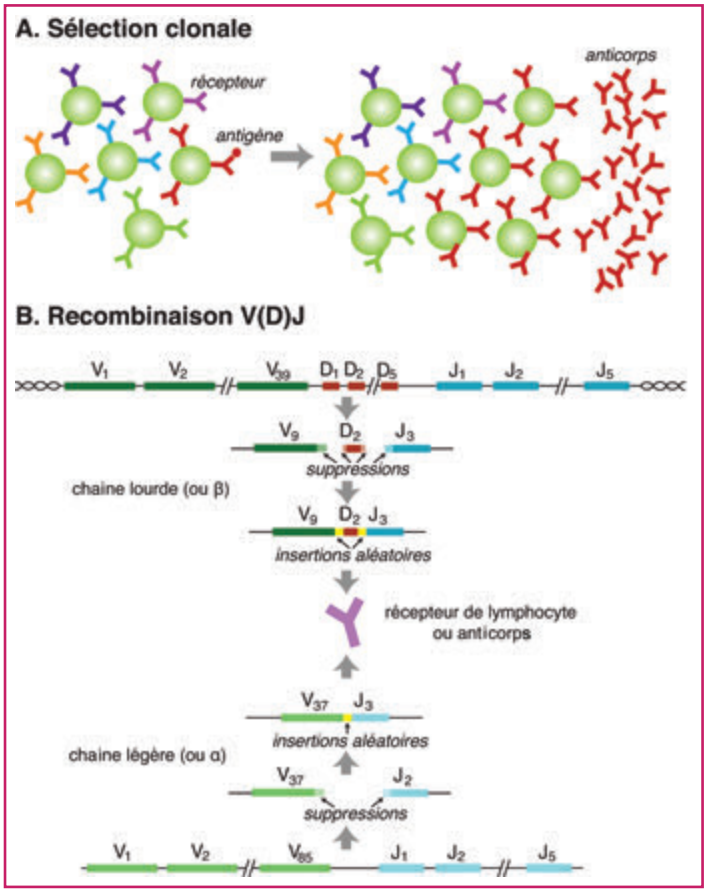


Figure 1 - **Création et sélection de protéines aléatoires**. A) Chaque lymphocyte exprime un récepteur unique, qui peut se lier spécifiquement à une fraction de morceaux de protéines étrangères, ou « antigènes ». Les lymphocytes reconnaissant des agents pathogènes prolifèrent, fournissant au corps un grand nombre de cellules et anticorps spécialisés dans la lutte contre l'infection et forment la base de l'immunité adaptative. B) Chaque récepteur unique résulte de l'édition aléatoire de l'ADN lors du développement des lymphocytes. Trois segments appelés V, D et J sont pris parmi une liste de modèles encodés dans la souche de l'ADN et collés ensemble. Des éliminations et ajouts de paires de bases aléatoires viennent compléter le processus.

génome de chaque cellule, ou bien résultent-ils d'une modification « somatique » de l'ADN (c'est-à-dire unique à chaque cellule et non transmise aux progénitures) ? S. Tonegawa démontra en 1978 la validité de la deuxième hypothèse [3] : chaque protéine réceptrice résulte de l'édition aléatoire de l'ADN « souche » lors du développement des lymphocytes.

Il existe deux types principaux de lymphocytes impliqués dans le système immunitaire adaptatif : les cellules B et les cellules T, chacune présente en très grand nombre dans notre corps (de l'ordre d'un millier de milliards de cellules). Chaque cellule exprime sur sa surface une protéine réceptrice de la famille immunoglobuline formée de manière semblable dans les cellules B et T : cette protéine est composée de deux chaines, l'une « légère » et l'autre « lourde », codées par deux gènes distincts. La chaine lourde (appelée chaine β dans le contexte des cellules T) est assemblée à partir de l'ADN souche par un processus appelé recombinaison VDJ, par l'action d'enzymes et formation de complexes macromoléculaires. Trois segments, appelés V (« variable »), D (« diversity ») et J (« joining ») pour des raisons historiques, sont choisis de manière aléatoire parmi un catalogue de modèles contenus dans l'ADN souche. Ces segments sont ensuite « collés » les uns aux autres (*figure 1B*). Ce collage n'est pas parfait : à chacune des deux jonctions, les segments d'ADN modèle sont rabotés d'un nombre aléatoire de paires de bases et de nouvelles paires de bases aléatoires sont ajoutées entre les segments. Cette diversité, dite « de jonction », s'ajoute à la diversité combinatoire résultant du choix des trois segments. La chaine légère (appelée chaine α pour les lymphocytes T) subit un processus très similaire, mais avec les segments V et J seulement. Par ce processus, un nombre astronomique de combinaisons et donc de séquences codantes de protéines peut être potentiellement engendré. Dans le cas des lymphocytes B, cette diversité se trouve encore augmentée par l'induction d'« hypermutations » activées par la reconnaissance de pathogènes et le déclenchement de la réponse immunitaire.

Vue la nature aléatoire des séquences ainsi produites, la question de leur fonction et de leurs propriétés se pose naturellement. Par exemple, près des trois quarts de ces séquences contiennent un codon d'arrêt prématuré, dû le plus souvent à un décalage du cadre de lecture, qui rend le gène non codant et empêche la production de la protéine. Plus généralement, on peut s'attendre à ce que de nombreuses protéines résultant de la recombinaison VDJ ne se replient pas correctement, ou n'aient pas de bonnes propriétés de liaison entre les deux chaines ou avec les antigènes. Le système immunitaire comporte un mécanisme de nettoyage des cellules exprimant de telles protéines défectueuses, mais les règles précises de cette sélection, et comment en deviner le résultat à partir de la seule séquence protéique, restent des questions largement ouvertes.

Inférence des règles de tirage au sort des récepteurs immunitaires

Le séquençage massif d'ADN rendu possible par les technologies à haut débit permet, depuis les premières démonstrations en 2009 [4-5], d'établir une liste des récepteurs exprimés par un petit échantillon de lymphocytes (de l'ordre du million). Cette nouvelle technologie est en train de révolutionner la manière d'étudier le système immunitaire adaptatif, et promet de nouvelles méthodes de diagnostic ou de médecine personnalisée [6]. En effet, le répertoire de récepteurs d'un individu reflète son histoire immunologique et contient en principe une mine d'informations sur les maladies qu'il a ou a pu avoir, sa propension à développer des maladies auto-immunes ou des allergies, etc.

Ces données de séquençage permettent également d'apprendre les lois probabilistes de génération aléatoire des séquences. Ces lois permettent à leur tour de contraindre les modèles de fonctionnement des macromolécules et enzymes impliquées dans ce processus complexe. L'apprentissage de ces lois se heurte à une propriété fondamentale de la recombinaison VDJ : sa dégénérescence. Une même séquence finale d'ADN recombiné peut avoir été produite d'un grand nombre de manières différentes. Il est simplement impossible de remonter à la chaine d'événements d'édition de l'ADN (choix des segments V, D et J, nombre de paires de bases supprimées à chaque bout, nombre et nature des paires de bases ajoutées) à partir d'une séquence donnée. De manière surprenante, cette limitation peut être surmontée en analysant un grand nombre de séquences. À l'aide de méthodes d'inférence statistique basées sur le principe de « vraisemblance maximale » (une méthode consistant à trouver le jeu de paramètres qui maximise la probabilité que les données aient été engendrées sous l'hypothèse du modèle), il est possible d'apprendre les lois de probabilité de chaque événement

d'édition avec une grande précision à partir de jeux de données de quelques milliers de séquences [7-9]. Cet apprentissage statistique permet, entre autres, d'obtenir la loi de probabilité du nombre de paires de bases insérées à chaque jonction (*figure 2A*). Cette loi se distingue pour les cellules T par un pic à quatre paires de bases, suivi par une décroissance exponentielle à grands nombres d'insertions, et ne dépend pas de la jonction considérée (VD, DJ ou VD) ou de l'individu échantillonné. Ce résultat éclaire le fonctionnement de la polymérase « *terminal deoxynucleotidyl transferase* » (TdT) impliquée dans le processus d'insertion, et a par la suite inspiré l'hypothèse d'un mécanisme en deux étapes fondé sur l'étude de la structure cristalline de la TdT liée à de l'ADN [10].

L'analyse statistique de séquences permet également d'inférer un indice de viabilité ou de taux de survie des récepteurs de lymphocytes, à partir de l'étude des différences entre les séquences recombinées non codantes (et donc produits bruts de la recombinaison, sans influence de la sélection des lymphocytes) et les séquences codantes, dont la majorité a été soumise à des tests de fonctionnalité, tels que le bon repliement de la protéine ou sa capacité à être présentée sur la surface de la cellule [11]. Cet indice de viabilité peut se décomposer en facteurs de sélection agissant sur chaque résidu d'une courte portion de la chaine β appelée « *complementarity determining region 3* » (CDR3) (*figure 2B*). Cette région correspond à une boucle de contact avec l'antigène qui concentre la partie la plus aléatoire de la protéine. L'examen des corrélations avec diverses propriétés biochimiques des résidus [12] révèle une préférence pour les résidus tendant à former des virages ou à se trouver dans le cœur d'un complexe d'interaction. Par ailleurs, l'analyse du modèle tend à suggérer que le processus de recombinaison VDJ est biaisé afin d'augmenter la probabilité de produire des protéines viables, ce qui pourrait s'expliquer par la pression sélective sur le système immunitaire des vertébrés à l'échelle évolutive.

Les modèles statistiques ainsi obtenus permettent également de quantifier la diversité des séquences aléatoires en termes d'entropie. Ainsi, on peut estimer un indice de diversité correspondant à 10^{23} séquences distinctes pour les récepteurs de cellules T, et encore plus pour les cellules B [13].

Le modèle peut également être utilisé afin de prédire avec succès le nombre de chaines de récepteurs que deux individus distincts sont susceptibles d'avoir en commun par « coïncidence », c'est-à-dire par la recombinaison VDJ aléatoire d'exactement la même séquence, et ce de manière indépendante chez les deux individus [11]. La méthode peut être étendue afin de détecter l'excès de ces séquences communes, ce qui a permis par exemple de formuler l'hypothèse que les vrais jumeaux conservent jusqu'à l'âge adulte des lymphocytes échangés par le cordon ombilical pendant la grossesse [14].

Mesure massive de courbes de titrage d'anticorps à l'aide de levure

Afin de pouvoir interpréter les séquences de protéines réceptrices et anticorps exprimés dans le corps d'un individu, il faut pouvoir déterminer ou prédire à quels antigènes ces protéines sont susceptibles de se lier. Cette question, encore très largement ouverte, est très importante d'un point de vue médical car sa réponse permettrait de déterminer l'ensemble des pathogènes auquel le système immunitaire d'un individu est réactif sur simple examen de son répertoire immunitaire. Bien que des travaux très récents aient fait des progrès dans cette direction [15-16], il n'existe toujours pas de formule systématique permettant de prédire la fonction de liaison des récepteurs immunitaires à partir de leur séquence.

D'un point de vue biochimique, la fonction d'un anticorps ou récepteur immunitaire est principalement déterminée par sa constante de dissociation avec sa cible moléculaire : plus la liaison est robuste, meilleure est la réponse immunitaire. La fonction immunitaire est typiquement assurée pour des constantes de dissociation allant de 1 à 100 nmol/L. Il existe des méthodes expérimentales permettant de « cribler » un grand nombre d'anticorps en fonction de leurs propriétés de liaison avec une cible donnée, afin d'en sélectionner les meilleurs. Ces techniques reposent sur l'utilisation d'organismes biologiques, comme les bactériophages [17] ou les levures [18], afin de relier les protéines à leur séquence génétique et d'en sélectionner les meilleures par évolution dirigée.

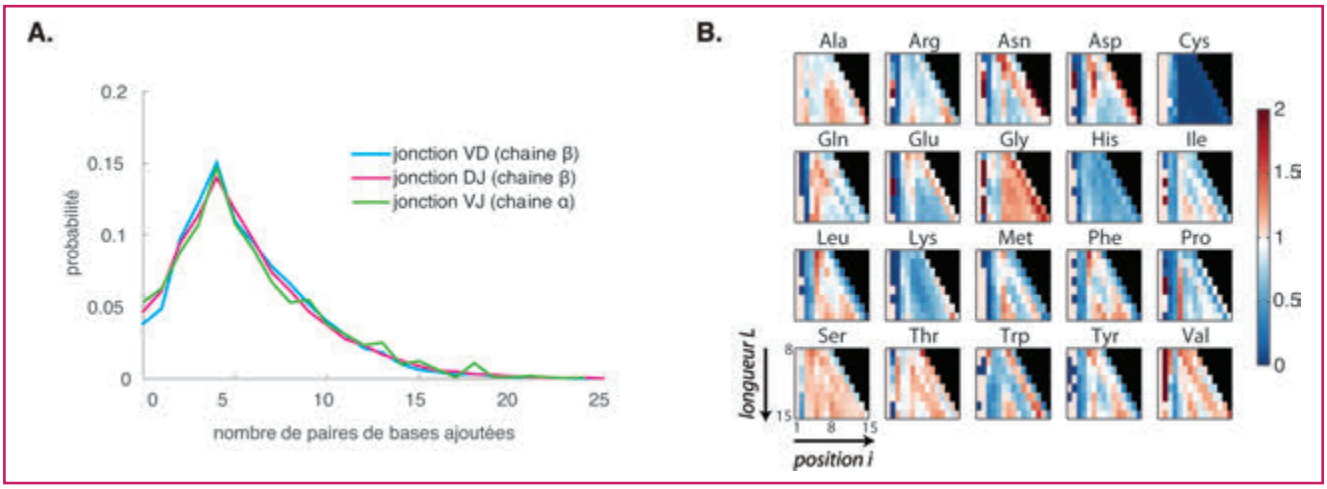


Figure 2 - **Lois statistiques de la genèse et viabilité des récepteurs immunitaires**. A) Distribution de probabilité du nombre de paires ajoutées aux trois jonctions des récepteurs de cellules T, telle qu'inférée par la méthode de vraisemblance maximale à partir de données de séquençage à haut débit. La distribution est universelle et décroit de manière exponentielle à grand nombre. La forme de la distribution impose des contraintes aux modèles d'opération de la polymérase impliquée dans l'ajout d'insertions. B) Facteurs de viabilité agissant sur les résidus de la boucle principale (CDR3) du récepteur en contact avec les antigènes, en fonction de la taille de la boucle, de la position et de la nature du résidu dans cette boucle, tels que révélés par l'analyse statistique des données de séquençage. Le rouge indique que le résidu a tendance à rendre la protéine viable, tandis que le bleu montre une influence délétère.

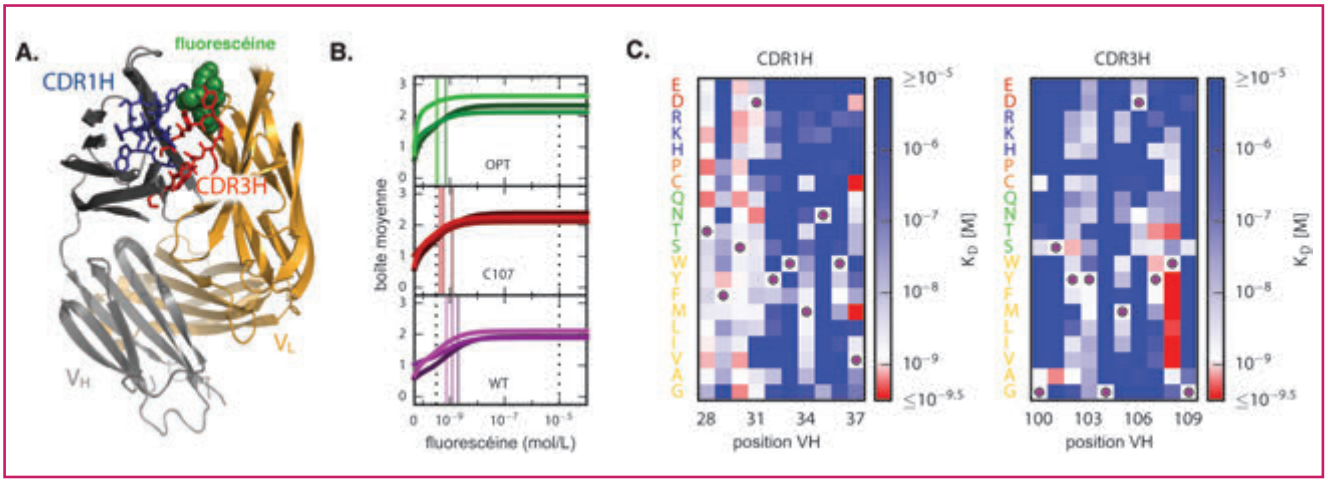


Figure 3 - **Mesure massive et parallèle de courbes de titrages de pairs anticorps-antigène**. A) Structure du complexe de liaison entre un antigène, la fluorescéine, et un anticorps spécifique (code Protein Data Bank 1FLR). Les régions CDR1H et CDR3H, qui correspondent à des boucles de liaisons avec l'antigène sur la chaine lourde (VH) de l'anticorps, sont mutées artificiellement afin de construire une bibliothèque d'anticorps. B) Exemples de courbes de titrage de trois anticorps distincts (parmi plusieurs milliers), inférées par séquençage à haut débit. Chaque niveau de foncé correspond à une réplique de l'expérience. Les lignes verticales indiquent la constante de dissociation K_D inférée en mol/L. C) Paysage de mutations uniques. Chaque carré correspond à l'effet d'une mutation à cette position en ce résidu par rapport à la séquence de référence. Les points indiquent les résidus de la séquence de référence.

Bien qu'elles permettent de concevoir des anticorps spécifiques à n'importe quelle cible et d'en apprendre beaucoup sur les propriétés d'ensemble de liaison de familles d'anticorps [19], ces techniques ne permettent pas directement de mesurer la constante de dissociation d'anticorps donnés en unités physiques. Cependant, l'utilisation de la présentation par levure à diverses concentrations de la cible permet de le faire [20]. Le principe consiste à mesurer, par cytométrie de flux, la fluorescence moyenne de cellules de levure exprimant l'anticorps à leur surface, et ayant été préalablement plongées dans un bain d'antigènes marqués avec une étiquette fluorescente. Cette fluorescence moyenne, tracée en fonction de la concentration d'antigènes dans le bain, donne une courbe de titrage dont la constante de dissociation peut être extraite, en moles par litre.

