

N° 425 - JANVIER 2018

# **l'actualité chimique**

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE



**LES PROMESSES  
DE L'OR NANO**

**LA VÉRITÉ SCIENTIFIQUE  
EST-ELLE INAUDIBLE ?**

**HÉMISYNTHÈSE DE  
L'ARTÉMISININE**

# Chimie et Biologie de Synthèse : les Applications

## MERCREDI 14 FÉVRIER 2018



Fondation de la Maison de la Chimie

Maison de la Chimie  
28 bis rue Saint-Dominique 75007 Paris



### PROGRAMME

08h30 Accueil

09h00 Introduction

Bernard BIGOT | Président de la Fondation internationale de la Maison de la Chimie

**INSCRIPTION  
GRATUITE ET  
OBLIGATOIRE**



<http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-39.html>

#### SESSION DU MATIN

09h15 Conférence plénière d'ouverture

**De la chimie de synthèse à la biologie de synthèse**

François KEPES | Synovance SAS, Membre de l'Académie des Technologies

10h00 Conférence plénière

**La saga de l'Hydrocortisone**

Roberto SPAGNOLI | ex Directeur Département Biotechnologie France, Hoechst Marion Roussel (puis Aventis, maintenant Sanofi)

10h45 **TABLE RONDE : Les applications actuelles de la biologie de synthèse**

Animateur : Armand LATTES, Université Paul-Sabatier de Toulouse

**Bioraffinerie et biologie de synthèse** Gilles RAVOT | Directeur Général, SAS PIVERT

**De la biologie de synthèse aux biomédicaments** Hervé WATIER | Faculté de médecine et CHRU de Tours, Coordinateur du LabEx MABImprove et du programme ARD2020 Biomédicaments

**Des carbohydrates aux hydrocarbures** Marc DELCOURT | Directeur Général et co-fondateur de Global Bioenergies

**Le mariage réussi du plastique et des enzymes** Alain MARTY | Directeur Scientifique, CARBIOS

**Biologie de synthèse : une nouvelle voie pour le traitement du cancer** Clément DE OBALDIA | Président, INOVACTIS (Genopole)

13h00 Déjeuner offert par la Fondation internationale de la Maison de la Chimie

#### SESSIONS DE L'APRÈS-MIDI

**SESSION 1 | Santé : médicaments et diagnostic**

Constantin AGOURIDAS | Fondation internationale de la Maison de la Chimie

14h30 **Outils chimiques pour reprogrammer les cellules tumorales**

Paola ARIMONDO | Directeur de recherche CNRS, EpiChBio, Institut Pasteur

15h15 **Diagnostic médical à l'échelle nanométrique : détection des biomarqueurs des maladies avec des technologies de fluorescence**

Niko HILDEBRANDT | Professeur des Universités, Université Paris-Sud et Institut de Biologie Intégrative de la Cellule, Orsay

16h00 **Pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple ! Nouvelles perspectives des isocombréstatines en thérapie antivasculaire**

Mouad ALAMI | Directeur de recherche au CNRS, BioCIS, UMR CNRS 8076, Laboratoire CoSMIT, Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry

**SESSION 2 | Nouveaux outils pour l'ingénierie thérapeutique**

Margaret VARKADOS-LEMARECHAL | ex Aventis

14h30 **Outils CRISPR pour étudier et combattre les bactéries pathogènes**

David BIKARD | Directeur du laboratoire de Biologie de Synthèse, Institut Pasteur

15h15 **Nouveaux revêtements antimicrobiens pour les dispositifs médicaux : des stratégies contre les maladies nosocomiales ?**

Philippe LAVALLE | Directeur de Recherche INSERM, au sein de l'Unité 1121 « Biomatériaux et Bioingénierie » de l'INSERM et de l'Université de Strasbourg

16h00 **Rétrosynthèse en biologie : production de molécules bioactives et dispositifs pour le diagnostic**

Jean-Loup FAULON | Directeur de Recherche, Responsable équipe Bio-RetroSynth, Micalis, UMR INRA/AgroParisTech 1319 et Professeur en Biologie de Synthèse, Département de Chimie, Université de Manchester, Royaume Uni

#### SESSION DE CLÔTURE

17h00 Conférence plénière de clôture

Danièle OLIVIER | Fondation internationale de la Maison de la Chimie

**Nanomédicaments pour le traitement du cancer et des maladies du système nerveux**

Patrick COUVREUR | Institut Galien, Université Paris-Sud, Membre de l'Académie des Sciences

17h45 **Débats et conclusion de Bernard BIGOT**

Édité par la Société Chimique de France

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. 01 40 46 71 60 – scf@societechimiquedefrance.fr

www.societechimiquedefrance.fr

**Directrice de la publication :** Gilberte Chambaud

**Partenariats :** CNRS, Fondation de la Maison de la Chimie

## RÉDACTION

28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 – redaction@lactualitechimique.org

www.lactualitechimique.org

**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

**Livres :** Yves Dubosc

**Secrétariat :** Martine Maman

**Webmestre :** Pierre Miquel

## COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, J. Belloni, E. Bordes-Richard, C. Cartier  
Dit Moulin, P. Colomban, C. de Novion, K. Fajerweg, D. Fauque,  
J.-P. Foulon, J. Fournier, Y. Génisson, T. Hamaïde, A. Hervé,  
N. Jaffrezic, F. Launay, J. Livage, V. Marvaud, M.-T. Ménager,  
C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, H. This,  
H. Toulhoat, L. Valade, P. Walter, S. Younes

Publication analysée ou indexée par :

Chemical Abstracts, base de données PASCAL

## ABONNEMENT

SCF, Martine Maman

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 60/66

abonnement@lactualitechimique.org

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

## FABRICATION

**MAQUETTE :** Redouane Sahih, sahih.redouane@gmail.com

Mag Design, www.magdesign.fr, mag.design@me.com

**IMPRESSION, ROUTAGE :** N. Fortin & ses fils imprimeurs

94800 Villejuif - fortimprimerie@wanadoo.fr

## PUBLICITÉ

FFE, 15 rue des Sablons, 75016 Paris

Tél. : 01 53 36 20 40 – www.ffe.fr

ISSN version papier 0151 9093

ISSN version électronique 2105 2409

© SCF 2018 – Tous droits de reproduction réservés

Dépôt légal : janvier 2018

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illégitime (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 le but d'exemple ou d'illustration.



## ÉDITORIAL

- Meilleurs vœux pour 2018 !, par le **Bureau de la SCF** 2
- 2018, une année en or, par **P. Pineau** 3

## CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE

- À propos de la sidérite, par **P. Avenas** 4

## CHRONIQUES

- La vérité scientifique devient-elle inaudible ?, par **J.-C. Bernier** 5

## LE GRAIN DE SEL DU RÉSEAU RJ-SCF

- Que sont devenu(e)s les docteur(e)s ayant soutenu en 2010 ?, par **P. Ceccaldi** 8

## À PROPOS DE

- Glyphosate : je t'aime, moi non plus, par **R.A. Jacquesy** et **C. Monneret** 9
- Fédérer les compétences pour « réparer l'humain », par **J. Chevalier**, **J. Amédée Vilmitjana**, **D. Mainard** et **D. Letourneur** 12

## LES NANOPARTICULES D'OR

- Bienvenue dans le monde de l'or nanométrique ! Regards croisés des chimistes, physiciens et biologistes, par **H. Guesmi** et **O. Pluchery** 15
- Les nanoparticules d'or pour la catalyse, par **H. Guesmi** et **C. Louis** 17
- Particules d'or : plasmonique et nanoélectronique, par **J. Burgin** et **O. Pluchery** 21
- L'or nanométrique : un agent thérapeutique, par **S. Pinel**, **C. Charnay** et **J.-O. Durand** 26
- Nanoparticules d'or pour susciter des rencontres entre science et société, par **K. Fajerweg**, **H. Remita** et **O. Pluchery** 29

## RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

- Des nanoparticules polymères pour traiter les cancers : application au mésothéliome, le cancer de l'amiante, par **V. Héroguez**, **C. Blanquart** et **P. Bertrand** 33

## INDUSTRIE

- Paludisme et hémisynthèse industrielle de l'artémisinine : du rêve à la réalité !, par **J. Turconi** et **P. Mackiewicz** 39

## HISTOIRE DE LA CHIMIE

- Des « sels d'or » nanométriques contre la tuberculose : Lyon dans les années 1930, par **J. Fournier** 48

## EN BREF

## LIVRES ET MÉDIAS

## AGENDA

## ACTUALITÉS DE LA SCF

## FICHE CATALYSE

- Fiche n° 51 : Utilisation de marqueurs isotopiques pour l'identification des mécanismes réactionnels en catalyse hétérogène, par **N. Bion** et **M. Richard** 63

**Couverture :** Vue d'artiste de nanoparticules d'or déposées sur une surface.

© Guillaume Baffou, CNRS, Institut Fresnel, Marseille.



## Meilleurs vœux pour 2018 !

En ce début d'année, le Bureau et toute l'équipe de la Société Chimique de France vous présentent leurs meilleurs vœux, pour vous-même et vos proches, tant sur le plan personnel que sur le plan professionnel.

Lieu de rencontres, de discussions et d'échanges entre les représentants des entités opérationnelles de la SCF, le huitième séminaire de la SCF s'est réuni fin novembre 2017 selon une tradition maintenant bien établie. Cette réunion annuelle a prouvé cette année encore qu'elle était indispensable pour conforter les liens entre structures, spécialités et générations. Les principales conclusions et projets issus de ce séminaire définissent les grandes orientations de nos actions pour 2018 (voir p. 60).

L'année 2018 s'annonce riche en événements importants pour notre société. Le premier concerne nos nouveaux statuts qui ont été votés lors de l'Assemblée générale extraordinaire du 28 novembre dernier. Ils vont maintenant être soumis à l'approbation ministérielle et devraient donc entrer en vigueur dans le courant de l'année 2018. Cela implique la mise en place d'un nouveau Conseil d'administration avec les élections associées. Le calendrier des étapes nécessaires, à savoir les appels à candidatures et le vote des administrateurs, vous sera communiqué au printemps 2018. La nouvelle mandature devrait commencer en fin d'année 2018, sans perturber fortement le calendrier normal des renouvellements des mandats nationaux qui viennent à échéance en décembre 2018.

Le deuxième événement important de l'année sera le prochain congrès national de la SCF en juillet 2018. Il se déroulera en Occitanie, à Toulouse et Montpellier, et aura pour thématique conductrice « Chimie et Vivant », en préservant une part importante et structurée aux contributions disciplinaires des divisions scientifiques, selon le souhait exprimé par notre communauté. Les annonces sont faites, les inscriptions sont ouvertes\* : retrouvons-nous y tous nombreux !

Le Réseau des Jeunes chimistes (RJ-SCF) a terminé son premier mandat à l'été 2017 et l'action continue. Un nouveau RJ-SCF a été élu, présidé par Amélie Wannebroucq entourée d'un bureau dynamique et très bien structuré avec des missions bien définies sur la communication, l'aide à l'emploi, la formation, les relations partenariales et l'international [1]. Une place est désormais faite aux jeunes chimistes au sein des Bureaux des sections régionales, dans quelques divisions scientifiques et dans le Bureau national afin de pouvoir les associer aux prises de décisions.

La communication, l'information et la visibilité de la SCF sont assurées à la fois par son journal *L'Actualité Chimique*, dont vous pouvez constater le renouveau, et par les sites Internet de la SCF et de *L'Actualité Chimique*. Le site de la SCF a été modifié en profondeur ces dernières années et nous pouvons désormais nous appuyer sur lui pour lancer nos innovations, notamment pour les adhésions qui sont passées en année glissante depuis le lancement de la campagne 2018 fin novembre dernier. Nous vous remercions de votre patience pour tous les désagréments rencontrés durant les deux dernières années !

Sur le plan international, la SCF est toujours très active en Europe au sein de la Fédération des sociétés chimiques européennes (EuCheMS) : elle y est représentée au Bureau et est également présente et active dans ses divisions et dans l'EYCN, le réseau des jeunes chimistes européens. L'EuCheMS organise cette année son congrès fin août à Liverpool\*\* et vous y attend. Nous vous rappelons que la SCF est engagée dans le Consortium des journaux européens de ChemPubSoc Europe et de Springer, dont une partie du chiffre d'affaires est reversée aux sociétés chimiques européennes ; ce sont nos journaux et nous vous encourageons à y publier vos travaux. Elle a par ailleurs des liens privilégiés avec cinq pays européens grâce à ses prix binationaux qui se sont élargis fin 2017 à un nouveau partenaire, le Portugal. Un partenariat établi avec la Chine en 2014 va être renouvelé en 2018 et l'accord bilatéral signé avec l'American Chemical Society fin 2016 a conduit en 2017 à l'attribution des premiers prix franco-américain.

La chimie est un atout majeur de la France et de la planète pour relever les grands défis scientifiques et sociétaux, notamment en matière énergétique, de santé et d'environnement. Le Bureau, avec l'appui du Conseil d'administration, de tous les responsables des entités opérationnelles, mais aussi avec l'aide de tous ceux qui voudront s'impliquer davantage dans notre Société, souhaite faire de la chimie le moteur de ces objectifs ambitieux. Un grand merci d'avance pour votre implication et votre soutien.

En vous renouvelant nos meilleurs vœux pour cette nouvelle année,

**Le Bureau de la SCF**

\* [www.scf18.fr](http://www.scf18.fr)

\*\* [www.rsc.org/events/euchems2018](http://www.rsc.org/events/euchems2018)

[1] Wannebroucq A., Lemouchi C. et le Bureau du RJ-SCF, Un nouveau Bureau pour le RJ-SCF (2017-2020), *L'Act. Chim.*, **2017**, 424, p. 7.





## 2018, une année en or

L'année 2018, que nous vous souhaitons radieuse, sera jalonnée d'événements consacrés à la chimie avec en point d'orgue, le congrès mondial de l'IUPAC en juillet 2019 à Paris, preuve s'il en faut du dynamisme et de l'ubiquité de la chimie qui souffre d'un climat de défiance.

*L'Actualité Chimique* se prépare à tous les relayer en mettant en avant les acteurs de cette science couronnée de succès scientifiques et industriels : découvertes, innovations durables, croissance économique, emplois...

Nous pouvons d'ores et déjà vous donner rendez-vous pour le congrès SCF18 de la Société Chimique de France à Toulouse et Montpellier, l'action éducative « 2018-2019 Année de la Chimie, de l'école à l'université » initiée par le ministère de l'Éducation nationale et le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, les Olympiades internationales de la chimie, le Centenaire du tableau périodique et bien d'autres...

Pour être à la hauteur de la célébration de la chimie, *L'Actualité Chimique* fait peau neuve et se pare d'or et de modernité. La couverture vous en donne un aperçu : logo plus épuré, titres plus lisibles, maquette plus sobre...

Nous irons plus loin en diversifiant les sujets de recherche mais aussi sociétaux, en donnant la parole aux jeunes, en apportant des regards croisés qui témoigneront de l'omniprésence de la chimie, dans l'avenir de l'Homme sur la planète Terre. Vous retrouverez bien sûr les rendez-vous et rubriques actuels, mais un vent d'actualité soufflera sur les prochains numéros. Laissez-vous surprendre.

Le sommaire de ce numéro en est une illustration avec un dossier sur l'or nanométrique. Un métal précieux, vieux comme le monde, objet de convoitise et qui, à des dimensions infiniment petites, va trouver des applications multiples en catalyse,

électronique et nanomédecine. Dans ce champ prometteur de la thérapie, des essais cliniques sont en cours en cancérologie, et la rubrique « Histoire de la chimie » nous rappelle aux sels d'or nanométriques des années 1930. L'article « Recherche et développement » nous annonce des applications de nanoparticules polymères pour le traitement de certains cancers...

### Promesses et méfiance

Ces bonnes nouvelles ne suffisent pas à calmer les craintes concernant les nanoparticules perçues ou présentées comme une menace dans de multiples livres et vidéos.

Au chapitre des menaces ou des incompréhensions entre scientifiques et citoyens, la « Chronique » sur la vérité scientifique stimule la réflexion, tout comme le « À propos » sur le glyphosate souligne qu'il n'est pas toujours facile de s'y retrouver entre les réglementations, les études de toxicité et les effets long terme.

Il ne fait aucun doute que les nanoparticules sont encore énigmatiques pour les citoyens et par conséquent, susceptibles d'engendrer des mécanismes de méfiance.

Le numéro que vous allez découvrir se fait l'écho d'espoirs, avec les initiatives de médecine régénérative « Réparer l'humain », ou le traitement du paludisme grâce à une hémisynthèse industrielle.

Au-delà du « Clin d'œil étymologique » que beaucoup d'entre vous affectionnent, l'équipe de *L'Actualité Chimique* joue un autre clin d'œil avec ce numéro, l'occasion pour souhaiter une année dorée à tous ses lecteurs et contributeurs !

**Patricia Pineau**  
Rédactrice en chef

## À propos de la sidérite

Plusieurs minerais de fer, déjà bien connus dans l'Antiquité, avaient un nom en grec ancien traduisant leur propriété la plus marquante : la *pyrite* ( $\text{FeS}_2$ ), du grec *pur*, « feu », car c'est une pierre à feu ; l'*hématite* ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), du grec *haima*, « sang », car, réduite en poudre, c'est un pigment rouge ; la *magnétite* ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), du grec *Magnês lithos*, « aimant », car elle est magnétique (cf. À propos du magnésium, L'Act. Chim. n° 385). Mais le carbonate de fer ( $\text{FeCO}_3$ ) naturel n'a été décrit qu'en 1845, par le minéralogiste autrichien Haidinger, qui l'a nommé *sidérite*, simplement du grec *sidêros*, « fer », ce qui ne traduit aucune propriété remarquable. Ce nom grec du fer se retrouve dans *sidérurgie*, ou dans *sidéroxydon*, le nom d'un arbre au bois très dur, appelé aussi « bois de fer »\*. Et ce qui frappe, c'est l'absence de relation évidente entre les noms du fer en grec *sidêros* (resté en grec moderne), en latin *ferrum*, en anglais *iron*, en allemand *Eisen*...

### Le fer qui tombe du ciel

La Terre comporte un noyau métallique (le *nife* = Ni + Fe) constitué principalement de fer ( $\approx 85\%$ ) et de nickel ( $\approx 7\%$ ). De même, parmi les astéroïdes, d'où proviennent les météorites tombant régulièrement sur la Terre, certains ont aussi un noyau composé en majorité de fer, et dans une moindre mesure de nickel. C'est pourquoi on trouve des météorites très riches en fer, les *sidérolites*, du grec *sidêros*, « fer », et *lithos*, « pierre ». Elles ont servi à fabriquer des objets en fer dit *météoritique*, bien avant l'âge du fer proprement dit. C'est le cas du poignard placé dans la tombe de Toutankhamon. Les hommes ont compris très tôt que les pierres d'apparence métallique qu'ils trouvaient sur le sol étaient tombées du ciel et provenaient de la fragmentation des corps célestes visibles sous forme d'étoiles filantes ou de bolides lumineux. Plinius l'Ancien par exemple affirme qu'« il tombe fréquemment des pierres » et il rapporte avoir vu de ses yeux dans un champ « une pierre qui venait de tomber ».



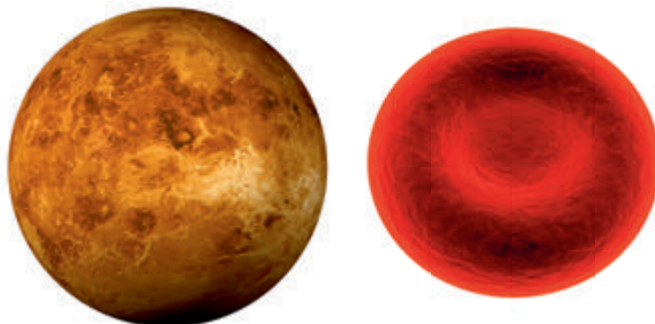
© Johan Swanepoel-Fotolia.com.

On savait donc que le fer météoritique venait du monde sidéral, du latin *sideralis*, « relatif aux étoiles, sidéral », de *sidus*, *sideris*, « étoile », et il est tentant par conséquent de rapprocher *sidéral* du grec *sidêros*, « fer ». Une hypothèse séduisante, même si elle est un peu sidérante (*sidération* vient, avec certitude cette fois, du latin *sideratio*, « action funeste des astres », de *sidus*, *sideris*, « étoile »). Hélas, cette hypothèse n'est pas validée par les linguistes, qui font remarquer à ce propos que l'initiale /s/ en latin correspond souvent à l'initiale /h/ en grec, comme par exemple le nom du sel : *sal*, *salis* en latin, mais *hals*, *halos* en grec (cf. *halogène*). À ce jour, on ignore encore l'origine de *sidêros*, le nom grec du fer, qui a par ailleurs un autre rapport avec les astres.

### Le fer et Mars

Chacun des sept métaux connus dans l'Antiquité avait un correspondant parmi les astres (cf. À propos de l'uranium, L'Act. Chim. n° 395), et pour le fer, c'était la planète Mars, elle-même dédiée à Mars, dieu de la guerre. Cette association reposait d'une part sur la couleur rougeâtre de la planète, rappelant le rouge de l'hématite ou du fer rouillé, et d'autre part sur le fer en tant que matériau des armes et de la guerre, qui elle-même fait couler le sang, rouge lui-aussi (d'où le nom *hématite*). Et ce qui est fantastique, c'est que tout cela avait un côté prémonitoire : la couleur rouge de Mars est justement due au fer, allié à l'oxygène dans l'*hématite* présente à la surface de la planète, et le rouge du sang est dû aussi au fer, ionisé et complexé dans l'*hémoglobine*.

Pour les alchimistes en tout cas, un autre nom du fer était *mars*, d'où l'adjectif *martial* dans le sens de « relatif au fer ». En médecine, on parlait alors de *carence martiale* pour la carence en fer, responsable de l'anémie. Cet usage médical de *martial* est tombé en désuétude, alors que l'on parle toujours d'un *air martial* ou des *arts martiaux*, dont l'escrime par exemple, où l'on croise le fer.



La planète Mars, vue au télescope... et un globule rouge, vu au microscope.

### Pas de nom indo-européen pour le fer

Tout comme le grec *sidêros*, le latin *ferrum*, « fer » (d'où en espagnol, *hierro*), est d'origine obscure, et il n'a visiblement pas de rapport avec le grec, ni d'ailleurs avec la racine germano-celtique *\*isarnon*, que l'on retrouve dans les noms de fer en breton *houarn*, ainsi qu'en allemand *Eisen* et en anglais *iron*. En fait, on pense que le fer, autre que celui des météorites trouvées fortuitement, n'était pas connu du monde indo-européen.

### Des super-héros et des anti-héros dans l'épilogue

Quel rapport entre *Ysengrin*, le loup du Roman de Renart, *Iron Man*, un super-héros de Marvel, le *Grand Ferré*, héros picard de la guerre de Cent Ans, *Sidêrô*, personnage de femme cruelle dans la mythologie grecque ? Réponse : le nom du fer et sa dureté, moins visible dans *Ysengrin*, où pourtant l'élément *Ysen-* se relie bien à l'allemand *Eisen*, « fer ».

\*Walter H., Avenas P., *La majestueuse histoire du nom des arbres, Du modeste noisetier au séquoia géant*, Robert Laffont, 2017.

Pierre AVENAS\*,  
ex directeur de la R & D dans l'industrie chimique.  
\*pier.avenas@orange.fr

## La vérité scientifique devient-elle inaudible ?

Nous vivons une époque formidable où les polémiques médiato-scientifiques envahissent notre espace. La pantalonnade du glyphosate, les nuages de perturbateurs endocriniens, l'emballement sur le Levothyrox®, les pétitions antivaccinales, l'émotion de la disparition des insectes en Allemagne, les catastrophes climatiques prévues suite à la COP23... Comment nos compatriotes peuvent-ils encore vivre tranquilles cernés comme nous le sommes par tant de dangers ?

### L'imbroglio du glyphosate

Le glyphosate, ou *N*-(phosphonométhyl)glycine ( $C_3H_8NO_5P$ ), est un acide organique analogue à la glycine auquel on a ajouté un groupe phosphonyle. Monsanto en a possédé les brevets jusqu'en 1974 et l'a commercialisé comme désherbant sous le nom de Roundup en y ajoutant des adjuvants, dont le polyoxyéthylène amine (POEA), un agent surfactif qui aide à la pénétration dans la plante [1].

Plusieurs études ont montré que le glyphosate n'était pas toxique pour l'environnement, alors que le POEA et ses produits de dégradation l'étaient pour les poissons et batraciens en milieu humide. Après examen de plus de trois mille études, de nombreux organismes – l'EFSA en Europe (l'Agence européenne de sécurité des aliments), les organismes de sécurité environnementale aux États-Unis et en Australie, l'Institut fédéral allemand d'évaluation des risques – ne l'ont jamais classé

CMR (cancérogène, mutagène et reprotoxique). Ce qui a mis le feu aux poudres en 2015, c'est une monographie du CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) qui a classé le glyphosate comme cancérigène probable – on se rappelle que c'est le même organisme qui a classé le café dans la même catégorie et la charcuterie comme cancérigène certain.

Deux camps s'opposent alors, nourris d'un côté par deux articles de journaux américains qui identifient dans les rapports des organismes officiels des copiés-collés d'études de Monsanto, et de l'autre côté d'informations du *Times* et de l'agence de presse Reuters selon lesquelles un rédacteur indélicat a transformé les conclusions du CIRC de peu probables ou neutres en probables. Évidemment, la presse en fait des tonnes et tend comme toujours vers le scénario catastrophe. Greenpeace trouve 1 500 000 signataires dans le monde. En France, un grand journal du matin donne 750 sondés (sur mille) qui souhaitent l'interdiction du glyphosate.

On ne peut que souhaiter que toutes ces personnes aient pu se faire un avis objectif après avoir pris connaissance des milliers d'études analysées par les centaines d'experts internationaux. Toujours est-il que, comme il y a un an, c'est la valse-hésitation à Bruxelles comme à Paris entre l'autorisation de trois à cinq ou dix ans, où se déchirent les agriculteurs qui en voient les avantages et les écologistes qui en soulignent les dangers supposés.

Il est curieux de voir que personne ne fait le lien entre la fusion Bayer-Monsanto et la légitime crainte des concurrents devant ce monstre du phytosanitaire et l'appétit de grands cabinets d'avocats devant l'espoir de juteux procès, comme on le voit aux États-Unis avec le remplaçant du Roundup, le dicamba, qui fait déjà l'objet de milliers de plaintes d'agriculteurs.

Décidément, la vie de l'industrie chimique est de moins en moins un fleuve tranquille, mais il en est de même pour la pharmacie...

### Le pharmaco-bashing

Après l'affaire du Mediator de Servier en 2015 suite à des prescriptions inadaptées, voici l'été dernier les troubles et effets secondaires dus au changement de formulation des excipients du Levothyrox® chez Merck, les plaintes de femmes ménopausées aux États-Unis contre la « baby powder » de Johnson & Johnson suspectée d'être un possible cancérigène des voies gynécologiques, sans omettre le

récent signalement de la molécule finastéride du Propecia de Merck®, utilisée chez l'homme contre la calvitie et soupçonnée d'engendrer des états dépressifs.

Dans ces cas, du fait de l'information quasi immédiate et mondiale issue des médias non scientifiques et du web, le nombre de personnes éventuellement concernées (ou pas) augmente drastiquement en quelques semaines, avec le risque d'alerter non seulement les

vrais malades handicapés, mais tous les anxieux, terrains propices à l'effet « nocebo ». Les pétitions s'étoffent à la vitesse des photons dans la fibre, et les associations de défense fleurissent comme les pâquerettes au printemps, épaulées par de brillants cabinets d'avocats en embuscade. Il est clair que ni les journalistes, ni les centaines de milliers de signataires ou membres des associations ont pu lire et analyser les nombreux rapports des experts qui ont précédé l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les résultats des études complémentaires diligentées par les autorités sanitaires suite aux signalements et aux plaintes. Heureux encore si les scientifiques qui ont travaillé sur ces études et rapports ne sont pas trainés dans la boue comme suppôts de l'industrie pharmaceutique.

Cette méfiance des firmes pharmaceutiques, basée sur des erreurs passées d'indications, se manifeste encore plus depuis une récente décision du gouvernement sur l'obligation des vaccins ; sont en cause les sels d'aluminium utilisés comme adjuvants. Ils sont pourtant essentiels à une immunisation durable, notamment si le vaccin utilise un virus désactivé, l'adjuvant permettant de renforcer la réponse. Comme le dit le consortium de recherche vaccinale et l'Inserm : « L'aluminium a été utilisé avec succès chez des milliards d'humains et a toujours présenté le meilleur rapport tolérance/efficacité. » Alors comment se fait-il, via les réseaux sociaux, les pétitions et les





sondages, que dans le pays de Pasteur, nous soyons devenus les champions du monde de la méfiance vaccinale ?

C'est une équipe de neurologie de Créteil, relayée par de grands journaux, qui a déclenché le processus en mettant en évidence sur des fibres de tissus musculaires des macrophages dus à une mauvaise élimination de l'hydroxyde d'aluminium. Ces lésions, nommées myofasciites à macrophages (MFM), entraînent chez certains patients une fatigue assortie de douleurs articulaires et musculaires. Depuis, un corpus de plusieurs centaines de personnes vaccinées a été suivi par cette équipe médicale sans qu'un lien de causalité puisse être établi. Plusieurs équipes internationales ont mis en évidence le lien entre  $Al(OH)_3$  et les MFM sans que les symptômes spécifiques en lien avec une vaccination puisse être identifiés. S'il y a risque, il est infime ; pour un immunologue pédiatrique, il est de l'ordre « du bruit de fond » et « la proportion de personnes susceptibles d'être atteintes reste très faible comparée aux bénéfiques que la plus grande partie de la population peut en tirer. » L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) continue à financer les recherches en ce domaine avec les chercheurs et les autorités sanitaires, loin des affirmations alarmistes ou fausses qui traînent sur le web.

L'extrapolation a conduit à une phobie d'un métal bien connu : l'aluminium. Dans les journaux et à la télévision, nous sommes bombardés de publicité sur les « déodorants sans aluminium ». Tout est parti d'une étude suisse sur des cellules mammaires de souris affectées par des sels d'aluminium et reprise à l'envi par la presse non scientifique en l'extrapolant au cancer du sein, alors que nous absorbons quotidiennement par notre alimentation entre 5 et 12 mg d'aluminium par jour. Toutes les études faites sur des cohortes de femmes utilisant des déodorants comportant des sels comme le chlorhydrate d'aluminium n'ont pas permis d'obtenir des données suffisantes sur la pénétration cutanée de l'aluminium. Les organismes et experts chargés de la sécurité des consommateurs américains, européens, allemands... ont tous conclu à l'absence de données fiables sur un quelconque risque ; ce qui n'empêche pas l'argument publicitaire constant, même faux, d'être toujours souligné pour nous, pauvres consommateurs ignorants.

## La dernière mode des perturbateurs endocriniens

Les avis sérieux sur la problématique des perturbateurs endocriniens (PE) ont quitté les publications scientifiques pour envahir les médias ; l'effet cocktail et les effets seuils n'ont donc plus de secret pour Madame Michu. Le Maire de Bordeaux en a fait l'expérience délicate : fin septembre, toutes les cantines scolaires de la ville ont été bloquées par une grève des employés municipaux protestant contre le retour de la vaisselle céramique, jugée trop lourde et trop bruyante, à la place de la vaisselle plastique. C'est qu'un collectif « cantine sans plastique », issu des associations de parents d'élèves bordelais, y estimait un fort risque de migration chimique des PE dans les aliments. Malgré les analyses commandées par la municipalité qui n'ont détecté aucun impact sur l'activité hormonale, tant pis pour les employés des cantines, je pense que la vaisselle céramique sera présente sur les tables en 2018.

Pour nous chimistes, un excellent article de *L'Actualité Chimique* [2] et une journée d'étude à la Maison de la Chimie [3] ont éclairé nos connaissances sur ces familles et leur toxicologie. Les plus cités sont, en dehors du bisphénol A (BPA), les divers phtalates : monobutyl (MnBP), monoisobutyl (MiBP), monobenzyl (MBzP) et monoéthyl (MEP), que l'on trouve sous forme de traces dans certains plastiques, parfums, crèmes, pesticides et revêtements de sols. Épidémiologistes et toxicologues ont débattu avec calme et donné des conclusions qui peuvent surprendre plus d'un journaliste avide de scandale. En dehors de l'exposition aux organochlorés (ex. DDT) et des doses massives prescrites du diéthylstilbestrol (DES) générant des cancers, qui

ont fait l'objet d'interdiction ou de dispositions réglementaires bien avant même que le nom des PE soit évoqué, « il n'y a pas pour l'instant d'études exemptes de défauts méthodologiques et de conclusions fiables démontrant une relation causale entre l'exposition et un dérèglement hormonal conduisant à un événement de santé. »

Un toxicologue réputé souligne comment depuis 1970, la profession a pris à cœur la protection de l'environnement et de la population en réussissant à réduire drastiquement ou à interdire de nombreuses substances classées CMR, et comment les scientifiques de l'Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) avaient classé dès 2007 les phtalates et dans une moindre mesure le BPA dans cette rubrique. L'action des scientifiques a permis de réduire en France les contaminants atmosphériques de 50 à 98 % depuis 1990. Pour les pesticides, on est passé de 1 300 molécules autorisées il y a vingt ans à moins de 450 aujourd'hui. La teneur en micropolluants dans les eaux a chuté de 60 %. Dans la chaîne alimentaire des oiseaux, de la loutre, du phoque, le taux de fécondité très bas en 1970 est remonté à près de 100 % après 2010. De même, pour la santé de l'homme et de la femme, les effets sont notables. Les toxicologues trouvent étonnant que ces baisses dans la pollution et ces améliorations globales ne soient pas diffusées plus largement au corps médical et au public. Ils sont comme nous dépités que la presse et les autorités soient plus attentifs aux associations et ONG qu'aux scientifiques, mais c'est politico-compatible.