Cette technique peut être combinée avec le séquençage à haut débit afin d'obtenir les courbes de titrage d'un très grand nombre d'anticorps à la fois [21], ainsi qu'illustré par la *figure 3* pour l'exemple de la fluorescéine comme antigène modèle. L'idée de cette méthode, baptisée « Tite-Seq », est de faire exprimer par une population de levures une « bibliothèque » de plusieurs milliers d'anticorps (différant par un, deux ou trois résidus d'un anticorps de référence), et de les analyser par cytométrie de flux. Au lieu d'enregistrer la fluorescence moyenne, on trie les cellules selon l'intensité de leur fluorescence dans quatre boites, puis on obtient la séquence de tous les anticorps exprimés dans chacune des boites. En général, les anticorps ayant de bonnes propriétés de liaison vont se retrouver préférentiellement dans les boites de haute fluorescence, tandis que les mauvais anticorps seront plutôt dans les boites de basse fluorescence. À l'aide de techniques d'inférence statistique, on peut utiliser ces données de séquençage brutes, prises à plusieurs concentrations de fluorescéines, afin de reconstruire la courbe de titrage et la constante de dissociation de chaque membre de la bibliothèque initiale (*figure 3B*). Cela permet, par exemple, de mesurer le paysage d'affinité des mutations uniques (*figure 3C*).

Ce type de technique ouvre la voie à des mesures systématiques et à haut débit de la constante de dissociation d'un grand nombre de paires anticorps-antigènes, qui sont amenées à jouer un rôle essentiel dans la compréhension de la réponse immunitaire et dans le diagnostic à partir de données de répertoires.

Conclusion

Les anticorps et protéines réceptrices de lymphocytes sont difficiles à étudier du fait de leur grande diversité, à la fois en termes de séquences et de propriétés de liaison. Le développement des techniques de séquençage promet à la fois de mieux comprendre leur diversité et dynamique naturelle dans leur contexte immunologique, avec des applications potentielles révolutionnaires en médecine, et d'autre part de mieux comprendre le paysage d'affinité de ces protéines et mieux concevoir et identifier les récepteurs spécifiques à certains agents pathogènes ou allergènes. Les travaux présentés ici illustrent l'utilité d'approches d'inférence statistique nouvelles afin d'analyser les données de séquençage brutes et d'en extraire les quantités biologiques ou physico-chimiques pertinentes.

Références

[1] Murphy K., Travers P., Walport M., Janeway C., *Janeway's Immunobiology*, 8th ed., Garland Science, **2012**.

[2] Burnet F.M., A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection, *Austalian Journal of Science*, **1957**, *20*, p. 67.

[3] Tonegawa S., Somatic generation of immune diversity, *Biosci. Rep.*, **1988**, *8*, p. 3.

[4] Weinstein J.A., Jiang N., White R.A., Fisher D.S., Quake S.R., High-throughput sequencing of the zebrafish antibody repertoire, *Science*, **2009**, *324*, p. 807.

[5] Robins H.S. *et al.*, Comprehensive assessment of T-cell receptor β-chain diversity in αβ T-cells, *Blood*, **2009**, *114*, p. 4099.

[6] Calis J.J., Rosenberg B.R., Characterizing immune repertoires by high throughput sequencing: strategies and applications, *Trends Immunol.*, **2014**, *35*, p. 581.

[7] Murugan A., Mora T., Walczak A.M., Callan C.G., Statistical inference of the generation probability of T-cell receptors from sequence repertoires, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2012**, *109*, p. 16161.

[8] Elhanati Y., Sethna Z., Marcou Q., Callan G.C. Jr, Mora T., Walczak A.M., Inferring processes underlying B-cell repertoire diversity, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.*, **2015**, *370*, p. 20140243.

[9] Marcou Q., Mora T., Walczak A.M., IGoR: a tool for high-throughput immune repertoire analysis, **2017**, arXiv:1705.08246.
[10] Loc'h J., Rosario S., Delarue M., Structural basis for a new templated activity by terminal deoxynucleotidyl transferase: implications for V(D)J recombination, *Structure*, **2016**, *24*, p. 1.
[11] Elhanati Y., Murugan A., Callan C.G., Mora T., Walczak A.M., Quantifying selection in immune receptor repertoires, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2014**, *111*, p. 9875.
[12] Martin J., Lavery R., Arbitrary protein-protein docking targets biologically relevant interfaces, *BMC Biophysics*, **2012**, *1*, p. 7.
[13] Mora T., Walczak A., Quantifying lymphocyte receptor diversity, **2016**, arXiv :1604.00487.
[14] Pogorelyy M.V. *et al.*, Persisting fetal clonotypes influence the structure and overlap of adult human T cell receptor repertoires, *PLoS Comput. Biol.*, **2017**, *13*, p. e1005572.
[15] Dash P. *et al.*, Quantifiable predictive features define epitope-specific T cell receptor repertoires, *Nature*, **2017**, *547*, p. 89.
[16] Glanville J. *et al.*, Identifying specificity groups in the T cell receptor repertoire, *Nature*, **2017**, *547*, p. 94.
[17] Smith G.P., Petrenko V.A., Phage display, *Chem. Rev.*, **2017**, *97*, p. 391.
[18] Gai S.A., Wittrup K.D., Yeast surface display for protein engineering and characterization, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2007**, *17*, p. 467.
[19] Boyer S. *et al.*, Hierarchy and extremes in selections from pools of randomized proteins, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2016**, *113*, p. 3482.
[20] Van Antwerp J.J., Wittrup K.D., Fine affinity discrimination by yeast surface display and flow cytometry, *Biotechnol. Prog.*, **2000**, *16*, p. 31.
[21] Adams R.M., Kinney J.B., Mora T., Walczak A.M., Measuring the sequence-affinity landscape of antibodies with massively parallel titration curves, *eLife*, **2016**, 5:e23156.

Thierry Mora
est chargé de recherche au CNRS, au Laboratoire de physique statistique*.
Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2016.

* Laboratoire de physique statistique, École normale supérieure, CNRS et UPMC, 24 rue Lhomond, F-75005 Paris.
Courriel : tmora@lps.ens.fr

Degrés d'oxydation métalliques et ligands redox non innocents

De Charybde en Scylla

Grégory Nocton

Résumé La notion du degré d'oxydation métallique dans les complexes de coordination est subtile et mérite que l'on s'y attarde en détail. Ainsi deux idées s'opposent : celle du degré d'oxydation formel, résultant du simple comptage des charges, et celle du degré d'oxydation spectroscopique, qui peut être mesuré par différentes mesures spectroscopiques. En fonction des ligands qui enserrent le centre métallique, l'un et l'autre peuvent être proches, voire identiques, ou au contraire, très différents. C'est ainsi qu'est apparu un concept aujourd'hui très populaire en chimie de coordination, celui des ligands redox non innocents, coupables d'empêcher de définir aisément le degré d'oxydation du centre métallique. Or il est très important de définir précisément la localisation de la densité électronique afin de relier les propriétés redox des complexes de coordination à leurs propriétés physiques et/ou à leur réactivité potentielle pour le développement d'éventuelles applications. Cet article propose plusieurs exemples de ces molécules à la structure électronique non usuelle avec des métaux de transition mais aussi des lanthanides.

Mots-clés **Lanthanides, complexes de coordination, ligands non innocents, degré d'oxydation.**

Abstract **Metallic oxidation states and redox non-innocent ligands: between Scylla and Charybdis**
The notion of the oxidation state in coordination complexes is subtle and deserves great attention. Thus, the ideas of formal oxidation state and spectroscopic oxidation state are opposed and depending upon the ligand of the coordination complex, they can be very similar or very different. This allows introducing a novel concept, very popular at the moment in coordination chemistry, the concept of redox non-innocent ligands. They are guilty as they do not easily allow defining the oxidation state of the metal center. However, for the development of potential applications, it is very important to precisely define the electronic density localization in order to draw a link between the redox properties of the coordination complexes and their physical properties and/or their potential reactivity. This article proposes several examples of these molecules with unusual electronic structure with transition metals but also with lanthanides.

Keywords **Lanthanides, coordination complexes, non-innocent ligands, oxidation states.**

Le degré d'oxydation d'un métal est une notion finement subtile. Rigoureusement, elle se réfère à la charge atomique du métal dans l'approximation de liaisons principalement ioniques, c'est-à-dire au nombre d'électrons de valence du métal au sein du complexe par rapport à celui de l'atome libre, ceci sans considérer la covalence [1]. Dans ce cas (complexe ionique, pas ou peu de recouvrement orbitalaire), le problème est simple et le degré d'oxydation formel a un sens. Or le ligand qui enserre le métal joue un rôle certain dans la définition de l'état d'oxydation. La définition des orbitales moléculaires, composées des contributions du métal et du ligand, ainsi que celle de l'effet néphélauxétique(1), introduisent la notion de covalence en chimie de coordination. Comment intégrer alors celle-ci dans les complexes de coordination vis-à-vis de l'état d'oxydation métallique ?

Dès la fin des années 1960, de premières solutions à ces problèmes sont apparues. Le chimiste danois Christian Klixbüll Jørgensen, exerçant à l'Université de Genève en Suisse, proposa de différencier l'état d'oxydation formel de l'état d'oxydation spectroscopique [2]. Comme décrit plus haut, l'état d'oxydation formel correspond au nombre, sans sens physique, obtenu en faisant abstraction des ligands dans leur configuration en couche fermée et de manière hétérolytique. Au contraire, dans la théorie de Jørgensen, il est possible de calculer le degré d'oxydation spectroscopique en prenant en compte l'influence des ligands et celui-ci est mesurable grâce à différentes techniques spectroscopiques. Il rend ainsi mieux compte de la charge électronique localisée sur le métal. La théorie du champ des ligands, mais aussi la notion de ligands redox non innocents (*vide infra*), provient de cette définition. Dans ce dernier cas, le degré d'oxydation formel n'a plus aucun sens car le ligand n'a pas nécessairement une couche électronique fermée. *De facto*, le comptage des charges et la mesure de l'état d'oxydation spectroscopique ne donnent pas lieu au même résultat. Cette dichotomie est à l'origine de débats nourris dans la communauté pour l'établissement d'états d'oxydation « réalistes » plutôt que formels.

Par exemple, la chimiste américaine Carol Creutz et son directeur de thèse Henri Teube, chimiste canadien naturalisé américain et prix Nobel de chimie en 1983, ont réalisé la synthèse et l'étude du complexe binucléaire $\{[Ru(NH_3)_5]_2(pyrimidine)\}^{5+}$ et ont démontré que les deux centres métalliques sont équivalents : leur état d'oxydation formel est ainsi de 2,5 [3]. Les nombreux travaux qui ont suivi cet article ont notamment permis de classifier les composés à valence mixte

selon plusieurs critères, que leurs électrons soient localisés ou qu'ils soient transférés aisément d'un métal à l'autre.

Si ces travaux sont fascinants du point de vue de la théorie, ces considérations sont également fondamentales dans la conception de nouvelles molécules, assemblages multimétalliques ou matériaux. En effet, la localisation électronique – ou la délocalisation le cas échéant – renseigne sur leurs propriétés ou sur leur réactivité potentielle. Ainsi, parvenir à appréhender la structure électronique ambigüe de complexes organométalliques et/ou de coordination non usuels permet d'entrevoir la rationalisation de leurs propriétés physiques, qu'elles soient magnétiques, optiques ou électroniques ou encore de leur réactivité.

Les ligands redox non innocents : définition et exemples historiques

Popularisés cette dernière décennie par de nombreux groupes français et internationaux [4], les ligands redox non innocents ont une définition qui varie radicalement selon les rapports scientifiques. Parfois réservoirs électroniques, pour lesquels le ligand est formellement réduit, ou oxydé, parfois simplement décrits comme des ligands coopératifs – d'un point de vue redox –, en partageant de la densité de spin avec le métal, il est difficile de définir le concept selon un dogme simpliste. Revenons à la définition originale, celle que Jørgensen propose pour un ligand innocent en 1966 : « *Un ligand est innocent s'il permet que le degré d'oxydation du centre métallique soit défini*. » Autrement dit, sont considérés non innocents tous les ligands qui favorisent l'ambigüité du centre métallique !

Du point de vue historique, les premiers ligands identifiés comme tels sont les ligands dithiolène [5] au début des années 1960. La réaction du phénylacétylène avec du soufre élémentaire en présence de nickel forme un complexe plan carré contenant deux ligands dithiolène [6]. Le caractère diamagnétique du complexe fait dire aux auteurs de ce travail que le nickel est plutôt au degré d'oxydation formel +II (d^8, plan carré). Ainsi, si le nickel n'est pas au degré d'oxydation formel 0 avec des ligands neutres, la présence d'un radical sur chacun des deux ligands est ainsi proposée (*figure 1*) : les ligands peuvent accueillir des transformations redox, ils sont redox non innocents.

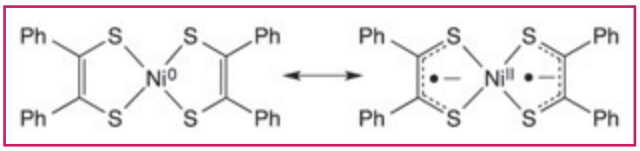


Figure 1 - Deux configurations limites du complexe dithiolène de nickel.

Depuis lors, de très nombreux ligands possédant les mêmes propriétés sont apparus dans la littérature et ont permis le rapide développement de cette thématique. Parmi eux, certains sont très simples, comme les ligands CO et NO [2], d'autres sont plus élaborés comme le ligand bis-imminopyridine dont l'étude a largement été développée par le chimiste américain Paul Chirik. En effet, dès le début des années 2000, Chirik et Karl Wieghardt, chimiste allemand, ont démontré que ce ligand possédait des propriétés proches de celles des ligands dithiolène, pouvant accommoder des événements redox, stocker des électrons et les relarguer au moment propice. Ainsi ceci favorise des réactions difficiles, telle l'hydrosilylation d'alcènes avec des complexes de fer, et permet de s'affranchir de métaux nobles, chers et peu abondants, tels que le platine [7].

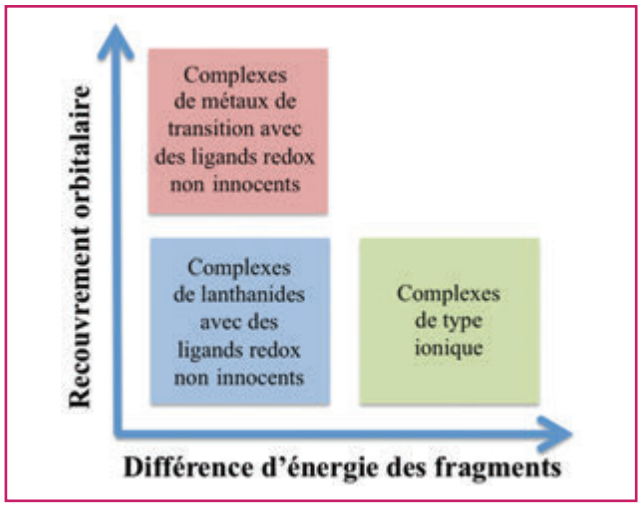


Figure 2 - Diagramme des interactions d'échange énergétique et spatial.

Si leur utilité en chimie organométallique n'est ainsi plus à démontrer, le problème de l'état d'oxydation spectroscopique de ces complexes est plutôt difficile à appréhender. En effet, si l'on souhaite représenter la liaison chimique dans un complexe de coordination, ou comment les orbitales des deux fragments interagissent, deux notions indépendantes sont à prendre en compte : l'échange dû au recouvrement spatial des orbitales des deux fragments, *i.e.* le recouvrement orbitalaire, et l'interaction ionique des deux fragments, *i.e.* leur différence en énergie. Ces deux contributions sont représentées dans un graphe à deux dimensions et insistent sur l'étendue des différentes situations possibles (*figure 2*)[(2)] :

- Pour un complexe ionique simple, l'écart énergétique des fragments est grand et le recouvrement orbitalaire varie. Les orbitales moléculaires les plus hautes occupées sont alors fortement métalliques ou provenant fortement du ligand en fonction de leur énergie relative (*figure 2*, vert).
- Dans le cas de beaucoup de métaux de transition avec des ligands redox non innocents, l'écart énergétique des deux fragments est faible (transfert électronique possible) mais le recouvrement orbitalaire est grand. Ainsi les orbitales les plus hautes occupées et les plus basses non occupées sont tellement mélangées qu'il n'est pas possible de définir un degré d'oxydation formel (*figure 2*, rose). Ceci sera l'objet d'un paragraphe prochain.
- Un moyen de simplifier le problème serait donc de supprimer l'échange dû au recouvrement orbitalaire tout en conservant la proximité énergétique des deux fragments (*figure 2*, bleu), ce qui est le cas pour certains complexes organométalliques de lanthanides, objet du paragraphe suivant.

Le cas des lanthanides : états fondamentaux multi-configurationnels

Les complexes organométalliques de lanthanides, aspect historique

Les premiers composés organométalliques de lanthanides trivalents Cp_3Ln ont été décrits par Geoffrey Willkinson

(prix Nobel 1973) en 1954 au début de l'ère des complexes organométalliques à base de ligands cyclopentadiényle [8]. Selon les auteurs, ces complexes sont essentiellement ioniques, en témoigne leur réaction rapide avec le chlorure de fer pour former le ferrocène et les chlorures de lanthanides. Cependant, quelques-uns de ces résultats intriguent, en particulier une valeur de susceptibilité magnétique légèrement basse pour le complexe Cp_3Yb par rapport à celle qui est attendue (μ_{eff} = 4,0 μ_B mesuré, pour un μ_{eff} = 4,3-4,5 μ_B usuellement observé)[3]. L'hypothèse de base de Willkinson (qui veut que leur liaison soit purement ionique) est alors remise en question. Ce point est particulièrement important et central car il divise encore les chimistes de la communauté à l'heure actuelle : quelle est la part de covalence (aux deux sens : échanges dus au recouvrement orbitalaire et à l'écart énergétique, voir *figure 2*) dans ces complexes ?

Plusieurs décennies après la synthèse de ces premières molécules, les chimistes américains Richard Andersen et William Evans décrivent la synthèse de nouveaux complexes de lanthanides, divalents cette fois, qui feront les beaux jours de la thématique dans les années 1980 et 1990, les complexes $Cp_2^*Yb(OEt_2)$ [9] et $Cp_2^*Sm(thf)_2$ [10]. Ces deux molécules ont pour particularité d'être très réductrices et elles peuvent ainsi induire aisément un transfert mono-électronique. Au début des années 2000, de nouveaux lanthanides divalents font leur apparition, Tm, Dy et Nd, dont les propriétés physiques ne sont encore que très peu étudiées [11]. Certaines de ces molécules continuent, par ailleurs, de proposer des propriétés physiques ambigües. Nous nous attarderons sur deux exemples représentatifs : le complexe Cp_3Yb et le complexe $Cp^*_2Yb(bipy)$ (bipy = bipyridine) (*figure 3*).

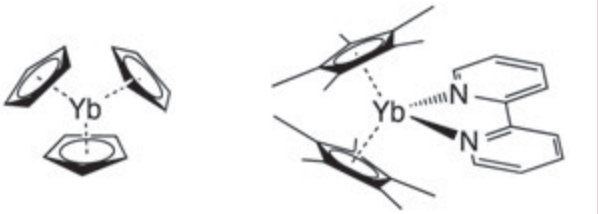


Figure 3 - Structure moléculaire des complexes Cp_3Yb (gauche) et $Cp^*_2Yb(bipy)$ (droite).

Structure électronique singulière : états fondamentaux multi-configurationnels

Si l'on considère le degré d'oxydation formel des deux molécules, le métal est trivalent, Yb^{III}, f^{13}, dans le complexe Cp_3Yb avec trois ligands cyclopentadiényle, Cp^-, et le métal est divalent, Yb^{II}, f^{14}, dans le complexe $Cp^*_2Yb(bipy)$ avec deux ligands cyclopentadiényle, Cp^-, et un ligand bipyridine neutre. Cependant, compte tenu du fort caractère réducteur des lanthanides divalents et du caractère π-accepteur du ligand bipyridine, il est possible qu'un transfert électronique intramoléculaire se produise au sein du complexe $Cp^*_2Yb(bipy)$. Si l'on considère cette seconde forme limite, le centre métallique Yb se retrouve alors avec un électron en moins, soit Yb^{III}, f^{13}, tandis que le ligand bipyridine accepte un électron et se retrouve sous forme radical anionique $bipy^{\bullet -}$. Les deux formes Yb^{III}, f^{13}-$bipy^{\bullet -}$ et Yb^{II}, f^{14}-bipy représentent donc deux formes limites des séparations de charge (*figure 4*). Ces deux formes ont des propriétés de magnétisme différentes : pour Yb^{II}, f^{14}-bipy, le complexe est diamagnétique, et pour l'autre forme, le complexe est paramagnétique avec une valeur théorique du moment effectif de l'ordre de 4,8 μ_B. Or le moment effectif de cette molécule à température ambiante est réduit de moitié à 2,3 μ_B, en désaccord avec l'une ou l'autre forme limite !

Or il est possible d'envisager pour cette molécule un état fondamental non magnétique pour lequel l'électron de la bipyridine est apparié de façon antiferromagnétique par rapport à celui de l'ytterbium, de sorte que l'état fondamental soit un *singulet couche ouverte*, f^{13}-π^{*1} (couplage antiferromagnétique). La présence de l'état *triplet* énergétiquement proche du *singulet couche ouverte* permet de rationaliser la valeur intermédiaire de la susceptibilité magnétique. Par ailleurs, la mesure de l'absorption X au seuil L_{III} (XANES) de l'ytterbium couplée à des calculs théoriques poussés a permis de lever le voile sur la structure électronique de $Cp^*_2Yb(bipy)$ [12] : la fonction d'onde de l'état fondamental comprend à la fois la configuration Yb^{III}, f^{13}-$bipy^{\bullet -}$ et la configuration Yb^{II}, f^{14}-bipy avec des poids différents. L'état fondamental est *multi-configurationnel*, ni l'une ni l'autre mais les deux en même temps avec un poids relatif de 0,85 pour la configuration Yb^{III}, f^{13}-$bipy^{\bullet -}$ et 0,15 pour Yb^{II}, f^{14}-bipy. Le ligand se comporte ainsi comme un ligand redox non innocent mais ne favorise pas de transfert électronique intégral.

Revenons au complexe Cp_3Yb, dont l'état d'oxydation formel est +III. De manière analogue à l'exemple précédent, si le ligand Cp peut se comporter comme un ligand redox non innocent, il est alors possible d'envisager des configurations multiples sous la forme Cp_3Yb^{III} et $Cp(^{+\bullet})Cp_2Yb^{II}$ (cette fois, la charge est transférée du ligand Cp vers le métal). Il s'agit en effet de la conclusion apportée par des chimistes anglais en 2012 [13] grâce à des mesures spectroscopiques poussées : l'état fondamental de cette molécule est multi-configurationnel avec les deux configurations Cp_3Yb^{III} et $Cp(^{+\bullet})Cp_2Yb^{II}$ ayant un poids relatif de 0,85 et 0,15. Notons que le ratio Yb^{II}/Yb^{III} est identique dans le complexe $Cp^*_2Yb(bipy)$, bien que le simple comptage des charges ne pouvait le prévoir.

Ces observations ont leur importance. Du point de vue fondamental, cela signifie que les lanthanides parviennent à mimer une forme de covalence. Ainsi, celle-ci ne se traduit pas par un fort recouvrement électronique entre les orbitales

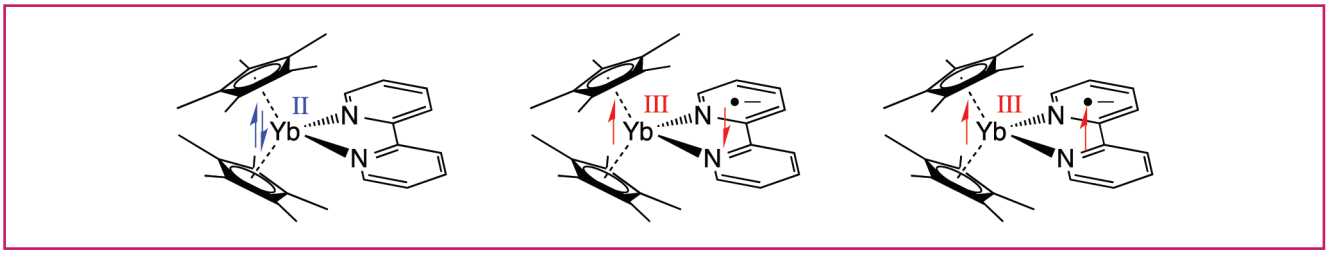


Figure 4 - Les différentes configurations discutées dans le texte, de gauche à droite : Yb^{II}, f^{14}-bipy, Yb^{III}, f^{13}-$bipy^{\bullet -}$, singulet couche ouverte, et Yb^{III}, f^{13}-$bipy^{\bullet -}$, triplet.

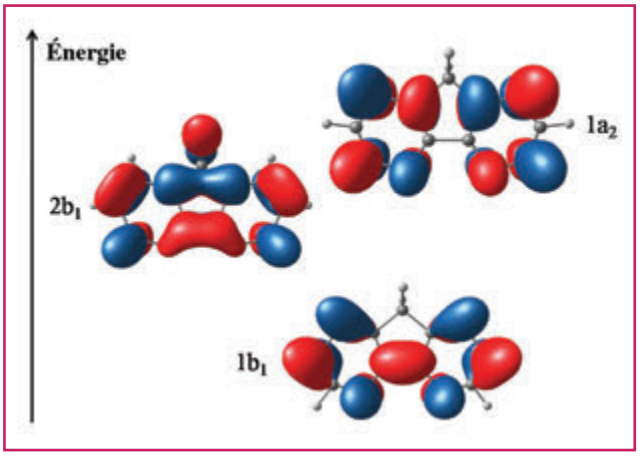


Figure 5 - Représentation des trois orbitales les plus basses non occupées pour le ligand 4,5-diazafluorène et leurs étiquettes de Mulliken en symétrie C_{2V}.

métalliques et celles du ligand, mais par une faible différence d'énergie entre ces deux orbitales : l'électron se retrouve alors partagé sur les deux en même temps, d'où la notion de covalence. Par ailleurs, puisque le ligand joue un rôle aussi crucial dans l'établissement de la structure électronique de ces composés, la modification de celui-ci permet d'entrevoir la possibilité d'obtenir différentes structures électroniques. Ceci est essentiel, car deux molécules qui possèdent une structure électronique différente ont nécessairement des propriétés physiques et des réactivités chimiques différentes.

Structure électronique et réactivité

Nous nous sommes ainsi intéressés à la nature de l'orbitale qui peut recevoir l'électron. Dans la symétrie du complexe, et dans le cas de la bipyridine, un rapide calcul de Hückel étendu permet de connaitre la symétrie de l'orbitale (dans le groupe de symétrie choisi) de basse valence et la différence d'énergie avec les suivantes. Dans le même schéma très simple, la modification des substituants sur les différentes positions de la bipyridine influe sur l'énergie relative de celles-ci si bien qu'il est possible que leurs énergies soient suffisamment proches. C'est notamment le cas de la diazafluorène, bipyridine à laquelle un pont méthylène est ajouté en position 3,3' reliant les deux groupements pyridine (*figure 5*).

Cette molécule est particulièrement intéressante car lorsque le complexe contenant le fragment Cp^*_2Yb est formé, une liaison C-H se casse au niveau de ce pont méthylène pour former un demi-équivalent de dihydrogène et le complexe Cp^*_2Yb(4,5-diazafluorényl) (*figure 6*) [14]. Ce résultat indique que suffisamment de densité électronique se développe à cette position pour manipuler la liaison chimique qui se brise. Or seule l'orbitale $2b_1$ (π^*_2) possède de la densité sur la position du pont méthylène, ce qui précise la population de celle-ci à température ambiante.

L'étude du complexe neutre, Cp^*_2Yb(4,5-diazafluorène), par des mesures de magnétisme et de spectroscopie d'absorption au seuil L_{III} de l'ytterbium ont permis de démontrer que lorsque les orbitales de basse valence sont très proches en énergie, si l'état fondamental (issu du transfert électronique vers la basse valence) contient plusieurs configurations (du type $Cp^*_2Yb^{II}(L)$ et $Cp^*_2Yb^{III}(L^{\bullet-})$), les premiers états excités peuvent également avoir cette caractéristique et être ainsi suffisamment proches en énergie de manière à être peuplés substantiellement à température ambiante. Ainsi, pour ces systèmes multi-configurationnels, il convient de prendre en compte de nombreuses configurations (pas seulement l'état fondamental) pour rationaliser la réactivité et les propriétés physiques. La question du degré d'oxydation formel est encore plus iconoclaste car il dépend cette fois de la température.

Afin de pousser le raisonnement, il est apparu judicieux de choisir un ligand pour lequel les orbitales de basse valence sont suffisamment proches en énergie mais de symétrie très différentes. Peut-on influencer la nature de la réactivité en peuplant l'une ou l'autre sélectivement ? Dans ce cas de figure, la phénanthroline est particulièrement intéressante ; elle possède deux orbitales proches en énergie dont les symétries sont radicalement différentes. L'orbitale de symétrie b_1 (*figure 7*) possède de forts coefficients sur les atomes d'azote et peut favoriser un couplage anti-ferromagnétique et la formation de singulets multi-configurationnels (comme pour la bipyridine). En revanche, l'orbitale a_2 de la phénanthroline possède de faibles coefficients sur les atomes d'azote tandis que la densité se retrouve éloignée vers l'arrière du cycle. Ces observations permettent de postuler que si l'orbitale a_2 est peuplée de manière substantielle, la densité s'éloignera du centre métallique et ne favorisera pas le couplage antiferromagnétique.

La synthèse de l'adduit du fragment Cp^*_2Yb avec la phénanthroline montre la formation d'un dimère, $[Cp^*_2Yb(phen)]_2$, dans lequel les deux groupements phénanthroline ont formé une nouvelle liaison carbone-carbone, réversible en solution [15]. Les calculs théoriques et la cristallisation après sublimation du monomère, Cp^*_2Yb(phen), ont confirmé que la structure électronique est différente de la bipyridine, à savoir l'état fondamental est un triplet où l'ytterbium est ainsi formellement +III (*figure 8*). Ces résultats confirment avantageusement les hypothèses proposées en amont et insistent également sur la nécessité de prendre en compte la symétrie des orbitales moléculaires qui acceptent l'électron pour parvenir à décrypter la structure électronique et la réactivité chimique de ces objets.

Ces exemples démontrent à quel point le système peut être complexe car la présence de l'ion lanthanide associé à des ligands non innocents permet de jouer avec les configurations multiples et leurs ratios respectifs. La notion d'état d'oxydation formel est alors entièrement remise en question. Elle trouve certes son sens dans chaque configuration unique, mais au vu de leur multiplicité et des écarts

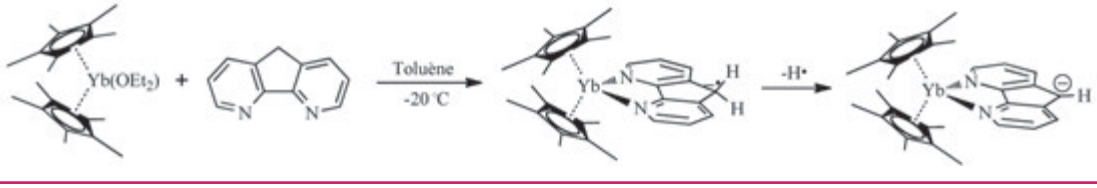


Figure 6 - Exemple de réactivité du complexe Cp^*_2Yb(4,5-diazafluorène).

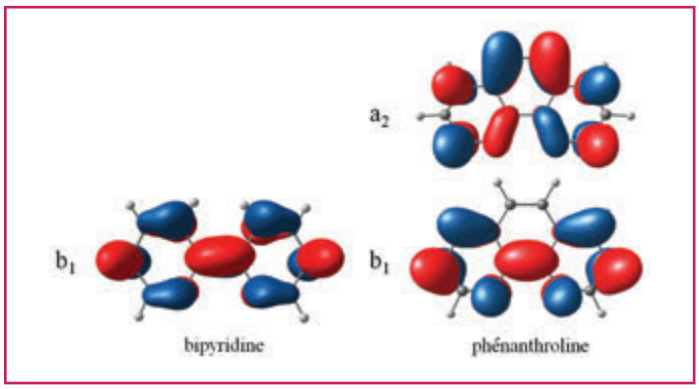


Figure 7 - Forme des orbitales de symétrie pour les ligands bipyridine et phénanthroline et leurs étiquettes de Mulliken en symétrie C_{2V}.

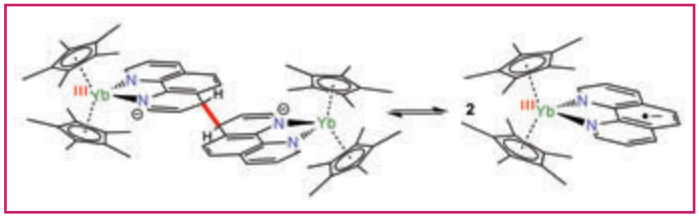


Figure 8 - Dimère $[Cp^*_2Yb(phen)]_2$ en équilibre thermique avec le monomère $Cp^*_2Yb(phen)$.

énergétiques proches des états fondamentaux et excités, il est bien délicat de définir une carte de la densité de spin à température ambiante, température à laquelle les molécules réagissent.

Ainsi, en pensant simplifier la conceptualisation des problèmes d'états d'oxydation dus à la covalence, au sens du recouvrement orbitalaire, avec des complexes de coordination simples de lanthanides, les molécules nous ont attirés vers une autre problématique : la mise en place d'une structure électronique avec des configurations, *i.e.* des états d'oxydation, multiples afin de mimer le partage des orbitales du ligand et celles du métal.

Les métaux de transition : un problème plus épineux

Après cette longue parenthèse avec des complexes de lanthanides, revenons au problème plus épineux des métaux de transition. Comme explicité précédemment, ceux-ci peuvent plus aisément favoriser la formation d'orbitales moléculaires issues du recouvrement liant d'orbitales provenant des fragments du ligand et du métal. Ainsi, les métaux riches en électrons peuvent délocaliser leur excès de densité électronique ; les métaux pauvres en électrons peuvent s'accommoder de la densité électronique issue du ligand. Les ligands CO et NO ont largement contribué à la description de ces effets [2].

Afin de montrer l'étendue de la problématique, nous prendrons ici l'exemple de complexes métalliques arène dont le cycle aromatique est enserré entre deux fragments métalliques, appelés complexes sandwich inversés (*figure 9*). Ces complexes sont assez présents dans la littérature depuis leur découverte en 1983 [16] et en fonction de la nature du métal, le fragment aromatique est dit réduit ou non (à deux, voire quatre électrons). Nous nous sommes intéressés à l'étude détaillée de ce type de complexe avec des fragments de niobium de basse valence en collaboration avec John Arnold

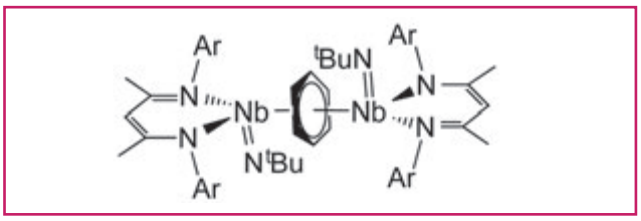


Figure 9 - Complexe sandwich inversé de niobium (Ar : diisopropylbenzène, ^{t}Bu : groupement terbutyle).

et Robert Bergman, professeurs à l'Université de Californie Berkeley, et Thomas Gianetti, aujourd'hui professeur à l'Université d'Arizona [17]. Lorsqu'un métal riche en électrons est coordiné à un accepteur d'électron, dans ce cas π-accepteur, il y a toujours la question d'un éventuel transfert de charge vers le ligand accepteur. Ces questions – souvent traitées par des calculs théoriques – souffrent d'un manque de données expérimentales pour les conforter.

Dans le cas proposé ici, l'allongement important des distances C-C de la molécule de benzène ferait volontiers pencher vers une réduction formelle de celle-ci. Il s'agit par ailleurs de la conclusion de nombreux auteurs ayant travaillé sur cette thématique. Cependant, l'étude des spectres RMN de la molécule ainsi que l'utilisation de nombreuses autres spectroscopies ont permis de démontrer que si un afflux de densité électronique était bien présent sur les carbones du benzène (expliquant l'allongement des distances C-C), le centre métallique conservait un état d'oxydation spectroscopique de basse valence. Il n'y a pas de réduction formelle mais les orbitales sont délocalisées sur le métal et sur le benzène, ce qui peut largement induire en erreur si l'on s'en tient aux degrés d'oxydation formels.