## Alors, quelle attitude ?

Comme beaucoup de collègues chercheurs ou industriels, nous déplorons la dégradation du niveau d'information scientifique du grand public qui ouvre grand les portes aux fausses sciences. Nous avons, hélas, peu de poids pour modifier ou corriger dans la grande presse et l'audiovisuel les erreurs ou extrapolations alarmistes qui souvent font partie du politiquement correct. Suivant Mark Twain : « Il est plus facile de tromper les gens que de les convaincre qu'ils ont été trompés. » Au siècle de la communication extrême, faut-il s'en désoler ou y trouver un bon côté pour la recherche ?

L'acharnement sur Monsanto ne va-t-il pas conduire à de nouvelles recherches d'herbicides alternatifs ? Les incidents adjacents au Levothyrox® ne vont-ils pas entraîner une amélioration de l'information des patients et un meilleur dialogue médecin-patient ? La méfiance française sur la vaccination va-t-elle ouvrir un champ d'étude sur les adjuvants et excipients qui va profiter à la pharmacie ? La non-prise en compte de l'affirmation de Paracelse, « Rien n'est poison, tout est poison : seule la dose fait le poison », conduira-t-elle à de nouveaux progrès sur l'analytique des microtraces ? La liaison simpliste et discutée de la teneur en  $CO_2$  et du changement climatique n'est-elle pas bénie pour la préservation des ressources carbonées, le développement de la chimie organique et l'innovation en chimie végétale ?

Si hélas nous sommes impuissants..., vive les médias incompetents et les marchands de catastrophes, et puisque nous sommes à l'ère de la post-vérité et de la science non reconnue, profitons au moins des avantages collatéraux !

Jean-Claude Bernier  
Novembre 2017

[1] Bernier J.-C., Le Roundup, c'est fini ?, *L'Act. Chim.*, 2016, 410, p. 5.

[2] Monneret C., Jacquesy R.A., Les perturbateurs endocriniens : ce que l'on sait, *L'Act. Chim.*, 2017, 421, p. 6.

[3] « La problématique des perturbateurs endocriniens : quelles solutions ? », Colloque de la Fondation de la Maison de la Chimie, 25 avril 2017, Maison de la Chimie, Paris (<http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-37.html>).



# International Younger Chemists Network

A Unified Network to Communicate,  
Collaborate, Educate, and Mentor

Who

Chemists under 35 and/or having completed their last chemistry degree within 5 years.

All countries are welcome at IYCN. Each country has a voting right in decisions taken in our General Assemblies.

What

A unified network of younger chemists from all countries. IYCN is a non-governmental and non-profit organization.

Why

Communicate within the network and with the society,  
Collaborate with scientific societies, associations and peers,  
Educate the general public and younger generations,  
Mentor chemistry students and fellows within the network.

When

Established on July 9<sup>th</sup>, 2017

We are now looking for active members in each country. Active members serve two-year terms.

Where

Everywhere!

Strong online presence plus a physical presence at national and international chemistry-related meetings.

IYCN & IUPAC

The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) recognize IYCN as an Associated Organization while helping it spread its wings. IYCN & IUPAC work hand in hand for the promotion of chemistry.

Next Physical Meetings

IYCN will be at national & international conferences. A number of Travel Grants will be provided to members.

Next General Assembly: Paris, France | 5-12<sup>th</sup> July 2019  
All countries are invited to send delegates.

Join & Share

Joining is free!

Contact us at [iycn@iupac.org](mailto:iycn@iupac.org),

Sign up on our website to get our newsletters.



@IntlYoungerChem



Intl Younger Chemists Network



IYCN.global

<http://iycnglobal.wixsite.com/iycniycn>

# Le grain de sel du réseau RJ-SCF

## Que sont devenu(e)s les docteur(e)s ayant soutenu en 2010 ?

Nous résumons ici une étude du Céreq (Centre d'études et de recherche sur les qualifications) parue en mai 2017 [1], qui apporte un éclairage contrasté sur l'emploi des docteur(e)s et leurs trajectoires professionnelles. Ce travail complète les données rassemblées par les écoles doctorales, aujourd'hui engagées pour suivre le devenir de leurs docteur(e)s durant les trois années suivant l'obtention du diplôme [2]. L'étude s'est concentrée sur les docteur(e)s ayant soutenu en 2010.

Première information : la différence avec les diplômé(e)s de grandes écoles s'atténue. Si leur taux de chômage reste supérieur (9 %, contre 5 % chez les ingénieurs), les docteur(e)s accèdent plus favorablement à des postes de cadres et les rémunérations (~ 2 400 € net/mois) sont comparables. Autre point de similitude avec les ingénieur(e)s, le taux d'emploi en CDI ou fonctionnaire est de 78 %. Notons tout de même une spécificité disciplinaire des docteur(e)s en SVT (dont votre serviteur fait partie, illustrant la perméabilité des disciplines), qui connaissent un taux de chômage plus élevé (12 %) et dont 38 % sont toujours en CDD cinq ans après leur soutenance. On note également que depuis 2011 (date de la précédente étude sur la promotion 2007), l'emploi à durée indéterminée augmente dans le secteur privé, réparti équitablement entre R & D et autres activités, pour atteindre 37 % des docteur(e)s interrogé(e)s.

Concernant les docteur(e)s en chimie, dont les statistiques sont agrégées avec les mathématiques et la physique (MPC), ils ou elles connaissent un taux de chômage de 4 %, soit moins de la moitié du taux moyen. Point positif pour les aspirant(e)s chercheurs en MPC : ils sont 30 % à accéder à un poste stable (CDI ou poste permanent dans l'enseignement supérieur et la recherche, ESR) dans les cinq années suivant l'obtention du doctorat. Parmi eux, 6 % parviennent rapidement (avant décembre 2011) à une carrière publique hors recherche, dont on peut imaginer (l'étude ne le disant pas) qu'elle se fait au sein du ministère voisin de l'Éducation nationale. Encore

10 % sont en CDD dans l'ESR, ce que l'on peut identifier aux postdoctorant(e)s seniors.

Concernant les perspectives de carrière dans le secteur privé, les statistiques impressionnent : 27 % des chimistes trouvent un emploi stable en R & D dans les deux ans suivant l'obtention de leur doctorat, et encore 13 % trouvent tout aussi vite la stabilité en dehors de la R & D.

Point noir de l'étude : les auteurs établissent une catégorie « hors emploi et instabilité dans l'emploi » séparée des chômeurs, qui rassemble les personnes ayant connu une longue période d'inactivité durant les cinq ans suivant leur thèse. Les chimistes sont 12 % dans cette catégorie, à ajouter aux 2 % qui connaissent une instabilité dans le public hors recherche. Nous comptons donc, sans exagérer, encore un chimiste sur six en état de précarité cinq ans après l'obtention du diplôme, et ce sans inclure les postdoctorants (10 %), soit en fait au total un chimiste sur quatre en situation professionnelle instable. La situation des chimistes détenant un doctorat reste donc fragile ; on retiendra surtout le fort taux d'employabilité à court terme dans le secteur privé (40 %).

**Pierre Ceccaldi**

[1] Calmand J., Prieur M.-H., Wolber O., *Céreq Bref*, mai 2017, 354, en ligne sur [www.cereq.fr/publications/Cereq-Bref/Les-debuts-de-carriere-des-docteurs-une-forte-differenciation-des-trajectoires-professionnelles](http://www.cereq.fr/publications/Cereq-Bref/Les-debuts-de-carriere-des-docteurs-une-forte-differenciation-des-trajectoires-professionnelles)

[2] Conformément à la loi du 22 juillet 2013 (voir [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr)).

**Pierre CECCALDI\***,  
postdoctorant à l'Université d'Uppsala (Suède), où il étudie le fonctionnement d'enzymes semi-synthétiques appelées hydrogénases par des méthodes biophysiques.  
Il gère les pages Facebook, Twitter et LinkedIn du Réseau des Jeunes chimistes de la SCF (RJ-SCF).  
\*pierre.ceccaldi@kemi.uu.se



Facebook  
Réseau des Jeunes Chimistes — SCF



LinkedIn  
Réseau des Jeunes Chimistes — SCF (RJ-SCF)



Twitter  
@RJ\_SCF



YouTube  
SocChimFrance



Site web  
[societechimiquedefrance.fr](http://societechimiquedefrance.fr)  
Rubrique Réseaux





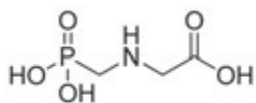
## Glyphosate : je t'aime, moi non plus

Au cœur de l'été indien, en ce mois d'octobre 2017, la France s'enflamme pour un nouvel ennemi public, le glyphosate. Comme le déclarait voici peu Robert Url, le directeur de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), il s'agit là de l'exemple type d'une discussion qui a débuté sur les propriétés cancérigènes d'un produit et ses risques sur la santé humaine, et qui a évolué au-delà du domaine scientifique pour devenir un débat de société.

« Le Roundup, c'est fini ? » titrait déjà en 2016 une chronique de J.-C. Bernier [1]. Fin octobre 2017, 81 % des Français exig(era)ient l'interdiction de ce produit chimique, à l'action herbicide reconnue, inventé il y a une cinquantaine d'années dans les athanors [2] de Monsanto.

### Structure et propriétés du glyphosate

Produit actuellement à plus de 800 000 tonnes/an (8 000 t/an en France), principalement par la Chine, le glyphosate, ou sel d'isopropylamine de *N*-(phosphonométhyl)glycine ( $C_3H_8NO_5P$ ) selon son nom officiel, est un herbicide foliaire systémique utilisé dans plus de 130 pays.



Depuis que le brevet initial de Monsanto est tombé dans le domaine public en 2000, il constitue la base d'herbicides fabriqués et vendus par plus d'une quarantaine de sociétés sous la forme de plusieurs centaines de spécialités. On peut noter que jusqu'à récemment, la notoriété et l'innocuité affirmée du glyphosate en faisaient un élément promotionnel.

Le glyphosate est plus généralement connu sous le nom sous lequel il a été initialement commercialisé par Monsanto : le Roundup (première AMM en France en 1974, régulièrement renouvelée). Depuis plus de trente ans, il est devenu l'herbicide le plus utilisé en agriculture intensive et son utilisation contribuerait à la préservation des sols.

Une fois absorbé par la plante, le glyphosate, grâce à sa similitude structurale avec le phosphoénolpyruvate (figure 1) se lie à l'enzyme énoypyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) comme inhibiteur compétitif et bloque son activité. Ceci empêche le phosphoénolpyruvate de se lier à son tour au site actif de l'enzyme, et toute la voie du shikimate est inhibée. L'inhibition de cette voie de l'acide shikimique entraîne un déficit en trois acides aminés aromatiques dits essentiels (car non synthétisables *in vivo* chez les insectes et les mammifères), puis à terme, la mort de la plante par carence nutritionnelle. L'absence de l'enzyme EPSPS chez les insectes (comme plus généralement dans le règne animal, espèce humaine comprise) les protégerait en principe du glyphosate, sauf à imaginer une autre cible du produit, encore à découvrir.

Le glyphosate est un herbicide total, à spectre large, qui agit aussi bien sur les chardons et autres dicotylédones que sur les chiendents et autres monocotylédones. Il pénètre par le feuillage des plantes touchées par la pulvérisation, sans

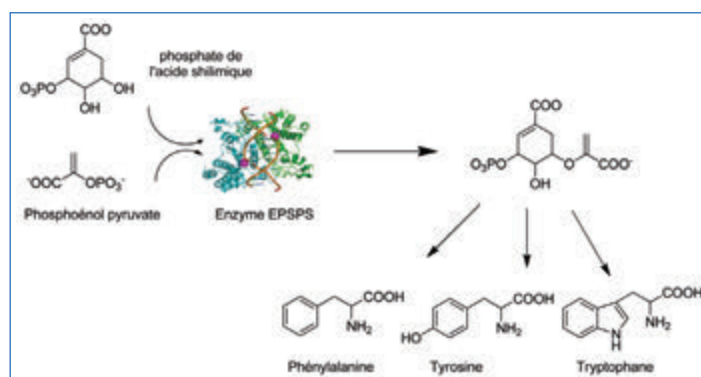


Figure 1 - Mécanisme de dégradation d'un analogue chimique du glyphosate.

attaquer ni les plantes présentes non touchées par la « bouillie », ni celles émergeant après le traitement. Après pénétration dans la plante, il est véhiculé par la sève vers les zones en croissance, y compris les racines et rhizomes, d'où une régularité d'action appréciable et un avantage unique : éliminer des adventices vivaces autrement résistantes – les adventices sont ce que l'on nommait « mauvaises herbes », en compétition pour la lumière, l'eau, les éléments nutritifs... avec les plantes cultivées.

Il a été ainsi adopté pour le désherbage de vergers et de vignobles, pour l'entretien des voies ferroviaires envahies par de multiples graminées vivaces, etc. [3]. Dans ces zones non agricoles (comme dans les zones agricoles), il est actuellement l'un des meilleurs outils pour lutter contre des espèces envahissantes qui colonisent la France entière, comme l'ambrosie à feuilles d'armoise et plus récemment d'autres ambrosies. Rappelons que le pollen de ces plantes provoque des allergies sévères (rhinite, conjonctivite, eczéma, urticaire) et est responsable de crises d'asthme. Ces différentes ambrosies constituent désormais un réel problème de santé publique (coût associé pour le système de santé évalué à 9 à 20 millions d'euros/an selon les années pour la région la plus touchée). Ces pollens ainsi que ceux de cyprès sont une préoccupation de l'Agence régionale de santé (ARS) Occitanie [4].

### Alternatives chimiques et non chimiques

Depuis sa mise sur le marché, et vu son succès commercial, de très nombreuses sociétés concurrentes de Monsanto ont cherché, sans succès, des substances actives pour remplacer le glyphosate, dont la spécificité et le faible coût semblent lui assurer une position de force. D'ailleurs, tous les herbicides à large spectre qui existaient auparavant sont désormais indisponibles, car retirés du marché.

L'adoption du « non-labour », prôné par l'agriculture de conservation et l'agroécologie [5], a comme ambition de limiter l'érosion et de préserver la faune et la flore des sols. Interdire le glyphosate serait pour certains agriculteurs la fin de cette agriculture de conservation, alors qu'une utilisation raisonnée de ce produit repose sur le fait qu'il a comme caractéristique d'être un désherbant total uniquement de contact, et non pas systémique. N'ayant pas d'action sur les vers

de terre, les rongeurs ou les insectes, il contribue ainsi naturellement à la fertilité du sol par son oxygénation (par les lombrics et autres fouisseurs) et à l'apport naturel de matière organique, recommandation soulignée par l'accord de Paris sur le climat approuvé fin 2015.

La réduction des dépenses énergétiques est un autre impératif qui doit être pris en compte lors de l'emploi de machines, de carburant, etc. À noter qu'il ne s'agit pas uniquement de charges financières, mais aussi des « séquelles » qui résultent de leur utilisation : gaz à effet de serre, imbrûlés et particules fines diverses (les poussières émanant du sol peuvent également être toxiques par adsorption et transport de produits chimiques et de microorganismes).

## Écotoxicité et toxicité

Le glyphosate et son sel d'isopropylamine sont des produits stables ; cependant, ils peuvent réagir exothermiquement avec des bases fortes lors du stockage. Par combustion, la substance se décompose en dégageant des fumées toxiques contenant notamment des oxydes d'azote, de phosphore et de carbone.

La pénétration du glyphosate à travers la peau est limitée (moins de 3 % chez le rat). Il est peu, voire pas du tout métabolisé chez l'animal, sous forme d'acide aminométhylphosphonique (AMPA), et il ne s'accumule pas. Ainsi, après administration orale, toujours chez l'animal, l'élimination du glyphosate est rapide et presque totale, principalement dans les matières fécales sous forme inchangée (de l'ordre de 70 %) et *via* l'urine (environ 30 %). Chez l'homme, il ne semble pas exister de données pharmacocinétiques.

Le principal métabolite intermédiaire du glyphosate est l'AMPA, que l'on retrouve parfois dans les eaux. L'AMPA est également issu de la dégradation de nombre d'additifs anti-calcaire et antidéposition largement utilisés dans les détergents domestiques et industriels et dans les liquides de refroidissement (figure 2). Biodégradable, il n'est pas persistant et les consignes aux utilisateurs rappellent régulièrement (y compris en principe dans les jardineries...) la nécessité de tenir compte par les utilisateurs de produits à base de glyphosate des doses et usages préconisés en fonction des stades de développement de la végétation et de leur densité, d'éviter l'arrosage sur les zones non végétalisées et bétonnées et à fort ruissellement vers les eaux courantes, etc. Sa cancérogénicité ou/et sa génotoxicité n'ont pas été établies.

En juin 2016, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), dépendant du ministère des Solidarités et de la Santé, a demandé le retrait du marché français des produits phytopharmaceutiques associant en coformulation glyphosate

et POE-tallowamine (un surfactant), à la suite d'une étude de l'EFSA ayant montré que cette association était plus toxique que l'herbicide seul [6]. Une récente étude a par ailleurs montré que si le glyphosate seul n'a que peu d'effet de type perturbateur endocrinien, il n'en serait pas de même lorsqu'il est associé à divers composés de types tensioactifs, comme le polyoxyéthylène tallow amine (POEA) par exemple [7].

## Le vrai du faux

En 2015, le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) a inscrit le glyphosate comme « agent cancérogène probable » (groupe 2A) [8], tandis que l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont classé ce même glyphosate comme non cancérogène chez l'homme. Pour tenter d'expliquer cette différence, selon un éditorial de la revue *The Lancet* [9], l'IARC et l'EFSA auraient utilisé des méthodes d'évaluation différentes, et par ailleurs, chaque organisation aurait une façon différente de classer les composés chimiques renfermant du glyphosate. Enfin et surtout, des scientifiques estiment que les analyses de l'EFSA ont été biaisées par des données provenant du fabricant et celles de l'IARC par des discussions scientifiques inappropriées résultant de conflits individuels.

De leur côté, en mars 2017, au terme d'une méta-étude prenant en compte toutes les études disponibles, les toxicologues du comité d'évaluation pour l'évaluation des risques de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) n'ont pas conclu à un effet CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique) du glyphosate [10], au grand dam de certaines associations. Celles-ci soulignent que l'ECHA utilise des données fournies par l'industrie pour ses évaluations. Dans la même foulée, la journaliste Marie-Monique Robin n'a pas hésité à parler de génocide silencieux et de fraude scientifique lors d'un pseudo-tribunal qui s'est tenu à La Haye en octobre 2016 [11]. Suite à un procès fictif, conduit par d'éminents juges internationaux, ceux-ci espèrent que leur avis consultatif incitera la cour pénale internationale à condamner la firme Monsanto pour écocide [12].

Les conclusions de la toute dernière grande étude épidémiologique de cohorte prospective, dite « Agricultural Health Study » [13], tendent à démontrer qu'il n'y a apparemment aucune association entre le glyphosate et quelque cancer solide que ce soit. En revanche, il pourrait y avoir un risque accru de leucémie myéloïde aigüe chez les populations particulièrement exposées durant une longue période.

## Et alors ?

Au-delà des préoccupations légitimes de santé publique vis-à-vis d'un composé organique de synthèse largement utilisé en milieu agricole et même domestique, la multiplication récente des accusations contre le glyphosate (et incidemment Monsanto) pose de réelles questions qu'il serait de mauvaise pratique scientifique de dissimuler à nos lecteurs. Sauf à mettre systématiquement en cause l'intégrité des agences nationales et européennes, une lecture extensive de la littérature et des évaluations successives de la dangerosité du produit lors des renouvellements d'AMM ne permet pas de dégager un danger avéré suffisamment pertinent pour déroger au bon sens du rapport bénéfice/risque. Ce qui, il faut le souligner, n'exclut pas de toujours possibles interactions

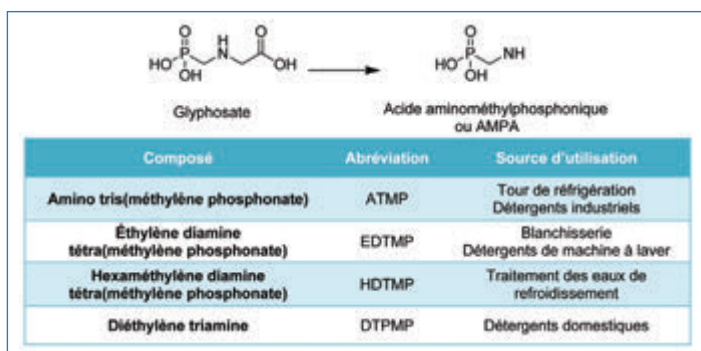


Figure 2 - Mécanisme du glyphosate et autres sources d'acide aminométhylphosphonique (AMPA).



(et potentialisations) avec d'autres composés, notamment ceux utilisés lors de la formulation du produit industriel par la centaine de fabricants qui le commercialise (*vide infra*). Pour ce qui concerne Monsanto, certains économistes suggèrent que cet acharnement sur le glyphosate ne serait pas sans rapport avec le rapprochement Bayer-Monsanto qui, par fusion annoncée pour janvier 2018, crée un géant du phytosanitaire qui fait peur et gêne les concurrents. Dès lors, la stratégie est très habile d'après David Zaruk de l'Université Saint-Louis de Bruxelles : « *Il faut manipuler la perception du public, créer la peur ou l'indignation en coopérant avec les militants, les gourous et les ONG, cibler la grande entreprise comme bouc émissaire et la poursuivre sans pitié devant les tribunaux.* »

L'Europe interdisant le glyphosate pourrait être une aubaine, un grand procès comme on les aime aux États-Unis. Des cabinets d'avocats chasseurs de primes sont en embuscade, sinon de connivence avec des ONG environnementales pour leur ramener des affaires sur une base classique : les produits chimiques sont dangereux pour la santé, et des doses à peine détectables seraient nocives !

On peut se demander si les cas, dramatiques, qui sont décrits dans certains ouvrages, résultent des seuls effets du glyphosate utilisé selon les normes et recommandations des fabricants. On se souvient du DDT épandu par avion sur de vastes étendues cultivées (qui a donné lieu au best-seller *Printemps silencieux* de Rachel Carson) et, depuis son interdiction mondiale, de la recrudescence de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme dans les zones endémiques d'Afrique, du Sud-Est asiatique, de l'Indonésie...

La décision de prolonger l'autorisation du glyphosate pour cinq ans a été prise le 29 novembre dernier par la majorité des pays européens représentant 65 % et plus de la population a été prise, malgré l'opposition de la France. La Commission européenne a rappelé que la France avait cependant toute

latitude d'interdire les produits contenant du glyphosate sur son territoire. C'est d'ailleurs déjà le cas depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017 dans les parcs et jardins publics.

Le gouvernement a assuré que le produit serait quand même interdit en France « *au plus tard dans trois ans* ». À sa demande, l'Inra a rendu un rapport sur les alternatives possibles au glyphosate [14]. Il présente les pistes déjà expérimentées dans certaines fermes françaises, mais ne se prononce pas sur la possibilité ou non de les généraliser d'ici trois ans. À suivre...

[1] Bernier J.-C., Le Roundup, c'est fini ?, *L'Act. Chim.*, **2016**, 410, p. 5.

[2] Un *athanor* est un four en terre cuite, en briques ou en métal, utilisé par les alchimistes dans le but de synthétiser la fameuse pierre philosophale (voir *La chimie et l'art, le génie au service de l'homme*, Amatore C. et al. (eds), EDP Sciences, **2010**, p. 169).

[3] Ambolet B. et al., Les services rendus par le glyphosate en agriculture, **2017**, Académie d'agriculture, <https://www.academie-agriculture.fr/publications/articles/les-services-rendus-par-le-glyphosate-en-agriculture>

[4] <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/index.php/ambroisie-0>

[5] Les agriculteurs de conservation (AC) considèrent que la compréhension et le respect du fonctionnement naturel du sol sont les piliers d'une agriculture durable respectueuse de l'environnement. Les pratiques essentielles sont la perturbation minimale du sol avec l'abandon du labour, la couverture permanente par de la végétation, des rotations culturales adaptées. Pour autant, à la différence de l'agriculture biologique (AB), l'AC a recours aux pesticides de synthèse, en particulier au glyphosate. Selon certains, AC et AB sont des approches complémentaires et convergentes.

[6] <https://www.anses.fr/fr/content/retrait-des-produits-phytopharmaceutiques-associant-en-coformulation-glyphosate-et-poe>

[7] Defarge N. et al., Co-formulants in glyphosate-based herbicides disrupt aromatase activity in human cells below toxic levels, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2016**, 13, pii: E264.

[8] <https://www.iarc.fr/fr/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>

[9] When is a carcinogen not a carcinogen?, *The Lancet*, **2016**, 17, p. 681, [www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(16\)30138-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(16)30138-3.pdf)

[10] <http://echa.europa.eu/fr/-/glyphosate-not-classified-as-a-carcinogen-by-echa>

[11] Robin M.-M., *Le Roundup face à ses juges*, La découverte/Arte Éditions, Paris, **2017**.

[12] L'*écocide* qualifie un crime contre l'environnement lié à un acte de destruction du monde vivant, de la biosphère et des écosystèmes.

[13] <https://aghealth.nih.gov>

[14] <https://www.usinenouvelle.com/article/exclusif-ce-que-dit-le-rapport-de-l-inra-sur-les-alternatives-au-glyphosate.N622173>

**Rose Agnès JACQUESY\***,  
ex-rédactrice en chef de *L'Actualité Chimique*, directrice de  
recherche honoraire du CNRS.

**Claude MONNERET\*\***,  
président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie,  
directeur de recherche émérite au CNRS.

\* [agnes.jacquesy@noos.fr](mailto:agnes.jacquesy@noos.fr)

\*\* [claudemonneret@curie.fr](mailto:claudemonneret@curie.fr)

Retrouvez-nous en ligne !

# lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...



## Fédérer les compétences pour « réparer l'humain »



Porté par le vieillissement de la population, le marché mondial des biomatériaux et des dispositifs médicaux est en croissance. On peut ainsi citer comme emblématiques les prothèses destinées aux domaines de l'orthopédie et de la cardiologie. La recherche en France a historiquement été pionnière dans ces deux domaines. Cependant, elle est actuellement très dispersée et trop peu visible à l'international. Une multitude de projets similaires sont portés individuellement par des acteurs français qui se retrouvent ainsi en compétition au lieu de se fédérer. Séparés, ils ne possèdent pas toutes les compétences permettant de proposer des projets ambitieux. D'autre part, les entreprises nationales sont caractérisées par de faibles tailles, un coût élevé du travail, une faible anticipation face à l'évolution de plus en plus contraignante et complexe de la réglementation, une difficulté d'innover, et de faibles investissements financiers.

Des analyses issues à la fois d'un colloque national (Assises nationales BIOMAT à Autrans en 2014), d'un groupe de travail GT BIOMAT mené de 2015 à 2016 porté par l'ITMO Technologies pour la Santé (CNRS, Inserm, CEA, CHU...) et le Consortium de Valorisation Thématique (CVT) de l'Alliance AVIESAN, d'une analyse des brevets et publications en France et en Europe de 2008 à 2013, et d'entretiens avec des industriels et des cliniciens ont conduit à une proposition de structuration nationale dans le domaine de la médecine réparatrice.

### Cinq propositions d'actions pour une structuration nationale

1. *Connaitre les ressources* : cartographie nationale des groupes de recherche académiques, industriels et cliniques ; recensement des personnels, types de contrats, portefeuilles de brevets ; classification par cible thérapeutique/organe/tissu.
2. *Fédérer les forces et établir des priorités nationales* : lister les correspondants nationaux par thématiques et organes ; établir une structuration par un Groupement de recherche (GDR) en lien étroit avec ceux déjà existants ; définir des priorités thématiques en lien avec AVIESAN.
3. *Être proactifs* auprès des sociétés savantes, des journaux scientifiques du domaine, des commissions scientifiques

et des congrès majeurs du domaine ; se rapprocher des organisations professionnelles et d'autres sociétés savantes de domaines complémentaires.

4. *Assurer le lien avec les acteurs régionaux* : Régions, pôles de compétitivité...

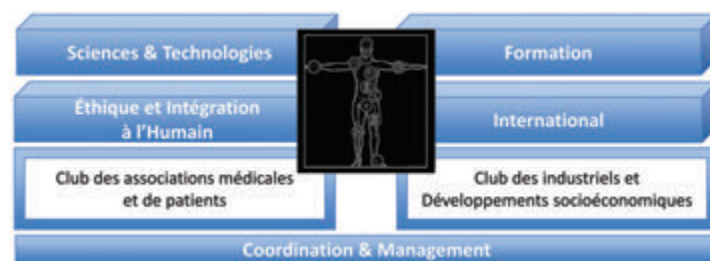
5. *Former à et par la recherche*.

### Axes de structuration du GDR « Réparer l'humain »

Le Groupement de recherche « Réparer l'humain » est une première étape et a été labélisé fin 2017 par le CNRS et l'Inserm. Il regroupe dès sa création 102 équipes académiques et 32 industriels et débutera dès ce mois de janvier 2018 pour une durée de quatre ans. La journée de lancement officiel du GDR aura lieu en mars prochain\*.

Ce GDR souhaite porter en France une démarche innovante interdisciplinaire, multi-instituts et inter-organismes dans le domaine de la médecine réparatrice, et y associer les acteurs académiques, cliniques, industriels, et le monde associatif.

Le Groupement est structuré au sein de quatre axes – Sciences et technologies ; Éthique et intégration à l'humain ; Formation ; International – et du club des associations médicales et de patients ainsi que celui des industriels et développements socioéconomiques.



### Le domaine de la médecine réparatrice

La médecine réparatrice doit permettre de remplacer le tissu ou l'organe déficient, mais aussi aider le corps à réparer par lui-même le tissu cible, grâce à un guidage de ses propres capacités de régénération. Cette approche très intégrative fait appel aux caractéristiques structurelles et mécaniques relatives aux tissus et aux matériaux, à la fonctionnalisation des biomatériaux, la vectorisation des molécules effectrices, l'apport de cellules multi/totipotentes ou la stimulation locale de cellules résidentes ou circulantes.

Dans le domaine concerné par les thématiques « Réparer l'humain », il faut s'intéresser aux caractéristiques moléculaires et structurales des supports afin de remplacer le tissu ciblé, mais aussi orienter la régénération de ces tissus par une information adaptée. L'identification de marqueurs biologiques capables de refléter l'information transmise est nécessaire. Le « design » tissulaire doit prendre en considération la croissance tissulaire en 3D et la connectivité du tissu ciblé avec l'organisme (vascularisation, innervation, « alimentation »). Il doit aussi intégrer les caractéristiques biomécaniques (des tissus et des biomatériaux) et les problématiques

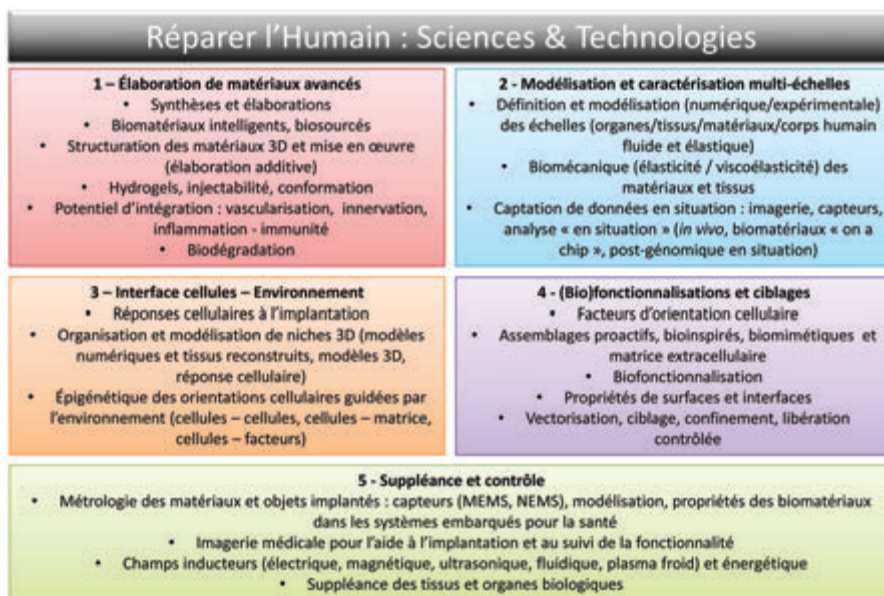
de mécano-transduction. L'utilisation de bioréacteurs pour mieux caractériser les nutriments nécessaires et l'apport en oxygène pourrait s'avérer instructive. Le design tissulaire implique aussi de démontrer une absence de toxicité. Les prérequis de biocompatibilité, de galénique, de durée de vie/d'utilisation et de toxicité (conditionnement, encapsulation, matériaux biodégradables, traitements de surface, fonctionnalisation, stérilisation, durée de vie, vieillissement, etc.) doivent être abordés dès les toutes premières phases de conception. L'implication des industriels et des cliniciens est indispensable pour la conception de ces dispositifs médicaux et d'ingénierie tissulaire. Les produits issus de l'ingénierie tissulaire représentent également de nouveaux modèles pouvant être employés pour la recherche de nouveaux marqueurs, des études de pharmacotoxicité et pour substituer les essais chez l'animal.