Afin de mieux visualiser et quantifier l'étendue de cette délocalisation, le complexe sandwich inversé de niobium a été oxydé avec l'idée de retirer un électron de l'orbitale la plus haute occupée (celle dont on souhaite étudier la délocalisation) et de créer une valence mixte (un trou dans la couche de valence du complexe) [18]. Dans le cas d'une délocalisation totale, le degré d'oxydation spectroscopique de chaque niobium se doit d'être identique, sinon il sera différencié. Ceci rappelle le complexe de Creutz-Taube décrit en introduction et est très utile pour déterminer la délocalisation d'une orbitale (*figure 10*).

Le complexe résultant a été synthétisé et les études structurales, spectroscopiques et théoriques réalisées ont permis de montrer que seule une délocalisation partielle de l'électron célibataire est observée. Ceci signifie que l'orbitale dans laquelle il se trouve n'est pas entièrement délocalisée sur les deux atomes de niobium. Dans ce cas, c'est la résonance paramagnétique électronique (RPE) ainsi que la spectroscopie optique qui donnent les informations les plus précises et démontrent que les deux atomes de niobium possèdent des degrés d'oxydation spectroscopiques différents. Ainsi, bien que certaines données structurales indiquent une réduction formelle, d'autres techniques nous donnent des informations différentes. Cette information est particulièrement intéressante car la réactivité chimique sera différenciée selon un cas ou un autre : un radical centré sur le métal ne propose pas la même réactivité qu'un radical principalement centré sur le benzène. C'est ainsi que toutes ces études spectroscopiques prennent leur sens. Dans ce cas, et de façon plus générale pour de nombreux métaux de transition, il s'agit de l'étendue du recouvrement orbitalaire qui empêche de déterminer de manière simple le degré d'oxydation formel.

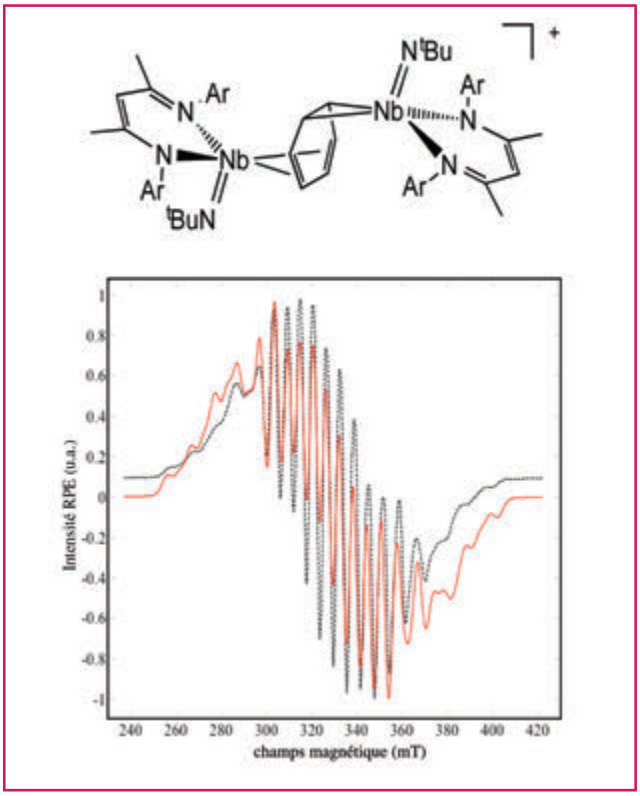


Figure 10 - En haut : complexe sandwich inversé de niobium oxydé (cation) (le contre-ion n'est pas indiqué par souci de clarté). En bas : RPE expérimentale du complexe oxydé (ligne rouge) et meilleure simulation (ligne discontinue noire).

Conclusion

L'objectif de cet article est d'informer – et de mettre en garde – sur les degrés d'oxydation formels dans les complexes de coordination. Il se peut en effet qu'une donnée soit incohérente avec d'autres et seules des études fouillées garantissent l'établissement d'un faisceau de preuves vers un degré d'oxydation spectroscopique (observé). Ceci est essentiel et peut éviter des interprétations erronées quant à la réactivité chimique des objets.

Si nous avons démontré que les lanthanides peuvent former des configurations multiples et ainsi avoir des degrés d'oxydation multiples, ceci pour chaque état énergétique différent (état fondamental et états excités), qu'en est-il des métaux de transition ? Bien que dans certains cas, ceux-ci puissent favoriser un recouvrement orbitalaire, dans d'autres, les orbitales sont orthogonales entre elles et le recouvrement est nul. C'est notamment ce qui explique l'état fondamental singulet couche ouverte de la *galactose oxydase*, une enzyme à cuivre comportant un radical tyrosine [19]. Dans ce cas, la mise en lumière de configurations multiples pour des métaux de transition est également possible [20]. Nous travaillons aujourd'hui à comprendre ce qu'il se passe lorsque les fragments sont suffisamment proches en énergie mais avec un faible recouvrement orbitalaire (situation intermédiaire, voir *figure 2*).

En tout état de cause, les molécules cherchent ainsi à respecter scrupuleusement l'électroneutralité de Pauling et forment de nombreuses structures électroniques variées dont l'établissement doit être effectué prudemment. En effet, la notion de degré d'oxydation dans les complexes de coordination n'est pas chose aisée et le ligand le plus commun, et au premier abord le moins suspect, peut devenir non innocent (coupable !). Ainsi, ne le sont-ils pas tous ?

Ces difficultés nous rappellent le message que confie Circé à Ulysse, qui devra soit passer devant le Scylla, le monstre du pic rocheux de Scilla au bord du détroit de Messine, ou risquer de se faire engloutir par Charybde, changée par Zeus en un gouffre marin. Éviter un écueil pour mieux tomber dans un autre ; image réutilisée par Jean de La Fontaine dans sa fable de la vieille et des deux servantes (voir *encadré*). Aussi, convient-il de se garder de résoudre ces difficultés selon un dogme unilatéral sous peine de tomber de Charybde en Scylla…

La Vieille et les deux Servantes

Gustave Doré, 1868.

Il était une vieille ayant deux Chambrières.
Elles filaient si bien que les sœurs filandières
Ne faisaient que brouiller au prix de celles-ci.
La Vieille n'avait point de plus pressant souci
Que de distribuer aux Servantes leur tâche.
Dès que Téthis chassait Phébus aux crins dorés,
Tourets entraient en jeu, fuseaux étaient tirés ;
Deçà, delà, vous en aurez ;
Point de cesse, point de relâche.
Dès que l'Aurore, dis-je, en son char remontait,
Un misérable Coq à point nommé chantait.
Aussitôt notre Vieille encor plus misérable
S'affublait d'un jupon crasseux et détestable,
Allumait une lampe, et courait droit au lit
Où de tout leur pouvoir, de tout leur appétit,
Dormaient les deux pauvres Servantes.
L'une entr'ouvrait un œil, l'autre étendait un bras ;
Et toutes deux, très malcontentes,
Disaient entre leurs dents : Maudit Coq, tu mourras.
Comme elles l'avaient dit, la bête fut grippée.
Le réveille-matin eut la gorge coupée.
Ce meurtre n'amenda nullement leur marché.
Notre couple au contraire à peine était couché
Que la Vieille, craignant de laisser passer l'heure,
Courait comme un Lutin par toute sa demeure.
C'est ainsi que le plus souvent,
Quand on pense sortir d'une mauvaise affaire,
On s'enfonce encor plus avant :
Témoin ce Couple et son salaire.
La Vieille, au lieu du Coq, les fit tomber par là
De Charybde en Scylla.

Jean de La Fontaine, 1668.

Notes et références

(1) L'effet néphélauxétique s'explique par l'augmentation du volume des orbitales métalliques (d ou f) lors de la formation d'une liaison de coordination avec un ligand. En fonction de la nature du ligand, l'effet est plus ou moins grand.

(2) Pour plus d'information sur la théorie des fragments dans la théorie du champ cristallin, l'auteur conseille la lecture de l'article de François Volatron et Patrick Chaquin paru dans cette revue en mai 2015 : Introduction à la chimie inorganique : théorie du champ cristallin ou théorie des orbitales moléculaires ?, *L'Act. Chim.*, **2015**, *396*, p. 40.

(3) L'ytterbium possède treize électrons f donc un seul non apparié, f^{13}. Cependant, dans le modèle de Russell-Saunders (couplage L-S), cela correspond à un état fondamental $^2F_{7/2}$ avec J, bon nombre quantique. La valeur théorique du moment effectif atteint ainsi 4,5 μ_B.

[1] Karen P., McArdle P., Takats J., Comprehesive definition of oxidation state, *Pure App. Chem.*, **2016**, *88*, p. 831.
[2] Jørgensen C.K., *Oxidation Numbers and Oxidation Sates*, Springer-Verlag, **1969**.
[3] Creutz C., Taube H., Direct approach to measuring the Franck-Condon barrier to electron transfer between metal ions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, p. 3988.
[4] Chirik P.J., Modern alchemy: replacing precious metals with iron in catalytic alkene and carbonyl hydrogenation reactions, in *Catalysis without Precious Metals*, Wiley-VCH, **2010**, p. 83.
[5] Domercq B., Fourmigué M., Un ligand « non-innocent » en chimie de coordination : la famille des dithiolènes, *L'Act. Chim.*, **1998**, *219*, p. 9.
[6] Schrauzer G.N., Mayweg V., Reaction of diphenylacetylene with nickel sulfides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, p. 3221.
[7] Chirik P.J., Wieghardt K., Radical ligands confer nobility on base-metal catalysts, *Science*, **2010**, *327*, p. 794.
[8] Wilkinson G., Birminham J.M., Cyclopentadienyl compounds of Sc, Y, La, Ce and some lanthanides elements, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, p. 6210.
[9] Tilley T.D. *et al.*, Divalent lanthanide chemistry. Bis(pentamethylcyclopentadienyl)europium(II) and bis(pentamethylcyclopentadienyl)ytterbium(II) derivatives: crystal structure of bis(pentamethylcyclopentadienyl)(tetrahydrofurane)ytterbium(II)-hemitoluene at 176 K, *Inorg. Chem.*, **1980**, *19*, p. 2999.
[10] Evans W.J., Perspectives in reductive lanthanide chemistry, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, *206*, p. 263.
[11] Xémard M., Jaoul A., Cordier M., Molton F., Cador O., Le Guennic B., Duboc C., Maury O., Clavaguéra C., Nocton G., Divalent thulium triflate: a structural and spectroscopic study, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, p. 4266.
[12] Booth C.H. *et al.*, Decamethylytterbocene complexes of bipyridines and diazabutadienes: multiconfigurational ground states and open-shell singlet formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 6480.
[13] Denning R.G., Harmer J., Green J.C., Irwin M., Covalency in the 4f shell of tris-cyclopentadienyl ytterbium ($YbCp_3$): a spectroscopic evaluation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 20644.
[14] Nocton G., Booth C.H., Maron L., Andersen R.A., Thermal dihydrogen elimination from $Cp^*_2Yb(4,5\text{-diazafluorene})$, *Organometallics*, **2013**, *32*, p. 1150.
[15] Nocton G., Lukens W.L., Booth C.H., Rozenel S.S., Melding S.A., Maron L., Andersen R.A., Reversible sigma C-C bond formation between phenanthroline ligands activated by $(C_5Me_5)_2Yb$, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, p. 8626.
[16] Duff A.W., Jonas K., Goddard R., Kraus H.J., Kruger C., The frist triple-decker sandwich with a bridging benzene-ring, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, p. 5479.
[17] Gianetti T.L., Nocton G., Minasian S.G., Tomson N.C., Kilcoyne A.L.D., Kozimor S.A., Shuh D.K., Tyliszczak T., Bergman R.G., Arnold J., Diniobium inverted sandwich complexes with $\mu\text{-}\eta^6{:}\eta^6$-arene ligands: synthesis, kinetics of formation, and electronic structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, p. 3224.
[18] Gianetti T.L., Nocton G., Minasian S.G., Kaltsoyannis N., Kilcoyne A.L.D., Kozimor S.A., Shuh D.K., Tyliszczak T., Bergman R.G., Arnold J., Electron localization in a mixed-valence diniobium benzene complex, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, p. 993.
[19] Müller J. *et al.*, Why does the active form of galactose oxidase possess a diamagnetic ground state?, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 616.
[20] Tomson N.C. *et al.*, A step beyond the Feltham-Enemark notation: spectroscopic and correlated ab initio computational support for an antiferromagnetically coupled M(II)-(NO)- description of Tp*M(NO) (M = Co, Ni), *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 18785.

Grégory Nocton
est chargé de recherche CNRS au Laboratoire de Chimie Moléculaire de l'École polytechnique et professeur chargé de cours à l'École polytechnique*.

Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2016 et a été lauréat d'une bourse ERC Starting Grant la même année.

* LCM, CNRS, École Polytechnique, Université Paris-Saclay, Route de Saclay, F-91128 Palaiseau Cedex.
Courriel : greg.nocton@polytechnique.edu

Rêves d'or

La surprenante longévité de l'alchimie au cœur de la chimie

Lawrence M. Principe

Résumé On croit souvent que l'alchimie – et surtout ses efforts pour fabriquer de l'or – a peu de rapport avec la chimie moderne et qu'elle a disparu vers le début du XVIII^{e} siècle. En réalité, la plupart des chimistes de l'Académie royale des sciences ont effectué des recherches sur la transmutation des métaux jusque dans les années 1770. Puis vers le milieu du XIX^{e} siècle, les chimistes de l'Académie ont porté une très sérieuse attention à la déclaration de Cyprien-Théodore Tiffereau selon laquelle il avait réussi à produire de l'or, en partie parce que les théories chimiques de l'époque avaient fait renaitre la possibilité de la transmutation. Cet article raconte les ruptures et les réunions de l'alchimie et de la chimie jusqu'au début du XX^{e} siècle.

Mots-clés **Alchimie, transmutation, Cyprien-Théodore Tiffereau, Académie des sciences.**

Abstract **Dreams of gold: the surprising longevity of alchemy at the heart of chemistry**
Alchemy, in particular the transmutation of metals into gold, is often thought to have little connection to modern chemistry and to have died out in the early 18th century. Nevertheless, recent work indicates that most chemists of the Académie Royale des Sciences pursued metallic transmutation until the 1770s. The mid-19th century claims of Cyprien-Théodore Tiffereau to have produced gold attracted the serious interest of the Academy's chemists in part because chemical theories of the time reinvigorated belief in the possibility of metallic transmutation. This article recounts the sequential breaking-up and making-up of alchemy and chemistry down to the start of the 20th century.

Keywords **Alchemy, transmutation, Cyprien-Théodore Tiffereau, Academy of sciences.**

Depuis près de trois siècles, l'alchimie a mauvaise réputation. En effet, on l'imagine très souvent irrationnelle – un rêve d'avares en quête de montagnes d'or, ou encore un vaste champ pour la charlatanerie. Heureusement, les trois dernières décennies ont vu éclore de nombreux travaux qui démontrent une compréhension plus profonde du contexte historique et intellectuel de l'alchimie. En conséquence, nous savons aujourd'hui qu'elle était en vérité une entreprise rationnelle qui a contribué de façon significative à la chimie moderne [1].

L'alchimie consistait en une diversité de recherches visant entre autres la compréhension de la nature de la matière et de ses transformations, la production pratique de substances utiles à la pharmacie ou au commerce (sels, acides, verre, alliages métalliques, etc.), et bien sûr, la recherche du secret de la préparation de la pierre philosophale, une substance censée être capable de transformer tous les métaux en or. Pour les alchimistes, la possibilité de la transmutation des métaux n'était pas un rêve sans fondements ; elle était fondée sur la théorie que les métaux ne sont pas des éléments, mais bien des corps composés. Selon cette théorie, les métaux différaient les uns des autres en fonction de la pureté et des proportions relatives de leurs composants. En changeant ces proportions, on croyait pouvoir transformer un métal en un autre.

La plupart des grands chimistes du XVII^{e} siècle menèrent des recherches pour trouver la pierre philosophale. Par exemple, Robert Boyle (1627-1691) en chercha le secret pendant quarante ans et déclara avoir été trois fois témoin de véritables transmutations du plomb en or [2]. En France, les deux chimistes les plus importants de l'Académie royale des sciences – Samuel Cottereau Duclos (1598-1685) et Wilhelm Homberg (1653-1715) – firent de nombreuses expériences dans l'espoir de parvenir à des transmutations.

Ceci étant dit, une question importante demeure : si l'alchimie était une entreprise rationnelle, et ses espérances de faire de l'or bien fondées sur des théories contemporaines, sur les observations et sur des récits de témoins oculaires, et si plusieurs grands chimistes la pratiquaient, on est en droit de se demander pourquoi et comment elle a disparu. En toute apparence, la grande quête transmutatoire s'est terminée, du moins en France, vers 1725.

Il serait facile, en effet trop facile, de répondre que des expériences scientifiques ou des découvertes nouvelles ont démontré ce que nous savons aujourd'hui, c'est-à-dire qu'on ne peut pas changer un métal en un autre par des moyens chimiques. Au contraire, il n'y a point eu de découvertes décisives pendant les premières décennies du XVIII^{e} siècle. De fait, lorsque confrontés à de nouvelles théories ou expériences, les chimistes cherchant la transmutation y trouvaient non pas des contradictions, mais bien de quoi préciser leurs idées et programmes de recherche. Pour mieux répondre à la question, je proposerais deux choses : d'abord, la transmutation ne disparut pas pour des raisons scientifiques, et deuxièmement, cette disparition est en partie une illusion.

J'ai déjà mentionné que les premiers chimistes de l'Académie royale des sciences, Duclos et Homberg, étaient convaincus de la possibilité de la transmutation. Ils firent

de nombreuses expériences dans le but de l'effectuer. Et pourtant, il était interdit aux académiciens de travailler à la transmutation des métaux. En 1666, Jean-Baptiste Colbert, le fondateur de l'Académie et ministre de Louis XIV, l'interdit pour la première fois. En 1686, son successeur, le marquis de Louvois, ayant été averti que Duclos avait été en quête de la pierre philosophale, envoya son porte-parole à l'Académie avec ce rappel à l'ordre : « *Monsieur de Louvois ne veut point entendre parler* [de la] *transmutation ou* [de la] *multiplication des métaux*. » En 1692, le troisième directeur de l'Académie, le comte de Pontchartrain, répéta la même interdiction en donnant la raison suivante : « *Le roi ne veut point qu'on croie que sa monnaie soit faite par la fabrication de l'or* » [3]. Apparemment, Louis XIV craignait qu'en laissant croire que la monnaie française – en particulier les louis d'or de l'époque – contenait de l'or artificiel, cela entrainerait sa dévaluation. En effet, certains croyaient l'or alchimique inférieur à, ou du moins différent de, l'or naturel, malgré les déclarations des chimistes. Ainsi la pratique de l'alchimie était-elle interdite aux chimistes pour des raisons politiques et économiques, plutôt que scientifiques.