La biomédecine moderne associée à l'utilisation d'un dispositif médical pour réparer, régénérer, reconstruire l'humain doit absolument intégrer à la fois les acquis de la recherche, les potentialités de l'industrie, les exigences et principes de la médecine, et des considérations éthiques, juridiques, anthropologiques et socioéconomiques. Ainsi, « découvertes scientifiques », « ingénierie et innovations technologiques », « maîtrise de la santé », « diffusion des connaissances » définissent des mots clés pour des champs d'actions et de formation qu'il convient de combiner pour pouvoir prétendre relever avec pertinence et efficacité les défis modernes de l'innovation et de la R & D en science des biomatériaux, en ingénierie tissulaire, ou encore en médecine réparatrice. La recherche en sciences humaines et sociales est donc concernée à plusieurs titres. Les questions comportementales et sociétales devront être abordées également très en amont dans les cadres législatifs, éthiques et réglementaires appropriés avec des analyses économiques documentées. La représentation du corps humain intéresse directement la philosophie et l'anthropologie du corps et ses capacités. Pour être en prise avec les derniers développements de la connaissance biomédicale, les études doivent intégrer cette dimension à leur réflexion en suivant au plus près les derniers développements de la recherche sur le remplacement, la production, la régénération des tissus. Droit, sociologie, anthropologie, philosophie sont donc concernés par ces enjeux.

Dans un monde en pleine mutation, la pluri-, multi-, transdisciplinarité dans ces domaines est une nécessité. La formation des chercheurs en technologies de la santé, des ingénieurs R & D d'applications ou des « business developers » des dispositifs médicaux de demain doit donc intégrer les aspects pluri- et multidisciplinaires, en particulier à travers des pédagogies intégrant aussi des concepts transdisciplinaires orientés sur l'ouverture socioéconomique et culturelle. La formation, en particulier en France, doit ainsi être adaptée pour répondre aux attentes.

### Quels sont les domaines technologiques adressés ?

Quatre champs de compétences sont stratégiques dans une chaîne de valeur. Deux concernent les propriétés physiques



Les cinq thèmes Sciences & Technologies du GDR « Réparer l'humain ».

et biologiques des matériaux utilisés :

- Les compétences autour des structures et revêtements : polymères naturels ou chimiques, céramiques et verres, hydrogels, métaux et alliages ; les matrices (« scaffolds ») sont comprises dans ce champ d'expertise.

- Les compétences autour des matériels biologiques de *fonctionnalisation* des produits, par exemple pour leur conférer des propriétés antimicrobiennes et de tolérance, ou pour favoriser la reconstruction des tissus (ex : facteurs de croissance des cellules, thérapies cellulaires ou géniques).

Deux autres domaines clés sont liés à la fabrication des matériaux utilisés :

- Les compétences autour des technologies de production : électrospinning, microfluidique, fabrication additive... ; ces procédés comprennent ceux liés à la culture cellulaire et au bioprinting.

- Les compétences permettant de tester la biocompatibilité des produits : rhéologie, histologie, corrosion...

\* La réunion de lancement du GDR aura lieu à Paris, dans l'Amphithéâtre du CNRS, rue Michel Ange, le 5 mars 2018.

#### Comité de pilotage du GDR

**Jérôme CHEVALIER,**

professeur à l'INSA de Lyon et directeur du Laboratoire MATEIS à Lyon.

**Joëlle AMÉDÉE VILAMITJANA,**

directrice de recherche Inserm à l'Université de Bordeaux.

**Didier MAINARD,**

professeur et praticien hospitalier à l'Université de Lorraine.

**Didier LETOURNEUR\*,**

directeur de recherche CNRS et directeur Unité Inserm à Paris, Université Paris 13, Université Paris Diderot, CHU X. Bichat.

\* [didier.letourneur@inserm.fr](mailto:didier.letourneur@inserm.fr)



# 7<sup>th</sup> EuCheMS Chemistry Congress

ACC LIVERPOOL, UK  
26–30 August 2018

## Molecular frontiers and global challenges

### PROGRAMME THEMES

- ▶ **Catalysis**  
Catalysis at the homo/hetero/bio interface  
Heterogeneous catalysis  
Homogeneous catalysis  
Biological catalysis
- ▶ **Energy, environment and sustainability**  
New approaches to clean fuels  
Fuel cells and batteries  
Solar photovoltaics  
Sustainable use of resources and green chemistry  
Clean water and air
- ▶ **Materials, interfaces and devices**  
Materials governed by scale and dimensionality  
Un-conventional syntheses of inorganic solids  
Functional materials and their electronic, magnetic and optical properties  
Biomaterials  
Soft control: macromolecules and smart polymers
- ▶ **Chemistry in the life sciences**  
Biomolecular assembly processes  
Bioimaging, analysis and diagnostics  
Synthetic biology  
Chemical biology and drug discovery
- ▶ **Inorganic chemistry advances**  
Inorganic reaction mechanisms  
Bioinorganic chemistry  
Main group chemistry  
Transition metal chemistry
- ▶ **Organic chemistry advances**  
Supramolecular chemistry and self-assembly  
Molecular machines and designed materials  
Organic synthesis and methodology  
Organic reaction mechanisms
- ▶ **Physical and analytical chemistry advances**  
Photochemistry/photophysics/electrochemistry  
Advances in physical chemistry  
Advances in analytical chemistry and methods  
Computational and theoretical chemistry

### CONFIRMED SPEAKERS

- ▶ **Paul Alivisatos**  
University of California, Berkeley, USA
- ▶ **Frances Arnold**  
California Institute of Technology (Caltech), USA
- ▶ **Stefanie Dehnen**  
Philipps-Universität Marburg, Germany
- ▶ **Christopher Dobson**  
University of Cambridge, UK
- ▶ **Ben Feringa**  
University of Groningen, The Netherlands
- ▶ **Jin-Quan Yu**  
The Scripps Research Institute, USA

### KEY DEADLINES

- ▶ **Oral abstract deadline**  
29 January 2018
- ▶ **Poster abstract deadline**  
16 April 2018
- ▶ **Early bird registration deadline**  
4 June 2018
- ▶ **Standard registration deadline**  
16 July 2018
- ▶ **Late registration deadline**  
6 August 2018

Register your interest in the congress and find out more  
[www.euchems2018.org](http://www.euchems2018.org)





## Bienvenue dans le monde de l'or nanométrique !

### Regards croisés des chimistes, physiciens et biologistes

L'or a toujours occupé un statut très particulier dans l'histoire de l'humanité. Sa fascinante couleur et son caractère inaltérable lui confèrent un énorme pouvoir d'attraction. S'il était autrefois l'attribut des divinités et des rois, il est aujourd'hui entré dans les laboratoires de recherche où des chimistes, des physiciens et des biologistes s'intéressent à ses propriétés lorsqu'il est divisé en minuscules grains de la taille de l'ordre du nanomètre [1].

#### L'or de l'Antiquité à nos jours

Des objets de l'Antiquité romaine ont révélé que les artisans savaient déjà utiliser l'or sous forme de nanoparticules ou, plus précisément, sous forme d'or colloïdal<sup>(a)</sup>. Cet or colloïdal apparaît sporadiquement dans l'histoire des sciences et des arts, notamment en tant que colorant, connu comme le « pourpre de Cassius » au XVII<sup>e</sup> siècle puis le « rose Pompadour » de la porcelaine de Sèvres au XVIII<sup>e</sup> ou les porcelaines chinoises de « la famille rose » développées sous la dynastie Qing. Certes cette utilisation n'a jamais été massive, mais l'or colloïdal a attiré l'attention de Michael Faraday en 1857 : dans son article intitulé « The Bakerian Lecture - Experimental Relations of Gold (and other Metals) to Light », il établit un lien entre la taille des particules d'or et la couleur de leur suspension [2]. En 1908, Gustav Mie élabore la théorie de la diffusion de la lumière [3] qui pose les bases mathématiques pour expliquer la coloration de la lumière diffusée par des particules de taille nanométrique. Dans la longue histoire des découvertes scientifiques des deux derniers siècles, l'or occupe une place particulière, discrète mais constante, tantôt pour ses propriétés d'élément difficilement oxydable, tantôt pour sa couleur ou pour ses propriétés de malléabilité. Ces dernières décennies, il a dévoilé de nouvelles facettes sous sa forme de particules nanométriques.

#### Les progrès récents

Jusqu'aux années 1980, l'élément « or » est resté un acteur effacé dans les recherches en chimie. Mais si l'or massif est réputé relativement inerte chimiquement, il se révèle un catalyseur incroyablement actif à l'échelle de quelques

#### Le saviez-vous ?

Les Romains maîtrisaient-ils déjà la fabrication du verre incluant des nanoparticules d'or ? Cette image représente l'unique exemple connu d'une coupe, appelée la coupe de Lycurgue, datant du IV<sup>e</sup> siècle ap. J.-C. dont les apparences lumineuses varient en fonction de la lumière (réfléchi, à gauche, ou transmise, à droite). Ce n'est que dans les années 1990 que les chercheurs ont montré, grâce à la microscopie électronique, que cette apparence visuelle changeante était due à la présence de nanoparticules d'alliage or-argent et cuivre dans le verre.



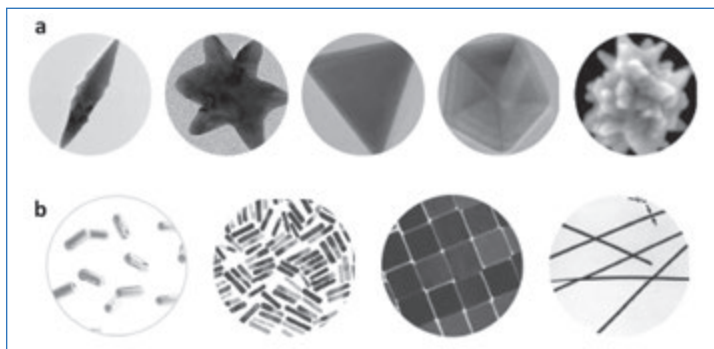
© The Trustees of the British Museum.

nanomètres. Cette découverte qui date de 1987 a suscité d'intenses recherches en catalyse (voir l'article de H. Guesmi et C. Louis, p. 17). Par ailleurs, des nanoparticules d'or de quelques dizaines de nanomètres confinent le champ électromagnétique d'une onde lumineuse du fait du phénomène de résonance de plasmon (voir l'article de J. Burgin et O. Pluchery, p. 21). Ce phénomène, étroitement lié à la taille nanométrique, a donné à ces nanoparticules d'or un statut de nano-objets idéaux pour accompagner le développement de la nano-optique depuis les années 2000. Ces développements ont été rendus possibles par la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse chimique et d'assemblage des nanoparticules. Ainsi, outre les nanoparticules initialement sphériques, les chimistes savent fabriquer des nanoparticules mixtes cœur-coquille ou alliées, des nano-étoiles et quantités d'autres formes où sont imbriquées des considérations de croissance cristalline et de physicochimie de surface (voir figure). En parallèle, ces avancées ont largement bénéficié des progrès en microscopie avec l'apparition dans les années 1980 de nouvelles techniques comme la microscopie à effet tunnel (« scanning tunneling microscopy », STM), la microscopie à force atomique (« atomic force microscopy », AFM), sans oublier les perfectionnements continus de la microscopie électronique à transmission (« transmission electron microscopy », TEM).

#### Le saviez-vous ?

##### Les propriétés singulières de l'or :

- il est le plus électronégatif des métaux ;
- son état d'oxydation peut être +1 ou +3 ;
- à l'état massif, il possède une grande affinité électronique ;
- il est le seul métal *d* qui n'ait pas d'oxyde stable ;
- son composé le plus stable est le complexe tétrachlorure ;
- à l'échelle nanométrique, son potentiel d'oxydo-réduction devient bien plus négatif qu'à l'état massif ;
- à l'échelle nanométrique, il devient biodégradable.



a) Images par microscopie électronique à transmission de différentes formes de nanoparticules d'or que l'on n'espérait pas observer il y a 30 ans ! b) Schéma et micrographies de nanoparticules d'or non sphériques synthétisées par voie chimique (échelle : 3 nm à 15 nm) [4].

Il a été ainsi possible de visualiser individuellement des nano-objets et de produire des images toujours plus intrigantes du nanomonde.

### La grande stabilité chimique de l'or à l'origine de ses applications multidisciplinaires

Une conséquence de la maîtrise conjointe de la synthèse et de la connaissance des propriétés physiques (optique, électronique, magnétique) et chimiques (réactivité) a été l'utilisation de ces objets idéaux dans des environnements de plus en plus complexes, et notamment en biochimie puis en biologie (voir l'article de S. Pinel, C. Charnay et J.-O. Durand, p. 26). Cela tient en partie à la très grande stabilité chimique de l'or qui permet de disposer de nano-objets métalliques qui ne sont pas dénaturés par des phénomènes d'oxydation, ce qui n'est pas le cas de l'argent, ni même de la plupart des métaux. Dans le même contexte, la stabilité chimique des nanoparticules d'or en fait des objets modèles, pour lesquels les résultats des modélisations théoriques peuvent être comparés au plus près avec les observations expérimentales. Là encore, l'or nanométrique peut certainement se situer aux avant-postes des développements théoriques pour offrir des modèles de plus en plus complexes et de plus en plus réalistes. Enfin, la biocompatibilité de l'or et sa bonne acceptabilité [5] par les organismes vivants permettent son utilisation dans de nouvelles approches thérapeutiques ciblées qui dépassent maintenant le cadre des essais *in vitro* et s'approchent du stade clinique. Ces développements s'appuient sur une maîtrise de la synthèse des particules, sur leur fonctionnalisation chimique précise, et sur d'autres propriétés telles que la nano-thermique ou la nano-optique quand il s'agit de mettre au point la thérapie.

#### Le GDR Or-Nano



Le GDR Or-Nano est un groupement de recherche soutenu par le CNRS depuis 2006. Au fil des réunions annuelles, écoles d'été, discussions thématiques, Or-Nano rassemble une

large communauté (plus de 500 chercheurs) et est à l'origine de collaborations fructueuses autour des nanoparticules d'or. Ses principales « marques de fabrique » se retrouvent dans l'interdisciplinarité des collaborations engendrées, dans la large place donnée aux doctorants et dans la multiplicité des actions de vulgarisation. Ce GDR a certainement été une source d'inspiration scientifique pour nombre d'entre nous.

• [www.or-nano.com](http://www.or-nano.com)

#### Rendez-vous

Gold 2018, Paris, 15-18 juillet 2018



La conférence internationale Gold 2018 est organisée tous les trois ans et aura lieu cette année à Paris du 15 au 18 juillet prochain sur le campus Jussieu de l'Université Pierre et Marie Curie. Elle abordera des thématiques liées à l'or nanométrique telles que la catalyse, la plasmonique, les complexes d'or, la nanoélectronique et les applications médicales.

• [www.gold2018.org](http://www.gold2018.org)

Ce dossier présente quelques facettes scientifiques qui expliquent l'intérêt suscité par les nanoparticules, et notamment les propriétés singulières de l'or émergeant à l'échelle nanométrique : l'or massif est inerte chimiquement mais présente des propriétés catalytiques quand il se trouve à l'échelle nanométrique ; l'or est jaune mais prend une couleur rouge-rubis dans sa forme nanométrique (plasmonique) ; l'or est connu pour être biocompatible, et peut ainsi se transformer en nanovecteurs capables de cibler des tumeurs cancéreuses. Enfin, cet or fascine. Il éveille la curiosité intellectuelle et l'envie de savoir. Ainsi, les nanoparticules sont l'objet de multiples actions de vulgarisation et de sensibilisation de la société civile (voir l'article de K. Fajerberg, H. Remita et O. Pluchery, p. 29).

(a) L'or colloïdal est une forme d'or à l'état solide, mais capable de rester en suspension dans une solution. Quand les particules d'or sont assez petites (nanoparticules), elles ne précipitent pas et forment une suspension homogène dans le liquide.

[1] *Gold Nanoparticles for Physics, Chemistry, Biology*, C. Louis, O. Pluchery (eds), World Scientific, 2017.

[2] Faraday M., *The Bakerian Lecture - Experimental Relations of Gold (and other Metals) to Light*, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, **1857**, 147, p. 145.

[3] Mie G., Contributions to the optics of turbid media, particularly of colloidal metal solutions, *Annalen der Physik (Leipzig)*, **1908**, 25, p. 377.

[4] Images issues des travaux de Mona Tréguer-Delapierre (ICMCB Bordeaux).

[5] Guesmi H., Theoretical insights on the effect of reactive gas on the chemical ordering of gold-based alloys, *Gold Bulletin*, **2013**, 46, p. 213.

**Hazar GUESMI**,  
chargée de recherche au CNRS, Institut Charles Gerhardt de Montpellier (ICGM)\*.

**Olivier PLUCHERY**,  
professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Institut des NanoSciences de Paris (INSP)\*\*.

\* [hazar.guesmi@enscm.fr](mailto:hazar.guesmi@enscm.fr)

\*\* [olivier.pluchery@insp.jussieu.fr](mailto:olivier.pluchery@insp.jussieu.fr)

## Les nanoparticules d'or pour la catalyse

**Résumé** C'est seulement à la fin des années 1980 que l'on découvrit que l'or était un métal capable de catalyser des réactions. Cette découverte fut liée à la capacité de synthétiser des nanoparticules d'or de taille inférieure à 5 nm sur un support d'oxyde. Depuis, la catalyse par l'or est en pleine expansion ; de nombreuses réactions sont étudiées tant expérimentalement que par des calculs théoriques. Cet article présente un résumé de ces travaux et des nombreuses questions en suspens ainsi que des applications qui en dérivent.

**Mots-clés** Or, nanoparticules, catalyse, calculs.

**Abstract** Gold nanoparticles for catalysis

It was only in the late 1980s that gold was found to be a metal capable of catalyzing reactions. This discovery was related to the ability to synthesize gold nanoparticles smaller than 5 nm on an oxide support. Since then, gold catalysis has been expanding and many reactions have been studied experimentally and through theoretical calculations. This article presents a summary of these pieces of work and the many outstanding issues as well as the resulting industrial applications.

**Keywords** Gold, nanoparticles, catalysis, calculations.

Jusqu'à la fin des années 1980, l'or était considéré comme catalytiquement inactif contrairement aux autres métaux nobles. Or en 1987, l'équipe du professeur Haruta au Japon fit une double découverte en démontrant que, non seulement l'or sous forme de nanoparticules de taille inférieure à 5 nm présentait des propriétés catalytiques remarquables dans la réaction d'oxydation de CO ( $\text{CO} + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2$ ), mais aussi qu'il s'avérait être l'unique métal capable de catalyser cette réaction à température ambiante, et même à plus basse température [1]. La clé de cette découverte fut liée à la capacité de cette équipe à avoir su préparer, pour la première fois, des nanoparticules d'or de très petites tailles sur des supports d'oxydes, grâce à la mise au point d'une méthode de synthèse originale (voir paragraphe « Préparation des catalyseurs »). Ces travaux ont ouvert le champ à des recherches en catalyse de plus en plus nombreuses, si l'on en juge par l'évolution du nombre d'articles scientifiques publiés et de dépôts de brevets sur le sujet, ainsi que par l'ensemble des réactions que l'or s'est avéré depuis capable de catalyser [2-3] (voir aussi « Pour en savoir plus »).

### L'oxydation de CO, pas si simple

En apparence tout simple, le mécanisme de la réaction d'oxydation de CO fait encore, après trente ans de recherche, l'objet d'un nombre impressionnant de travaux. De nombreux paramètres sont à prendre en considération : la taille et la forme des nanoparticules d'or, la nature du support d'oxyde, la force d'interaction or-support, la présence de traces d'eau dans le mélange gazeux, etc. Une attention particulière a été consacrée à la compréhension du rôle des atomes d'or de surface des nanoparticules en fonction de leur nature. En effet, les atomes de surface d'une nanoparticule métallique ne sont pas tous équivalents selon qu'ils occupent des sommets, des arêtes ou des plans (figure 1) et n'offrent pas la même réactivité. Ils possèdent moins de proches voisins que les atomes du volume (douze premiers voisins dans le cas de Au de structure cubique à faces centrées, ou fcc) : huit ou neuf premiers voisins pour les atomes des plans, sept pour ceux des arêtes et six pour ceux des sommets (on parle d'atomes de basse coordination). De ce fait, ces derniers présentent une plus grande

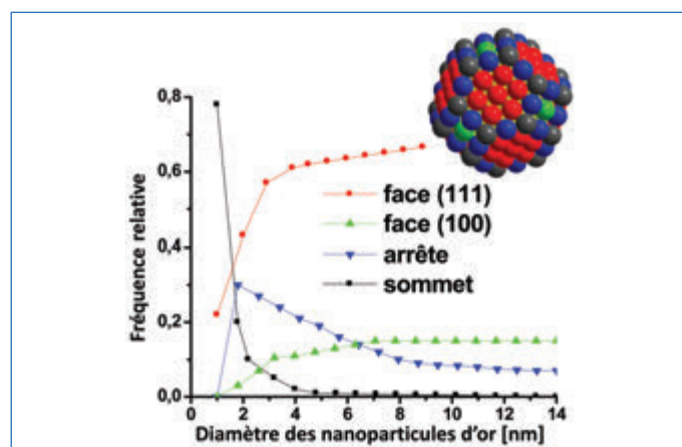


Figure 1 - Évolution de la proportion des différents sites de surface d'une nanoparticule métallique en fonction de son diamètre ; calcul sur la base d'un modèle de cuboctaèdre tronqué (figure adaptée de [4]).

réactivité que les autres atomes des plans de surface. Différentes hypothèses ont été avancées à ce jour pour expliquer l'activité des nanoparticules d'or pour l'oxydation de CO. Si la molécule de CO est connue pour pouvoir s'adsorber sur les atomes de basse coordination et non sur les atomes des faces, en revanche, l'étape d'activation de la molécule de dioxygène en oxygène atomique, qui va ensuite pouvoir réagir avec CO adsorbé, est plus problématique. En effet, pour des températures inférieures à 500 K, la surface de l'or, qu'elle soit plane, comportant des marches, ou polycristalline, est incapable d'adsorber et dissocier le dioxygène [5]. Sur la base de résultats expérimentaux, l'équipe de Haruta avait proposé que les sites actifs pour cette réaction résidaient au périmètre de l'interface entre les nanoparticules d'or et la surface du support d'oxyde. Celui-ci doit être réductible (comme  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ...) pour permettre l'adsorption de  $\text{O}_2$  à l'interface, son activation puis sa réaction avec CO adsorbé sur l'or.

Depuis, la réaction d'oxydation de CO ne cesse d'être rediscutée sur la base de nouvelles données expérimentales et de chimie computationnelle. Cette dernière contribue de manière de plus en plus efficace à la compréhension de ses mécanismes à l'échelle atomique. Parmi les méthodes de calculs, la théorie de la fonctionnelle de la densité (« density



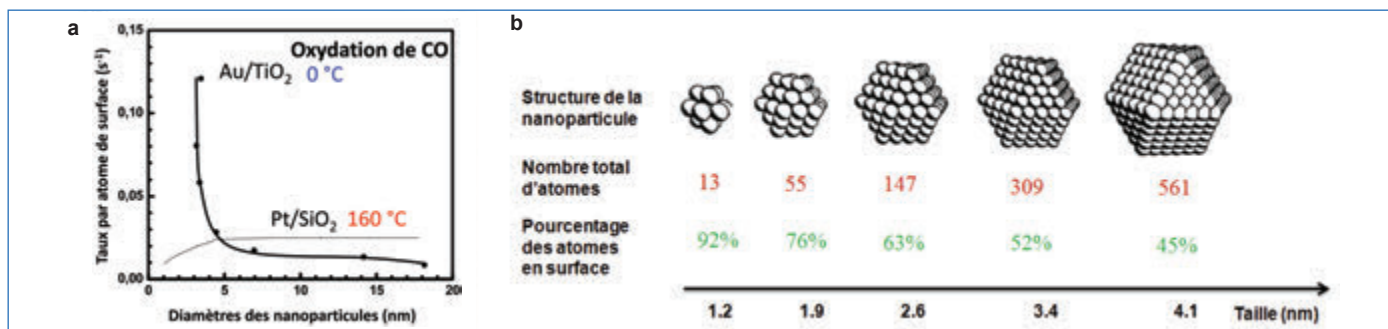


Figure 2 - Relation entre la taille des nanoparticules d'or et leur activité catalytique. a) Évolution de l'activité (en fait de la fréquence de rotation, TOF en anglais : nombre de cycles catalytiques par atome de surface et unité de temps) d'un catalyseur d'or supporté sur TiO<sub>2</sub> dans la réaction d'oxydation de CO à 0 °C (à titre indicatif, comparaison avec un catalyseur de platine supporté sur SiO<sub>2</sub> à 160 °C) (figure adaptée de [1]). b) Représentation schématique de l'évolution de la proportion des atomes de surface en fonction de la taille de la nanoparticule.

functional theory », DFT) constitue la méthode quantique de choix en permettant l'étude de modèles de catalyseurs. Les premiers modèles de réaction proposés s'appuyaient sur des effets géométriques, à savoir les contraintes de structure des nanoparticules d'or induites par le support d'oxyde et la proportion d'atomes de basse coordination. En effet, l'étude de l'évolution de l'activité catalytique montre que celle-ci augmente à mesure que la taille des nanoparticules d'or diminue (figure 2a). Cette activité s'explique non seulement par l'augmentation de la proportion des atomes de surface lorsque la taille des nanoparticules diminue (plus de 50 % des atomes sont en surface lorsque leur taille est inférieure à 3 nm, figure 2b), mais aussi par l'augmentation de la proportion des atomes de basse coordination (figure 1). D'autres modèles de réaction se sont ensuite appuyés sur les propriétés électroniques des nanoparticules d'or : niveaux d'énergie électronique, transfert d'électrons entre support et métal, état d'oxydation de l'or à l'interface avec le support.

Grâce au développement des méthodes et des moyens de calculs, les modèles théoriques de catalyseurs sont aujourd'hui de plus en plus réalistes et permettent d'étudier des systèmes comprenant des nanoparticules d'or de quelques nanomètres supportées sur des surfaces d'oxydes. Récemment, un travail combinant expérience et théorie a permis de proposer un mécanisme réactionnel prenant en compte l'effet promoteur de l'eau (toujours présente sous forme de traces dans le mélange réactif). Ce mécanisme (figure 3) fait intervenir une fonction hydroperoxyde -OOH sur les nanoparticules d'or (Au-OOH) [6]. Sa formation résulte

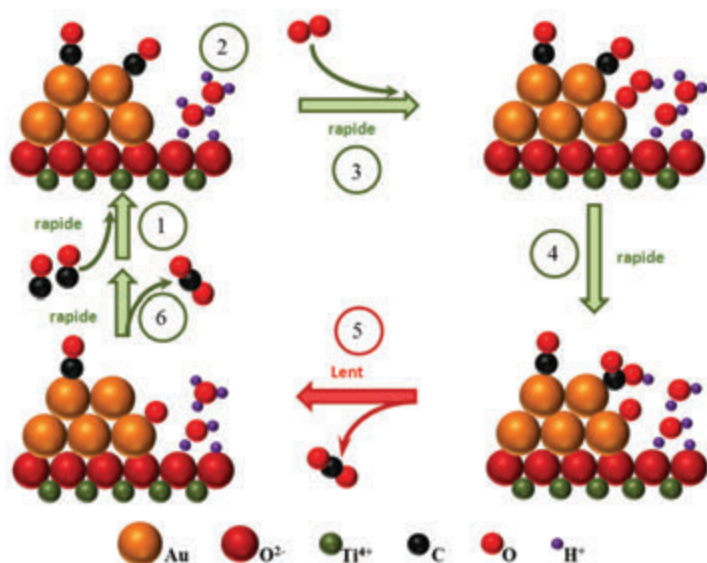


Figure 3 - Mécanisme de réaction d'oxydation de CO sur une particule d'or supportée sur oxyde de titane (figure adaptée et fournie par B.D. Chandler d'après le travail publié dans [6]).

d'un transfert de protons à l'interface entre la nanoparticule d'or et le support d'oxyde puis d'une réaction avec O<sub>2</sub> adsorbé sur l'oxyde à l'interface. L'intermédiaire réactionnel Au-OOH réagit ensuite facilement avec CO adsorbé sur l'or pour former un hydroxycarbonyle adsorbé -(CO)OH qui se décompose en CO<sub>2</sub> par transfert de protons vers une molécule d'eau adsorbée à l'interface.

À ce jour, les applications de cette réaction sont encore très limitées en raison de la stabilité insuffisante du catalyseur en conditions réactionnelles (voir paragraphe « Applications industrielles »). On peut toutefois citer l'utilisation d'un catalyseur d'or sur carbone amorphe dans des masques de protection pour les pompiers, commercialisés par la société 3M. La désactivation est aussi un objet d'études, pour en comprendre les causes et tenter d'y remédier en jouant sur la nature du support d'oxyde ou en alliant l'or à un deuxième métal.

## Préparation des catalyseurs

Avant la découverte de l'équipe de Haruta, les catalyseurs à l'or utilisés étaient préparés par imprégnation, la méthode la plus simple qui soit, consistant à imbiber le support d'oxyde, qui se présente souvent sous forme de poudre, avec une solution aqueuse de chlorure d'or (AuCl<sub>3</sub> ou HAuCl<sub>4</sub> dont l'or est au degré d'oxydation III). Après séchage, l'échantillon subit un traitement thermique (sous air, O<sub>2</sub> ou H<sub>2</sub>) qui permet de décomposer le sel d'or imprégné en particules métalliques ; leur taille est alors supérieure à 10 nm. L'originalité de la méthode de préparation développée par l'équipe de Haruta pour obtenir des particules d'or plus petites a consisté à éviter la présence de chlorures au moment du traitement thermique, ce qui est rendu possible en jouant au préalable sur le pH de la solution au cours du dépôt, puis en lavant l'échantillon après le dépôt de l'or.

## Les grandes familles de réactions

L'or a montré des propriétés catalytiques pour bien d'autres réactions que l'oxydation de CO, à savoir pour des réactions d'oxydation totale ou sélective, d'hydrogénation, de déchloration, etc., en phase gazeuse ou liquide. On peut citer en particulier des réactions bénéfiques à l'environnement, comme l'oxydation de polluants organiques dans l'eau, la décomposition de composés organiques volatils dans l'air, ou encore des réactions vouées à valoriser des molécules issues de la biomasse ; toutes ces réactions peuvent être réalisées dans des conditions modérées de température. Le domaine de l'énergie n'est pas en reste avec l'utilisation de l'or en photocatalyse et électrocatalyse (voir page suivante).

## Oxydation totale et sélective

Les catalyseurs à l'or supporté sur des oxydes de cérium ( $\text{CeO}_2$ ) peuvent décomposer et oxyder en  $\text{CO}_2$  certains composés organiques volatils présents en faible concentration dans l'air. Ils sont aussi prometteurs pour l'oxydation sélective, par exemple d'alcools en aldéhydes en milieu liquide, car ils sont plus sélectifs que les catalyseurs classiques à base de palladium, en présence ou non d'un solvant organique. C'est une famille de réactions importante du point de vue industriel puisque les aldéhydes entrent dans la composition de résines, polyuréthanes, parfums et autres produits de chimie fine, et aussi parce que les alcools peuvent provenir de la biomasse et permettre sa valorisation. Cette famille de réactions fait l'objet de recherches soutenues et les effets de la taille des nanoparticules d'or, de la nature du support et de la nature du site actif ne sont toujours pas parfaitement élucidés. Il se pourrait que, comme pour l'oxydation de CO, les sites actifs résident à la périphérie de l'interface Au-support et que des intermédiaires hydroperoxyde -OOH soient impliqués dans la réaction.

## Hydrogénation sélective

Il y a maintenant plus de quarante ans que l'équipe du professeur Bond [7] a montré pour la première fois que des particules d'or (à l'époque de plus de 10 nm), supportées sur silice ou alumine, pouvaient catalyser des réactions de semi-hydrogénation d'hydrocarbures insaturés avec une excellente sélectivité comparée aux catalyseurs industriels à base de palladium, par exemple le 1,3-butadiène et le 2-butyne en butènes. Depuis, grâce aux particules d'or plus petites que l'on sait préparer, les réactions d'hydrogénation ont connu un nouvel essor et ont été étendues à d'autres familles de molécules pour divers secteurs de l'industrie chimique (voir encadré), avec des résultats intéressants en termes de sélectivité, mais avec une activité modérée et une stabilité qui doit être améliorée. Pour ce type de réaction, on sait que la dissociation de  $\text{H}_2$  est l'étape limitant la vitesse de la réaction et qu'elle a lieu sur des sites de basse coordination des nanoparticules d'or. Un certain nombre de travaux théoriques a été publié [8], mais l'approche globale du mécanisme d'hydrogénation d'une molécule donnée reste à étudier.

## Photocatalyse et plasmon

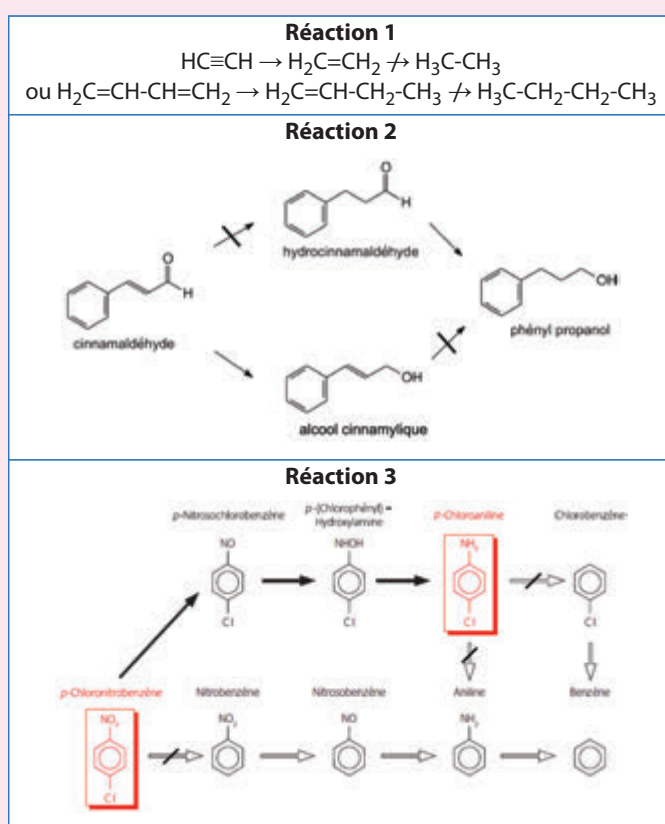
Les propriétés plasmoniques des nanoparticules d'or dans le domaine spectral de la lumière visible vers 500 nm (voir l'article de J. Burgin et O. Pluchery, page 21) sont mises à profit pour développer des recherches en photocatalyse dans le domaine du visible, de façon à tirer parti de l'ensemble du spectre solaire et non plus seulement des 4 % d'énergie du domaine ultraviolet du spectre solaire absorbé par les oxydes semi-conducteurs, tels que l'oxyde de titane. Les réactions concernent principalement la décontamination des eaux avec la minéralisation de molécules organiques (oxydation totale en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ ) et la production d'hydrogène par craquage de l'eau (« water splitting »). Les chercheurs s'efforcent d'établir des corrélations entre les caractéristiques du catalyseur, les conditions réactionnelles et les résultats catalytiques, mais les mécanismes de réaction, plus complexes qu'en catalyse classique, restent à être bien compris.

## Des applications industrielles encore limitées

En dépit de résultats très innovants et prometteurs obtenus par les chercheurs du monde académique, seuls trois catalyseurs hétérogènes contenant de l'or ont trouvé une

## Réactions d'hydrogénation catalysées par les nanoparticules d'or

- Hydrogénation sélective d'alcynes et alcadiènes présents à l'état d'impuretés dans des flux d'alcènes en C2-C6 provenant du craquage catalytique de coupes pétrolières (réaction 1).
- Hydrogénation chimiosélective de molécules organiques multifonctionnelles.
- Hydrogénation d'aldéhydes insaturés  $\alpha, \beta$  en alcool insaturé, de préférence à l'aldéhyde saturé ou à l'alcool saturé (réaction 2). Les alcools insaturés sont recherchés pour la parfumerie, les industries pharmaceutiques, agrochimiques, et en chimie des résines. L'aldéhyde saturé est préférentiellement obtenu avec les catalyseurs Pt, Rh et Pd supportés, l'hydrogénation de la liaison  $\text{C}=\text{C}$  étant thermodynamiquement favorisée par rapport à la liaison  $\text{C}=\text{O}$ .
- Hydrogénation de composés nitro-aromatiques en amines. Les amines aromatiques sont elles aussi recherchées dans le secteur de la chimie fine pour la fabrication de divers produits pharmaceutiques, insecticides, colorants/pigments et produits cosmétiques (ex : hydrogénation du *p*-chloronitrobenzène (*p*-CNB) en *p*-chloroaniline, réaction 3).



application industrielle [9] :

- un catalyseur au palladium dopé à l'or pour la synthèse de l'acétate de vinyle ( $\text{CH}_3\text{COO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), qui a permis, malgré la nécessité d'un changement de technologie, une économie décisive en matière première, l'acétylène ayant été remplacé par l'éthylène, moins cher ;
- un catalyseur Au-NiOx supporté sur silice pour l'estérification oxydante de la méthacroléine ( $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CHO})-\text{CH}_3$ ) en méthacrylate de méthyle ( $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), depuis 2013 (Asahi Kasei) ; il s'est avéré plus sélectif que le catalyseur conventionnel à base de  $\text{Pd}_3\text{Pb}$  supporté sur alumine et emploie les mêmes matières premières ;
- un catalyseur à l'or (0,1 % en poids) supporté sur carbone (Johnson Matthey) pour l'hydrochloration de l'acétylène en chlorure de vinyle ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$ ), qui remplace en Chine, depuis 2013, des catalyseurs  $\text{HgCl}_2/\text{carbone}$  (600 tonnes de mercure perdues/an, soit 50 % de la consommation mondiale).

Cependant, l'utilisation dans l'industrie des catalyseurs à l'or est entravée par la forte augmentation du cours de l'or depuis 2003, les rendant peu compétitifs par rapport à d'autres métaux nobles. En 2011, NanoStellar a ainsi interrompu le projet de remplacer la moitié des catalyseurs platine-palladium par du palladium-or dans des pots catalytiques de moteurs automobiles diesel.

## Perspectives

Les recherches actuelles sur les catalyseurs à base d'or prennent plusieurs directions, aussi bien en synthèse et formulation du catalyseur, qu'en réactivité :

- La réduction de la taille des particules, avec la synthèse de clusters d'or (particules à nombre d'atomes défini et de taille inférieure à 1 nm) ou d'atomes d'or « uniques » sur un support, doit permettre de mieux comprendre l'influence des effets de taille sur les propriétés catalytiques.

- L'ajout d'un deuxième métal, afin de former des particules bimétalliques, peut promouvoir certaines propriétés du catalyseur (activité, sélectivité et/ou stabilité) ou permettre de réduire la teneur en métal noble des catalyseurs.

- La catalyse plasmonique, qui combine plasmon et catalyse, tire profit des électrons chauds générés *via* la résonance de plasmon pour modifier les propriétés catalytiques des catalyseurs à l'or, et ouvre de nouvelles perspectives pour des réactions à plus basse température et pour une photocatalyse dans le domaine du visible.

Quelle que soit la direction de ces recherches, l'optimisation de ces catalyseurs nécessite de comprendre les mécanismes réactionnels à l'échelle atomique et de pouvoir identifier les sites actifs qui opèrent pendant la réaction. Les efforts actuels en chimie computationnelle se tournent vers la modélisation de systèmes de plus en plus proches des systèmes réels : des catalyseurs modèles formés non plus de clusters (quelques atomes) mais de nanoparticules (des centaines d'atomes) sur un support d'oxyde (réductible ou non, présentant des lacunes/défauts/hydroxydes, etc.) et en présence du mélange réactionnel gazeux ou liquide (et non plus sous vide). À cela s'ajoutent les progrès remarquables des techniques de caractérisation des catalyseurs en condition réactionnelle (microscopie électronique environnementale et corrigée des aberrations, expériences en synchrotron [10], etc.), qui sont d'un apport crucial pour faciliter la compréhension des mécanismes de réaction et en conséquence, pour fournir des pistes afin d'optimiser les propriétés des catalyseurs.

[1] Haruta M., Kobayashi T., Sano H., Yamada N., Novel gold catalysts for the oxidation of carbon monoxide at a temperature far below 0 °C, *Chem. Lett.*, **1987**, 16, p. 405.

[2] Hashmi A.S.K., Hutchings G.J., Gold catalysis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 7896.

## Pour en savoir plus

- *Sur les propriétés spécifiques des nanoparticules*: Belloni J., Mostafavi M., Les agrégats, précurseurs des nanoparticules, *L'Act. Chim.*, **2011**, 348-349, p. 13.
- *Sur la catalyse*: Bordes-Richard E., Fiche n° 29: La catalyse hétérogène, *L'Act. Chim.*, **2015**, 392, p. 39; Numéro spécial « Quoi de neuf en catalyse ? », J.-F. Lambert, E. Bordes-Richard (eds), *L'Act. Chim.*, **2002**, 257; Belloni J., Nucleation, growth and properties of nanoclusters studied by radiation chemistry: application to catalysis, *Catal. Today*, **2006**, 113, p. 141.
- *Sur la catalyse avec l'or*: Caps V., Les nanoparticules d'or en catalyse d'oxydation, *L'Act. Chim.*, **2010**, 337, p. 18.
- *Sur la chimie computationnelle appliquée à la catalyse*: Chizallet C., Apport du calcul *ab initio* en physico-chimie des surfaces catalytiques complexes : exemple des catalyseurs métalliques à base de platine ultra-dispersés sur alumine, *L'Act. Chim.*, **2017**, 417, p. 34; Steinmann S., Michel C., Calculs et chimie verte : vers de meilleures simulations pour de meilleurs catalyseurs, *L'Act. Chim.*, **2016**, 413, p. 35; Sautet P., La chimie théorique : une méthode clé pour une chimie durable, *L'Act. Chim.*, **2014**, 382-383, p. 78; Gallezot P., La catalyse hétérogène : un outil clé pour le développement durable, *L'Act. Chim.*, **2011**, 353-354, p. 37.
- *Sur la caractérisation des catalyseurs pendant la réaction*: Carencio S., Observer la surface d'une nanoparticule pendant l'acte catalytique, *L'Act. Chim.*, **2016**, 408-409, p. 93; Payen E. *et coll.*, Spectroscopie d'absorption de rayons X et catalyse hétérogène, *L'Act. Chim.*, **2011**, 356-357, p. 20.

[3] Bond G.C., Louis C., Thompson D., *Catalysis by Gold*, Imperial College Press, **2006**.

[4] Mohr C., Claus P., Hydrogenation properties of supported nanosized gold particles, *Science Prog.*, **2001**, 84, p. 311.

[5] Kim J., Samano E., Koel B.E., CO adsorption and reaction on clean and oxygen-covered Au(211) surfaces, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110, p. 17512.

[6] Saavedra J., Doan H.A., Pursell C.J., Grabow L.C., Chandler B.D., The critical role of water at the gold-titania interface in catalytic CO oxidation, *Science*, **2014**, 345, p. 1599.

[7] Bond G.C., Sermon P.A., Webb G., Buchanan D.A., Wells P.B., Hydrogenation over supported gold catalysts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1973**, 13, p. 444.

[8] Pan M. *et al.*, Model studies of heterogeneous catalytic hydrogenation reactions with gold, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, p. 5002.

[9] Ciriminna R., Falletta E., della Pina C., Teles J.H., Pagliaro M., Industrial applications of gold catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, p. 14210.

[10] [www.synchrotron-soleil.fr](http://www.synchrotron-soleil.fr)

### Hazar GUESMI,

chargée de recherche au CNRS, Institut Charles Gerhardt de Montpellier\*.

### Catherine LOUIS,

directrice de recherche au CNRS, Laboratoire de Réactivité de Surface, Université Pierre et Marie Curie, Paris\*\*.

\* [hazar.guesmi@enscm.fr](mailto:hazar.guesmi@enscm.fr)

\*\* [catherine.louis@upmc.fr](mailto:catherine.louis@upmc.fr)



## Particules d'or : nanoplasmonique et nanoélectronique

**Résumé** Les nanoparticules d'or possèdent des propriétés physiques remarquables. Elles sont d'une importance majeure dans le domaine des nanosciences et des nanotechnologies, principalement en raison de leurs propriétés optiques. Elles sont également très utiles dans divers domaines connexes, tels que la thermique, la biologie et l'électronique où elles permettent d'envisager des applications très prometteuses. Ceci est illustré dans cet article par plusieurs exemples : les nanosources de chaleur, la détection de protéines individuelles, les jauges de contraintes et l'électronique à un électron.

**Mots-clés** Nanoparticule, plasmonique, nanothermique, nanoélectronique.

**Abstract** **Gold nanoparticles: nanoplasmonics and nanoelectronics**

Gold nanoparticles have outstanding physical properties. They are of major importance in the field of nanosciences and nanotechnologies, principally because of their optical properties. They are also very useful in several domains, such as thermics, biology and electronics where they may allow the development of very promising applications. This is illustrated with several examples: nanosources of heat, single proteins detection, strain gauges and single electron electronics.

**Keywords** Nanoparticle, plasmonics, nanothermics, nanoelectronics.

Les électrons dans un métal possèdent des propriétés responsables de ses divers atouts. À l'échelle nanométrique, de nouvelles et fascinantes propriétés électroniques apparaissent, en particulier les oscillations collectives des électrons de conduction appelés plasmons de surface. Celles-ci, générées par une onde optique excitant une nanoparticule, ont des propriétés très intéressantes qui font des nanoparticules métalliques un outil de choix pour les études fondamentales dans différents domaines des nanosciences : la nano-optique, la nanothermique et la nanoélectronique. Les applications dérivant de ces domaines sont nombreuses en biologie, en médecine, en catalyse chimique et en imagerie.

### Plasmonique : de l'or jaune à l'or rouge

L'or massif brille par sa couleur jaune, une couleur bien singulière pour un métal puisque la quasi-totalité des métaux sont gris sous forme métallique non oxydée. De plus, l'or à l'état massif ne s'oxyde pas à l'air : il est noble. Pour comprendre l'origine de la couleur particulière de l'or, il faut détailler la configuration électronique de l'atome d'or : chaque atome contient 79 électrons dont la majorité constitue des « électrons de cœur », difficiles à perturber par des interactions ordinaires comme des réactions chimiques ou des excitations lumineuses. Les électrons externes sont au nombre de onze et sont appelés « électrons de valence », dix électrons dans la couche 5d et un électron dans la couche 6s. Ce dernier électron 6s peut se déplacer quasi librement au sein d'un solide d'or et c'est lui qui assure à l'or sa propriété de conducteur électrique. La lumière du domaine visible et ultraviolet interagit avec ces onze électrons et perturbe leur mouvement au sein des orbitales 5d et 6s. La lumière peut être décrite comme des photons dont l'énergie dépend de la longueur d'onde. Le photon, s'il est assez énergétique (longueur d'onde courte, située dans le spectre UV) peut exciter les électrons d du métal et provoquer une transition des niveaux 5d vers le niveau 6s. Le photon est alors absorbé et son énergie transférée vers l'atome d'or. Ces transitions sont appelées transitions interbandes. Il se trouve que dans le cas de l'or, cette transition s'échelonne autour de 470 nm, c'est-à-dire que les photons

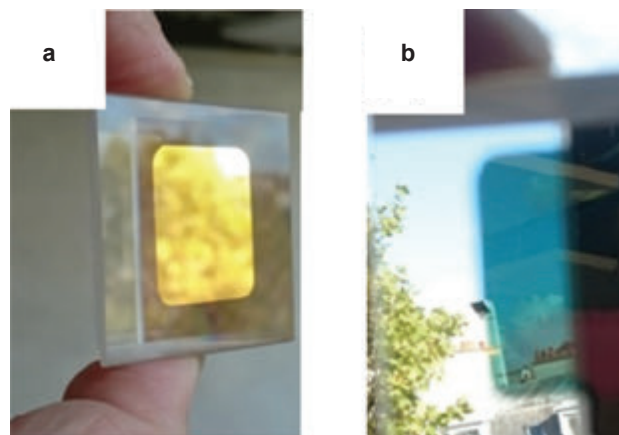


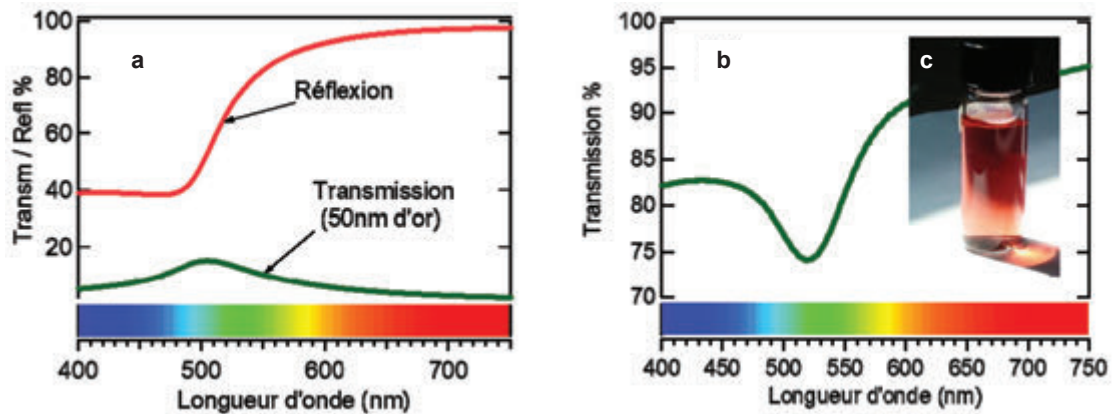
Figure 1 - Un film d'or de 50 nm d'épaisseur placé sur un prisme de verre apparaît jaune en réflexion (a) et bleuté par transparence (b).

bleus sont absorbés. Il en résulte que la couleur réfléchie perçue est le complémentaire du bleu, à savoir le jaune (figure 1). La réflectivité d'un morceau d'or est représentée dans l'encadré où nous voyons que pour les longueurs d'onde inférieures à 470 nm, seulement 40 % de la lumière incidente est réfléchi, contre 97 % à 700 nm. De plus, si l'on considère un film d'or assez mince, il apparaîtra bleuté, comme le montre la figure 1b. Pour les autres métaux (hormis le cuivre), ces transitions sont situées dans le domaine ultraviolet et ne conduisent pas à des effets colorés visibles. Voilà pourquoi l'or apparaît jaune...

Mais si l'or est jaune dans sa forme massive, ce n'est plus le cas dans sa forme nanométrique. Ainsi, une suspension aqueuse de nanoparticules d'or sphériques de 20 nm de diamètre prend une belle couleur rouge rubis. Une analyse spectrale montre une absorption des ondes lumineuses de longueur d'onde 520 nm (voir encadré). Une couleur aussi nette est le signe d'un phénomène de résonance. Dans le cas présent, il s'agit de la résonance de plasmon, ou plus précisément du plasmon localisé. Cette résonance résulte d'une oscillation des électrons libres de l'or, c'est-à-dire des électrons 6s de tous les atomes d'or de la nanoparticule, sous les effets combinés de l'onde lumineuse et de la contrainte imposée par la forme

## Absorption des ondes lumineuses et phénomène de résonance

L'une des propriétés les plus spectaculaires des nanoparticules d'or est leur capacité à diffuser et absorber la lumière. La longueur d'onde de résonance du plasmon localisé dépend de la taille, de la forme, de la composition et de l'environnement de la nanoparticule. Elles sont un outil très performant pour la photodétection.



(a) Dans le cas de l'or massif, la courbe de réflexion montre que le bleu est beaucoup moins réfléchi que les autres longueurs d'onde. C'est ce qui explique la couleur jaune de l'or. Mais un film d'or de 50 nm d'épaisseur, quant à lui, n'est pas totalement opaque et laisse passer surtout du bleu-vert que l'on peut percevoir par transparence. (b) Sous forme de nanoparticules (photo insérée (c)), l'or présente une absorption marquée à 520 nm et laisse surtout passer les longueurs d'onde rouges. Cette absorption optique est une conséquence directe de la résonance de plasmon localisé des nanoparticules d'or.

sphérique beaucoup plus petite que la longueur d'onde. Ainsi, on ne peut détecter un plasmon localisé que dans des nanoparticules de taille inférieure à 300 nm.

Il faut noter cependant que l'oscillation plasmon n'apparaît pas uniquement dans les nanoparticules. L'onde plasmon peut être générée à la surface de films métalliques et l'on parle alors de plasmon propagatif ou de plasmon polariton. Les premières études optiques du plasmon polariton remontent aux années 1970 et ont trouvé des applications dans les biocapteurs et la mise au point d'instruments de laboratoire connus sous le nom de SPR (« surface plasmon resonance »). Mais nous ne détaillerons pas cet aspect-là ici. Ainsi la *plasmonique*, rassemblant l'étude et l'utilisation du plasmon localisé et du plasmon propagatif constitue un domaine scientifique en soi qui irrigue d'autres domaines en plein essor : la *nano-optique*, la *nanothermique* et la *nanoelectronique* que nous illustrons brièvement dans la suite avec trois exemples récents de recherche.

### Les nanoparticules d'or, sources de chaleur modulables

Les nanoparticules d'or ne présentent pas seulement des propriétés optiques remarquables, mais leurs propriétés thermiques sont également d'un grand intérêt. En raison de la forte absorption optique de l'or nanométrique, notamment à la résonance de plasmon, les nanoparticules métalliques se comportent comme des nanosources de chaleur [1-2]. En effet, l'énergie des photons absorbée par la particule est convertie en énergie thermique par effet Joule, ce qui engendre une élévation de température  $\Delta T$  à l'intérieur de la particule. La nanoparticule étant plus chaude que son environnement (à la température initiale  $T_0$ ), de l'énergie thermique est transférée de la particule vers l'extérieur (phénomène de diffusion thermique). Il se produit alors une élévation de température dans le milieu environnant. Une fois atteint le régime stationnaire, la température peut être considérée comme constante pour une nanoparticule sphérique (figure 2). Le profil de température dans l'environnement ne dépend que de la distance à la particule  $r$  et vaut  $T(r) = \frac{\sigma_{abs} I}{4\pi\kappa r} + T_0$ ,

où  $\sigma_{abs}$  est la section efficace d'absorption,  $I$  l'intensité lumineuse incidente,  $\kappa$  la conductivité thermique du milieu environnant. Dans l'eau, une nanoparticule d'or de rayon  $R = 10$  nm illuminée par un laser de puissance 10 mW focalisé sur une zone de  $1 \mu\text{m}^2$  subit une élévation de température

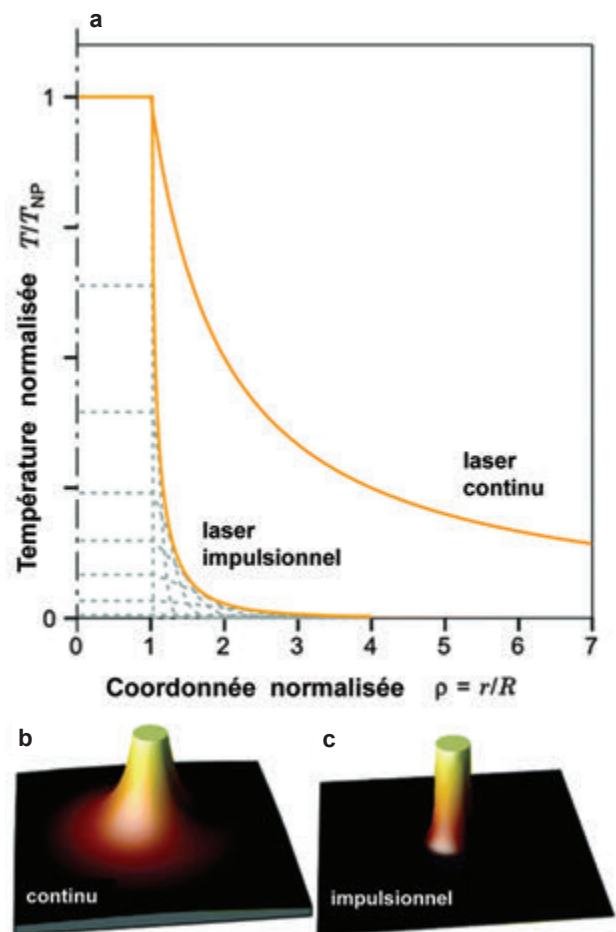


Figure 2 - Profil de température normalisé calculé pour une nanoparticule d'or de rayon  $R$  et de température interne  $T_{NP}$  et pour deux types d'excitation : un laser continu et un laser impulsionnel (figure adaptée de [2] avec la permission de l'American Physical Society).

## Le saviez-vous ?

### Section efficace

Lorsqu'une onde lumineuse d'intensité  $I_0$  rencontre une nanoparticule de métal, une partie de l'énergie incidente est absorbée ( $P_{abs}$  en watt) et une partie de l'énergie est diffusée dans toutes les directions ( $P_{diff}$  en watt). Pour quantifier ces phénomènes, on introduit les notions de section efficace d'absorption  $\sigma_{abs} = \frac{P_{abs}}{I_0}$

et de diffusion  $\sigma_{diff} = \frac{P_{diff}}{I_0}$ . Ces grandeurs en  $m^2$  (ou  $nm^2$ ) représentent la surface effective de la particule vue par la lumière.

Par analogie avec la mécanique, la section efficace d'une boule de billard vaut exactement la surface de sa section la plus grande ( $\pi R^2$ ). Pour une nanoparticule d'or sphérique de 20 nm de diamètre,

$\sigma_{abs} = 400 \text{ nm}^2$ , et  $\sigma_{diff} \sim 10 \text{ nm}^2$  est négligeable car  $\frac{\sigma_{diff}}{\sigma_{abs}} \propto \left(\frac{R}{\lambda}\right)^3$ .

En revanche, le phénomène de diffusion domine l'absorption pour des diamètres supérieurs à 100 nm. Les sections efficaces des nanoparticules dépendent de la longueur d'onde de la lumière incidente et sont maximales pour la longueur d'onde correspondant à la résonance de plasmon localisé dans le visible.

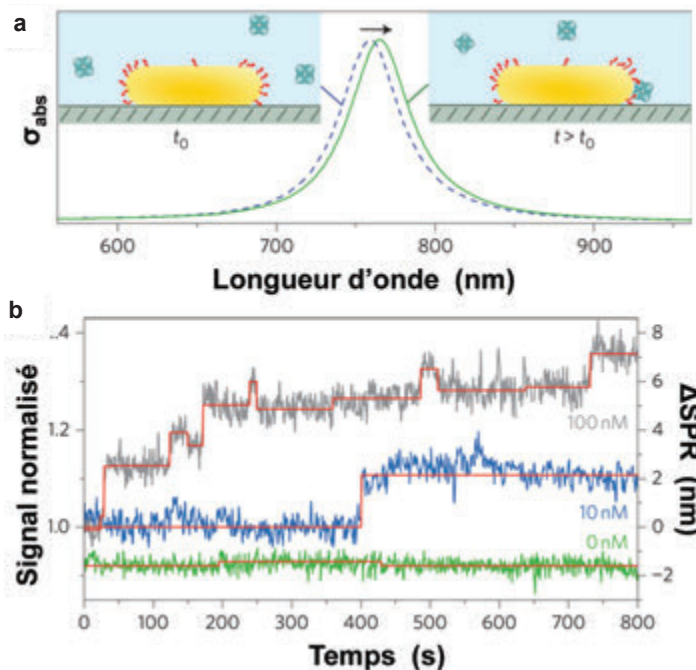


Figure 3 - Illustration du principe de la détection par photothermie. (a) Un nanobâtonnet d'or fonctionnalisé avec de la biotine (récepteur) est placé dans un environnement contenant des protéines (streptavidine). L'accrochage d'une streptavidine au récepteur induit un décalage vers le rouge du spectre d'absorption mesuré par la technique de microscopie photothermique. (b) Mesure du signal photothermique en fonction du temps montrant l'accroche de molécules individuelles de streptavidine sur des nanobâtonnets d'or fonctionnalisés par de la biotine. Les signaux ont été enregistrés sur trois bâtonnets différents en présence de trois concentrations de protéines (0, 10 et 100 nM). L'axe de droite correspond à l'estimation du décalage vers le rouge de la résonance plasmon (figure adaptée de [3] avec la permission de Nature Publishing Group).

$\Delta T = T(r = R) - T_0 = 50 \text{ K}$ . Les nanoparticules d'or peuvent donc se comporter comme des nanosources de chaleur, et compte tenu de la décroissance en  $1/r$  de la température, elles peuvent créer des points chauds de température très élevée dans une zone très localisée de l'espace (figure 2). Une façon de modifier la forme du profil de température est d'utiliser un laser impulsionnel : dans ce cas, pour une même élévation de température interne à la particule, le profil de température dans le milieu environnant décroît plus rapidement (figure 2).

De nombreuses applications avec ces sources nanothermiques sont envisageables, dans différents domaines tels que la santé (thérapie photothermique, délivrance de principes actifs) ou l'imagerie médicale (imagerie photoacoustique et imagerie photothermique) [1-2]. Pour que ces applications soient viables, il est nécessaire de manipuler et de contrôler les profils de température et les flux de chaleur. L'un des grands avantages des nanoparticules métalliques (et de l'or en particulier) est de pouvoir générer et contrôler optiquement la source de chaleur puisqu'en modifiant la forme et la taille des particules, il est possible de moduler la résonance de plasmon localisé et de contrôler les élévations locales de température.

### Les nanoparticules d'or, des biocapteurs pour la détection de molécules individuelles

L'enjeu ici est de parvenir à utiliser le plus petit nombre possible de molécules actives dans une thérapie ou un diagnostic, notamment si les molécules ne possèdent pas d'absorption optique intrinsèque. La nanoparticule d'or apparaît comme une plateforme sur laquelle il est possible de greffer ces molécules actives, mais il est important de savoir si le greffage a eu lieu ou si la molécule est bien celle attendue. C'est pour répondre à ces questions que des méthodes de spectroscopie ultrasensibles, pouvant aller jusqu'à détecter une seule molécule sur une nanoparticule, ont été développées. Un exemple intéressant est celui des travaux d'Orrit *et coll.* basés sur la technique de microscopie photothermique [3]. Plus précisément, ces auteurs utilisent la grande sensibilité à l'environnement local des nanoparticules d'or sous forme

de nanobâtonnets (« nanorods » en anglais) pour détecter la présence de molécules non absorbantes. En effet, ces molécules ont un indice optique  $n$  qui diffère de celui de l'environnement aqueux du bâtonnet. La modification de l'environnement de la particule, c'est-à-dire une élévation locale de l'indice optique, a pour effet de décaler la résonance plasmon vers le rouge (figure 3a). L'utilisation d'une technique de détection photothermique permet de mesurer la modification de la section efficace d'absorption de la particule de manière très sensible, ce qui permet de détecter la présence de molécules à son voisinage. Cette technique photothermique est basée sur la mesure de l'intensité transmise d'un laser de longueur d'onde proche de la résonance de plasmon localisé de la particule après avoir été focalisé sur une particule métallique. Pour mettre en œuvre expérimentalement cette idée, un couple de protéines ayant une forte affinité (biotine-streptavidine) a été utilisé. Ainsi, de la biotine a été greffée sur un bâtonnet qui a été plongé dans une solution aqueuse contenant de la streptavidine en très faible concentration (10 nM). Les résultats sur le signal optique montrent des sauts associés à l'accroche de la streptavidine sur la biotine du nanobâtonnet (figure 3b). Cette expérience illustre la très grande sensibilité de la résonance plasmon à son environnement local à l'échelle du nanomètre et ouvre de nombreuses perspectives en biophysique et biochimie, notamment pour la détection de protéines individuelles.