Les chimistes répondirent aux administrateurs selon l'usage académique habituel – c'est-à-dire qu'ils n'en tinrent aucun compte –, et ils continuèrent leurs travaux comme si de rien n'était. En fait, grâce au mécénat et à la collaboration de Philippe d'Orléans, futur Régent de France, le chimiste Homberg ne fit que multiplier ses tentatives transmutatoires. Les deux hommes travaillèrent ensemble dans un laboratoire situé dans le Palais Royal et crurent même atteindre un succès limité en 1707.

Pourtant, les efforts pour supprimer l'alchimie continuèrent. Bernard de Fontenelle (1657-1757), secrétaire perpétuel de l'Académie, répéta sans cesse pendant les premières décennies du XVIII^{e} siècle que les soi-disant transmutations étaient en réalité des impostures, et les transmutateurs, des trompeurs. Il écrivit, par exemple, non seulement que ces « *imposteurs* […] *ont trompé jusqu'ici tous ceux qui s'y sont livrés* » tout en déclarant que « *les vrais Chimistes ne laisseront aux Alchimistes que le refuge d'une opiniâtreté invincible* » [4]. Ainsi, Fontenelle établit une distinction morale entre ceux qu'il appelle « chimistes » et les autres qu'il appelle « alchimistes ». Un de ces « *vrais Chimistes* », Étienne-François Geoffroy (1672-1731), semble avoir contribué à cette condamnation des alchimistes. Il présenta en 1722 une communication à l'Académie intitulée « Des supercheries concernant la pierre philosophale », dans laquelle il raconte les ruses utilisées par les charlatans pour faire croire leurs supposées transmutations [5]. Et en effet, il semble que l'espoir d'effectuer la transmutation ait finalement disparu autour de ces années.

Mais est-il possible que la pratique de l'alchimie ait disparu si rapidement, sans preuves convaincantes de son impossibilité ? En cherchant des documents capables de résoudre la question, j'ai trouvé un résultat étonnant. De 1720 à 1770, presque tous les chimistes de l'Académie – les « vrais chimistes » selon Fontenelle – continuèrent leurs recherches afin d'effectuer la transmutation, ou tout du moins, continuèrent de défendre sa possibilité. Mais maintenant il y avait une différence : ils travaillaient en cachette. Le discrédit public et le dédain de Fontenelle et des autres suffirent, à l'aube des Lumières, pour chasser la transmutation des métaux de la face publique de l'Académie, mais cela ne fut pas suffisant pour l'enlever des esprits et des mains des chimistes. Les cahiers de ces chimistes, aujourd'hui éparpillés dans diverses archives en France, révèlent la richesse de leurs travaux alchimiques menés en secret.

D'abord, nous savons par ses notes privées qu'Étienne-François Geoffroy lui-même continuait de s'intéresser à la transmutation malgré sa communication de 1722 (qui faisait officiellement en public écho à celle de Fontenelle). Entre 1723 et 1739, le chimiste académicien Charles François Cisternay Dufay (1698-1739) amasse des informations sur la transmutation et mène de nombreuses expériences dont quelques-unes, selon ses manuscrits, auraient démontré la transformation de l'argent en l'or. Après la mort de Dufay, le chimiste Jean Hellot (1685-1766) trouve dans la maison de son feu collègue plusieurs fioles visant à la préparation de la pierre philosophale. Hellot fait lui aussi des expériences semblables sur la transmutation. Dans les mêmes années, un des plus importants chimistes du siècle, Pierre-Guillaume Rouelle (1703-1770), maintient un laboratoire secret, rue Lacepède à Paris, où il se livre à la recherche de la fabrication de l'or et de la pierre philosophale. En fait, en enseignant son cours de chimie annuel, Rouelle dit à ses étudiants que bien que « *le commun des phisiciens doute de la verité de* [la transmutation,] *les plus sçavants d'entre les Chimistes* […] *ne la revoquent pas en doute*. » Concernant le pouvoir transmutatoire de la pierre philosophale, il déclare tout simplement que « *les plus sensés et les plus sçavants chimistes l'ont crû, les ignorans et les gens peu instruits l'ont nié* » [6]. Ces témoignages démontrent que la quête alchimique était bel et bien en vie chez les chimistes de l'Académie, et bien plus longtemps qu'on ne pourrait le croire.

On arrive maintenant au temps de Lavoisier. On dira sûrement que ses découvertes profondes et sa nouvelle théorie de la chimie et des éléments auront mis fin aux rêves d'or. Pas si sûr. À ce jour, je ne peux encore me prononcer avec certitude sur la survivance de la transmutation durant les années lavoisiennes. Cependant, on peut dire avec certitude que le XIX^{e} siècle est marqué par un renouvellement d'intérêt pour la transmutation chez les chimistes.

La plus étonnante preuve se déroule vers 1852. Cette année-là, un certain Cyprien-Théodore Tiffereau (1819-1908) envoie un mémoire à l'Académie des sciences (*figure 1*). Né en Vendée et formé comme chimiste à l'École professionnelle de Nantes, Tiffereau revient alors du Mexique. Le mémoire explique que pendant son séjour, il a fait de nombreuses recherches dans les mines de gisements précieux et qu'il a mené de nombreuses expériences afin de découvrir la vraie nature des métaux. Après cinq années de travail, dit-il, il avait enfin trouvé ce qu'il cherchait – le moyen de faire de l'or à partir des autres métaux [7].

On croira peut-être que l'Académie se moqua d'une telle proposition, et qu'elle ferma la porte au nez de Tiffereau. Au contraire, les académiciens l'invitèrent à s'adresser à leur assemblée en personne, et ils organisèrent une commission regroupant trois des plus grands chimistes de l'époque – Louis-Jacques Thenard, Michel-Eugène Chevreul et Jean-Baptiste Dumas – afin d'examiner ses résultats. La commission demande alors plus d'informations sur ses expériences, et avant de répondre, Tiffereau obtient un brevet d'invention afin de protéger sa découverte. Il explique ensuite qu'en exposant un alliage de cuivre et d'argent à l'action de l'acide

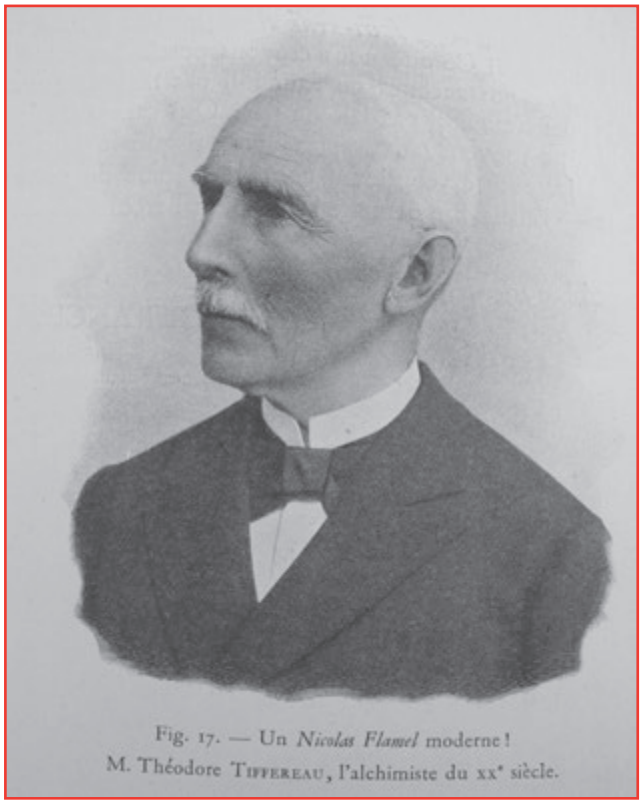


Figure 1 - **Cyprien-Théodore Tiffereau (1819-1909)**.
Eugène Defrance, Vieilles façades parisiennes, *Les Parisiens de Paris*, **1905**, *5*, p. 29. Collection de l'auteur.

nitrique et de la lumière du Soleil, il a réussi par trois fois à transformer l'alliage en or pur.

Pourquoi les académiciens ont-ils pris Tiffereau au sérieux aussi tard qu'en 1852 ? Entre les années de Lavoisier et le milieu du XIX^e siècle, de nouvelles découvertes avaient fait renaitre le rêve de la transmutation. D'abord, plus de soixante éléments avaient été découverts ; il semble alors à de nombreux chimistes qu'il en y ait trop et que toutes ces substances ne pourraient pas être élémentaires. Les nouvelles mesures des poids atomiques avaient d'ailleurs démontré une étonnante régularité, nommément, que les poids atomiques de tous les éléments sont des multiples entiers de celui de l'hydrogène : le charbon pèse précisément six hydrogènes, l'oxygène huit, le fer vingt-huit, etc. En conséquence, plusieurs chimistes ont proposé que tous ces éléments ne seraient en réalité que des condensations d'hydrogène. De plus, la découverte de l'isomérie – c'est-à-dire que les mêmes constituants peuvent se combiner de manières différentes afin de produire des substances très différentes – semblait indiquer qu'un très petit nombre de véritables éléments suffiraient pour produire un grand nombre de substances. En un mot, plusieurs découvertes du XIX^e siècle rendaient plausible encore une fois l'idée des alchimistes que les métaux sont en vérité des corps composés. Dumas, en particulier, était de cette opinion. À propos de la possible isomérie des corps simples, il écrit : « *Cette question* […] *touche de près à la transmutation des métaux. Résolue affirmativement, elle donnerait des chances de succès à la recherche de la pierre philosophale* » [8]. En 1851, il présente même la théorie que les métaux sont des corps composés à la British Association for the Advancement of Science.

C'est précisément en ces termes que Tiffereau présente ses résultats [9]. Malheureusement, le processus qu'il a employé avec succès au Mexique ne fonctionne pas en France. Il en cherche la raison et demande à l'Académie de l'aider. Il propose d'abord que la lumière solaire en France serait trop faible pour la réussite, ou qu'il y aurait d'autres conditions environnementales nécessaires à la transmutation présentes au Mexique et absentes en France. Sans une réplication de ses expériences, la commission n'a jamais pu rendre un verdict. Néanmoins, les rapports de Tiffereau excitent d'autres réponses. Ils provoquent un grand débat entre Dumas et le physicien Despretz sur la question de la nature élémentaire des métaux. Dumas redouble ses efforts pour préciser les poids atomiques des métaux afin de démontrer qu'ils sont composés. De plus, il commence à lire et à annoter des livres anciens sur l'alchimie. Les publications de Tiffereau, traduites en allemand, sont republiées en Allemagne. Aux États-Unis, John William Draper (1811-1882), le futur premier président de l'American Chemical Society, mène des recherches sur l'argent exposé à l'acide nitrique et à la lumière solaire, imitant apparemment le processus de Tiffereau. Draper déclarera que ses expériences ont produit un métal jaune [10].

Tiffereau continue ses travaux durant les cinquante années suivantes, en utilisant sans cesse chaque nouvelle découverte scientifique pour éclairer l'échec de ses réplications en France. Par exemple, après la découverte en 1890 des microbes nitrifiants, il suggère qu'il y ait des microbes capables de catalyser la transmutation ; ces microbes existeraient, dit-il, au Mexique mais pas en France.

Malheureusement pour lui, à la fin du XIX^e siècle l'Académie ne s'intéresse plus à la transmutation, croyant la question de la nature élémentaire des métaux résolue. Tiffereau continue cependant à publier des brochures sur sa découverte et sur ses expériences. Il publie sa dernière brochure, *La science en face de la transmutation*, en 1906. Dans les derniers mots de ce texte, Tiffereau, ayant apparemment besoin d'argent, offre de vendre un échantillon de son or artificiel. Cet échantillon, dit-il, se trouvait toujours à l'Académie des sciences dans un pli cacheté qu'il y avait déposé en 1853.

Est-ce que l'or de Tiffereau a été vendu, ou serait-il possible que son échantillon d'or se trouve toujours aux archives de l'Académie ? Une fois aux archives, en feuilletant l'inventaire des plis cachetés, j'y trouve recensé dans la liste un pli « *déposé par M. Tiffereau* ». À ma demande, les archivistes m'ont livré un document dont l'enveloppe externe a été ouverte en 1983 selon la coutume de l'Académie d'ouvrir les plis cachetés après cent ans. Mais contient-elle toujours l'or ? Il contient d'abord un mémoire autographe de Tiffereau sur la possibilité de la transmutation des métaux. Mais enveloppé dans le mémoire, j'y trouve ce que je cherchais : un petit paquet avec l'inscription « *Dépot de l'or* », toujours scellé après cent-soixante ans. Bien étonné par cette découverte, je le suis encore davantage lorsque les archivistes, mis au fait de ma découverte et tout aussi curieux, m'accordent l'autorisation de l'ouvrir. À l'intérieur, j'y trouve un autre paquet (*figure 2*) avec une longue inscription : « *Partie de l'or Artificiel obtenu pour la prémière* [sic] *fois en quantité notable (environ trois grammes) dans la ville de Guadalajara (Mexique) le dix novembre dix-huit-cent-quarante-six par moi, Cyprien Théodore Tiffereau, de Puyrevault Vendée*. » Dans cette enveloppe s'en trouve une autre encore plus petite. En l'ouvrant

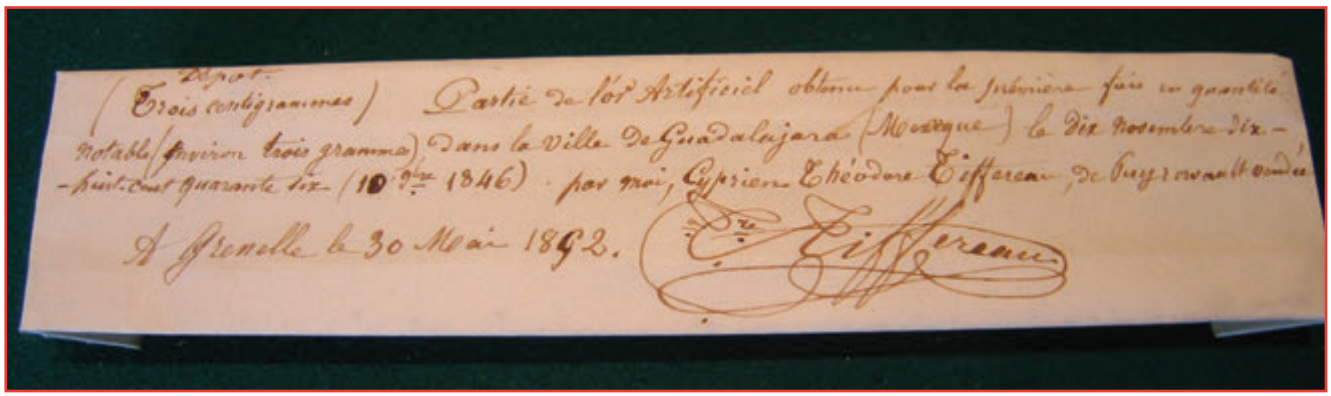


Figure 2 - Le petit paquet trouvé le 22 juin 2015 à l'intérieur du paquet scellé du pli cacheté de Tiffereau (Paris, Archives de l'Académie des sciences).

Figure 3 - L'or alchimique de Tiffereau contenu dans le dernier emballage enveloppé dans le petit paquet présenté sur la *figure 2*. Les plus grands morceaux sont à peu près de la taille d'une tête d'épingle (Paris, Archives de l'Académie des sciences).

soigneusement, j'y trouve l'or alchimique de Tiffereau (*figure 3*) !

À l'heure actuelle, j'attends l'autorisation spéciale de l'Académie pour prélever un très petit échantillon, dans le but de l'analyser. J'espère ainsi découvrir comment Tiffereau l'a préparé. C'est sans aucun doute l'échantillon d'or alchimique le mieux attesté et le mieux préservé du monde.

En conclusion, nous pouvons maintenant voir que l'alchimie, c'est-à-dire l'espoir de la transmutation des métaux, a perduré beaucoup plus longtemps que l'on a pu le croire auparavant. Le progrès scientifique ne l'a pas rejeté définitivement aux XVII^{e}, XVIII^{e} et XIX^{e} siècles, ni même au début du XX^{e}. Au contraire, de nouvelles découvertes ou théories offrirent aux chimistes de toutes ces époques de nouvelles idées ou de nouveaux espoirs de l'effectuer. Il est vrai que de temps en temps l'alchimie a été rejetée de la chimie officielle, et qu'en conséquence, sa pratique nous a souvent semblée disparaitre. Pourtant, chaque fois la chimie y est retournée, toujours avec de nouvelles raisons d'en considérer sérieusement la possibilité théorique. Les exemples de Duclos et de Homberg, de Geoffroy et de Dufay, de Rouelle et de Macquer, de Tiffereau et de Dumas racontent une longue histoire de divorces et de réunions de la chimie et de l'alchimie, et démontrent la surprenante longévité des rêves d'or.

Références

[1] Voir Joly B., *Histoire de l'alchimie*, Vuibert, **2013** ; Principe L., *The Secrets of Alchemy*, The University of Chicago Press, **2013** ; Joly B., Quand l'alchimie était une science, *L'Act. Chim.*, **2014**, *386*, p. 32 ; Kahn D., *Le fixe et le volatile : Chimie et alchimie, de Paracelse à Lavoisier*, CNRS Éditions, **2016**.

[2] Principe L., *The Aspiring Adept: Robert Boyle and his Alchemical Quest*, University Press, Princeton, **1998**.

[3] Principe L., The end of alchemy? The repudiation and persistence of Chrysopoeia at the Académie Royale des Sciences in the Eighteenth Century, *Osiris*, **2014**, *t. 29*, p. 96.

[4] Fontenelle B., Sur les supercheries de la pierre philosophale, *Hist. Acad. Roy. Sci. pour 1734*, Imp. roy., Paris, **1736**, *Hist.*, p. 55-57.

[5] Geoffroy E.-F., Des supercheries concernant la pierre philosophale, *Hist. Acad. Roy. Sci. pour 1722*, Imp. roy., Paris, **1724**, *Mém.*, p. 61-70 ; voir aussi *Hist.*, p. 37-39.