### Les assemblages de nanoparticules d'or pour des jauges de contrainte

L'or est largement utilisé en électronique pour réaliser des contacts stables. Même s'il n'est pas le meilleur conducteur métallique, il présente la qualité de ne pas s'oxyder dans les



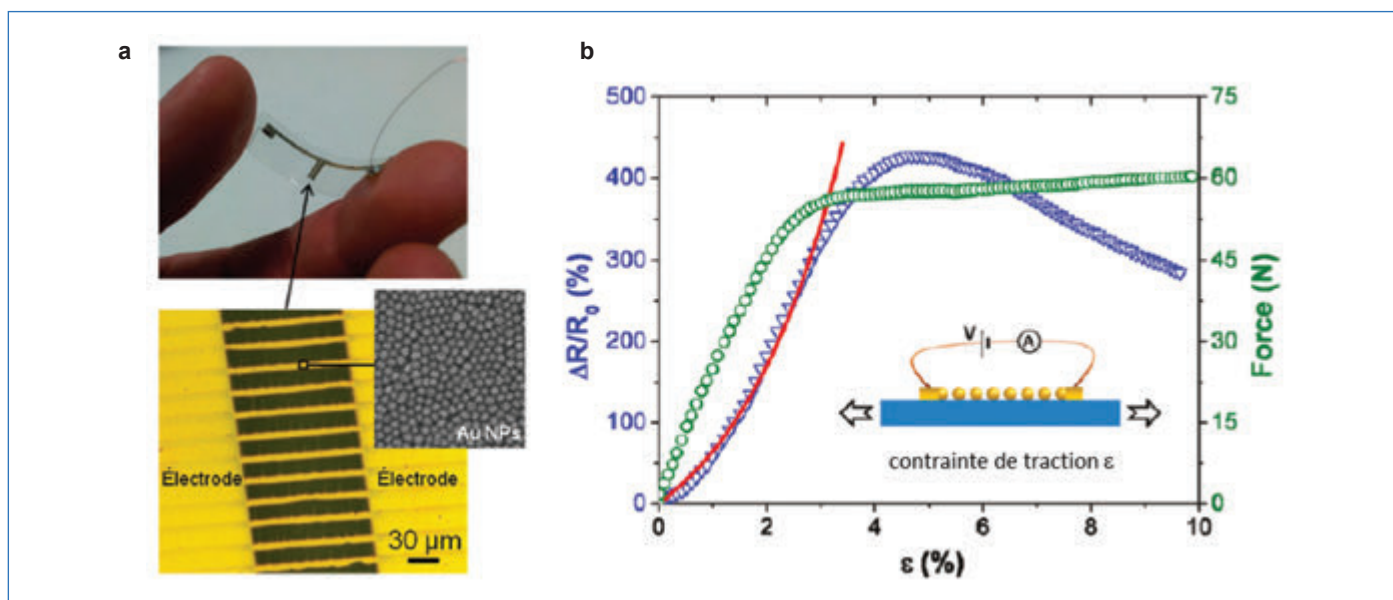


Figure 4 - (a) Exemple de jauge de contrainte fabriquée par la société NanoLike, qui utilise des nanoparticules d'or (AuNPs) connectées entre elles par des ligands organiques. Lorsque la jauge est sous contrainte, la distance inter-particule change légèrement et cela modifie le courant tunnel entre les particules voisines et augmente fortement la résistance. (b) Le graphe représente l'évolution de la résistance (triangles bleus) des rubans de nanoparticules d'or en fonction de la déformation appliquée à la jauge de contrainte (figures adaptées de [5] et [6] avec l'autorisation de l'ACS, 2013 et 2011).

conditions habituelles, si bien qu'aucune couche isolante (oxyde) ne peut se former à sa surface. Ainsi, la principale utilisation industrielle de l'or se trouve dans la connectique (environ 3,8 % de la production mondiale d'or) [4]. À l'échelle de la nanoparticule, cette propriété de stabilité chimique demeure, si bien qu'une nanoparticule d'or reste un nano-objet conducteur à température ambiante tant que sa taille ne passe pas au-dessous de 10 nm. Néanmoins, la difficulté réside dans le fait de connecter cette nanoparticule d'or à un circuit. Cela donne lieu à de très nombreuses architectures, comme par exemple une nanoparticule unique connectée à deux électrodes par la méthode d'électromigration, ou des nanoparticules connectées entre elles par des assemblages moléculaires pour fabriquer des réseaux bidimensionnels (2D) ou des fils de nanoparticules, ou encore des réseaux de nanoparticules quasi jointives.

Une illustration remarquable d'un assemblage de nanoparticules d'or est proposée par la jeune société NanoLike, issue des recherches de l'INSA de Toulouse au sein de l'équipe de L. Ressler [5-7]. Cette société vend des jauges de contrainte capables de mesurer des déformations de quelques pour cent *via* une modulation de la résistivité. Pour réaliser ces jauges, des nanoparticules d'or de 15 nm sont assemblées sous forme d'une monocouche compacte sur un substrat déformable. Quand une tension est appliquée aux bornes de rubans de nanoparticules (figure 4a), le courant peut être mesuré et la résistance est déduite. Connaissant les caractéristiques géométriques des rubans, grâce à des analyses en microscopie électronique et microscopie AFM (figure 4a), il a été montré que ces assemblages de nanoparticules présentent une résistivité de 0,2 Ω cm, soit sept ordres de grandeur plus isolant que l'or massif [5]. Cela s'explique par le fait que le courant électrique doit « sauter » de particule en particule, en traversant à chaque fois une barrière tunnel constituée par les molécules isolantes qui entourent chaque nanoparticule [6]. Du fait de cette conduction régie par l'effet tunnel, le courant global est très sensible à toute elongation du ruban de nanoparticules et cette propriété a été exploitée pour fabriquer la jauge de contrainte. Par exemple, la figure 4b montre qu'une

elongation de 2 % se traduit par une augmentation de la résistance de 160 %. Par rapport aux jauges de contraintes conventionnelles, les jauges NanoLike consomment beaucoup moins d'énergie du fait de leur résistivité au repos plus élevée et peuvent ainsi être intégrées comme capteurs miniatures dans la gamme des « objets connectés » qui commencent à arriver sur le marché [7].

### L'électronique « goutte à goutte », ou le transistor à un électron

Les nanoparticules métalliques conductrices présentent un comportement plus inattendu quand leur taille devient inférieure à la dizaine de nanomètres. Elles jouent le rôle de « nanoréservoirs » à électrons, si petits qu'ils permettent de contrôler un courant électrique électron par électron. Ainsi, il peut être envisagé une électronique avec *les plus faibles courants imaginables*, comme une miniaturisation ultime. Ces effets à un seul électron sont basés sur le phénomène de blocage de Coulomb, régi par la physique et qui apparaît quand on considère un conducteur électrique suffisamment petit (une seule nanoparticule d'or) pour que l'ajout d'un électron au conducteur ne se fasse pas spontanément sous l'effet de l'agitation thermique et puisse être contrôlé en appliquant une tension. Des travaux récents [8] ont consisté à connecter une nanoparticule d'or par deux jonctions tunnel à deux électrodes et à mesurer les courants traversant ce système avec une précision de l'ordre de quelques picoampères ( $10^{-12}$  A) afin de détecter des transferts d'électrons uniques. Les résultats, obtenus grâce à un microscope à effet tunnel sous ultravide à une température de 40 K, ont permis de mettre en évidence ce phénomène de blocage de Coulomb. Ainsi, lorsque l'on mesure le courant en fonction de la tension appliquée, l'évolution n'est pas linéaire mais on distingue les « escaliers de Coulomb », où chaque marche correspond à l'ajout d'un électron supplémentaire dans la nanoparticule. On peut donc constater qu'en appliquant une tension de 0,8 V, on place un seul électron supplémentaire dans la nanoparticule. Le courant est constitué d'une suite d'électrons

uniques traversant le nanoréservoir d'or. Ces résultats permettent d'envisager des architectures plus élaborées, et notamment des transistors à un électron.

### L'or nano n'a pas dit son dernier mot...

Les nanoparticules d'or et leur absorption optique liée au plasmon localisé font l'objet d'un grand intérêt scientifique et technologique. La connaissance des propriétés fondamentales des nanoparticules métalliques a permis de réaliser différents tours de force expérimentaux dans de nombreux domaines de recherche. Nous avons vu que la grande sensibilité des plasmons localisés à leur environnement permet de détecter optiquement des événements biologiques faisant intervenir seulement deux protéines. Nous avons également illustré le fait qu'il était désormais possible de contrôler optiquement la température à l'échelle nanométrique. Enfin, nous avons montré qu'en raison de propriétés quantiques, le transport électronique entre nanoparticules permet d'envisager le développement de capteurs ultra-sensibles et que le développement de l'électronique à un électron est une piste prometteuse.

[1] Baffou G., Quidant R., Nanoplasmonics for chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, p. 3898.

[2] Baffou G., Rigneault H., Femtosecond-pulsed optical heating of gold nanoparticles, *Phys. Rev. B*, **2011**, *84*, p. 035415.

[3] Zijlstra P., Paulo P.M.P., Orrit M., Optical detection of single non-absorbing molecules using the surface plasmon resonance of a gold nanorod, *Nature Nanotechnology*, **2012**, *7*, p. 379.

[4] En 2014, 3 900 tonnes d'or ont été utilisées dont 55 % pour la bijouterie, 35 % comme placement financier et 10 % pour le secteur industriel (*Gold Nanoparticles for Physics, Chemistry and Biology*, World Scientific, **2017**).

[5] Sangeetha N.M., Decorde N., Viallet B., Viau G., Ressier L., Nanoparticle-based strain gauges fabricated by convective self-assembly: strain sensitivity and hysteresis with respect to nanoparticle sizes, *J. Phys. Chem. C*, **2013**, *117*, p. 1935.

[6] Farcau C., Sangeetha N.M., Moreira H., Viallet B., Grisolia J., Ciuculescu-Pradines D., Ressier L., High-sensitivity strain gauge based on a single wire of gold nanoparticles fabricated by stop-and-go convective self-assembly, *ACS Nano*, **2011**, *5*, p. 7137.

[7] NanoLike, [www.nanolike.com](http://www.nanolike.com)

[8] Pluchery O., Gold nanoparticles to drive single-electron currents, *SPIE Newsroom*, **2015**.

**Julien BURGIN\***,

maître de conférences à l'Université de Bordeaux, Laboratoire Ondes et Matière d'Aquitaine (LOMA).

**Olivier PLUCHERY\*\***,

professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Institut des NanoSciences de Paris (INSP).

\* [julien.burgin@u-bordeaux.fr](mailto:julien.burgin@u-bordeaux.fr)

\*\* [olivier.pluchery@insp.jussieu.fr](mailto:olivier.pluchery@insp.jussieu.fr)

## Culture scientifique Testez vos connaissances !

Révisez votre culture des sciences...

Quand il est 22 heures le soir de Noël à Paris, quelle heure est-il au pôle Nord ?  
Newton a été inspiré par l'étude de la gravité lorsqu'une pomme lui est tombée sur la tête. **Vrai ou faux ?**  
Pourquoi les caméléons changent-ils de couleur ?  
Où a été produite la première animation générée par ordinateur ?

Ce livre est un **quiz** avec des séries de questions aussi **insolites** que pertinentes sur une grande variété de thèmes scientifiques (physique, astronomie, biologie, ...). Il vous permet de tester vos connaissances entre **amis** ou en **famille**. Chaque question donne lieu à une réponse qui explore le sujet plus en profondeur... nul besoin d'être ingénieur pour surmonter ce quiz !

**Amusez-vous** avec la science !

Novembre 2017 / ISBN : 978-2-7598-2106-8 / 248 pages / 13 €

En vente sur [laboutique.edpsciences.fr](http://laboutique.edpsciences.fr)

**edp sciences**



L'auteur, **Brian Clegg**, est journaliste scientifique anglais. Il est l'auteur de plusieurs ouvrages en vulgarisation scientifique. Il dirige également le site web anglais *Popular Science*.

# nanoparticules d'or

## L'or nanométrique : un agent thérapeutique

**Résumé** Les propriétés exceptionnelles des nanoparticules d'or en font des nanosystèmes particulièrement prometteurs pour des applications en cancérologie. Aujourd'hui, des essais cliniques évaluent d'une part l'AuroLase® pour la photothermie, et d'autre part l'Aurimune®, des nanoparticules d'or véhiculant un agent bioactif cytotoxique. En parallèle, des recherches précliniques très actives sont conduites pour optimiser l'utilisation des nanoparticules d'or en radiothérapie anticancéreuse.

**Mots-clés** Or, nanoparticules, cancer, AuroLase®, photothermie, Aurimune®, radiothérapie.

**Abstract** Gold nanoparticles as therapeutic agent

Gold nanoparticles are emerging as promising agents for cancer therapy. Today, they are being investigated in clinical trials as photothermal agents (AuroLase®) and drug carriers (Aurimune®). Moreover, preclinical studies are conducted to optimize the use of gold nanoparticles in cancer radiotherapy.

**Keywords** Gold, nanoparticles, cancer, AuroLase®, phototherapy, Aurimune®, radiotherapy.

L'or colloïdal est utilisé depuis de nombreuses décennies pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Ces premiers succès associés aux propriétés exceptionnelles des nanoparticules d'or, comparées à d'autres particules inorganiques et même organiques, ont grandement contribué au développement des nanotechnologies dans les divers domaines de la santé et des biotechnologies. Les perspectives d'utilisation des nanoparticules d'or sont particulièrement prometteuses pour les thérapies anticancéreuses, les applications diagnostiques, l'imagerie et l'ingénierie biomoléculaire. Ces nanoparticules sont notamment étudiées dans les nouvelles stratégies thérapeutiques comme nanotransporteurs dans les systèmes de délivrance de molécules anticancéreuses, comme agent photothermique ou agent radiosensibilisant. Cependant, malgré ces formidables opportunités et applications potentielles, un nombre très restreint de systèmes ont dépassé le stade préclinique. Ainsi, seuls les systèmes Aurimune®, nanoparticules d'or pour le transport et la délivrance d'anticancéreux, et AuroLase®, nanoparticules d'or pour la photothermie, sont actuellement au stade des essais cliniques, validés ou en cours.

### Nanoparticules d'or au stade des essais cliniques

#### Le système Aurimune®

Aurimune® est une nouvelle thérapie contre le cancer employant les nanoparticules d'or comme vecteurs. Cette thérapie est basée sur le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) qui est une cytokine, une protéine recombinante (produite par génie génétique) impliquée dans l'inflammation et qui a été étudiée en clinique dans la thérapie contre le cancer. Cependant, les études du milieu des années 1980 ont révélé d'importants effets secondaires comme l'hypotension, la toxicité hépatique, le malaise et la fatigue. De plus, les résultats chez l'homme se sont révélés décevants. Sur 156 patients étudiés, seulement deux d'entre eux ont présenté une réponse totale ou partielle du fait de l'incapacité à apporter une dose thérapeutique de TNF-alpha sur le site de la maladie. Cependant, l'or colloïdal a été utilisé récemment pour la délivrance de protéines sur les sites tumoraux. Les nanoparticules d'or représentent un choix idéal car les fonctions thiol des protéines permettent une liaison covalente de la protéine à la surface des nanoparticules d'or. Ainsi le TNF-alpha a été lié

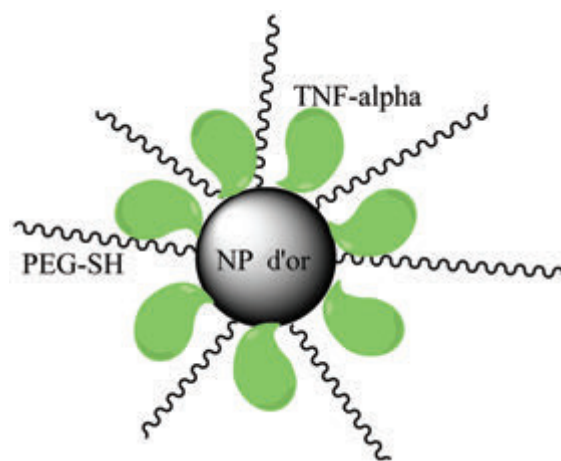


Figure 1 - Nanoparticules d'or fonctionnalisées par TNF-alpha et des molécules PEGylées.

à des nanoparticules d'or de 27 nm de diamètre et la furtivité<sup>(a)</sup> apportée par un (poly)éthylène glycol fonctionnalisé par une fonction thiol (PEG thiol) lié de manière covalente aux nanoparticules d'or [1] (figure 1). En effet, la « PEGylation » des nanoparticules est indispensable pour éviter l'élimination rapide des nanoparticules injectées par voie intraveineuse par le système réticulo-endothélial<sup>(b)</sup>.

Ces nanoparticules ont été injectées et étudiées en phase clinique I pour différents cancers dont le mélanome. Elles s'accumulent dans la tumeur par effet EPR (« enhanced permeation and retention effect »<sup>(c)</sup>). De plus, un mécanisme de ciblage actif par les récepteurs aux TNF-alpha surexprimés dans les néovaisseaux de la tumeur et non dans les tissus sains permet aussi l'accumulation dans la tumeur. En effet, l'analyse des biopsies des patients par microscopie électronique, 24 h après l'injection, a montré la présence des nanoparticules préférentiellement dans les tumeurs plutôt que dans les tissus sains. Les études cliniques ont aussi démontré que les nanoparticules d'or n'étaient pas immunogènes<sup>(d)</sup> et provoquaient beaucoup moins d'effets secondaires que le TNF-alpha non lié aux nanoparticules, l'hypotension étant maîtrisée. Un jour après l'injection, les nanoparticules se concentrent dans le foie avec une élimination de 50 % 120 jours après l'injection. L'efficacité des nanoparticules d'or en combinaison avec la chimiothérapie doit maintenant être démontrée dans des études cliniques de phase II.



## Nanoparticules d'or pour une thérapie photothermique

La thérapie AuroLase® est une nouvelle approche thérapeutique photothermique développée afin de traiter localement par hyperthermie des tumeurs solides tout en limitant les dommages causés aux tissus sains. Cette technologie repose sur les propriétés plasmoniques des nanoparticules d'or à l'origine de leur capacité à convertir de l'énergie lumineuse absorbée en chaleur (voir l'article de J. Burgin et O. Pluchery, p. 21). Ainsi l'ablation photothermique de tumeurs solides fait suite aux dommages irréversibles produits par l'élévation de la température au sein de la tumeur (mort cellulaire induite par hyperthermie). Les nanoparticules conçues à cet effet par la société Nanospectra sont des nanoparticules composites de type cœur-coquille (appelées Auroshell® ou « nanoshells »), constituées d'une particule diélectrique de silice recouverte d'un film métallique d'or dont l'épaisseur (10-20 nm) peut être ajustée en fonction des propriétés plasmoniques recherchées (voir l'article de J. Burgin et O. Pluchery, p. 21). La fréquence de résonance dépend essentiellement de la nature chimique du métal, de la taille, de la forme des nanoparticules et de leur environnement. Le « passage » d'une morphologie nanosphère d'or à une structure composite de type cœur de silice-coquille d'or (nanoshell d'or) s'accompagne d'un déplacement spectral bathochrome important du maximum d'absorption, du visible vers le proche infrarouge. Cet effet dépend fortement des paramètres structuraux des nano-coquilles et la position du maximum d'absorption peut ainsi être contrôlée en ajustant le rapport entre l'épaisseur de la couche métallique et le diamètre de la particule diélectrique. Typiquement des nanoparticules de 130 nm, constituées d'un cœur de silice de 110 nm de diamètre et d'une couche d'or de 8-10 nm d'épaisseur, présentent un maximum d'absorption de la lumière à 805-810 nm.

Cette région du proche infrarouge est d'un grand intérêt pour les applications biomédicales d'imagerie et de thérapie car c'est dans ce domaine spectral que l'absorption des tissus et du sang est minimale et que la pénétration du rayonnement lumineux est optimale. Lors d'études précliniques *in vitro*, il a été démontré que les nanoparticules d'or/silice recouvertes d'une couche de PEG sont efficaces pour induire la mort cellulaire de cellules carcinomateuses du sein humain incubées avec ces nanoparticules après une exposition à un rayonnement proche infrarouge (820 nm, 35 W cm<sup>-2</sup>) [2]. Il a par ailleurs été démontré *in vivo* l'absence de toxicité attribuable à ces mêmes nanoparticules injectées en intraveineux. De plus, au cours des 24 heures qui ont suivi l'administration par injection chez la souris, les nanoparticules ont préférentiellement été accumulées dans les tumeurs par effet

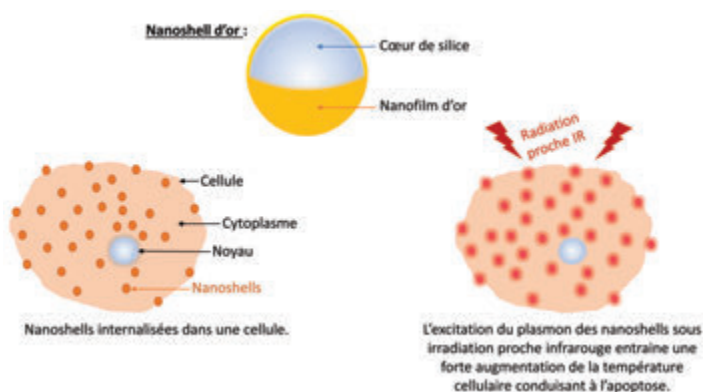


Figure 2 - Nanoparticules composites or/silice conçues pour absorber les radiations proche infrarouge.

EPR [3]. L'irradiation de ces tumeurs avec un laser proche infrarouge (820 nm, 4 W cm<sup>-2</sup>, durée 3-6 min) a généré, 18 heures après l'injection des nanoshells, une élévation de 30 °C environ de la température des tumeurs (tumeurs solides du cancer de la prostate), tandis qu'en l'absence de nanoparticules, l'élévation de température était d'environ 10 °C. La forte élévation de température observée à la suite de l'activation laser pendant quelques minutes des nanoparticules accumulées a engendré des dommages irréversibles dans les tissus tumoraux, induisant même leur nécrose avec une ablation complète des tumeurs observée pour 93 % des spécimens [4]. Ces résultats prometteurs sont à l'origine de trois essais cliniques en cours concernant l'ablation photothermique de tumeurs solides de la tête et du cou, de la prostate et des poumons.

## Les nanoparticules d'or pour la radiothérapie : les résultats précliniques

La radiothérapie consiste à délivrer des rayonnements ionisants à la tumeur, à partir d'un faisceau externe (radiothérapie externe) ou d'une source radioactive placée en interne (curiethérapie), afin de détruire les cellules cancéreuses et les empêcher de se multiplier. Les rayonnements délivrés en radiothérapie peuvent être de nature électromagnétique (photons X ou  $\gamma$ ) ou particulaire (électrons, protons, particules alpha, ions lourds...). Le manque de sélectivité de la radiothérapie vis-à-vis du tissu tumoral oblige à limiter la dose de rayonnements administrée aux patients, pour éviter d'engendrer une toxicité inacceptable sur les tissus sains avoisinants. Ainsi dans la pratique clinique, le traitement par rayons X est appliqué de manière localisée, grâce à l'utilisation de collimateurs qui focalisent les faisceaux de photons sur la zone tumorale, et les doses d'irradiation totales maximales sont fractionnées dans le temps (plusieurs séances) et dans l'espace (multifaisceaux).

Compte tenu de leur numéro atomique élevé ( $Z = 79$ ) et donc de leur densité électronique, les atomes d'or présentent une forte capacité d'absorption des rayons X par rapport aux atomes qui constituent la matière organique, à savoir principalement le carbone ( $Z = 6$ ), l'hydrogène ( $Z = 1$ ), l'oxygène ( $Z = 8$ ) et l'azote ( $Z = 7$ ). L'intérêt des nanoparticules d'or en radiothérapie repose initialement sur l'exploitation de ce différentiel d'absorption. En effet, les métaux lourds favorisent le transfert d'énergie (autrement appelé dépôt de dose) des radiations vers le milieu biologique, car ils augmentent la probabilité de déclencher les cascades d'ionisation des molécules intracellulaires à l'origine des dégâts cellulaires.

Les simulations de Monte Carlo sont à ce jour les approches numériques les plus pertinentes pour modéliser les interactions entre les radiations ionisantes et les nanoparticules d'or. Elles sont très utilisées pour décrire, comprendre, et *in fine* prédire, en vue d'optimiser, les paramètres influençant l'effet radiosensibilisant ; ces paramètres concernent aussi bien le rayonnement ionisant que la nanoparticule [5]. Néanmoins, les prédictions théoriques et les données expérimentales sont parfois discordantes, et pour plus de pertinence, il semble indispensable de prendre en compte dans ces simulations les structures subcellulaires ainsi que de s'appuyer sur des données quantitatives et topographiques réelles [6].

L'effet radiosensibilisant direct des nanoparticules d'or a été démontré au cours d'études utilisant de l'ADN plasmidique, modèle expérimental simplifié qui permet de mettre en évidence les dommages radio-induits au niveau moléculaire,

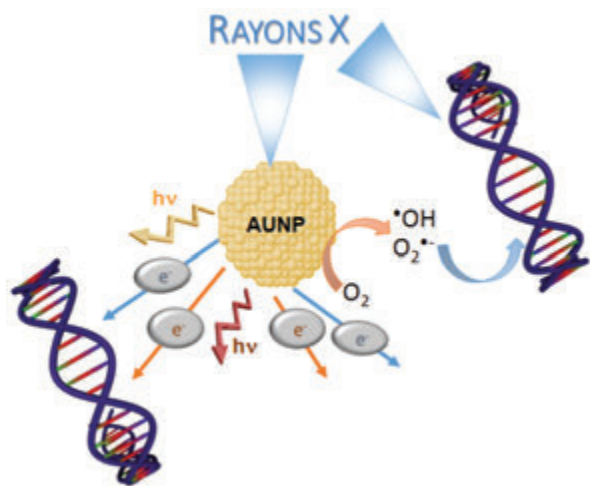


Figure 3 - Interaction des rayonnements X avec les nanoparticules d'or (AUNP). La présence de nanoparticules d'or amplifie la production d'électrons secondaires et d'espèces réactives de l'oxygène, qui à leur tour sont à l'origine de lésions radio-induites accrues au niveau de l'ADN.

en s'affranchissant de la réponse biologique globale que pourrait déclencher la cellule. Même si les électrons secondaires de haute énergie générés par les nanoparticules d'or irradiées peuvent déposer leur énergie à plusieurs micromètres de ces nanoparticules, les résultats expérimentaux sur ADN plasmidique suggèrent que les électrons secondaires de faible énergie (< 100 eV) qui déposent leur énergie localement à proximité immédiate (quelques dizaines de nanomètres) des nanoparticules sont les principaux responsables des dommages causés à l'ADN. D'après ces observations, une localisation des nanoparticules d'or directement dans le noyau de la cellule devrait être favorisée pour atteindre un effet radiosensibilisant maximal [7].

En réalité, les expérimentations *in vitro* sur cultures cellulaires ont montré que les nanoparticules d'or ne se localisent quasiment jamais au niveau du noyau cellulaire, et malgré tout, elles potentialisent les effets létaux de l'irradiation. Dans ce cas, l'action radiosensibilisante des nanoparticules d'or résulterait de leur capacité à amplifier la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les nanoparticules d'or seraient capables de catalyser des réactions telles que le transfert d'électrons depuis l'électron hydraté  $e_{aq}^-$  vers l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ), pour générer des radicaux superoxyde ( $O_2 + e_{aq}^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$ ) (figure 3). Ceci pourrait expliquer que, même en l'absence d'irradiation, les nanoparticules d'or induisent une augmentation de la production de ERO dans des modèles de cultures cellulaires *in vitro*.

D'après la plupart des études menées, ce sont les nanoparticules d'or de plus petite taille qui engendrent la plus grande production de ERO, parce qu'elles offrent le plus grand rapport surface/volume ainsi qu'une plus grande proportion de sites de basse coordination (voir l'article de H. Guesmi et C. Louis, p. 17). Les espèces oxydantes peuvent induire des dommages cellulaires, directement en altérant les macromolécules intracellulaires, ou indirectement *via* le déclenchement d'un stress oxydant. Même si ces mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés, le stress oxydant engendré par les nanoparticules d'or conduirait à la mort cellulaire par nécrose ou apoptose<sup>(e)</sup>, semble-t-il, suite à l'altération des fonctions mitochondriales (les mitochondries étant les organites intracellulaires qui fournissent aux cellules l'énergie dont elles ont besoin pour assurer leur survie et leurs fonctions [8]). Même si les arguments en faveur de l'action radiosensibilisante des nanoparticules d'or s'accumulent, les études n'ont pas dépassé le stade des études précliniques. L'entrée

en phase clinique de ces nano-objets ne pourra se faire qu'à la condition de remplir un certain nombre de prérequis spécifiques :

- D'une part, assurer l'accumulation sélective des nanoparticules d'or dans la tumeur. En effet, les tissus tumoraux à traiter par radiothérapie et les tissus normaux avoisinants qu'il faut épargner présentent des compositions chimiques similaires. Il est donc indispensable d'accumuler sélectivement les nanoparticules d'or dans le tissu tumoral afin d'accroître significativement l'énergie déposée dans le tissu tumoral, et de concentrer la dose d'irradiation au niveau de ce site cible.
- D'autre part, atteindre un temps de résidence dans la tumeur suffisamment long. La dose totale de rayonnements nécessaire pour traiter les tumeurs est généralement délivrée de façon fractionnée, à raison de 2 Gy par séance et de cinq séances par semaine pendant plusieurs semaines. De fait, comme les nanoparticules d'or présentent un temps de résidence prolongé dans la tumeur (plusieurs jours), elles sont plus avantageuses puisqu'elles peuvent exercer leur action radiosensibilisante à chaque séance d'irradiation, sans réinjection systématique.

En conclusion, les nanoparticules d'or offrent de multiples possibilités thérapeutiques en raison de leurs propriétés intrinsèques. L'effet EPR combiné avec la fonctionnalisation et le ciblage, les propriétés radiosensibilisantes ou plasmoniques de l'or permettraient ainsi un traitement plus précis et plus efficace des cancers en évitant les effets secondaires.

#### Pour en savoir plus

- Belloni J., Mostafavi M., Douki T., Spothem-Maurizot M., Dossier « La chimie sous rayonnement : des aspects fondamentaux aux applications dans les sciences des matériaux et les sciences de la vie », *L'Act. Chim.*, **2008**, 316, p. 1).

- (a) La furtivité est l'absence de reconnaissance par le système immunitaire.
- (b) Le système réticulo-endothélial est l'ensemble des cellules jouant le rôle d'épuration de l'organisme.
- (c) La vascularisation des néovaisseaux des tumeurs est plus poreuse que pour les tissus sains, ce qui permet aux nanoparticules de s'accumuler préférentiellement dans la tumeur.
- (d) Un système immunogène ne déclenche pas de réaction immunitaire.
- (e) L'apoptose est un processus physiologique, intrinsèquement programmé, d'autodestruction de la cellule en réponse à un signal interne ou externe. Elle aboutit à un processus de condensation et de fragmentation cellulaire.
- [1] Libutti S.K. *et al.*, Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold-rhTNF nanomedicine, *Clin. Cancer Res.*, **2010**, 24, p. 6139.
- [2] Link S., El-Sayed M.A., Size and temperature dependence of the plasmon absorption of colloidal gold nanoparticles, *J. Phys. Chem. B*, **1999**, 103, p. 4212.
- [3] Hirsch L. *et al.*, Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance, *PNAS*, **2003**, 100, p. 13549.
- [4] Stern J.M., Stanfield J., Kabbani W., Hsieh J.T., Cadeddu J.A., Selective prostate cancer thermal ablation with laser activated gold nanoshells, *J. Urol.*, **2008**, 179, p. 748.
- [5] Retif P. *et al.*, Monte Carlo simulations guided by imaging to predict the in vitro ranking of radiosensitizing nanoparticles, *Int. J. Nanomedicine*, **2016**, 11, p. 6169.
- [6] Retif P. *et al.*, Nanoparticles for radiation therapy enhancement: the key parameters, *Theranostics*, **2015**, 5, p. 1030.
- [7] Her S., Jaffray D.A., Allen C., Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: mechanisms and recent advancements, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2017**, 109, p. 84.
- [8] Taggart L., McMahon S., Currell F., Prise K., Butterworth K., The role of mitochondrial function in gold nanoparticle mediated radiosensitisation, *Cancer Nanotechnol.*, **2014**, 5, p. 5.

**Sophie PINEL<sup>1</sup>,**

maître de conférences de l'Université de Lorraine, Centre de Recherche en Automatique de Nancy.

**Clarence CHARNAY<sup>2</sup>,**

maître de conférences de l'Université de Montpellier, Institut Charles Gerhardt.

**Jean-Olivier DURAND<sup>3</sup>,**

directeur de recherche au CNRS, Institut Charles Gerhardt de Montpellier.

<sup>1</sup> sophie.pinel@univ-lorraine.fr

<sup>2</sup> clarence.charnay@umontpellier.fr

<sup>3</sup> durand@univ-montp2.fr

## Nanoparticules d'or pour susciter des rencontres entre science et société

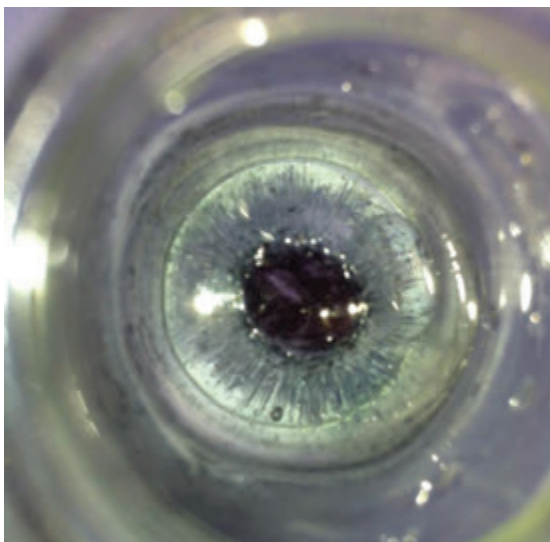
**Résumé** En raison de sa couleur et de ses propriétés de métal noble, l'or a depuis toujours été un élément de fascination et de convoitise. Des démonstrations avec des nanoparticules d'or se prêtent bien aux actions de formation et de dissémination des sciences. Des expériences faciles et ludiques peuvent montrer au grand public comment les propriétés changent à l'échelle nanométrique avec la taille et la forme et expliquer les applications des nanoparticules d'or dans plusieurs domaines. Différentes actions ont été menées par des scientifiques de la Société Chimique de France, de la Société Française de Physique, des C'Nano ou du GDR Or-Nano pour proposer des ateliers destinés à présenter les nanoparticules d'or et introduire les nanosciences au sein des lycées ou des universités, dans des expositions ou des musées. Ce partage de connaissances permet d'informer le grand public, de susciter des curiosités et parfois même des vocations chez les plus jeunes. Pour le chercheur, les actions de dissémination lui permettent à travers la communication et les échanges d'aller au-delà de ses propres recherches, et l'amènent parfois à de nouvelles interrogations.

**Mots-clés** Nanoparticules d'or, actions de formation, grand public, science et société.

**Abstract** **Gold nanoparticles to favour meetings between science and society**  
Because of the color and the noble properties of the gold metal, it has been for long an element of fascination and lust. Demonstrations with gold nanoparticles are a tool to promote education and dissemination of science. Easy and funny experiments are able to show to the general public how nanoscale properties change with size and shape and can explain the applications of gold nanoparticles in a number of areas. Various actions have been carried out by scientists from the Société Chimique de France, the Société Française de Physique, C'Nano and the Research Group on Gold Nanoparticles, abbreviated "GdR Or-Nano", to develop workshops to present the nanoparticles of gold and to introduce nanosciences in high schools, universities and museums during exhibitions and workshops. This sharing of knowledge participates to general public information, arouses curiosities and sometimes even creates vocations among young people. Dissemination actions, through communication and exchanges, allow the researcher to go beyond his (her) own research, and sometimes lead to new questions.

**Keywords** Gold nanoparticles, education, dissemination actions, science and society.

Exploiter de nos jours les propriétés extraordinaires de la matière à l'échelle nanométrique, voire atomique, n'est plus de la science-fiction. Les nanosciences et nanotechnologies sont désormais autour de nous. Les nanoparticules d'or touchent de nombreux secteurs d'activité [1-2]. Peuvent-elles rendre les sciences plus attractives, et de ce fait susciter la curiosité avec l'envie d'aller plus loin dans la compréhension des phénomènes impliqués ? Des initiatives originales illustrant des manipulations simples à l'échelle nanométrique et des ateliers auprès des élèves, des étudiants, des enseignants et du grand public participent à ces objectifs. De plus, le scientifique peut être amené à apporter son expertise avec parfois la satisfaction d'avoir contribué à l'orientation de certaines décisions politiques sur des enjeux sociétaux.



Regard sur les nanoparticules d'or. © Hynd Remita.

### Quand le chercheur « émerveille » son public

L'interaction du scientifique avec le public n'est pas sans rappeler un engouement d'un autre siècle : les « cabinets de curiosités » initiés au XVII<sup>e</sup> siècle. Ces cabinets étaient installés par

des hommes éclairés qui rassemblaient des collections d'objets scientifiques intrigants, tel Bernard Palissy qui exposait des cristaux, des pétrifications et des fossiles à Paris. Il y invitait de manière informelle des nobles et des érudits pour y commenter ses objets et élaborer des théories. Un autre cabinet de curiosités qui a fait date est celui organisé à Blois par Gaston d'Orléans, frère du roi Louis XIII. Il y invitait les savants et leur proposait de conserver leurs propres minéraux, coquillages, etc. Il a ainsi initié un petit bouillonnement scientifique en marge des universitaires de la Sorbonne. Ces lieux ont joué un rôle clé pour populariser

la science expérimentale, en l'associant à un côté ludique et récréatif [3]. Avec les siècles, cet étonnement parfois candide face aux surprises de la science s'est amoindri et a souvent été masqué par beaucoup de technicité. Le chercheur contemporain n'est certes pas un amuseur public. Dans ses démonstrations, il est un « médiateur malicieux un peu magicien », chargé d'éveiller la curiosité et d'informer le public. Tant pis si tout ne peut pas être expliqué en détail, dans la mesure où l'excès de simplification ne mène pas aux contresens !



Les nanoparticules d'or sont des objets fascinants, notamment par leur coloration inattendue en raison de leur petite taille. Il est souvent arrivé au cours de démonstrations expérimentales de susciter des réactions d'émerveillement au moment où la solution légèrement jaune du chlorure d'or vire au rouge rubis parce que des nanoparticules se forment. Cet émoi survient pareillement qu'il s'agisse d'élèves ou de visiteurs participant à une fête de la science et à des actions de culture scientifique et technique dans des universités ou établissements de l'enseignement supérieur et de recherche. Un changement de couleur survenu en quelques secondes laisse inmanquablement les spectateurs perplexes. Une fois la curiosité éveillée, il est ensuite très aisé de commenter un cliché de microscopie électronique montrant la forme et la taille précise d'une nanoparticule.

Un jour, l'un des auteurs s'est vu proposé le défi suivant : il s'agissait d'expliquer au grand public un thème de recherche où les nanoparticules d'or interviennent en nanoélectronique pour contrôler un courant à l'électron près et donner lieu à un transistor à un électron. Le défi était de taille car il fallait produire une vidéo de deux minutes, diffusée sur les quais du métro parisien, vers des usagers peu intéressés par la physique quantique [4]. Un bilan après coup auprès de quelques-uns de ces spectateurs impromptus, questionnés au sortir du métro, a montré qu'aucun n'était capable évidemment de décrire le phénomène évoqué par la vidéo, mais tous avaient compris que le rôle central était joué par des nanoparticules d'or et désiraient en savoir plus. Cet exemple est certainement un peu extrême, car le contact avec le public est indirect, mais il illustre que l'esprit qui animait les visiteurs des cabinets de curiosité est encore présent.

### Quand le chercheur « initie » au nanomonde

Le scientifique peut expliquer le nanomonde et ses applications aux élèves, étudiants, enseignants et au grand public et en illustrer quelques principes fondamentaux. Tout le monde imagine l'or avec sa belle couleur jaune. Pourtant, ce même matériau réduit à l'état de sphères de quelques dizaines de nanomètres de diamètre prend une couleur rouge profond. Des manipulations et des démonstrations avec des nanoparticules d'or se prêtent bien à ces objectifs. En effet, elles peuvent être facilement synthétisées en ajoutant du citrate de sodium (voire même un jus de citron filtré) à une solution de sels d'or en ébullition (synthèse connue sous le nom de synthèse de Türkovich [5]). On peut également montrer que les propriétés des particules métalliques d'or à l'échelle nanométrique diffèrent de celles du métal massif, notamment en raison de ses propriétés optiques liées à la résonance de plasmon localisé qui expliquent la couleur rouge de la solution [6] (voir encadré).

### Quelques initiatives d'enseignement

#### Le projet national Nano-École

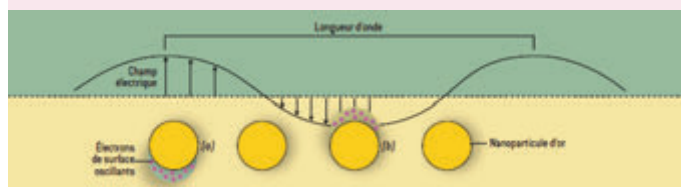
Le projet Nano-École, qui vise à expérimenter l'introduction des nanotechnologies à l'école, est un exemple remarquable présent sur quatre pôles [7]. L'idée principale consiste à associer enseignement scientifique et réflexion socio-scientifique. En Ile-de-France par exemple, la synthèse et l'étude de quelques propriétés des nanoparticules d'or ont été développées en collaboration avec le centre de compétences en nanosciences C'Nano IdF [8], le Labex NanoSaclay et des chercheurs des laboratoires de l'Université Paris-Sud [9], dont

#### La résonance plasmon localisée [2]

Tous les électrons libres d'une nanoparticule métallique éclairée par de la lumière visible (onde électromagnétique) subissent à chaque instant pratiquement le même champ électrique, puisque la particule mesure une centaine de nanomètres au plus. Ces électrons de conduction se mettent donc à osciller en phase avec le champ électrique de l'onde lumineuse (voir figure), c'est-à-dire à son rythme, qui est de l'ordre de  $10^{15}$  hertz. Ils ne sont limités dans leurs mouvements que par les bords de la nanoparticule.

Comme tout système oscillant, cet ensemble d'électrons a une fréquence de résonance : la fréquence dite de résonance plasmon. Quand la fréquence lumineuse lui est égale, l'entrée en résonance du système constitué par les électrons oscillants de surface se traduit par une forte absorption de l'onde lumineuse incidente.

La fréquence de résonance dépend de la nature métallique de la nanoparticule, de sa forme et de sa taille. Dans le cas de nanoparticules d'or sphériques en suspension dans l'eau, la résonance d'absorption se produit pour des longueurs d'onde voisines de 520 nanomètres, soit du vert (ce qui correspond à  $0,6 \times 10^{15}$  Hz), La couleur observée étant complémentaire de la couleur absorbée, les nanoparticules apparaissent rouges.



Une onde lumineuse est formée d'un champ magnétique et d'un champ électrique qui se propagent dans l'espace en oscillant. Comme tout champ électrique, celui d'une onde lumineuse repousse les charges électriques négatives quand il est positif (a), par exemple celles des électrons, ou les attire quand il est négatif (b). À la surface de nanoparticules métalliques éclairées par une onde lumineuse, les électrons oscillent au même rythme que le champ électrique associé à la lumière.

certaines du Groupement de recherche GDR Or-Nano [10]. L'originalité de ce projet repose en partie sur des mallettes pédagogiques (développées par Nano-École) qui proposent la synthèse de nanoparticules d'or sphériques et quelques expériences ludiques avec des guides d'activité. Elles présentent des solutions de nanobâtonnets d'or de différentes couleurs et des tests de grosseur à base de nanoparticules d'or. Ces mallettes sont désormais commercialisées par la Société Jeulin.

#### Les TIPE et quelques autres exemples d'actions pédagogiques

L'objectif des travaux d'initiative personnelle encadrés (TIPE) est de permettre à l'étudiant de développer une ouverture d'esprit, un esprit critique, de l'initiative personnelle, et des capacités d'exigence, d'approfondissement et de rigueur. Il lui faut développer une aptitude à l'imagination expérimentale ainsi qu'une aptitude à collecter l'information, l'analyser, la communiquer... Cette activité a pour but de valoriser la curiosité intellectuelle et le travail en profondeur. Les étudiants peuvent alors aborder la réalité scientifique autrement que par un enseignement classique, puisqu'ils se trouvent directement confrontés à un problème de recherche à résoudre.

Le thème sur les nanoparticules d'or a permis d'atteindre ces objectifs et aussi de rassembler plusieurs acteurs, c'est-à-dire enseignants-chercheurs, étudiants et enseignants de classes préparatoires aux grandes écoles (équivalentes à la 2<sup>e</sup> année de licence); ce fut le cas des TIPE sur le thème « Variabilité, limite et stabilité » à travers l'exemple de la synthèse de Türkovich dans diverses conditions expérimentales [11]. La synthèse et les propriétés des nanoparticules d'or ont également fait l'objet respectivement d'activités expérimentales proposées à des enseignants du secondaire de l'Académie de Versailles dans le cadre d'un plan académie formation (PAF) et de la réalisation d'un MOOC [8].

### Les JIREC

Les Journées de l'innovation et de la recherche pour l'enseignement de la chimie (JIREC) – portées par la division Enseignement-Formation de la Société Chimique de France –, désormais inscrites au plan national de formation (PNF) et au plan académique formation (PAF), ont notamment pour objectif de favoriser les transitions lycée/université et privilégient les interactions entre les inspecteurs, les formateurs, les enseignants de lycée et de l'enseignement supérieur. À cet effet, une pratique expérimentale destinée aux Terminales S a été proposée, intitulée « Nanoparticules d'or et détection des polluants dans les eaux » [12]. Pour illustrer cette démarche, des activités expérimentales centrées sur « La couleur nanostructurée » ont été co-réalisées aux JIREC 2014 entre un professeur de physique-chimie de l'Académie de Versailles et une enseignante-chercheuse de l'Université de Toulouse. Cette activité a permis d'échanger autour de plusieurs notions (cristallographie, oxydo-réduction, ondes électromagnétiques, spectroscopies), et en particulier sur les nanoparticules d'or [13].

### Les nanoparticules, objets fascinants pour le grand public

Dans le cadre de « Un chercheur, une manip » au Palais de la découverte (Paris) et des ateliers pour la Fête de la science ou la Nuit des chercheurs, des activités expérimentales ont été réalisées par des chercheurs du GDR Or-Nano, des C'Nano et de laboratoires de recherche. Des manipulations simples et ludiques permettent d'obtenir des solutions de nanoparticules d'or sphériques de différentes tailles de façon répétable et contrôlée, donnant des couleurs allant du rose pâle pour les solutions de plus petites nanoparticules au rouge grenat pour les solutions de plus grandes nanoparticules. Des solutions de nanobâtonnets d'or de différents rapports d'aspect correspondant à différentes couleurs (rouge, violet, bleu, vert, marron) sont montrées au public. Ces ateliers permettent de se familiariser avec les nanosciences et la nanotechnologie. Expliquer simplement les propriétés catalytiques des nanoparticules d'or dans le domaine de la dépollution environnementale tel que la conversion du monoxyde de carbone (CO, qui est un gaz toxique) en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), ou encore leur utilisation comme filtres catalytiques dans les capteurs de gaz [14] captive le public. D'autres applications utilisant des nanoparticules d'or dans les capteurs (tests de grossesse), en nanomédecine (thérapie cancéreuse : radiothérapie ou thérapie thermique) ou dans le domaine de l'imagerie médicale (agents de contraste) font l'objet d'échanges très riches entre les scientifiques et le public [2]. Diverses actions sur ce thème ont aussi été animées sur des stands dans des supermarchés (actions C'Nano IdF).



Suspensions dans l'eau de nanobâtonnets d'or dont la couleur dépend du rapport d'aspect (longueur sur diamètre). © S. Lagache.

### Le « modèle du déficit » : l'inquiétude s'installe

Le chercheur a un rôle social et il est parfois appelé à prendre position dans les orientations politiques de la société.

Les actions Art et Sciences ont un fort impact de vulgarisation scientifique. Par exemple, des chercheurs du réseau C'Nano IdF et du GDR Or-Nano ont collaboré avec une artiste « désigneuse de verre », Thomasine Giesecke [15]. Le projet était soutenu par la Diagonale Paris-Saclay (Université Paris-Saclay) et le Labex LASIPS. Le but était de développer une sculpture en verre coloré par des nanoparticules d'or pour des effets visuels inédits. La curiosité est sollicitée ici par le biais de l'art. Les concepts scientifiques peuvent alors être mieux compris et par la suite mémorisés. Les prémisses de l'œuvre et les premières étapes de sa réalisation ont été présentés à l'exposition annuelle Curiositas (exposition organisée par la Diagonale Paris-Saclay).

Il apparaît donc clairement que le chercheur est un être passionné qui s'efforce de comprendre les lois de la nature et du monde qui nous entoure, et souvent prêt à les transmettre au grand public curieux. À force d'interroger les phénomènes, il propose des hypothèses sur les mécanismes et la causalité des choses. De ce fait, la société et le monde politique viennent parfois lui poser des questions pour éclairer leurs décisions, principalement sur des enjeux sociétaux tels que la réalité des changements climatiques, les risques liés aux nouveaux matériaux, les dangers liés à l'exploitation de l'énergie nucléaire ou aux organismes génétiquement modifiés (OGM), etc. Le scientifique doit donc exploiter à fond le potentiel prévisionnel de la science afin de répondre aux besoins et enjeux sociaux et sociétaux tout en étant bien conscient des limites prévisionnelles.

Face à ces questions, le scientifique tend par conséquent à calculer des facteurs de risques, à proposer diverses recommandations et préconisations. Cependant, cette approche rationnelle ne répond pas systématiquement aux craintes d'une population, comme ce fut le cas à l'occasion du débat public sur le développement et la régulation des nanotechnologies en 2009-2010. Ce débat avait été commandé par sept ministères français : Écologie et Développement durable, Économie et Industrie, Travail, Agriculture, Recherche, Défense et Santé [16].

L'organisateur du débat reconnaît que cette initiative fut décevante : la mobilisation du public a été très limitée dans les dix-sept villes où les débats eurent lieu. De plus, beaucoup de participants ont remis en cause le bien-fondé même d'un

débat public, reprochant à l'État de soumettre une question sur la pertinence des « nanos » alors que ce même État avait déjà donné une réponse en soutenant la recherche et les nanotechnologies. On attendait du débat que les avis éclairés des experts scientifiques viendraient apaiser les doutes et les craintes du public. En fait, les échanges ont suscité surtout beaucoup d'inquiétudes et de contestations. Cet exemple de situation, connue des sociologues sous le vocable du « modèle du déficit » [17], est révélateur du fossé qui existe entre les scientifiques et la société civile. Peut-il seulement être comblé ?

Quel peut en être le ressenti pour le chercheur ? Assurément, il court le risque d'être déçu s'il ne parvient pas à partager ses conclusions scientifiques avec la société. Il doit surtout accepter que la technologie n'ait pas le dernier mot sur les décisions politiques d'une société. C'est aussi une incitation à l'humilité et à la modestie, tout en conservant sa passion et sa détermination pour faire entendre sa voix dans les débats publics.

*Les maquettes pédagogiques ont été réalisées avec l'équipe de Nano-École IdF de l'Université Paris-Sud avec le soutien du Labex NanoSaclay et de C'Nano IdF, en collaboration avec des chercheurs et scientifiques. Certaines actions ont pu être menées grâce à la division Enseignement-Formation de la Société Chimique de France (DEF-SCF).*

*Les auteurs remercient la Diagonale Paris-Saclay et le Labex LASIPS pour leur soutien aux projets Art et Science, en particulier le projet « L'or se sculpte en Nanos ». Certaines expériences sont directement issues des travaux de recherche, comme par exemple l'apport des filtres catalytiques dans le domaine des capteurs de gaz menés par l'équipe « Nanochimie, organisation et capteurs » du Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse.*

- [1] Shaming D., Remita H., Nanotechnology: from the ancient time to nowadays, *Found. Chem.*, **2015**, 17, p. 187.  
 [2] Schaming D., Pluchery O., Remita H., La ruée vers les nanoparticules d'or, *Pour la Science*, **2014**, 444, p. 32.  
 [3] Raichvarg D., *Sciences pour tous*, Gallimard, **2005**.  
 [4] L'électronique goutte à goutte, vidéo réalisée par le CNRS, **2011**, [www.cnrs.fr/fr/multimedia/expo/or2011/videos\\_pages/or\\_electronique.htm](http://www.cnrs.fr/fr/multimedia/expo/or2011/videos_pages/or_electronique.htm)  
 [5] Türkevich J., Colloidal gold, Parts I et II, *Gold Bull.*, **1985**, 18, p. 125.

- [6] Pluchery O., Remita H., Schaming D., Demonstrative experiments about gold nanoparticles and nanofilms: an introduction to nanoscience, *Gold Bull.*, **2013**, 46, p. 319.  
 [7] [www.nano-ecole.fr](http://www.nano-ecole.fr)  
 [8] <http://cnanoidf.org>  
 [9] Session 2 du MOOC nano à partir du 7 mars 2018 : <https://www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:UPSUD+42003+session02/about>  
 [10] [www.insp.upmc.fr/webornano](http://www.insp.upmc.fr/webornano)  
 [11] Fajerweg K., Lalande J., Zhu S., Les nanoparticules d'or, un sujet pour les travaux d'initiative personnelle encadrés (TIPE), *L'Act. Chim.*, **2009**, 335, p. 39.  
 [12] Vigneron M., Zoom sur la pratique expérimentale autour des nanoparticules, *L'Act. Chim.*, **2013**, 375, p. XI.  
 [13] Paulhac C., Fajerweg K., JIREC 2014: La couleur, Les ateliers expérimentaux, *L'Act. Chim.*, **2015**, 396, p. 19.  
 [14] Jońca J., Harmel J., Joanny L., Ryzhikov A., Kahn M.L., Fau P., Chaudret B., Fajerweg K., Au/MOx (M= Zn, Ti) nanocomposites as highly efficient catalytic filters for chemical gas sensing at room temperature and in humid atmosphere, *Sens. Actuator B-Chem.*, **2017**, 249, p. 357.  
 [15] [www.thomasinegiesecke.com](http://www.thomasinegiesecke.com)  
 [16] Compte rendu du débat public du 9 avril 2010 : [http://cpdp.debatpublic.fr/cdpd-nano/informer/bilan\\_debat.html](http://cpdp.debatpublic.fr/cdpd-nano/informer/bilan_debat.html)  
 [17] Dickson D., The case for a "deficit model" of science communication, **2005**, [www.scidev.net/global/communication/editorials/the-case-for-a-deficit-model-of-science-communic.html](http://www.scidev.net/global/communication/editorials/the-case-for-a-deficit-model-of-science-communic.html)

**Katia FAJERWEG<sup>1</sup>,**

maitre de conférences de physique-chimie à l'Université Toulouse III-Paul Sabatier, Laboratoire de Chimie de Coordination.

**Hynd REMITA<sup>2</sup>,**

directrice de recherche du CNRS au Laboratoire de Chimie Physique, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Orsay.

**Olivier PLUCHERY<sup>3</sup>,**

professeur de physique à l'Université Pierre et Marie Curie-Sorbonne Universités.

<sup>1</sup> [katia.fajerweg@lcc-toulouse.fr](mailto:katia.fajerweg@lcc-toulouse.fr)

<sup>2</sup> [hynd.remita@u-psud.fr](mailto:hynd.remita@u-psud.fr)

<sup>3</sup> [olivier.pluchery@insp.jussieu.fr](mailto:olivier.pluchery@insp.jussieu.fr)

**45 Sc 21** Culture Sciences Chimie

ENS

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

Mis à disposition **CAPES et AGRÉGATION** aux épreuves orales

Site de ressources en Chimie pour les enseignants

Thèmes en lien avec les **PROGRAMMES D'ENSEIGNEMENT**  
Contenu validé par des **CHERCHEURS**

Articles, Vidéos, Diaporamas  
**AGENDA, ACTUALITÉS**  
événements, conférences, parutions scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>



## Des nanoparticules polymères pour traiter les cancers

### Application au mésothéliome, le cancer de l'amiante

**Résumé** Cet article présente le ciblage sélectif vers les tumeurs d'inhibiteurs des désacétylases d'histones grâce à une plateforme polymère nanoparticulaire produite par polymérisation par métathèse par ouverture de cycle de macromonomères  $\alpha,\omega$ -poly(oxyde d'éthylène) azido-norbornényl fonctionnalisés par chimie click. Dans nos modèles de mésothéliome, une accumulation sélective élevée de ces particules a été obtenue dans les tumeurs. La libération des inhibiteurs implique un polymère conjugué pH-sensible conduisant à une réduction jusqu'à 80 % du poids de la tumeur pour le meilleur composé, et ceci sans toxicité pour les cellules saines. Ce travail démontre que des nanovecteurs théranostiques permettent d'optimiser la délivrance d'inhibiteurs épigénétiques dans les tumeurs, améliorant ainsi leurs propriétés antitumorales *in vivo*.

**Mots-clés** **Épigénétique, désacétylases d'histone, inhibiteurs, nanoparticules, ROMP, cancer, amiante.**

**Abstract** **Polymeric nanoparticle for treating cancers: application in mesothelioma, the asbestos-related cancer**  
This article presents the selective tumour delivery of histone deacetylases inhibitors using a polymeric nanoparticle platform produced by ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of azido-polyethylene oxide-norbornene macromonomers functionalized using click chemistry. In our models of mesothelioma, a highly selective accumulation of the particles in the tumour was obtained. The release of the drugs involved a pH-responsive polymer conjugate leading to 80% reduction of tumor weight for the best compound without toxicity. This work demonstrates that the use of theranostic nanovectors leads to an optimized delivery of epigenetic inhibitors in tumours and then, improving their anti-tumour properties *in vivo*.

**Keywords** **Epigenetic, histone deacetylases, inhibitors, nanoparticles, ROMP, cancer, asbestos.**

Malgré d'importants progrès dans les traitements des cancers, les résistances acquises et certaines formes très agressives et moins répandues sont toujours en attente de traitements efficaces. Les nouvelles solutions proposées pour répondre à ces problèmes tiennent compte des avancées récentes dans notre connaissance de la biologie en général et des cancers en particulier, mais également de celles relatives à une meilleure distribution des molécules actives chez les patients selon le type de cancer à traiter.

Dans le domaine de la biologie, l'approche épigénétique a émergé ces vingt dernières années [1-2]. Si la génétique est aujourd'hui bien assimilée par la communauté scientifique, restait la question de comprendre pourquoi un génome commun à toutes nos cellules (génotype) donnait différents types de cellules (phénotype). Cette question a été résolue en constatant qu'à génome identique, seuls certains groupes de gènes sont activés dans des cellules différenciées, et que cette activation de certains gènes est le résultat de mécanismes épigénétiques (du grec *epi*, sur, au-dessus, à cause de, et *genêtikós*, apte à procréer, qui engendre, produit).

L'activation ou non d'un gène est contrôlée en partie par des modifications post-traductionnelles réversibles intervenant sur l'ADN et les protéines histones. Ces modifications d'ordre chimique influencent la reconnaissance par les facteurs de transcription des parties du génome devant être transcrites ; ce sont la méthylation du carbone 5 des cytosines de l'ADN et des formes oxydées de cette méthylcytosine (CH<sub>2</sub>OH, CH=O, COOH), ainsi que des modifications des protéines histones, avec pour les plus importantes l'acétylation et la (poly)méthylation sur les résidus lysine et la (poly)méthylation sur les résidus arginine (figure 1). D'autres modifications existent, telles que la sumoylation et différentes formes d'acylation des lysines, ainsi que la glycosylation et la phosphorylation sur les résidus tyrosine et sérine, découvertes plus récemment et

moins étudiées. Ces différentes marques chimiques sur l'ADN et/ou les histones, appelées marques épigénétiques, sont ajoutées par des familles d'enzymes spécialisées dites « writers » et ôtées par des « erasers ». Ces marques sont ensuite reconnues par des « readers », des domaines protéiques constitutifs des facteurs de transcription, faisant ainsi le lien entre marques chimiques et transcription.

Ce mécanisme de régulation subtil peut se dérégler suite à des mutations génétiques intervenant sur le codage des protéines

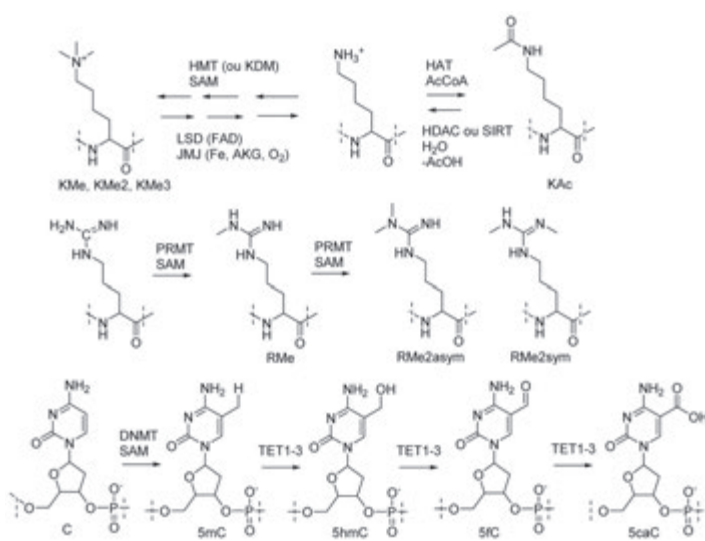


Figure 1 - Marques épigénétiques des résidus lysine et arginine et des cytosines de l'ADN. Quelques enzymes « writers » ou « erasers » sont indiquées.

HMT : histone méthyltransférase (ou lysine méthyltransférase) ; SAM : S-adenosylméthionine ; LSD : lysine-specific demethylase ; FAD : JMJ : Jumonji ; AKG : alpha-cétoglutarate ; HAT : histone acétyltransférase ; AcCoA : acétyl co-enzyme A ; HDAC : histone désacétylase ; SIRT : sirtuine ; PRMT : protéine arginine méthyltransférase ; DNMT : ADN méthyltransférase ; TET : « ten-eleven-translocation » ; KMe(n) : lysine mono, di, tri-méthylée ; KAc : lysine acétylée ; C : cytosine ; 5mC : 5-méthylcytosine ; 5hmC : 5-hydroxyméthylcytosine ; 5fC : 5-formylcytosine ; 5caC : 5-carboxylcytosine.

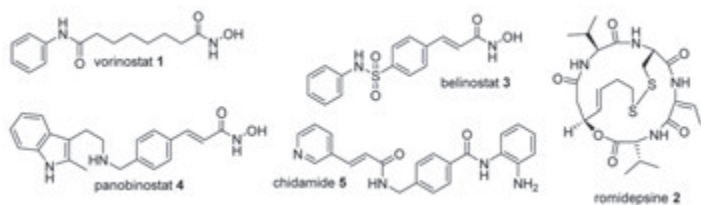


Figure 2 - Inhibiteurs HDAC approuvés en clinique.

régulant ou non les mécanismes épigénétiques ou par des changements dans le niveau d'expression de ces protéines. C'est notamment le cas dans la plupart des cancers, où les cellules malignes surexpriment certains régulateurs épigénétiques dans le but de rendre silencieux des gènes suppresseurs de tumeurs. Parmi les protéines régulatrices de l'épigénétique surexprimées dans les cancers, les histones désacétylases (HDAC) ont fait l'objet de nombreux travaux avec le développement de petites molécules inhibitrices dont quatre sont aujourd'hui approuvées par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) pour le traitement de certains cancers (figure 2) : l'acide suberoylanilide hydroxamique SAHA **1** [3] (vorinostat, Zolinza®) et FK228 **2** [4] (romidepsine, Istodax®), contre le lymphome cutané des cellules T, le belinostat **3** [5] (Beleodaq®), pour le lymphome périphérique réfractaire ou régressé des cellules T, et le panobinostat **4** (Farydak®) contre le myélome multiple [6]. Un cinquième composé, le chidamide, n'est approuvé qu'en Chine pour le lymphome périphérique des cellules T [7]. Par contre, les recherches impliquant les histones méthyle transférases (writers) et déméthylases (erasers) ainsi que les bromodomains (readers) sont très actives avec plusieurs composés en étude clinique, mais aucune molécule n'est encore approuvée pour ces cibles thérapeutiques.

Il est apparu classiquement que les inhibiteurs développés pour moduler l'activité de ces régulateurs épigénétiques ont des limites bien connues telles que le manque de sélectivité pour leur cible, une biodistribution trop large ou des paramètres pharmacocinétiques et dynamiques insuffisants. Aussi la possibilité d'un meilleur ciblage et d'une délivrance de ces inhibiteurs épigénétiques spécifiquement sur le site tumoral ont été envisagées par différents groupes dans le monde [8]. Le vorinostat, une molécule approuvée en clinique, a été vectorisé avec succès chez la souris sous forme encapsulée [9], en combinaison avec un agent anti-angiogénique. Dans le domaine de la vectorisation, les vecteurs de type nanoparticules (NP) sont largement utilisés pour leurs propriétés intrinsèques à s'accumuler dans les tissus tumoraux par l'effet de perméabilité et rétention accrue (EPR) [10]. Cette accumulation tumorale résulte de la vascularisation déficiente des tumeurs qui permet le passage de NP d'une certaine taille quand des vaisseaux normalement constitués ne le permettent pas. Ainsi il est admis que des NP dont la taille est comprise entre 100 et 200 nanomètres sont adaptées à cette stratégie. La taille utilisable peut cependant varier en fonction du type de cellule utilisée et de la composition de cette nanoparticule. Le transport de molécules anticancéreuses grâce à ces NP depuis le site d'administration jusqu'à la zone tumorale doit donc permettre une délivrance plus spécifique au sein de la tumeur. Un des problèmes rencontrés par ce type de stratégie est la captation potentielle par les macrophages des NP par opsonisation (i.e. processus favorisant la phagocytose grâce à certaines protéines sériques opsonines ou anticorps qui enrobent les microorganismes). Ceci est généralement évité en recouvrant la NP de chaînes de

poly(oxyde d'éthylène) (« polyethylene oxide », PEO), dont la présence confère à la NP des propriétés de furtivité en réduisant la reconnaissance des NP exogènes par les mécanismes d'élimination. Le ciblage spécifique des cellules tumorales peut augmenter la sélectivité du système. Dans ce cas, la NP est dotée d'une entité reconnaissant sélectivement des biomarqueurs surexprimés uniquement à la membrane des cellules tumorales. Un troisième élément réside dans le mode de libération de la molécule active. Des mécanismes enzymatiques sont utilisés, mais également l'acidité du milieu tumoral et, à l'intérieur des cellules, le mécanisme d'endocytose générant aussi des vésicules acides.

## Nos objectifs

L'objet de nos travaux consistait à combiner ces différents éléments afin de concevoir un nouveau système de délivrance à base de NP polymère libérant à pH acide modéré, et idéalement par endocytose, des inhibiteurs de régulateurs épigénétiques liés de manière covalente à la NP [11]. L'application ciblée est le traitement du mésothéliome pleural malin, le cancer lié à l'exposition à l'amiante, pour lequel le traitement actuel de première intention (pemetrexed + cisplatine) est très peu efficace. L'introduction covalente de molécules actives sur la NP peut être réalisée avant polymérisation, si le monomère utilisé est déjà correctement fonctionnalisé, ou après polymérisation par une réaction adaptée en surface de la NP. Ces deux approches ont été initialement envisagées et nous avons finalement développé celle par fonctionnalisation du monomère. Le mode de fonctionnalisation retenu repose sur la chimie click entre azoture et alcyne avec obtention d'un triazole aromatique.