[6] Voir Principe L., End of Alchemy, *op. cit.* [3], p. 107-113.

[7] Pour une histoire plus détaillée de Tiffereau, voir Principe L., *Alchemy and Chemistry: Making Up and Breaking Up (Again and Again)*, Smithsonian Librairies, Washington D.C., **2017**, p. 24-53.

[8] Dumas J.-B., *Leçons sur la philosophie chimique professées au Collège de France en 1836*, recueillies par M. Bineau, Paris, Ebrard, **1837**, p. 318.

[9] Tiffereau C.-T., *Les métaux sont des corps composés*, Impr. Vaugirard, Choisnet, **1857**.

[10] Dumas J.-B., Question des corps simples, *C. R. Ac. Sc.*, Mallet-Bachelier, Paris, **1859**, *t. 48*, p. 139 ; Draper J.W., On the influence of light upon chlorine, and some remarks on alchemy, *Phil. Mag.*, **1857**, *t. 14*, p. 321.

Lawrence M. Principe
est professeur d'histoire des sciences et de la chimie, et directeur du Charles Singleton Center for the Study of Premodern Europe à Baltimore (E.-U.)*.

Il a reçu le Prix Franklin-Lavoisier 2016.

Ce Prix, décerné tous les deux ans et résultant d'une convention signée en 2007 par la Chemical Heritage Foundation (E.-U.) et la Fondation de la Maison de la Chimie, récompense une personnalité, un groupe de personnes ou un organisme qui ont contribué de manière exemplaire, par leurs actions ou leurs publications, à : préserver et mettre en valeur notre patrimoine scientifique et industriel commun, dans le domaine de la chimie et de ses applications ; promouvoir une meilleure connaissance de l'histoire des sciences et industries chimiques et moléculaires ; favoriser le resserrement des liens franco-américains et la promotion d'actions marquantes dans le domaine des sciences et industries chimiques.

* Charles Singleton Center for the Study of Premodern Europe, 301 Gilman Hall, Johns Hopkins University, 3400 N. Charles Street, Baltimore, MD 21218 (États-Unis).
Courriel : lmafp2@yahoo.com

4e édition de « Sciences et Médias »

Comment lutter contre la désinformation scientifique ?

Organisée par six sociétés savantes – la Société Chimique de France, la Société Française de Physique, la Société Française de Statistiques, la Société Informatique de France, la Société de Mathématiques Appliquées et Industriels et la Société de Mathématiques Française –, cette 4e édition se déroulera le **11 janvier 2018** à la Bibliothèque nationale de France (Paris). Cette année, l'Association des journalistes scientifiques de la presse d'information et la Bibliothèque nationale de France se joignent à l'organisation.
L'édition 2018 sera orientée sur **la question de l'information scientifique dans les médias et son utilisation**. En effet, l'essor des nouvelles technologies d'information et de communication peuvent laisser place à la surinterprétation, voire à la diffusion de « fausses vérités ». Qui choisit les experts scientifiques, et comment ? Comment rectifier une mauvaise information ? Comment préparer les scientifiques à l'échange avec les médias ?... Sociologues des sciences, scientifiques, journalistes, bloggeurs… tenteront lors de cette journée d'échange d'apporter des réponses et des solutions aux problèmes rencontrés.

• Inscription gratuite et obligatoire : www.sciencesetmedia.org

Distinctions

Nobel 2017 de chimie : la cryomicroscopie électronique

Le Comité Nobel a attribué le prix Nobel de chimie à trois chercheurs ayant mis au point la cryomicroscopie électronique, une méthode qui permet d'observer en haute résolution la structure de biomolécules en solution : **Jacques Dubochet** (Université de Lausanne, Suisse), **Joachim Frank** (Columbia University, New York, États-Unis) et **Richard Henderson** (MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Royaume-Uni).
En 1986, un prix Nobel avait déjà récompensé le microscope à électrons, un instrument inventé dans les années 1930. L'appareil était parfait pour des physiciens mais pas pour des biologistes, car le vide requis pour fonctionner évapore l'eau, dessèche et dénature les biomolécules. À l'aide de la cryomicroscopie électronique, les chercheurs peuvent maintenant geler les biomolécules à moyen terme et les décrire à la résolution atomique. Cette technologie a conduit la biochimie dans une nouvelle ère, permettant d'observer des centaines de biomolécules.

• Pour en savoir plus : https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2017

Grand prix 2018 de la Fondation de la Maison de la Chimie

Appel à candidatures

Créé en 1986, le Grand prix de la Maison de la Chimie est destiné à récompenser une œuvre originale concernant la chimie, au bénéfice de l'homme, de la vie, de la société ou de la nature. En 2018, son montant sera de 35 000 euros et il sera décerné à une ou plusieurs personnes physiques, quelle qu'en soit la nationalité. Les candidatures doivent être obligatoirement présentées par une société savante ou par un organisme scientifique national ou international, sans lien direct avec le candidat.
La remise du prix aura lieu à la Maison de la Chimie (Paris), lors d'une séance solennelle qui se déroulera au premier trimestre 2019. À cette occasion, le lauréat fera un exposé sur ses travaux.
Pour rappel, le Grand prix a été attribué ces dernières années à John T. Groves et Jean-Pierre Maffrand (2008), Gérard Férey et Jean Fréchet (2010), Ludwik Leibler (2012), Jean-Pierre Sauvage (2014) et Vincenzo Balzani (2016).

• **Date limite de soumission des candidatures : 30 avril 2018.**
Plus d'informations et formulaire de candidature : http://actions.maisondelachimie.com/grand_prix_de_la_fondation.html

Industrie

CROSSCHIM, le nouvel inter-réseaux de la filière chimie

Les représentants de l'Union des Industries Chimiques (UIC), des pôles de compétitivité Axelera (chimie, environnement, énergie), Elastopôle (élastomères), IAR (bioéconomie), Matikem (matériaux, chimie verte), Plastipolis (plasturgie, composites), Trimatec (écoprocédés industriels), Xylofutur (forêt-bois, papier-chimie) et du cluster Novachim (CRITT Chimie et Matériaux) ont signé en octobre dernier à l'occasion des Rendez-vous Carnot à Paris une convention de partenariat pour la création de CROSSCHIM, l'inter-réseaux de la filière chimie, dont l'objectif est de promouvoir le secteur de la chimie et des matériaux, ses entreprises et leurs actions.
CROSSCHIM mettra en œuvre des collaborations et des partenariats concrets qui permettront de promouvoir l'innovation dans la chimie et les matériaux, de soutenir et d'accélérer sur l'ensemble de la France les projets de chimie durable, pour développer la compétitivité des entreprises et construire une visibilité internationale.

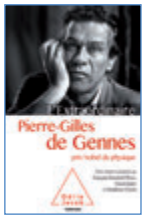
• Source : UIC, 19/10/2017.

L'UIC lance un site sur les perturbateurs endocriniens

Pour répondre, par une information la plus objective et la plus pédagogique possible, aux préoccupations exprimées par le grand public, l'UIC a ouvert : « **Perturbateurs endocriniens : parlons-en !** ».
Ses différentes rubriques proposent une information claire et accessible. Les explications données s'appuient très largement sur des documents et études publiés par des agences françaises et européennes, disponibles dans la rubrique « Documentation ». « L'Essentiel » répond, à travers une approche factuelle et une volonté de vulgarisation, aux grandes questions sur les perturbateurs endocriniens telles que « Qu'est ce qu'un perturbateur endocrinien ? » ou « Quelle est la réglementation en vigueur ? ». « Pour aller plus loin » permet aux visiteurs du site d'enrichir leurs connaissances grâce à des explications scientifiques plus approfondies. La rubrique « Débats et décryptages » permet de relayer des débats entre parties prenantes, industrie, monde de la recherche, administration et société civile.

• www.perturbateurendocrinien.fr

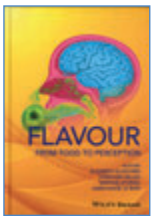
Livres



L'extraordinaire
Pierre-Gilles de Gennes
Prix Nobel de physique
Textes choisis et présentés
par F. Brochard-Wyart, D. Quéré
et M. Veyssié
222 p., 23,90 € (ebook : 17,99 €)
Odile Jacob, 2017

Tous les savants d'exception n'ont pas le charisme, l'intensité humaine, ni les talents multiples de Pierre-Gilles de Gennes, qui ont marqué tous ceux qui l'ont connu et caractérisé ses nombreuses interventions publiques. C'est pourquoi l'adjectif extraordinaire n'est pas une emphase à son égard, mais une forme de définition scientifique, si j'ose dire : les textes de sa plume, choisis et présentés dans ce livre par un trio bien connu de ses collaborateurs les plus proches, en proposent la démonstration. Ils sont regroupés en trois parties : « Le savant », « L'homme » et « L'inspirateur ».
« Le savant » rassemble quatre discours, dont les points d'orgue de son parcours scientifique que sont sa leçon inaugurale au Collège de France en 1971 et sa conférence Nobel sur la matière molle en 1991, et quatre publications allant de la rupture conceptuelle en deux pages accessibles aux seuls physiciens (théorème n = 0), à la « vulgarisation » sur les « Bulles, mousses et autres objets fragiles », qui donne des titres de noblesse à ce terme souvent mécompris.
« L'homme » nous offre un éclairage sur la construction de cette personne extraordinaire (« Trajectoire » et « Lectures »), et nous rappelle la vigueur de ses prises de position bien souvent à contre-courant (« Contre les méthodes »). Les chimistes apprécieront tout particulièrement l'expression de son admiration pour Primo Levi, et ceux qui comme moi ont nourri leur adolescence avec Jean Giono résonneront à l'évocation du courage du « hussard sur le toit » et de racines en Basses-Alpes. L'opposition lucide de P.-G. de Gennes à tous les dogmatismes est fortement argumentée, y compris la « religion de la nature » et la dangereuse incompréhension foncière de la science qu'elle peut engendrer.
« L'inspirateur » résume ses messages forts sur la transmission du savoir et du savoir apprendre, fruits d'une longue expérience de professeur et directeur d'école particulièrement réflexif. Cette partie apporte aussi sa vision rétrospective et prospective sur l'évolution accélérée de notre civilisation, basée sur les acquis de la science, mais désorientée et mise en danger par la mécompréhension de sa vraie nature, et les mésusages du pouvoir technique qu'elle nous confère.
Le dernier chapitre, « Créer et découvrir », vient en contrepoint du dossier « Pierre-Gilles de Gennes et l'innovation » présenté dans ce même numéro : c'est en effet la voix du maître sur les questions de créativité scientifique et d'innovation. J'en extrais deux citations : « […] *je suis convaincu que nous assistons, de temps en temps, en physique, à la création d'un art nouveau* » (p. 200), et « *Dans nos pays latins, on croit toujours que l'invention est fille de la théorie, comme Athena est issue de Zeus. C'est vrai dans certains cas (le transistor, le laser) mais bien souvent c'est autre chose : une idée pratique (le* float glass*…), une observation (Fleming…), une lente maturation (l'enregistrement magnétique des sons…)* » (p. 206).
L'être humain est en soi extraordinaire, et les personnes comme Pierre-Gilles de Gennes qui en réalisent tant de qualités potentielles sont porteuses de sens, remède à la désorientation ordinaire.

Hervé Toulhoat



Flavour
From food to perception
E. Guichard, C. Salles, M. Morzel,
A.-M. Le Bon (eds)
424 p., 156 €
Wiley Blackwell, 2017

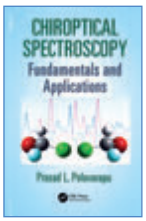
La flaveur désigne l'ensemble des sensations olfactives, gustatives et tactiles perçues en bouche lors de la prise d'un aliment. La perception des flaveurs est un phénomène complexe par la nature même des stimuli qu'elle implique. L'étude des mécanismes moléculaires liés à l'activation de notre système chimiosensoriel nécessite une approche multidisciplinaire. Cet ouvrage se présente sous la forme d'une compilation originale d'articles de revue sur la perception des saveurs et des arômes. Il est écrit par des experts de différentes disciplines (biologie moléculaire, chimie physique, psychologie expérimentale, génétique...), tous reconnus dans le domaine des sens chimiques, et s'adresse à un large public : étudiants, enseignants, chercheurs et industriels intéressés par les dernières connaissances à la frontière entre neurosciences et science de l'alimentation.
Les cinq premiers chapitres décrivent la physiologie du système olfactif et gustatif et traitent des différents protagonistes mobilisés par notre organisme lors de la prise d'un aliment : de la molécule à l'origine du stimulus chimiosensoriel à l'activation du neurone, en passant par le rôle central des récepteurs sensoriels et celui non moins important joué par les enzymes de métabolisation des odorants et des molécules sapides (phénomènes périrécepteurs). Cette première partie est complétée par la description neuroanatomique du système trijéminal notamment impliqué dans la perception de la température ou de la texture des aliments.
Les sept chapitres suivants font la part belle à la chimie. Dans cette deuxième partie, trois chapitres sont consacrés à la description des caractéristiques physico-chimiques et sensorielles des principales familles de molécules pouvant exciter nos narines et nos papilles. Les quatre autres chapitres traitent des interactions entre molécules sapides/arômes, salive et matrice alimentaire, du comportement de ces molécules lors de la mastication ainsi que des différentes techniques instrumentales d'analyse de la libération des arômes et des saveurs.
La dernière partie regroupe quatre chapitres qui apportent un éclairage original sur la perception des arômes et des saveurs. Un premier chapitre rappelle la différence entre perception ortho- et rétronasale. Pour comprendre les effets synergiques ou de masquage entre molécules, deux chapitres résument l'état des connaissances sur la perception d'un mélange de molécules d'un point de vue sensoriel, analytique et neuronal. Enfin, le dernier chapitre rappelle que la perception des flaveurs est une expérience multisensorielle et fait le point sur l'influence des autres sens sur notre perception des odeurs et des saveurs.
L'ensemble de cet ouvrage est très détaillé et constitue une précieuse source d'informations sur le fonctionnement de notre système chimiosensoriel et les mécanismes moléculaires liés à la perception des flaveurs.

Sébastien Fiorucci

Modern organocatalyzed methods in carbohydrate chemistry
R. Mahrwald
93 p., 52,74 €
Springer, 2015

L'auteur de cet ouvrage est un spécialiste reconnu du domaine de la synthèse organique sélective, et cette petite monographie fait suite à plusieurs de ses ouvrages sur l'aldolisation et l'organocatalyse. Sous la démarche contemporaine d'organocatalyse, plusieurs transformations importantes des sucres (hydrates de carbone) sont réparties dans trois chapitres : synthèse totale de sucres, réactions en cascade à partir de sucres, et réactions de glycosylation organocatalysées. Cette méthode, qui consiste à réaliser des transformations catalysées par des molécules organiques de petite taille, s'est développée au cours des vingt dernières années en complément de la catalyse par les métaux et celle des enzymes (qui sont aussi des organocatalyseurs !).
Dans le chapitre sur la synthèse totale de sucres, on voit bien comment l'organocatalyse peut être utilisée pour simplifier les voies synthétiques d'accès aux sucres inhabituels. De par la structure même des hydrates de carbone, l'aldolisation est évidemment une réaction privilégiée qui conduira au motif diol-1,2. L'objectif est d'arriver au niveau de simplicité et de stéréosélectivité avec lesquelles les enzymes aldolases peuvent effectuer cette transformation de façon énantiosélective. Depuis la (re)découverte de ce type de catalyse en 2000, l'auteur montre comment cette approche a pu évoluer avec une gamme de substrats de plus en plus variés vers des (énantio)sélectivités parfois égales à celles des enzymes.
Le deuxième chapitre traite des transformations en cascade de sucres organocatalysées. Cette approche offre, entre autres avantages, des raccourcis intéressants des voies multiétapes de synthèse. Cela s'applique particulièrement bien à l'allongement stéréosélectif de la chaine de sucres aldoses et cétoses non protégés où de petits changements de conditions opératoires conduisent à de grandes différences du parcours en cascade. Ce chapitre, qui commente des travaux précurseurs, notamment français, s'appuie aussi beaucoup sur des travaux inédits et attrayants de l'auteur qui pour certains ont été publiés depuis. Les séquences en cascade proposées indiquent le grand potentiel des glucides non protégés dans la synthèse de motifs complexes et hautement fonctionnalisés par des protocoles opératoires simples dans un seul ballon.
L'ouvrage est complété par une revue de la réaction de glycosylation organocatalysée. C'est un acte fondamental de la chimie des sucres et avoir assemblé ici quelques exemples est une bonne initiative. Ainsi, plusieurs glycosylations récentes dites « organocatalysées » par des molécules de petite taille, identifiées auparavant dans d'autres chimies, sont discutées en partant de substrats protégés et activés. Aussi, les travaux antérieurs, parfois très anciens, sur des glucides non activés et non protégés sont rassemblés. Dans le reste du chapitre, l'auteur rapporte ses propres travaux dans un format qui est plutôt celui de la publication de la littérature primaire. Les conditions utilisées semblent générer des liaisons hydrogène lors de la réaction de glycosylation qui peuvent contrôler la stéréosélectivité de la liaison glycosidique. L'approche est intéressante. Les nucléophiles utilisés (alcools accepteurs) sont cependant très simples et nous sommes encore très loin de l'efficacité des protocoles contemporains employés pour élaborer des oligosides cibles bioactifs.
On note des répétitions de références ou des erreurs dans le texte et dans certains schémas qui rendent la lecture parfois difficile. Mais si vous aimez les sucres et leur chimie (les chimistes d'autres domaines pourront aimer aussi !), cet ouvrage vous intéressera car il donne des pistes très utiles pour élaborer en peu d'étapes (parfois une seule !) des structures organiques complexes.