Ayant retenu une libération en condition acide des molécules actives afin d'exploiter à la fois l'environnement tumoral mais surtout l'internalisation des particules par endocytose, une prodrogue acido-labile a donc été conçue [12]. Inspiré du groupement trityle (triphénylméthane), connu comme groupement protecteur aisément éliminé en milieu acide, un nouveau système analogue diaryltriazolyleméthane **8** (figure 3B) a été développé, permettant la modulation de la libération de différentes molécules à divers pH. Un des objectifs était

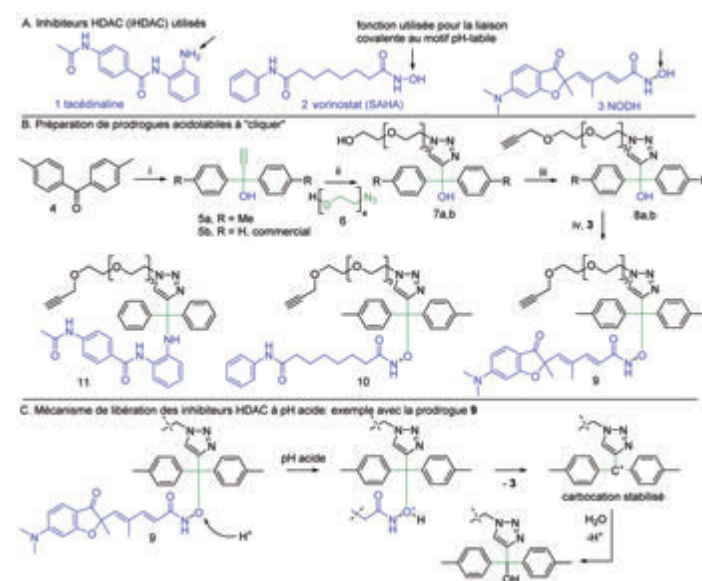


Figure 3 - A) Inhibiteurs HDAC utilisés dans ces travaux. B) Synthèse des prodrogues à « cliquer » pH-labile. C) Principe de la libération à pH acide.

Réactifs et conditions : i) a)  $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{nBuLi}$ , THF ; b) KOH, MeOH. ii)  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  1/1. iii) a)  $\text{NaH}$  2 éq., THF, bromure d'allyle 2 éq., 24 h ; b)  $\text{KHSO}_4$  2 M aq. 24 h. iv) a) HCl,  $\text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{AcCl}$ , toluène ; b)  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NEt}_3$ .

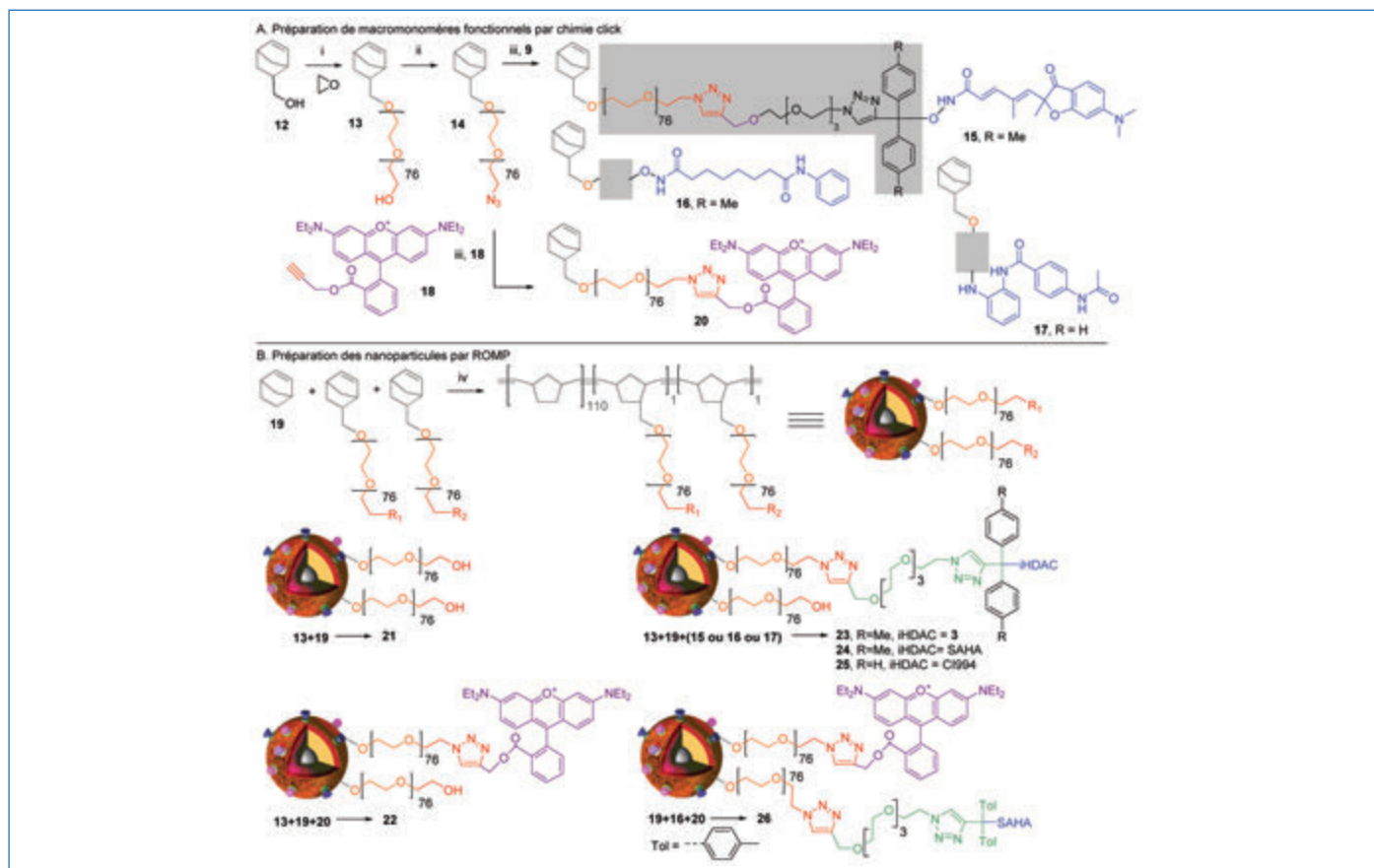


Figure 4 - Préparation des macromonomères (A) et polymères (B).

Réactifs et conditions : i) oxyde d'éthylène, nBuLi. ii) a)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  ; b)  $\text{NaN}_3$ . iii)  $\text{CuBr}$ , DMF,  $\text{Me}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$ . iv) catalyseur de Grubbs 1<sup>ère</sup> génération,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  50/50.

d'avoir une demi-vie de la prodrogue en milieu pH 5 d'environ 30 minutes à une heure, un délai connu pour la maturation des vésicules acides en lysosomes lors de l'endocytose, et une demi-vie longue à pH physiologique pour éviter une libération du composé actif lors du transport sanguin.

Trois inhibiteurs HDAC ont été utilisés pour valider ces prodrogues : le vorinostat **2**, la tacédinaline (CI994) **1** et une molécule **3** préparée à Poitiers, analogue de la trichostatine A (figure 3A). Ces molécules ont été accrochées de manière covalente sur ce système pH-labile « cliquable » par une fonction nucléophile indiquée sur la figure 3A par une flèche (amine et acide hydroxamique dans le cas des inhibiteurs de désacétylases zinc-dépendantes). Des études additionnelles ont montré que des groupements phénol, alcool et thiol peuvent aussi être utilisés.

À titre d'exemple, la synthèse de la prodrogue **9** du composé **3** commence par la préparation de l'alcool **5a** à partir de la cétone **4**. Une réaction de chimie click entre l'alcool **5a** et l'azoture **6** donne accès au composé **7a**, étherifié par le bromure de propargyle pour donner l'éther **8a**, converti en prodrogue **9** portant le composé **3**. Cette prodrogue **9** peut donc être « cliquée » à un monomère azidé ou à une NP azidée. Le même éther **8a** a été utilisé pour préparer la prodrogue du vorinostat **10**. L'alcool commercial **5b** a été utilisé comme point de départ en suivant la même voie de synthèse pour la préparation de la prodrogue **11** de la tacédinaline **1**. La libération des inhibiteurs HDAC de ces trois prodrogues a été validée *in vitro* et répond au mécanisme indiqué dans la figure 3C. Comme l'indique la figure 3B, les résultats ont montré que le motif **8a** est mieux adapté pour les acides hydroxamiques et le motif **8b** pour les amines aromatiques. À systèmes labiles équivalents, les alcools donnent des prodrogues plus stables, de même que les thiols. Les phénols donnent les structures

les plus fragiles. Un lien direct a été ainsi mis en évidence entre la nucléophilie de la fonction utilisée pour accrocher la molécule active et la facilité de libération. L'hydrolyse de ces prodrogues a été validée à différents pH et leur activité biologique caractérisée, notamment l'effet inhibiteur HDAC dû à la libération des molécules actives et l'effet antiprolifératif sur cellules cancéreuses. Le système acido-labile sans inhibiteur **8a,b** n'a pas d'effet. L'inhibition des HDAC a été mesurée en utilisant un test BRET (« bioluminescence resonance energy transfer ») développé à Nantes, permettant une mesure directe de l'activité des composés dans les cellules vivantes.

### Synthèse des vecteurs particuliers (NP) par ROMP

Le système de transport choisi est basé sur des NP polymères mises au point à Bordeaux et obtenues par polymérisation par métathèse par ouverture de cycle (« ring-opening metathesis polymerization », ROMP). À partir de norbornène-méthanol **12** (figure 4A), une chaîne PEO est introduite par polymérisation basique d'oxyde d'éthylène pour donner le macromonomère **13**, converti en azoture **14**. Cette stratégie permet d'introduire dès la conception les futures propriétés de furtivité dues à la présence de la chaîne PEO. Le composé **14** donne accès par chimie click à une librairie de macromonomères fonctionnels **15-17** et **20**. Les macromonomères **15-17** sont obtenus par réaction de **14** avec respectivement les prodrogues **9-11** (figure 3). Le composé **20** est obtenu par réaction de **14** avec l'ester de rhodamine **18** dont la synthèse est connue. La rhodamine B permet le suivi des particules *in vitro* et *in vivo*. Le choix de ce traceur résidait dans sa longévité *in vivo*, à l'intensité du signal, et surtout pour notre application à sa stabilité à pH acide, contrairement à son analogue la fluorescéine.



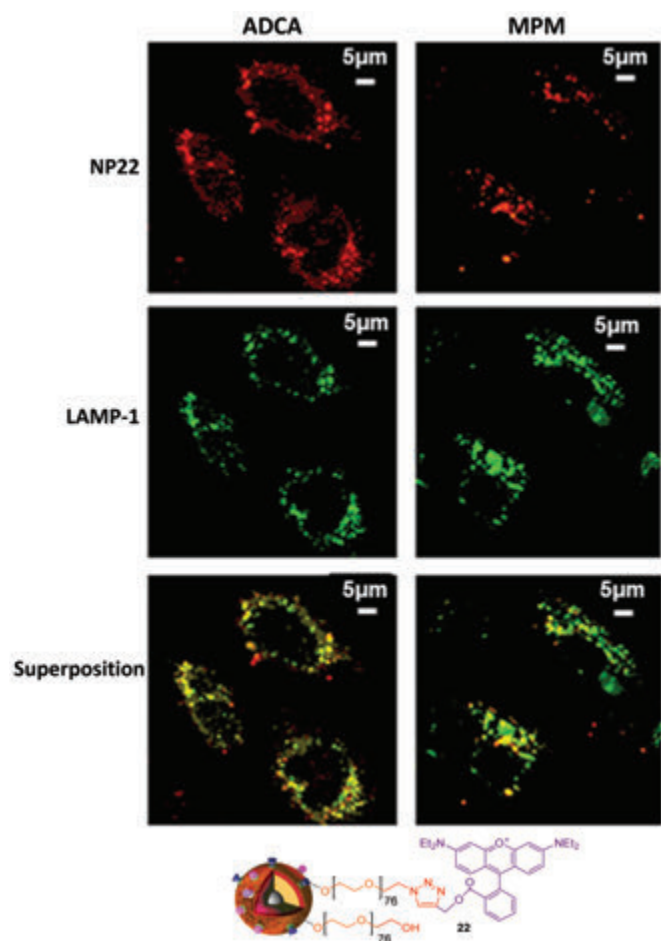


Figure 5 - Colocalisation des nanoparticules fluorescentes **22** et des vésicules acides dans des cellules cancéreuses d'adénocarcinome pulmonaire (ADCA) et de MPM. 1<sup>ère</sup> ligne : localisation des NP ; 2<sup>e</sup> ligne : marquage au LAMP-1 des vésicules acides ; 3<sup>e</sup> ligne : superposition des lignes 1 et 2. La couleur jaune indique une colocalisation des NP et des vésicules acides.

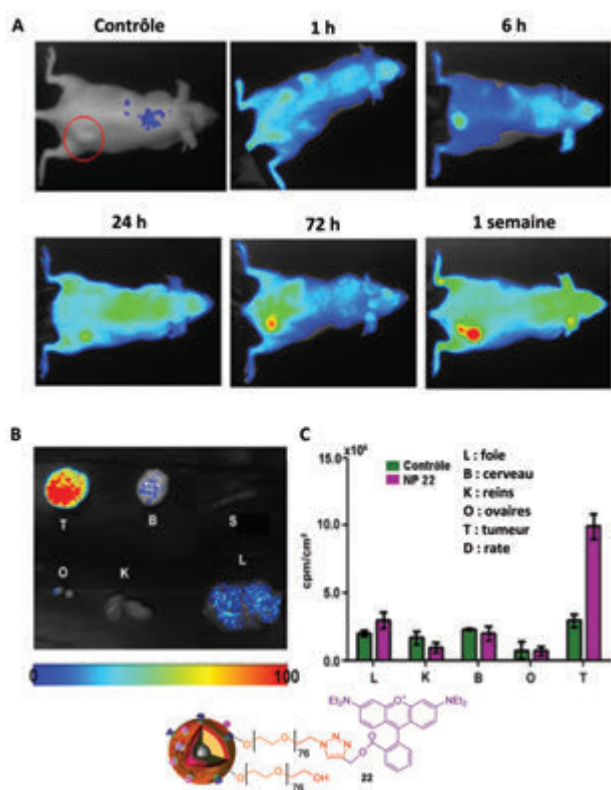


Figure 6 - Ciblage passif des tumeurs xéno greffées par la NP **22**. A) Suivi dans le temps de la détection de la fluorescence sur le modèle murin par imagerie de l'animal entier. B) Analyse de la distribution après dissection des différents organes et C) quantification de l'accumulation dans les différents tissus au cours du temps par mesure de la fluorescence.

Selon l'objectif souhaité, différentes NP ont été préparées par ROMP à partir de cette bibliothèque de macromonomères fonctionnels ou non, en utilisant le catalyseur de métathèse de Grubbs première génération, montrant la souplesse de notre approche. Toutes les NP préparées comportent 99 % molaire de norbornène (**19**) et 1 % molaire de macromonomère porteur d'une fonction d'intérêt (figure 4B). Toutes les particules obtenues s'organisent en particules sphériques cœur-écorce de diamètre compris entre 300 et 380 nm. La chaîne principale poly-norbornène hydrophobe se trouve au cœur des NP et les chaînes PEO en surface. Cette morphologie garantit que les fonctions d'intérêts (ciblage tumoral, molécule à libérer, fluorophore) sont en surface de la NP. La NP **21** « nue » est préparée à partir de **19** et du macromonomère **13** non fonctionnel, la NP **22** en combinant à **19** les macromonomères **13** et fluorescent **20**, et les NP **23** à **25** sont obtenues avec les macromonomères **15** à **17** respectivement, combinés avec **19** et le dérivé **13**. Enfin, la copolymérisation avec deux macromonomères d'intérêt **16** et **20** avec **19** a conduit à l'obtention de la NP **26**.

### Internalisation et biodistribution des NP

L'activité biologique de ces différentes NP a été étudiée et étendue *in vivo* lorsque les essais *in vitro* étaient concluants. Une première étude a consisté à valider l'internalisation par endocytose de ces NP nues ou fonctionnalisées par les molécules actives. L'internalisation des NP non fonctionnelles **21** (figure 4) a été démontrée par cytométrie et confirmée par imagerie avec des NP fluorescentes **22** [13]. En effet, ces dernières nous ont permis de confirmer l'internalisation des NP dans les cellules par microscopie de fluorescence, mais aussi de les localiser dans les compartiments intracellulaires acides (endosomes tardifs et lysosomes) grâce à un marquage spécifique de la protéine Lamp-1 (figure 5). Ces expériences ont démontré que ce type de NP peut nativement être internalisé par des cellules cancéreuses sans ajout de systèmes de reconnaissance ou d'entités favorisant l'internalisation, comme les peptides pénétrants cellulaires (CPP). Cette validation a permis de passer à la fonctionnalisation avec des prodrugs acido-labiles. Dans un deuxième temps, la validation *in vivo* du ciblage tumoral passif a été confirmée en utilisant des particules fluorescentes **22** dans un modèle murin avec xéno greffe (figure 6) [14]. Un ciblage natif très sélectif des tumeurs a été observé, sans la nécessité d'ajouter des entités de ciblage actif. En effet, on observe très clairement une accumulation des NP **22** au niveau de la tumeur sous-cutanée au cours du temps lors des expériences d'imagerie de l'animal entier (figure 6A). Cette distribution très spécifique des NP **22** au sein du tissu tumoral a été confirmée par des expériences d'imagerie d'organes isolés pour avoir une sensibilité de détection plus importante (figure 6B). Dans ces conditions, seul un signal important de fluorescence a été détecté dans la tumeur comparé au foie, reins, rate, ovaires et cerveau. Le même résultat a été obtenu avec des tumeurs péritonéales diffuses de mésothéliome après imagerie de fluorescence de la tumeur et d'organes isolés (figure 7). Un tel niveau de ciblage passif du tissu tumoral par des nanovecteurs n'est pas habituel. Ainsi, avec ces deux résultats clés, l'utilisation de NP porteuses d'inhibiteurs HDAC a été mise en œuvre.

### Évaluation *in vivo* et *in vitro* des NP

Une première étude avec des NP **25** porteuses de tacédinaline (inhibiteur de type benzamide, figure 4) a montré *in vitro* leur

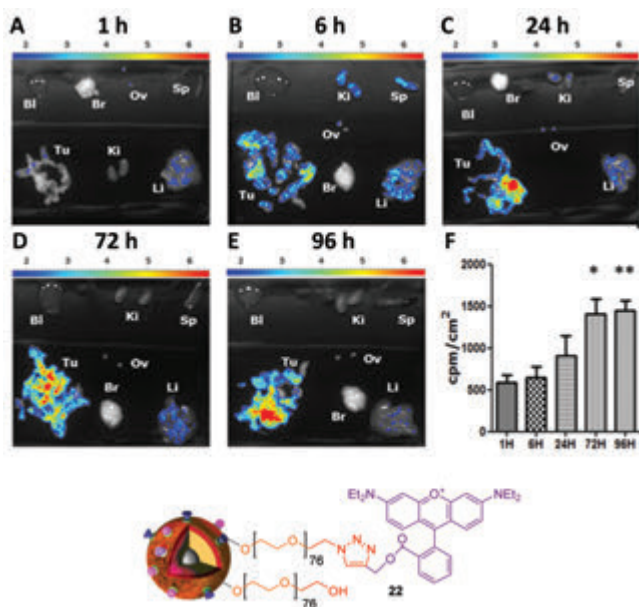


Figure 7 - Ciblage passif des tumeurs péritonéales par la NP **22**. A-E) Suivi dans le temps de la distribution après dissection des organes et (F) quantification de l'accumulation dans les tumeurs au cours du temps par mesure de la fluorescence.

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

effet cytotoxique sur les lignées de mésothéliome, ainsi qu'une inhibition effective des HDAC [15]. Des résultats similaires ont été obtenus avec des NP **24** délivrant du vorinostat [16]. Une augmentation de l'apoptose (coloration brun-marron des cellules) (figure 8A) et de l'acétylation de l'histone H3 (coloration brun-marron des noyaux des cellules) (figure 8B) a été observée par immunohistologie dans les tumeurs des souris traitées avec les NP **24**. Dans le cas du vorinostat, des NP bifonctionnelles **26** portant également la rhodamine ont été préparées et l'imagerie de fluorescence a confirmé l'accumulation de ces particules bifonctionnelles dans les tumeurs *in vivo*, mais sans effet sur la réduction des masses tumorales.

Ces résultats ont montré que le ciblage natif par ces NP est très efficace mais que la réduction tumorale n'a pas lieu, sans doute parce que les molécules utilisées n'étaient pas assez actives ou le taux de fonctionnalisation pas assez élevé. Afin de maintenir un niveau de fonctionnalisation à 1 %, le composé **3**, actif à des concentrations nanomolaires et développé

à Poitiers, a été utilisé [17]. Ce composé avait démontré des activités supérieures au vorinostat dans nos modèles [18], ainsi que la réduction de résistance associée à l'utilisation de cisplatine [19]. De plus, un modèle murin de mésothéliome intrapéritonéal, une localisation connue de ce cancer chez l'homme, a été utilisé dans cette dernière étude [20]. Ce modèle est caractérisé par un développement diffus de la tumeur au niveau de la cavité péritonéale avec le développement de métastases pancréatiques. À partir de ce composé **3**, les NP **23** ont été préparées. Comme précédemment, un bon niveau de cytotoxicité a été obtenu *in vitro*, avec une augmentation de l'acétylation des histones, indiquant l'effet inhibiteur HDAC. L'application de ces NP **23** dans ce modèle de mésothéliome intrapéritonéal a tout d'abord été validée avec les NP fluorescentes **22** qui ont permis de montrer un ciblage passif très spécifique des tumeurs (figure 7). L'utilisation de NP **23** portant l'inhibiteur **3** a finalement permis d'obtenir de très bons résultats avec une réduction de 80 % de la croissance tumorale (figure 9A) associée à une meilleure préservation du pancréas dans ce modèle (figure 9B-D). En effet, les figures 9B et 9C montrent l'invasion du pancréas par les cellules tumorales dans les conditions contrôles et traitement avec le composé **3**. La figure 9D montre l'intégrité du tissu pancréatique suite à l'administration des NP **23**. Ces résultats sont corrélés avec une augmentation de l'acétylation des histones dans ces cellules tumorales (coloration brun-marron des noyaux des cellules) (figure 10A) et un niveau d'acétylation inchangé dans les autres organes analysés (coloration bleue des noyaux des cellules) (figure 10B). Les mesures préliminaires de toxicité réalisées indiquent par ailleurs l'innocuité de ces NP **23** sur les autres organes et sur la formulation sanguine [10].

L'ensemble de ces travaux démontre que les traitements anticancéreux sur la seule base de l'épigénétique sont potentiellement viables à condition de contrôler au mieux la délivrance des inhibiteurs de cibles épigénétiques. Comparativement aux différentes stratégies de délivrance d'inhibiteurs de cibles épigénétiques développées, notre stratégie a montré une grande souplesse et adaptabilité avec une mise en œuvre synthétique de complexité réduite. Les résultats expérimentaux *in vitro* et *in vivo* ont montré que nos nanoparticules cœur-écorce à base de polynorbornène et de PEO présentent une excellente sélectivité vis-à-vis

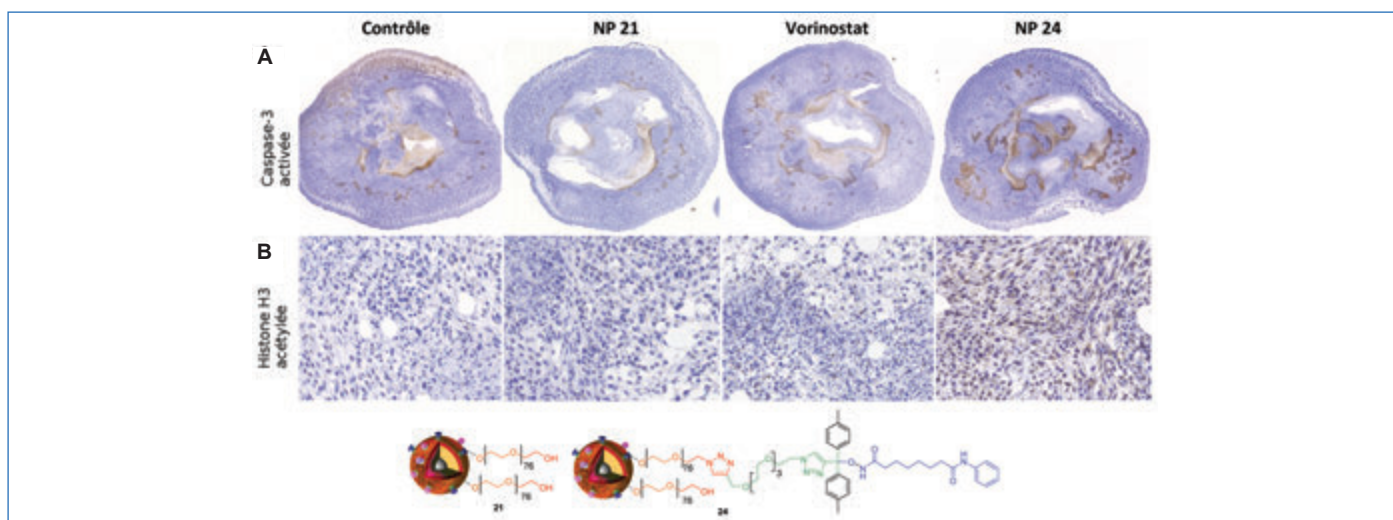


Figure 8 - Analyses histologiques des tumeurs après traitement des souris avec les NP **24**. Les souris xéno greffées avec tumeur AK7 ont été traitées par intraveineuse avec les NP **21** (160 mg/kg), le vorinostat **2** seul (50 mg/kg), ou les NP **24** (1,9 mg/kg vorinostat, 160 mg/kg polymère). Les tumeurs issues des souris ont été analysées par immunohistochimie avec anticorps (A) anti-caspase-3 activée ou (B) anti-histone H3 acétylée.

Coloration bleue : absence de marquage ; en brun : marquage anticorps positif.



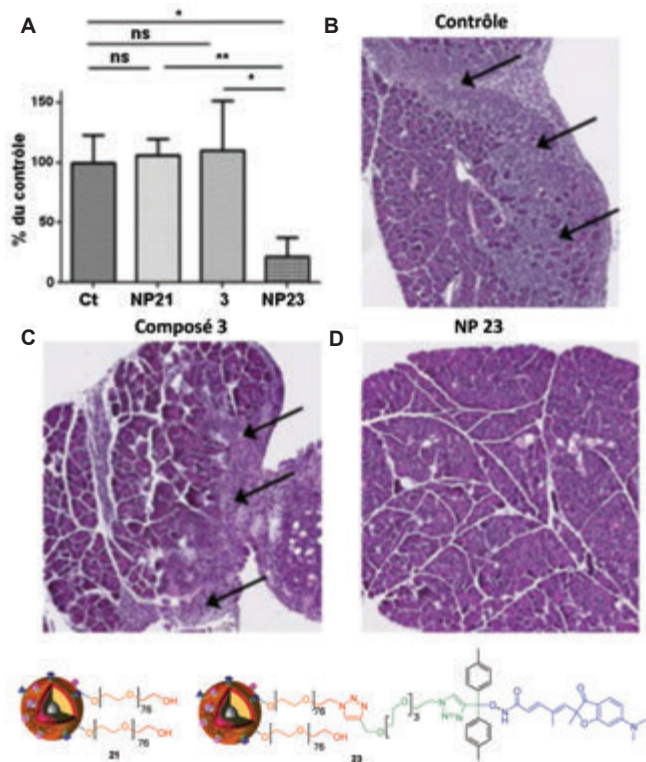


Figure 9 - Activité antitumorale des NP 23. Quatre groupes (G1-G4) de souris C57Bl6 portant des tumeurs AK7 orthotopiques ont été traitées par injection intrapéritonéale de décitabine (4 µg/g) aux jours 7 et 9, suivie d'injection intraveineuse de NP 21 (hydroxyl NP 80 µg/g, G2), de composé 3 (0,25 µg/g, G3), ou de NP 23 (0,25 µg/g composé 2, 16 µg/g polymère, G4). Le groupe G1 n'a pas eu de traitement. A) Représentation du poids des tumeurs à la fin du traitement. B-D) Coupes histologiques après coloration HES représentatives de pancréas du groupe contrôle G1 (B), du groupe G3 traité avec le composé 3 (C) ou du groupe G4 traité avec les NP 23 (D).

Les flèches indiquent les zones d'invasion du pancréas par les cellules tumorales. ns : non significatif ; \*p < 0,05 ; \*\*p < 0,01.

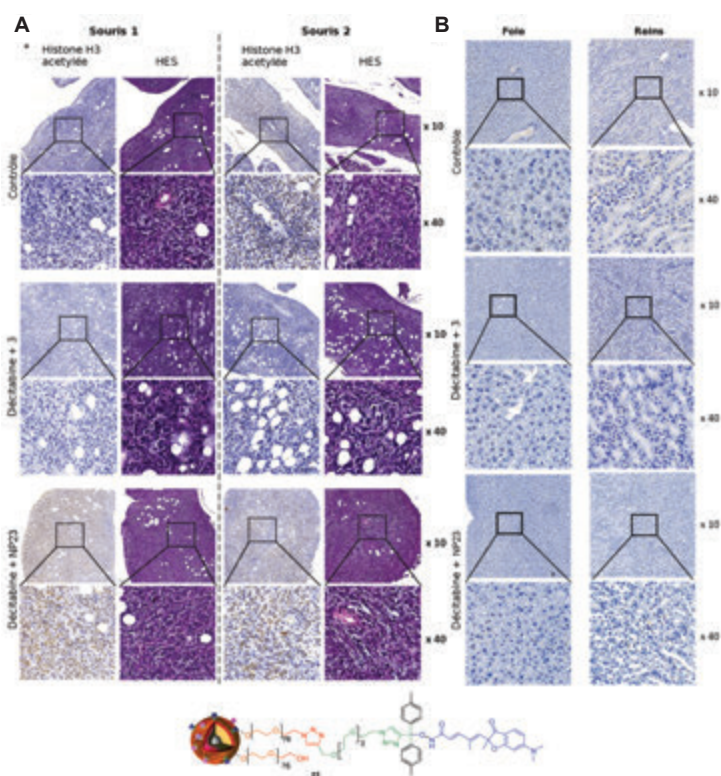


Figure 10 - Analyses histologiques des tissus après traitement des souris avec la décitabine et les NP 23. A) Analyse des tumeurs par immunohistochimie avec anticorps anti-histone H3 acétylée et coloration HES. B) Analyse du foie et des reins par immunohistochimie avec anticorps anti-histone H3 acétylée. Coloration bleue : absence de marquage ; en brun : marquage anticorps positif.

des tumeurs sans nécessiter l'ajout de fonctions de ciblage spécifique, ce qui a permis de réduire la complexité du développement de ces nanoparticules. Différents développements sont en cours autour des concepts présentés ici.

- [1] Monneret C., Jacques R.A., L'épigénétique : enjeux scientifiques, éthiques et sociétaux, *L'Act. Chim.*, **2016**, 407, p. 6.
- [2] Arrowsmith C.H., Bountra C., Fish P.V., Lee K., Schapira M., Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2012**, 11, p. 384.
- [3] Duvic M., Vu J., Vorinostat: a new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2007**, 16, p. 1111.
- [4] Grant C. et al., Romidepsin: a new therapy for cutaneous T-cell lymphoma and a potential therapy for solid tumors, *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **2010**, 10, p. 997.
- [5] Poole R., Belinostat: first global approval, *Drugs*, **2014**, 74, p. 1543.
- [6] Fenichel M.P., FDA approves new agent for multiple myeloma, *J. Natl. Cancer Inst.*, **2015**, 107, djv165.
- [7] Lowe D., China's first homegrown pharma, *Seeking Alpha*, **2015**, <https://seekingalpha.com/article/3055626-chinas-first-homegrown-pharma>
- [8] El Bahhaj F., Dekker F.J., Martinet N., Bertrand P., Delivery of epidrugs, *Drug Discov. Today*, **2014**, 19, p. 1337.
- [9] Mohamed E.A. et al., Vorinostat with sustained exposure and high solubility in poly(ethylene glycol)-b-poly(DL-lactic acid) micelle nanocarriers: characterization and effects on pharmacokinetics in rat serum and urine, *J. Pharm. Sci.*, **2012**, 101, p. 3787.
- [10] Maeda H., Toward a full understanding of the EPR effect in primary and metastatic tumors as well as issues related to its heterogeneity, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2015**, 91, p. 3.
- [11] Delatouche R., Bertrand P., Collette F., Héroguez V., Gueugnon F., Blanquart C., Grégoire M., Nanovecteurs ou particules et leur utilisation comme médicament et/ou agent de diagnostic, FR20110055761, WO2012FR51498, US2014219925 A1.
- [12] Delatouche R., Denis I., Grinda M., El Bahhaj F., Baucher E., Collette F., Héroguez V., Grégoire M., Blanquart C., Bertrand P., Design of pH responsive clickable prodrugs applied to histone deacetylases inhibitors: a new strategy for anticancer therapy, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2013**, 85, p. 862.
- [13] Collette F., Delatouche R., Blanquart C., Gueugnon F., Grégoire M., Bertrand P., Héroguez V., An easy and effective method to produce functionalized particles for cellular uptake, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2013**, 51, p. 176.
- [14] Gueugnon F., Denis I., Pouliquen D., Collette F., Delatouche R., Héroguez V., Grégoire M., Bertrand P., Blanquart C., Nanoparticles produced by ring-opening metathesis polymerization using norbornenyl-poly(ethylene oxide) as a ligand-free generic platform for highly selective in vivo tumor targeting, *Biomacromolecules*, **2013**, 14, p. 2396.
- [15] Denis I., El Bahhaj F., Collette F., Delatouche R., Gueugnon F., Pouliquen D., Pichavant L., Héroguez V., Grégoire M., Bertrand P., Blanquart C., Histone deacetylase inhibitor-polymer conjugate nanoparticles for acid-responsive drug delivery, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 95, p. 369.
- [16] Denis I., El Bahhaj F., Collette F., Delatouche R., Gueugnon F., Pouliquen D., Pichavant L., Héroguez V., Grégoire M., Bertrand P., Blanquart C., Vorinostat-polymer conjugate nanoparticles for acid-responsive delivery and passive tumor targeting, *Biomacromolecules*, **2014**, 15, p. 4534.
- [17] Charrier C., Clarhaut J., Gesson J.P., Estiu G., Wiest O., Roche J., Bertrand P., Synthesis and modeling of new benzofuranone histone deacetylase inhibitors that stimulate tumor suppressor gene expression, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, p. 3112.
- [18] Blanquart C., François M., Charrier C., Bertrand P., Grégoire M., Pharmacological characterization of histone deacetylase inhibitor and tumor cell-growth inhibition properties of new benzofuranone compounds, *Current Cancer Drug Targets*, **2011**, 11, p. 919.
- [19] Gueugnon F., Cartron P.F., Charrier C., Bertrand P., Fonteneau J.F., Grégoire M., Blanquart C., New histone deacetylase inhibitors improve cisplatin antitumor properties against thoracic cancer cells, *Oncotarget*, **2014**, 5, p. 4504.
- [20] El Bahhaj F., Denis I., Pichavant L., Delatouche R., Collette F., Linot C., Pouliquen D., Grégoire M., Héroguez V., Blanquart C., Bertrand P., Histone deacetylase inhibitors delivery using nanoparticles with intrinsic passive tumor targeting properties for tumor therapy, *Theranostic*, **2016**, 6, p. 795.