Jean-Marie Beau



Chiroptical spectroscopy Fundamentals and applications
P.L. Polavarapu
429 p., 102,85 €
CRC Press, 2017

Cet ouvrage consacré aux méthodes chiroptiques, qu'il définit comme « les méthodes de spectroscopie optique pour l'étude de systèmes chiraux », s'intéresse plus précisément aux mesures de pouvoir rotatoire, de dichroïsme circulaire électronique et vibrationnel, et d'activité optique Raman, dont l'auteur est un des spécialistes mondiaux. Il n'aborde pas les méthodes plus physiques comme celles reposant sur l'ionisation, et de façon générale, celles en phase gazeuse, et ne mentionne que rapidement la spectroscopie non linéaire, pour se consacrer entièrement aux aspects en lien direct avec la chimie.
Les premiers chapitres visent les non-spécialistes qui y trouveront des rappels sur la polarisation de la lumière, accessibles à tous. Après une description des différents types de chiralité et de leur nomenclature, l'ouvrage aborde l'interaction entre une onde polarisée circulaire et la matière par un traitement classique. Contrairement à la plupart des approches qui séparent les deux phénomènes, celle-ci a l'intérêt de considérer à la fois le dichroïsme circulaire et l'activité optique dans le même échantillon. Le traitement quantique présenté par la suite repose sur un cours donné par l'auteur à l'Université Vanderbilt (États-Unis) et établit de façon progressive et pédagogique les équations du dichroïsme circulaire et de l'activité optique, en partant de la théorie des perturbations. Le lecteur pressé ou peu intéressé par les équations trouvera en fin de ces chapitres un résumé très clair.
L'auteur analyse ensuite les différentes méthodes de chimie quantique disponibles et ajoute aux concepts théoriques des considérations pratiques, comme l'adaptation des méthodes décrites aux tailles de système. Une longue discussion détaille les aspects les plus actuels de l'influence du solvant sur l'allure des spectres, et celle de l'agrégation, modélisée dans un logiciel libre proposé par l'auteur. Des indices de similarité sont définis pour comparer les spectres expérimentaux et simulés, accessibles eux aussi dans un logiciel libre. Une discussion très fouillée est consacrée aux spectres présentant une signature de type bisignate, fréquemment rencontrée dans les systèmes impliquant des couplages entre chromophores, et à leur traitement par le modèle du couplage excitonique. Le chapitre consacré aux applications est une mine bibliographique et établit une liste de résultats très variés, allant de la chimie médicinale à l'analy-

se de structures supramoléculaires. Certains exemples auraient pu toutefois être décrits plus en détail.
L'enseignement n'est pas oublié et l'auteur propose plusieurs travaux pratiques facilement accessibles comme l'étude de l'inversion d'un sucre, combinant expérience et modélisation. Un des atouts de cet ouvrage est la liste presque exhaustive de références, y compris sur les sujets que l'auteur a choisi de ne pas traiter. Il présentera donc un grand intérêt pour les étudiants, mais aussi pour les chercheurs confirmés pour qui il constitue une monographie très complète.

Anne Zehnacker Rentien

Heterogeneous catalysis and its industrial applications
M. Schmal
373 p., 79,11 €
Springer, 2016

Ce livre, structuré en quinze chapitres, propose un panorama assez complet des concepts théoriques et fondamentaux ainsi que des connaissances en recherche appliquée dans le domaine de la catalyse hétérogène. À la fin de plusieurs chapitres, il offre au lecteur la possibilité de mettre en pratique les théories ou méthodes expérimentales décrites selon une démarche très pédagogique à l'aide d'exemples concrets tirés de la littérature et traités parfois sous forme d'exercices résolus. Il bénéficie de nombreuses illustrations sous forme de photographies, graphiques ou tableaux permettant de disposer d'un grand nombre de données chiffrées.
Après avoir rappelé les principes théoriques régissant les phénomènes d'adsorption-désorption sur différents types de surfaces (métalliques, oxydes, semi-conducteurs) ainsi que les propriétés électroniques des surfaces, un inventaire assez complet des techniques de caractérisation est réalisé (XRD, XPS, spectroscopie IR, analyses texturales et thermiques, microscopie électronique), illustré par quelques travaux marquants des années 1990-2000. Le domaine de la synthèse des catalyseurs hétérogènes fait l'objet du chapitre 7 abordant des notions plutôt théoriques, suivi dans le chapitre 8 d'une mise en application où l'auteur précise les relations entre les paramètres opératoires des principales opérations unitaires (autoclavage, séchage, calcination) et les caractéristiques physicochimiques finales du solide et en particulier de la phase active.
Une ouverture sur le domaine des catalyseurs nanostructurés complète avantageusement l'ouvrage en décrivant les méthodes et concepts modernes qui constituent quelques-unes des pistes prometteuses pour l'amélioration des catalyseurs hétérogènes. Les deux derniers chapitres sont consacrés aux études mécanistiques et cinétiques permettant la compréhension du fonctionnement du site actif, de préférence dans les conditions de la réaction (conditions *operando*), et enfin à des exemples d'évaluation de catalyseurs industriels pour des applications concernant la production de carburants (hydrogénation des essences de pyrolyse), d'intermédiaires pétrochimiques (hydrogénation du butadiène) ou de transformation de biomasse (production de sorbitol).
Au final, dans un volume finalement assez limité, cet ouvrage ambitieux a le mérite de faire une bonne synthèse des principales connaissances qu'un ingénieur ou étudiant en catalyse hétérogène se doit de connaitre.

Hélène Olivier-Bourbigou

À signaler

Le terroir à toutes les sauces
Un roman philosophique et gourmand avec 100 recettes d'Alsace
H. This
256 p., 25 €
La Nuée Bleue, 2017

L'auteur, Alsacien de Kientzheim et inventeur de la gastronomie moléculaire, lève le rideau sur le petit théâtre des passions culinaires françaises dans ce roman plein de finesse, où des gourmands débattent avec fièvre et humour des mille et une variantes de leurs plats préférés. Notre chimiste-romancier nous dévoile ses tours de main et nous invite à des travaux pratiques gourmands dans ce livre de recettes plein de joie de vivre et de philosophie, célébration des plaisirs partagés de la table.

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° 997 (octobre 2017)
- Vous pouvez le dire en français… : la fin programmée des sacs en plastique enrichit notre vocabulaire, par C. Andrieux et E. Binet.
- Microscopie 3D de fluorescence à feuillet de lumière : principe et expérimentations en salle TP, par D. Rousseau, E. Vigneron et S. Charriere.
- TitrAB : un logiciel pour apprendre à élaborer le protocole d'un titrage acido-basique, par A. Berthet, C. D'Ham et I. Girault.

N°998 (novembre 2017)
- Résultats de l'enquête sur la classe de seconde, par J. Vince.
- Adapter l'enseignement pour donner du sens aux incertitudes de mesures, par A. Caussarieu et A. Tiberghien.
- Quelques difficultés rencontrées par les étudiants dans l'application du deuxième principe de la thermodynamique, par A. Anakkar, A. Guelzim et M. Nagels.

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

Agenda

8-11 janvier 2018
Mona symposium
Natural products and medicinal chemistry
Kingston (Jamaïque)
- http://monasymposium.com

10-12 janvier 2018
International symposium on chemical biology 2018
Genève (Suisse)
- http://symposium.nccr-chembio.ch

11 janvier 2018
Sciences et Médias
Paris
Voir p. 72.
- www.sciencesetmedia.org

24 janvier 2018
Chimie et médecine
Colloque du Groupe d'Histoire de la chimie
Paris
- danielle.fauque@u-psud.fr

24-25 janvier 2018
Hydrogen & fuel cells energy summit
Bruxelles (Belgique)
- www.wplgroup.com/aci/event/hydrogen-and-fuel-cells-energy-summit

24-26 janvier 2018
HTC 15
15th International symposium on hyphenated techniques in chromatography and separation technology
Cardiff (Royaume-Uni)
- https://www.ilmexhibitions.com/htc

28 janvier-1er février 2018
1st Alpine winter conference on medicinal and synthetic chemistry
St Anton (Autriche)
- www.alpinewinterconference.org

30-31 janvier 2018
Chimiométrie XIX
Paris
- https://chemom2018.sciencesconf.org

31 janvier-1er février 2018
Energy storage 2018
Cologne (Allemagne)
- www.wplgroup.com/aci/event/energy-storage-conference

4-7 février 2018
ResMO 2018
La matière organique dans tous ses états
Trégastel
- https://resmo2018.sciencesconf.org

7-8 février 2018
3rd Future of surfactants summit
Amsterdam (Pays-Bas)
- www.wplgroup.com/aci/event/surfactants-summit

7-8 février 2018
Lignofuels 2018
Advanced biofuels and materials conference
Amsterdam (Pays-Bas)
- www.wplgroup.com/aci/event/lignocellulosic-fuel-conference-europe

8-9 février 2018
JCC 2018
Journées de chimie de coordination
Brest
Voir p. 78.
- https://jcc2018.sciencesconf.org

9-10 février 2018
Village de la chimie
Paris
- www.villagedelachimie.org

14 février 2018
Chimie et biologie
Paris
Dans le cadre des colloques « Chimie et… » à la Maison de la Chimie.
- http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-39.html

19-20 février 2018
Chemistry 2018
Paris
Thème : Empowering advanced perspective and novel concepts in chemistry.
- http://chemistry.euroscicon.com

21-23 février 2018
ChemCYS 2018
Chemistry conference for young scientists
Blankenberge (Belgique)
- www.chemcys.be

28 février-1er mars 2018
10th Carbon dioxide utilisation summit
Tampa (FL, États-Unis)
- www.wplgroup.com/aci/event/co2-us

5-7 mars 2018
25th Young researchers days meeting
Orléans
- www.sct-asso.fr/yrfm.html

7-8 mars 2018
European drug safety summit 2018
Londres (Royaume-Uni)
- www.wplgroup.com/aci/event/european-drug-safety-summit

18-22 mars 2018
255th ACS national meeting
Nouvelle-Orléans (LA, États-Unis)
- www.acs.org/content/acs/en/meetings/nationalmeetings/meetings.html

18-22 mars 2018
RECOB 17
17e Rencontres de chimie organique biologique
Aussois
- http://recob.buildez.org

20-23 mars 2018
JIREC 2018
33e Journées pour l'innovation et la recherche pour l'enseignement de la chimie
Erquy
Thème : Chimie et enjeux sociétaux.
- www.societechimiquedefrance.fr/JIREC-2018.html

23 mars 2018
8e Forum mondial de l'eau
Brasilia (Brésil)
- www.worldwaterforum8.org

20 avril 2018
1st MGMCS
Main group metal chemistry symposium
Rennes
- https://mgmcs.sciencesconf.org

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

Lancement des campagnes d'adhésion

La campagne d'adhésion est maintenant lancée. Vous y découvrirez le passage des adhésions en « année glissante » qui permet désormais d'être adhérent pour douze mois à dater du jour de validation de votre adhésion. Cela rend possible d'adhérer à n'importe quel moment de l'année et de bénéficier ainsi en particulier d'une année pleine d'abonnement à *L'Actualité Chimique*. Nous avons également mis en place une nouvelle grille tarifaire, inévitablement à la hausse, mais qui permet toujours des cotisations couplées avec nos sociétés partenaires à des tarifs très avantageux.

Assemblée générale extraordinaire de la SCF pour le renouvellement des statuts

Afin de voter les nouveaux statuts de la société en conformité avec les nouvelles réglementations, nous avons convoqué une Assemblée générale extraordinaire le 26 octobre dernier. N'ayant pas obtenu le quorum fixé au quart des adhérents malgré une bonne mobilisation qu'il faut saluer, nous avons immédiatement reconvoqué une nouvelle Assemblée le 28 novembre. Celle-ci a pu s'exprimer et a validé nos nouveaux statuts. Les prochaines étapes sont leur validation par le ministère, la rédaction du Règlement intérieur associé et la mise en place du nouveau Conseil d'administration selon les nouvelles modalités. Tout cela interviendra dans le courant de l'année 2018 et vous en serez tenus informés.

Congrès national SCF18

Les inscriptions à SCF18 sont ouvertes depuis début novembre. Nous vous y attendons nombreux. Vous pourrez suivre toute l'actualité sur le congrès, notamment les tarifs et les dates importantes en consultant régulièrement le site*.

*www.scf18.fr

Coopérations internationales

La SCF s'engage auprès des chimistes d'Afrique. Notre association a ainsi participé à l'organisation du mini-forum du COPED (Académie des sciences), intitulé « La chimie face aux défis sanitaires et environnementaux en Afrique » (Paris, 26-27 septembre), pour aboutir à la préparation d'un colloque en Afrique francophone sub-saharienne en 2019 sur le même thème.
La SCF a par ailleurs donné son accord de parrainage à la conférence YASE* (Young African Scientists in Europe), la première conférence dédiée aux jeunes chercheurs africains en Europe, qui se déroulera à Toulouse en lien avec l'EuroScience Open Forum (ESOF), du 9 au 13 juillet 2018.

*www.yase-conference.eu/index.php/fr

Le Bureau de la SCF

Prix des divisions 2017

Chimie du solide

Prix de thèse

• Marie Caisso

Après avoir terminé un cursus ingénieur Matériaux à Polytech Grenoble en 2013, Marie Caisso a préparé sa thèse au CEA Marcoule entre le Laboratoire de Fabrication des Combustibles (LFC), le Laboratoire de Conversion des Actinides et de Radiolyse (LCAR) et l'Université de Montpellier. Elle a soutenu son travail à l'Institut de Chimie Séparative de Marcoule (ICSM) en octobre 2016.
Ce travail s'est focalisé sur le possible retraitement futur d'une partie des déchets nucléaires à vie longue, les actinides mineurs (AM). L'une des voies à l'étude permettant de réduire l'inventaire total des déchets après recyclage du plutonium est en effet la transmutation hétérogène en réacteurs à neutrons rapides des AM et plus particulièrement de l'américium (Am), en éléments chimiques à demi-vies courtes, voire stables. L'irradiation de l'Am nécessite ainsi la fabrication de pastilles céramiques de $U_{1-x}Am_xO_{2\pm\delta}$. La voie CRMP (« calcined resin microsphere pelletization ») est actuellement privilégiée parmi les différents procédés envisagés. Elle se fonde, avant frittage, sur le pressage de microsphères d'oxyde mixte $U_{1-x}Am_xO_{2\pm\delta}$ obtenues par conversion thermique de microsphères de résine échangeuse d'ions chargée en cations UO_2^{2+} et Am^{3+}. Comparé à des voies de synthèse classique utilisant la métallurgie des poudres, le procédé CRMP permet de favoriser les étapes de mise en forme tout en limitant la dissémination de particules fines à base d'Am, hautement radioactives.
Dans ce contexte, Marie Caisso s'est attachée à mener une caractérisation exhaustive des différentes étapes du procédé CRMP d'un point de vue mécanistique et structural. Ainsi, le mode de complexation des cations dans la résine a été déterminé, *via* la mise en évidence de groupements carboxyliques bidentés autour des éléments U et Am par spectroscopie IR et EXAFS. L'étape de conversion thermique a également été suivie de manière *in situ* par DRX et XANES, et les structures des différents composés oxydes formés, $(U_{1-x}Am_x)_3O_8$ et $U_{1-x}Am_xO_{2\pm\delta}$, ont été identifiées et caractérisées finement. De la même manière, la substitution de l'Am dans chacun des composés a été démontrée, ainsi que les déformations associées autour des cations, *via* l'utilisation de la DRX, de la diffraction de neutrons et de l'EXAFS. Enfin, le frittage des microsphères sous forme de pastilles de $U_{1-x}Am_xO_{2\pm\delta}$ a été caractérisé, notamment par dilatométrie et porosimétrie mercure, révélant une densification en deux étapes. Ce comportement singulier est le résultat d'une réorganisation multi-échelle dans le matériau ayant lieu au cours du frittage, s'expliquant par la présence dans le cru de nanoparticules pré-frittant à basse température.
Si la préparation de la majorité des échantillons a été effectuée sur l'installation nucléaire de base ATALANTE, cette thèse a permis de monter plusieurs collaborations extérieures pour les caractérisations mises en œuvre : l'UCCS pour les techniques de

diffraction (P. Roussel), l'Université de Nice pour la spectroscopie d'absorption des rayons X (C. Den Auwer), et le SPCTS de Limoges pour la caractérisation des céramiques (A. Maître et R. Boulesteix). De nombreux travaux sur grands instruments (synchrotrons ESRF, SOLEIL et ANKA ; réacteurs à neutrons ILL et Orphée) ont ainsi été réalisés pour étudier finement les structures des oxydes à base d'américium. De par la complexité de la manipulation de matière radioactive hors zone réglementée, ces expériences ont également nécessité l'utilisation, voire le développement de techniques spécifiques pour la manipulation d'échantillons radioactifs sur ces installations non nucléaires.
Marie Caisso est actuellement chargée d'affaires R & D dans le domaine de l'aval du cycle du combustible chez EDF, où elle s'occupe du suivi technique de l'ensemble des procédés chimiques et matériaux mis en œuvre pour le traitement des combustibles usés actuels et futurs.

Interdivision Énergie

L'interdivision Énergie, créée en 2016 suite au congrès SCF15 autour d'une thématique transversale, l'énergie, commune à toutes les activités de la SCF, fédère les chimistes qui contribuent à l'innovation dans les systèmes énergétiques. Tous les types de recherche – académique, technologique, industrielle –, tous les types de vecteurs énergétiques et toutes les filières énergétiques ont vocation à y être représentés. En effet, la chimie intervient dans les systèmes énergétiques de très nombreuses manières, *via* les matériaux, les procédés, l'analyse, la synthèse, la catalyse, l'interaction rayonnement-matière, la simulation, l'électrochimie, la modélisation…

Prix de thèse Recherche

• Nicolas Queyriaux

Pour ses travaux dans le domaine de la photosynthèse artificielle à l'Université Grenoble Alpes/CEA-Grenoble, qui concernent la construction d'une photocathode pour la production d'hydrogène par une approche moléculaire. Ces recherches portent sur le développement et la caractérisation fine d'outils moléculaires pour la photoproduction d'hydrogène en vue de leur intégration future au sein de cellules photo-électrochimiques de décomposition de l'eau.

Prix de thèse Innovation

• Alexandre Michau

Pour ses travaux réalisés au CIRIMAT, au SIMaP et avec le CEA sur le développement et l'optimisation d'un procédé de dépôt de revêtement par CVD à l'aide d'expériences et de simulations numériques. Un recyclage des produits chimiques a été mis en place pour augmenter le rendement du procédé à près de 100 % et minimiser les rejets ainsi que les coûts. Les retombées de ces travaux sont directement liées à l'amélioration de la protection interne des gaines de combustible nucléaire en cas de situation accidentelle.

Prix Recherche Innovation

• Charles-Philippe Lienemann

Pour le développement de techniques analytiques basées sur la spectroscopie atomique qui sont utilisées pour la caractérisation de matériaux solides catalytiques ou de produits liquides. Par l'abaissement des seuils de quantification, mais aussi le couplage avec des méthodes séparatives, les travaux de C.-P. Lienemann (IFP Energies Nouvelles) ont permis une caractérisation plus efficace des carburants, au regard des spécifications environnementales, et une amélioration des procédés industriels en termes de performance et d'écoresponsabilité.

Prix Recherche académique

• Fréderic Jaouen

Pour ses travaux sur les catalyseurs de fer innovants pour la pile à combustible. F. Jaouen (ICGM, CNRS) est impliqué dans le développement de nouveaux catalyseurs bio-inspirés comprenant un support de carbone dopé en azote et des sites actifs d'ions fer atomiquement dispersés et formant des groupements fer-azote lors de la synthèse à haute température. Ces groupements fer-azote sont la clé pour stabiliser le fer dans le milieu acide des piles à combustible, mais également pour activer cet élément. Ces matériaux présentent des activités catalytiques avoisinant celles du platine pour la réduction de O_2 en H_2O.

8-9 février 2018
JCC 2018
Journées de chimie de coordination
Brest

Ces journées sont une occasion privilégiée de rencontres et d'échanges permettant de faire le point sur les avancées scientifiques relevant de la chimie de coordination et de ses applications : production ou stockage d'énergie, développement d'une chimie respectueuse de l'environnement, meilleure compréhension des mécanismes responsables de nombreux processus du monde du vivant, mise en œuvre de nouveaux matériaux aux propriétés diverses comme le magnétisme, développement de nouvelles technologies de diagnostic et de thérapie.
Au programme : cinq conférenciers invités — Peter Faller, Makoto Fujita, Fabrice Pointillart (prix de la division 2017), Anna Proust, Alessandra Quadrelli —, vingt communications orales, treize communications « flash » et des communications par affiche.

• https://jcc2018.sciencesconf.org

ChemPubSoc Europe : facteurs d'impact 2016

La SCF, copropriétaire des journaux du consortium ChemPubSoc Europe, vous encourage à publier dans ses revues. Pour les amateurs de bibliométrie et de comparaison avec les données 2015 (entre parenthèses), voici les facteurs d'impact :

- *Chemistry – A European Journal* : 5,317 (5,771)
- *ChemBioChem* : 2,847 (2,850)
- *ChemCatChem* : 4,803 (4,724)
- *ChemElectroChem* : 4,136 (3,506)
- *ChemistryOpen* : 2,918 (3,585)
- *ChemMedChem* : 3,225 (2,980)
- *ChemPhysChem* : 3,075 (3,138)
- *ChemPlusChem* : 2,797 (2,836)
- *ChemSusChem* : 7,226 (7,116)
- *European Journal of Inorganic Chemistry* : 2,444 (2,686)
- *European Journal of Organic Chemistry* : 2,834 (3,068)

Les deux derniers journaux lancés, *ChemistrySelect* et *ChemPhotoChem*, verront leur premier facteur d'impact respectivement en 2018 et 2019.
Par ailleurs, le facteur d'impact de *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, publié par Springer Verlag, passe en 2016 à 3,431 (3,125).

La toxicologie nucléaire humaine

La toxicologie nucléaire humaine vise à étudier, dans le cas d'une incorporation dans l'organisme, le comportement et les effets biologiques néfastes des radionucléides (RN) et/ou d'éléments chimiques issus du fonctionnement normal ou d'une situation accidentelle des installations du cycle électronucléaire.

Comportement des radionucléides et toxiques chimiques

Qu'il s'agisse d'un RN ou d'un toxique chimique, il est nécessaire de connaitre son cheminement dans l'organisme afin d'étudier ses effets biologiques. Différentes étapes sont à prendre en compte : sa pénétration au sein de l'organisme par une des portes d'entrée (ingestion, inhalation, passage transcutané ou blessure), son absorption(1) dans le sang, sa distribution et sa rétention au niveau des organes de dépôt (durée, fraction absorbée), et enfin son excrétion.

L'ensemble de ces étapes peut être schématisé par modélisation mathématique, aboutissant alors à un modèle biocinétique (voir *figure*). De plus, une meilleure connaissance des données scientifiques concernant ce RN permet ensuite d'affiner, puis d'obtenir le modèle le plus proche, physiologiquement parlant.

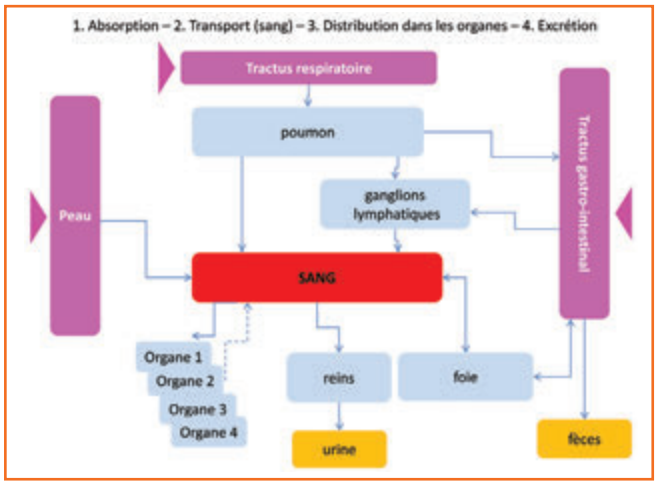
Modèles dosimétriques

Dans le cas d'un RN, l'enjeu est de pouvoir mesurer la dose radiologique interne, évaluée grâce au modèle dosimétrique, à la différence d'une dose externe plus facilement mesurée dans le cas d'une irradiation externe. Cela suppose de connaitre les organes cibles (grâce au modèle biocinétique) dans lesquels le RN est susceptible de se déposer, ainsi que sa « carte d'identité » : spectre énergétique décrivant le(s) rayonnement(s) émis, activité spécifique (exprimée en Bq/g) et période radioactive physique. En effet, un RN incorporé au sein d'un organisme irradie les tissus pendant une durée variable selon le RN, en fonction de sa période physique et de sa rétention biologique dans les organes : on parle de la dose engagée.

Les mesures de la contamination interne corporelle par des RN émettant des rayonnements X et gamma (examens anthroporadiamétriques) ou les dosages réalisés sur des excreta en présence de RN émetteurs alpha, bêta et gamma (analyses radiotoxicologiques) peuvent alors être interprétés en matière de dose radiologique engagée, calculée à l'aide des coefficients de dose, tenant compte de l'âge du sujet, et recommandés par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR). Ces données relatives aux RN sont révisées par des organismes internationaux comme le Comité des Nations Unies évaluant les niveaux et les effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR) et la CIPR.

Profil radiotoxicologique/toxicologique

Pour les rayonnements ionisants après exposition externe, les données sur les effets néfastes proviennent essentiellement d'études épidémiologiques humaines de la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima



Schématisation du modèle biocinétique.

et Nagasaki. Pour un toxique chimique, les données sont généralement acquises dans le cadre d'études expérimentales sur des animaux. La démarche est donc d'identifier, pour un composé chimique spécifique, la dose la plus faible (DSEIO : dose sans effet indésirable observé) pour laquelle l'effet critique est observé sur l'organe le plus sensible. Un facteur d'incertitude est alors appliqué rappelant que les données expérimentales sont insuffisantes pour attribuer avec certitude un seuil de sécurité pour l'Homme.

Après incorporation interne, le profil de toxicité d'un RN ou d'un toxique chimique est certes défini par sa nature (et sa carte d'identité radioactive pour un RN), mais divers facteurs peuvent influer sur sa toxicité tels que la forme physico-chimique du composé, sa spéciation, la quantité incorporée, la voie d'entrée, le mode de contamination (unique ou répété). Ainsi, un oxyde de plutonium, essentiellement insoluble, pénétrant dans l'organisme par inhalation sera d'abord nocif au niveau de la porte d'entrée : les poumons. En revanche, un nitrate de plutonium, incorporé par ingestion dans l'organisme, aura pour cibles principales le foie et le squelette.

Cependant, pour certains radionucléides, les données scientifiques sont insuffisantes. L'appartenance à une même famille dans la classification périodique des éléments est parfois utilisée pour expliquer ou supposer des analogies de comportement entre certains isotopes stables ou radioactifs, comme entre le césium et le potassium ou le strontium et le calcium. On pourrait également souligner le comportement identique des isotopes stables ou radioactifs de l'iode, impliquant un traitement rapide en cas de contamination radioactive, permettant d'éviter les conséquences pathologiques sur la thyroïde.

Dans une situation réelle de contamination, les composantes physiologiques de l'organisme hôte (âge du sujet, sexe, susceptibilité génétique, grossesse…) et son mode de vie (tabac, alcool…) seraient à prendre également en compte.

Évaluation de l'impact sanitaire

L'impact sanitaire d'un RN incorporé est évalué grâce au « calcul » de la dose radiologique équivalente engagée

aux différents organes cibles (en Sv). Ce système permet d'évaluer et de comparer, quelle que soit l'exposition et grâce à une grandeur unique, le risque d'effets à long terme de type cancer liés à une exposition à ce RN. Pour les toxiques chimiques, la relation dose-réponse est établie pour un composé chimique donné en fonction du mode d'exposition.

Réalité et incertitudes sur les faibles doses

Les mesures de surveillance de la radioactivité réalisées autour des installations nucléaires permettent d'évaluer l'impact sanitaire pour la population(2).

Dans les conditions normales de fonctionnement de ces installations, les doses correspondantes sont inférieures de plusieurs ordres de grandeur à l'irradiation naturelle moyenne annuelle, qui est de 2,9 mSv en France. Ces doses se situent dans la zone dite des faibles doses pour les rayonnements ionisants, dont le seuil retenu est de 100 mSv pour une dose aiguë ou cumulée sur une année. Les études épidémiologiques humaines issues de la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki ont en effet permis de mettre en évidence une augmentation du nombre de cancers par rapport au taux de base, pour des doses supérieures à cette valeur. En revanche, il n'a pas été observé d'augmentation des effets héréditaires dans cette cohorte. Cependant, ces données de référence, datant de plusieurs décennies, représentent l'analyse d'expositions aiguës multiples (explosion, chaleur, rayonnements ionisants et incendie) d'individus de tous âges.

Pour les doses inférieures à 100 mSv, le risque est calculé par extrapolation de ces données obtenues à doses élevées, selon l'hypothèse retenue du modèle linéaire sans seuil. Ce modèle mathématique a été adopté par la réglementation, dans un but de radioprotection, afin de ne pas sous-estimer les effets nocifs des rayonnements ionisants. Ce choix est controversé en particulier par l'Académie des sciences française, qui met en avant des données acquises en radiobiologie plutôt en faveur d'un modèle linéaire à seuil.

Exposition chronique voire combinée

Les situations d'exposition potentielle en fonctionnement normal des installations nucléaires ou faisant suite à un accident correspondraient davantage à une exposition chronique, impliquant des contaminations répétées sur le long terme. Comme la fréquence des effets aléatoires observés est proportionnelle à la dose absorbée, notamment pour une irradiation externe, la radioprotection suppose l'additivité des doses. Par ailleurs, dans le cas d'une contamination interne chronique à faible dose, le comportement du RN dans l'organisme hôte peut différer du cas de la contamination aiguë, unique à forte dose. Enfin, un RN peut présenter une toxicité chimique pouvant se manifester pour des concentrations sans toxicité radiologique, non prise en compte dans ce schéma(3).

De plus, les situations réelles ont mis en évidence des expositions simultanées à plusieurs RN. Or la contamination interne par plusieurs RN à faible concentration pourrait être à l'origine d'effets non seulement additifs mais éventuellement antagonistes ou multiplicatifs. Enfin, certaines situations radiologiques accidentelles ont également mis en jeu des polluants chimiques. Des données relatives à des polluants environnementaux soulignent l'importance de la prise en compte des effets « cocktail » afin de protéger correctement la population des effets métaboliques, notamment sur le fœtus et les jeunes enfants(4). En effet, de faibles doses de polluants, de l'ordre de celles qui sont considérées sans effet pour l'homme, ne sont en réalité pas négligeables lorsqu'il s'agit d'une exposition chronique à un mélange de polluants(5).

La complexité du sujet incite à se pencher, non pas uniquement sur les effets toxiques des polluants, mais aussi à identifier les voies biologiques, notamment métaboliques, pouvant être associées au déclenchement des effets nocifs. À ce titre, les méthodes de criblage à haut débit présentent un intérêt particulier pour caractériser la toxicité d'une combinaison de polluants. En effet, elles peuvent permettre d'explorer l'implication éventuelle de polluant(s) qui pourrai(en)t agir selon un mécanisme commun ou bien déclencher le même effet, incitant alors à les considérer comme des toxiques cumulatifs. Ces méthodes pourraient également être utilisées afin d'évaluer la toxicité globale de polluants dans une situation réelle, plutôt que d'évaluer individuellement leurs effets. De plus, elles pourraient aussi permettre la mise en évidence de biomarqueurs d'effets.

Notes

(1) Après ingestion, la fraction absorbée dans le sang est comprise entre 0 et 1 selon le RN et la forme chimique : 0,002-0,02 pour l'uranium ; 0,00001-0,0005 pour le plutonium ; 1 pour l'iode.

(2) Pour l'année 2016, l'exposition totale du public due aux opérations d'assainissement et de démantèlement des installations nucléaires du CEA/Fontenay-aux-Roses, toutes voies confondues, est au maximum égale à $8{,}5 \cdot 10^{-6}$ mSv/an, valeur très inférieure (d'un facteur 120 000) à la limite réglementaire d'exposition pour le public qui est de 1 mSv/an *(Lettre environnement site Paris-Saclay, centre de Fontenay-aux-Roses, juin 2017*).

(3) Dans le cas d'un RN de période radioactive relativement « courte », la radiotoxicité prime sur la toxicité chimique (cas du plutonium 239, période 24 000 ans), alors que pour un RN de période supérieure à un million d'années (cas de l'uranium 238, période 4,5 milliards d'années), la toxicité chimique prime sur la radiotoxicité.

(4) L'accident majeur de Tchernobyl survenu en 1986 a apporté des enseignements importants sur le rôle joué par les iodes radioactifs (ayant contaminé le lait de vache consommé par des enfants peu après l'accident). En revanche, le rôle du césium, parfois présent dans l'alimentation des populations se nourrissant de denrées produites localement, est beaucoup plus discuté. La petite taille des populations suivies et l'absence de mesures anthroporadiamétriques constituent des limites à l'interprétation causale.

(5) Certaines populations vivant près de la rivière Tetcha (ex URSS) ont subi des pollutions diverses suite à la dispersion non maitrisée de rejets radioactifs à partir du complexe de Mayak dans les années 1950. Ces populations ont subi une irradiation externe, des contaminations internes par un mélange de RN (notamment du strontium 90), mais aussi probablement dans certains cas, des contaminations par des polluants chimiques. Leur suivi a mis en évidence une augmentation du risque de cancer solide et de leucémie, compatible avec des effets radiotoxiques du strontium. Cependant, d'autres maladies non cancéreuses ont été décrites, dont les origines pourraient ne pas être attribuées aux seuls RN.

Références

- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), www.unscear.org
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations*, The National Academies Press, **2017**.

Cette fiche a été préparée par **Florence Ménétrier**, responsable de l'Unité d'expertise en toxicologie nucléaire du CEA, CEA/DRF/D3P/Unité PROSITON (Protection sanitaire contre les rayonnements ionisants et toxiques nucléaires), Fontenay-aux-Roses (florence.menetrier@cea.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.

DASITGROUP | CARLO ERBA REAGENTS

Un Fabricant *à votre Service*

Plus de 6000 produits pour vos besoins en analyses et synthèses parmi lesquels :

- Solvants, Acides / Bases, Sels
- Solutions tampons et volumétriques
- Réactifs ERBAqua® pour la méthode Karl Fischer
- MTHP, une alternative au THF
- ....

Val de Reuil, France

Peypin, France

www.carloerbareagents.com YouTube

CPE LYON FORMATION CONTINUE

Début 2018 : **CERTIFICATION ISO 9001 VERSION 2015**

POUR UNE ÉVOLUTION DURABLE DES CONNAISSANCES

Depuis plus de 50 ans, CPE Lyon Formation Continue est le partenaire privilégié du développement des compétences des entreprises.

394 Stages qualifiants

et plus de 7287 Heures de formation

413 Intervenants tout au long de l'année

5 Personnes en équipe permanente

FORMATIONS QUALIFIANTES

> Stages Inter Entreprises

Pour approfondir ses connaissances et s'initier aux nouvelles techniques/technologies hors de son lieu de travail.

> Stages Intra Entreprises sur mesure

Avec des programmes élaborés à partir d'un cahier des charges spécifiques à l'activité de votre entreprise.

FORMATIONS PROFESSIONNELLES DIPLÔMANTES

> 3 Diplômes d'ingénieur :

- Chimie-Génie des Procédés,
- Electronique-Télécommunication-Information,
- Informatique et réseaux de communication.

> 1 Mastère spécialisé ® :

- Génie des procédés biotechnologiques.

PRESTATIONS DE SERVICES

> Prestations de services et de consulting dans les secteurs de la chimie (sciences analytiques, physicochimie), du génie des procèdes et des biotechnologies :

- optimisation et développement de procédés,
- preuve de concept,
- mise au point/essais de faisabilité.

En savoir plus :
www.cpe-formation.fr
contact@cpe-formation.fr
Tél. 04 72 32 50 60

CPE Lyon Formation Continue
10, place des Archives
69002 Lyon

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DU TRAVAIL

L'Assurance Maladie
RISQUES PROFESSIONNELS

INRS
Institut National de Recherche et de Sécurité

SEIRICH

Évaluer le risque chimique

Le logiciel téléchargeable librement et son dispositif d'accompagnement évoluent pour :

INCENDIE

✔ *faciliter la réalisation de l'inventaire, l'évaluation des risques et l'établissement d'un plan d'actions*

ENVIRONNEMENT

✔ *vous permettre de travailler en réseau ou en mode "lecture seule"*

SANTÉ

✔ *vous accompagner dans votre démarche de prévention via une offre d'information, de formation et d'assistance*

Avec plus de 15 000 utilisateurs,
SEIRICH, une référence pour l'évaluation du risque chimique.

EI 4030 • © INRS

CNPA
CONSEIL NATIONAL DES PROFESSIONS DE L'AUTOMOBILE

SIPEV

UIC

Union des Industries et Métiers de la Métallurgie

EN PARTENARIAT AVEC
msa santé famille retraite services
L'essentiel & plus encore

Plus d'infos sur
www.seirich.fr