### Valérie HÉROGUEZ<sup>(1)</sup>,

directrice de recherche CNRS au Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (LCPO), École Nationale Supérieure de Chimie, Biologie et Physique, Université de Bordeaux.

### Christophe BLANQUART<sup>(2)</sup>,

chargé de recherche CNRS au Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes-Angers (CRCINA), Inserm UMR 1232, et membre du réseau Épigénétique du Cancéropôle Grand Ouest (REpiCGO)<sup>1</sup>.

### Philippe BERTRAND<sup>(3)</sup>,

maître de conférences à l'Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP), UMR CNRS 7285, et membre du réseau REpiCGO\*.

(1) [valerie.heroguez@enscbp.fr](mailto:valerie.heroguez@enscbp.fr)

(2) [christophe.blanquart@inserm.fr](mailto:christophe.blanquart@inserm.fr)

(3) [philippe.bertrand@univ-poitiers.fr](mailto:philippe.bertrand@univ-poitiers.fr)

\* [www.canceropole-grandouest.com/index.php/epigenetique.html](http://www.canceropole-grandouest.com/index.php/epigenetique.html)



## Paludisme et hémisynthèse industrielle de l'artémisinine

### Du rêve à la réalité !

**Résumé** La lutte contre le paludisme est un enjeu de santé publique au niveau mondial. L'accès à des traitements efficaces et bon marché est vital pour les populations concernées, principalement en Afrique subsaharienne, mais aussi en Asie et en Amérique latine, soit la moitié de l'humanité. Aujourd'hui, le traitement de référence est l'utilisation de combinaisons de dérivés de l'artémisinine et d'antipaludiques classiques. L'accès à l'artémisinine comme matière première en quantités et à un prix marché sous contrôle est donc clé. Cet article décrit les efforts déployés entre 2006 et 2012 pour y arriver, depuis la recherche de procédés de biologie de synthèse et de photochimie innovants jusqu'à la production d'artémisinine par Sanofi. Ces travaux ont été effectués dans le cadre d'un partenariat initié et managé par IOWH (Institut for One World Health), devenu PATH, soutenu par la Fondation Bill & Melinda Gates qui œuvre pour l'éradication du paludisme.

**Mots-clés** Artémisinine, paludisme, biologie de synthèse, photochimie.

**Abstract** **Malaria and semi-synthetic artemisinin: path to an industrial sustainable production, from dream to reality** Finding new therapies against malaria is a worldwide objective of public health. Access to effective and cheap therapies is of utmost importance for populations of Sub-Saharan Africa, Asia and Latin America, which means half of the world population. Access to artemisinin is critical as it is the main component of combination therapies for malaria which is still the best effective cure. Plant derived artemisinin is subject to shortages and price volatility. This article described the implemented efforts between 2006 and 2012 to reach this goal from innovative processes in synthetic biology and in photochemistry to industrialization and current plant production of artemisinin by Sanofi. All these efforts have been initiated and managed by IOWH, now PATH, financially sponsored by the Bill & Melinda Gates Foundation in the scope of the worldwide fight against malaria.

**Keywords** Artemisinin, malaria, synthetic biology, photochemistry.

Le paludisme est dû à des parasites de type *Plasmodium* transmis à l'homme par des piqûres de moustiques femelles *Anophèles* infectées. Le plus répandu en Afrique et le plus dangereux est le *Plasmodium falciparum*, qui est responsable de la plupart des cas mortels dans le monde. Il agit par colonisation et destruction des globules rouges. Les premiers symptômes apparaissent au bout de sept à quinze jours sous forme de fièvre, maux de têtes, frissons et vomissements. En l'absence de traitement, un paludisme sévère peut entraîner un coma et la mort chez les populations les plus vulnérables.

En 2015, près de la moitié de l'humanité était exposée au risque de contracter le paludisme, soit 3,2 milliards de personnes. Entre 2000 et 2015, l'incidence de cette maladie a reculé de 37 % à l'échelle mondiale tandis que le taux de mortalité a baissé de 48 %, principalement grâce aux traitements à base d'artémisinine.

Fin 2015, 214 millions de cas de paludisme étaient recensés à l'échelle de la planète avec plus de 400 000 morts, et ce principalement en Afrique subsaharienne : 88 % des cas et 90 % des décès. Les victimes sont le plus souvent des nourrissons, des enfants de moins de cinq ans (70 % des décès), des femmes enceintes et des personnes immunodéprimées (figure 1) [1].

Le traitement de la maladie est de plus en plus limité par l'apparition de résistance aux antipaludiques classiques comme la chloroquine, la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et la méfloquine.

La prévention reste le premier moyen de lutte contre les vecteurs du paludisme que sont les moustiques. L'emploi de moustiquaires imprégnées d'insecticides de type pyréthri-noïdes ainsi que le traitement des zones infectées avec des insecticides sont efficaces, mais nécessitent l'éducation et la



Figure 1 - Le paludisme, un enjeu mondial de santé publique.

En rouge : pays ou zones d'infection ; en gris foncé : pays ou zones à risque d'infection limité (source : Organisation Mondiale de la Santé, 2011). © Sanofi 2015.

distribution gratuite aux populations locales qui n'ont pas les moyens de les acheter.

### L'artémisinine, de la pharmacopée chinoise au prix Nobel 2015

L'artémisinine est un sesquiterpène ( $C_{15}H_{22}O_5$ ) de structure type lactone avec un peroxyde ponté peu courant. Il est extrait d'une plante médicinale, *Artemisia annua*, utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise depuis plus de deux mille ans pour soigner de nombreuses infections. Dans la littérature chinoise, l'artémisinine est connue sous le nom de *qinghaosu* (青蒿素).

La molécule a été isolée et caractérisée pour la première fois en 1972 par le professeur Tu Youyou (figure 2) dans le cadre d'un programme de screening de plantes lancé par le gouvernement chinois en 1967 sous le nom « Project 523 », nom de

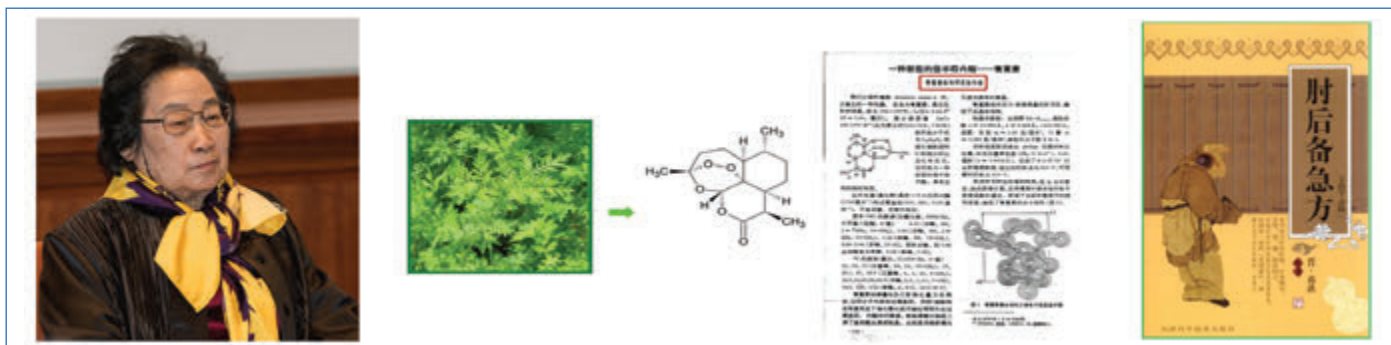


Figure 2 - Le professeur Tu Youyou, prix Nobel de physiologie ou médecine 2015 (photo : Bengt Nyman, CC BY-SA 4.0) a caractérisé l'artémisinine dans la plante *Artemisia annua* (extrait de « A new sesquiterpene lactone-qinghaosu », *Kexue Tongbao*, 1977, 22, p. 142) à partir de la pharmacopée chinoise de Ge Hong (340 apr. J.-C.).

code d'un projet militaire secret ordonné par le gouvernement de Mao Zedong pendant la guerre du Vietnam pour lutter contre le parasite du paludisme. Parmi plus de 2 000 extraits de plantes testés, l'extrait alcoolique d'*Artemisia annua* a eu un effet positif sur des souris infectées par le parasite du paludisme mais avec une efficacité très faible. En s'inspirant de la pharmacopée chinoise de Ge Hong (340 apr. J.-C.), des conditions d'extraction et d'isolement à froid de cette molécule fragile ont permis d'obtenir une efficacité *in vivo* de 100 % d'un extrait de la plante sur les souris infectées [2]. Les traitements à base de combinaisons d'artémisinine avec des antipaludiques classiques comme la luméfántrine, la pipéraquline et la pyronaridine ont alors été publiés dans le milieu des années 1970 [3]. Cette découverte a finalement été récompensée en 2015 par l'attribution du prix Nobel de physiologie ou médecine au professeur Tu Youyou « pour ses découvertes concernant un nouveau traitement contre le paludisme » [4]. L'artémisinine est une « prodrogue » dont le métabolite actif est la dihydroartémisinine, responsable de la mort du parasite présent dans les globules rouges du malade. Le mécanisme exact n'est pas connu mais serait de type oxydation radicalaire dû à la fonction peroxyde de la molécule.

À cause de la faible biodisponibilité de l'artémisinine dans les cellules, un grand nombre de dérivés plus solubles que celle-ci ont été développés comme la dihydroartémisinine, l'artéméthér et l'artésunate de sodium. Du fait de l'élimination sanguine rapide de ces dérivés, ceux-ci sont administrés en association avec des médicaments qui ont des demi-vies plus longues (méfloquine, amodiaquine, luméfántrine, pipéraquline).

Recommandées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ces associations de principes actifs appelées ACT (« artemisinin combination therapy ») sont les plus efficaces aujourd'hui dans le traitement du paludisme (figure 3). Novartis a breveté le premier ACT à la fin des années 1990 avec l'artéméthér et la luméfántrine, et aujourd'hui encore des recherches sont menées pour trouver des dérivés plus efficaces ayant de meilleures solubilité et demi-vie sanguine.

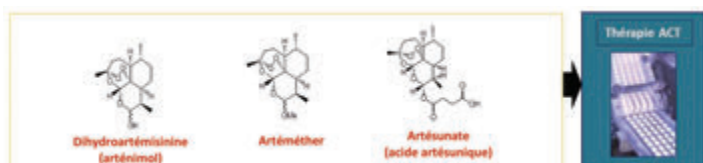


Figure 3 - Dérivés de l'artémisinine à la base des traitements ACT.

## Une problématique de santé publique

L'OMS recommande depuis 2004 ces traitements ACT à base de dérivés d'artémisinine combinés avec des antipaludiques

de demi-vie longue. Ce sont actuellement les traitements les plus efficaces et il faut éviter l'utilisation de dérivés d'artémisinine en monothérapie (uniquement pour les cas de paludisme non compliqué) afin de retarder l'apparition de résistances futures. En 2008, l'accès à ce type de traitement pour les enfants de moins de cinq ans était inférieur à 15 % en Afrique subsaharienne.

La question des quantités d'artémisinine produites mondialement et de son prix marché est donc cruciale. Les besoins estimés sont d'environ 150 tonnes/an pour pouvoir fournir les 400 millions de traitements ACT nécessaires à un coût compatible avec l'économie des pays concernés (< 1 \$/j/adulte et 0,5 \$/j/enfant) selon le rapport final de la 8<sup>th</sup> International Artemisinin Conference en 2014 [5].

Les objectifs sont de doubler la quantité produite en la stabilisant et d'éviter les fluctuations de prix selon les quantités disponibles sur le marché chaque année. La Fondation Bill & Melinda Gates s'est intéressée dès 2004 à cette problématique en lançant et finançant plusieurs projets en parallèle pour apporter une solution viable industriellement et économiquement. Elle s'est appuyée sur une étude du Boston Consulting Group pour faire une évaluation économique basée sur les quantités et les prix marché de façon à avoir un équilibre entre le maintien d'une production locale agricole et une source alternative complémentaire, tout en stabilisant le prix marché aux environs de 350-400 \$ en 2009.

## La production d'artémisinine

### Extraction végétale

*Artemisia annua* est une plante courante appelée communément *armoise annuelle* que l'on trouve dans de nombreuses régions du globe. Sa culture proprement dite prend six mois et la transformation en ACT peut prendre de deux à cinq mois selon le médicament final.

La structure chimique de type peroxyde est particulièrement sensible et les feuilles récoltées doivent être traitées rapidement et sur place pour ne pas perdre de matière active (~ 1 % d'artémisinine dans les feuilles séchées) [6]. L'OMS a publié en 2006 une monographie de bonnes pratiques de culture et de ramassage de l'armoise annuelle pour les pays pratiquant cette culture (Chine, Vietnam, Kenya, etc.) et pour aider à fiabiliser des rendements de récupération d'artémisinine très fluctuants (de 0,001 à 0,4 %) [7].

### Synthèses totales

La première synthèse totale d'artémisinine a été réalisée par des chimistes d'Hofmann La Roche en 1983 à partir d'un terpène naturel, le (-)-isopulégol [8]. Depuis, un certain nombre de synthèses totales ont été publiées dans la littérature

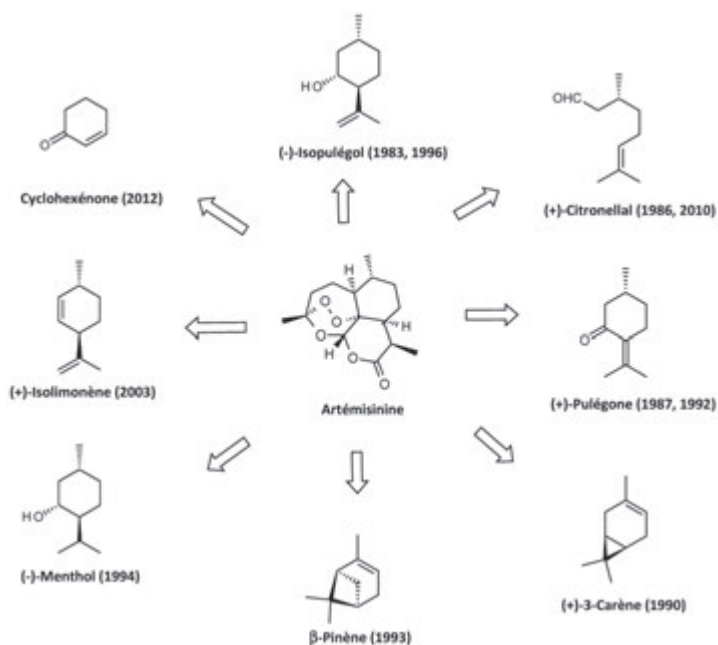


Figure 4 - Synthèses totales de l'artémisinine.

scientifique en partant d'autres terpènes disponibles commercialement et/ou avec des voies de synthèses plus courtes (figure 4) [(-)-isopulégol [9], (+)-citronellal [10-11], (+)-pulégone [12-13], (+)-3-carène [14], β-pinène [15], (-)-menthol [16], (+)-isolimonène [17]], mais aucune de ces synthèses ne peut conduire à un procédé rentable et efficace pour produire de grandes quantités de principe actif. La première revue sur ces différentes approches a été publiée dès 1994 [18].

Plus récemment, une synthèse en cinq étapes à partir d'une matière première bon marché, la cyclohexénone, a été publiée, mais elle reste encore académique [19].

### Hémisynthèses

Un procédé de préparation alternatif d'artémisinine consiste à extraire l'acide artémisinique, précurseur biosynthétique de l'*Artemisia annua*, et à le transformer chimiquement en artémisinine par plusieurs étapes de synthèse [20-21]. Comme cet acide peut être présent dans la plante à des taux environ dix fois plus élevés que l'artémisinine, la conversion de cet intermédiaire clé a reçu beaucoup d'attention. Cependant, le rendement d'extraction en acide artémisinique de l'*Artemisia annua* est très variable, et malgré la croissance rapide de la plante, on estime actuellement que l'approvisionnement mondial à partir de la plante ne permettrait pas de couvrir plus de 10 % de la demande mondiale en acide artémisinique et artémisinine.

Par une approche originale d'hémisynthèse, le précurseur biosynthétique acide artémisinique peut être produit par fermentation d'un microorganisme génétiquement modifié selon un procédé écologique et rentable pour être une source fiable

d'artémisinine de qualité. Une percée majeure a été réalisée en 2006 par l'équipe du professeur J.D. Keasling à l'Université de Berkeley et des scientifiques de la start-up Amyris qui ont mis au point un procédé de fermentation avec des levures génétiquement modifiées produisant une teneur élevée d'acide artémisinique [22-23]. Malheureusement, la transformation en artémisinine n'a pu être obtenue par cette technologie, le processus de transformation de l'acide artémisinique (probablement une photosynthèse dans la plante) n'étant pas connu. Cette approche dite par biologie de synthèse utilise un microorganisme hôte dans lequel on introduit une voie biosynthétique nouvelle. Dans ce cas, les biologistes d'Amyris ont introduit une voie mévalonique génétiquement modifiée conduisant au farnésyl-pyrophosphate, lui-même transformé en amorphadiène par une synthase ; ce dernier est oxydé par un nouveau cytochrome P450 monooxygénase d'*Artemisia annua* qui effectue en trois étapes une oxydation en l'acide artémisinique désiré (figure 5).

Toutefois, cette nouvelle voie ne permet pas d'avoir une levure génétiquement modifiée suffisamment performante pour atteindre une teneur en acide artémisinique compatible avec un projet industriel.

Les travaux de l'équipe du professeur H. Bouwmeester à Wageningen University (Pays-Bas) ont permis d'élucider la voie de la biosynthèse des précurseurs de l'artémisinine (figure 6). L'identification des différents intermédiaires a été réalisée et suit le schéma suivant : amorphadiène → alcool artémisinique (AAOH) → aldéhyde artémisinique (AAA) → aldéhyde dihydroartémisinique (DHAAA) → acide dihydroartémisinique (DHAA) [24].

C'est grâce aux travaux de l'équipe du phytochimiste canadien P.S. Covello sur l'*Artemisia annua* en 2007 [25] que les enzymes responsables des deux étapes d'oxydation entre l'alcool et l'aldéhyde et entre l'aldéhyde et l'acide ont été identifiées. Les gènes codant pour ces deux enzymes ont été ajoutés dans la dernière version de la voie biosynthétique introduite dans la levure génétiquement modifiée et ont permis à Amyris d'accéder directement à l'acide artémisinique avec des concentrations de l'ordre de 15 g/L (figure 7).

Amyris a développé un procédé de laboratoire amélioré à partir d'une levure de boulangerie (*Saccharomyces cerevisiae*) génétiquement modifiée et mise en œuvre dans des fermenteurs de laboratoire (20 L) en utilisant du glucose comme source de carbone.

### Le projet d'industrialisation

En 2007, l'Institute of One World Health (IOWH, organisation à but non lucratif, devenue PATH, Program for Appropriate Technology in Health), en charge de manager les projets soutenus et financés par la Fondation Bill & Melinda Gates, lance une offre de partenariat industriel. La candidature de Sanofi

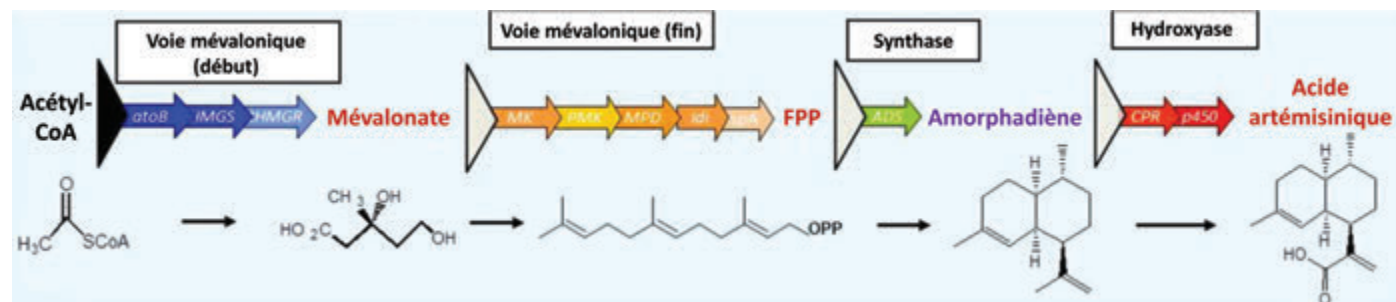


Figure 5 - Le procédé de synthèse biologique de l'acide artémisinique développé par Amyris, adapté de [23].



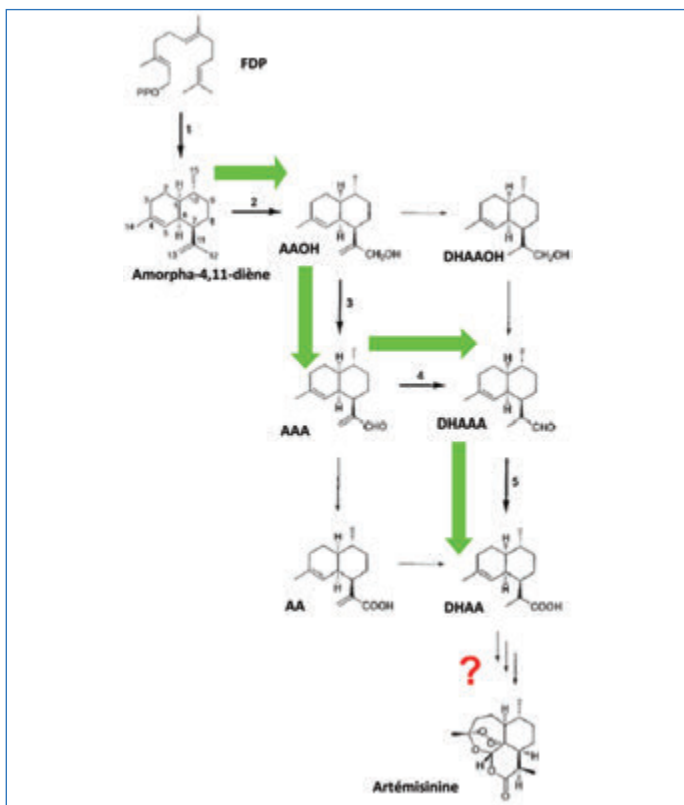


Figure 6 - Identification des intermédiaires et enzymes impliqués dans les étapes de la biosynthèse de l'*Artemisia annua*, d'après [24].

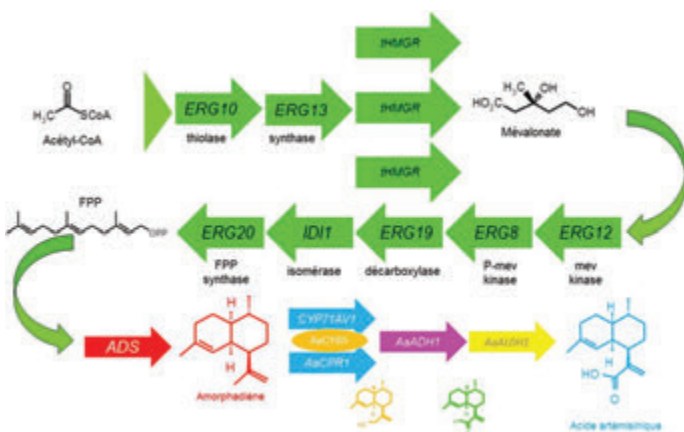


Figure 7 - Voie biosynthétique améliorée et développée par J.D. Keasling et Amyris, d'après [22].

est retenue pour deux raisons :

- l'existence chez Sanofi d'une direction « Accès aux médicaments » pour les pays en voie de développement avec des projets d'antipaludiques comme le Coarsucam<sup>™</sup> (ACT : artésunate-amodiaquine) (figure 8) ;
- son savoir-faire industriel dans les deux technologies mises en œuvre dans les travaux d'Amyris, à savoir la biologie de synthèse et les réactions d'oxydation de terpènes. La technologie de la biologie de synthèse a été employée dans la fermentation d'une levure génétiquement modifiée pour faire de l'hydrocortisone [26] et celle de l'oxydation d'un terpène, le 3-carène (pour le transformer en biocartol, intermédiaire d'un insecticide pyréthroïde), a été extrapolée industriellement dans les années 1990 [27].

Le partenariat a débuté en 2008 avec pour objectifs de : développer un procédé de fermentation à partir de la technologie d'Amyris en obtenant une aussi bonne productivité que dans des fermenteurs de laboratoires de 20 L ; mettre au point un procédé d'extraction-purification de l'acide artémisinique du

milieu de fermentation ; et développer un procédé chimique de transformation de l'acide artémisinique en artémisinine fiable et industrialisable.

On pouvait ainsi envisager de substituer pour partie l'artémisinine obtenue par extraction végétale par une hémisynthèse beaucoup plus courte et efficace (figure 9).

## Le procédé de fermentation

L'état actuel de la biologie moléculaire rend la technologie de la biologie de synthèse extrapolable industriellement. En effet, le séquençage et l'expression de gènes sont devenus des techniques rapides et bon marché qui permettent de développer des procédés pour de petites molécules grâce à des micro-organismes génétiquement modifiés. Le développement de la bioinformatique et des techniques d'analyse permet en parallèle d'avoir les outils pour optimiser cette technologie.

La levure de boulangerie (*Saccharomyces cerevisiae*) a été choisie pour plusieurs raisons :

- elle produit naturellement des terpènes dans sa voie de biosynthèse (farnésyl-pyrophosphate => amorphadiène) ;
- c'est l'un des premiers microorganismes à avoir été séquencé et les outils génétiques pour modifier la levure sont disponibles ;
- elle supporte l'introduction de nouveaux gènes pour conduire à la cible en produisant des enzymes complexes et les cytochromes y sont bien exprimés ;
- elle est robuste et peut être cultivée dans des fermenteurs de grande capacité.

Les études d'optimisation du procédé ont porté sur le coût des matières premières, en particulier la source carbonée à partir d'un sucre, sur le profil d'introduction de ce sucre lors de la fermentation et sur le procédé d'extraction-purification de l'acide artémisinique de façon à garantir une qualité constante supérieure à 95 %.

Le procédé d'Amyris a été extrapolé avec succès dans des fermenteurs pilotes de 800 L avant d'être transféré en fermenteurs industriels de 37 m<sup>3</sup> avec des concentrations de l'ordre de 15 g/L. Un résumé du procédé d'extraction-purification permettant de récupérer plus de 80 % de l'acide artémisinique dosé dans le milieu de fermentation est décrit figure 10.



Figure 8 - Logo de l'« Accès au médicament » et packaging de l'ACT Coarsucam<sup>™</sup> de Sanofi.

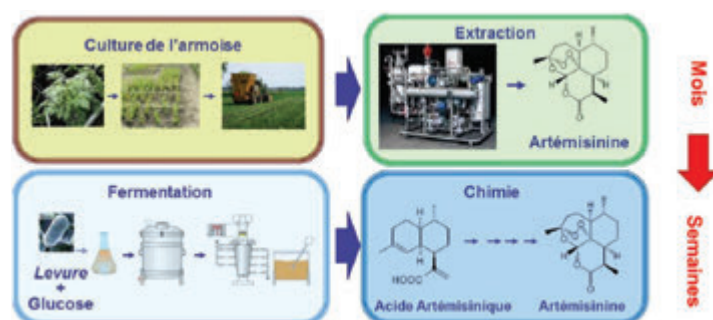


Figure 9 - Comparaison du temps d'obtention de l'artémisinine par le procédé d'extraction végétale et par la hémisynthèse.

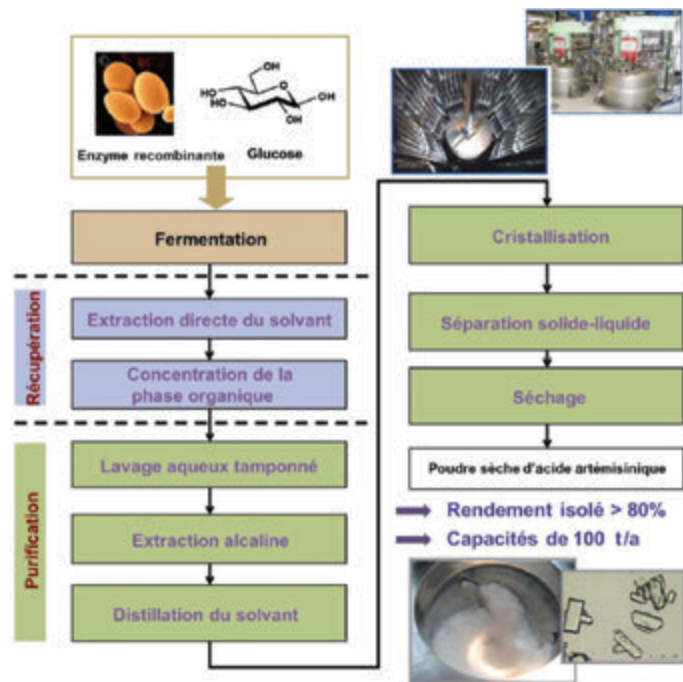


Figure 10 - Procédé industriel Sanofi de production de l'acide artémisinique par biologie de synthèse. © Sanofi.

Ce procédé de fermentation, en exploitation à l'échelle industrielle depuis 2012, permet un accès fiable et robuste à des quantités d'acide artémisinique de qualité pouvant aller jusqu'à 100 t/an. Il a été mis en œuvre avec succès dans les usines de la société Huvepharma en Bulgarie sur des fermenteurs de 60 m<sup>3</sup>.

## Le procédé chimique

### Procédé initial

La voie initiale développée par les chimistes d'Amyris (figure 11) a permis la transformation de l'acide artémisinique, isolé du procédé de fermentation, en artémisinine par un enchaînement de réactions chimiques [28]. Ce procédé consiste en :

- une réduction diastéréosélective avec le catalyseur de Wilkinson pour obtenir l'acide dihydroartémisinique de la bonne configuration majoritaire (mélange 90/10) ;
- une estérification en ester méthylique suivie d'une hydroperoxydation à l'aide d'eau oxygénée et d'un catalyseur au molybdène ;
- un réarrangement et une cyclisation en peroxyde pour obtenir la structure attendue.

Une chromatographie pour purifier l'artémisinine attendue est nécessaire afin d'avoir la même qualité que le principe actif obtenu par extraction végétale.

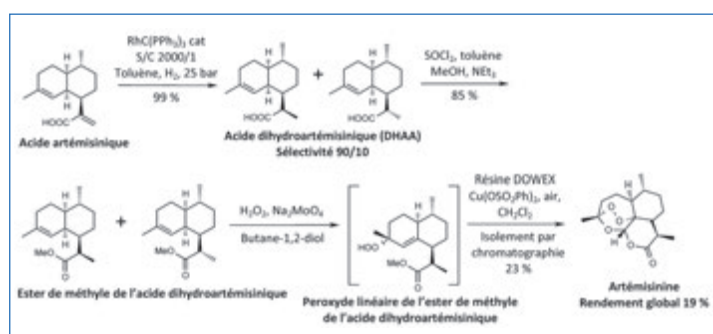


Figure 11 - Procédé initial de transformation de l'acide artémisinique développé par Amyris [28].

Les principaux inconvénients de cette voie étaient le coût du catalyseur au rhodium, les diastéréosélectivité et régiosélectivité insuffisantes, la disponibilité du catalyseur au molybdène et le coût du solvant butane-1,2-diol, et les conditions réactionnelles trop complexes du réarrangement avec un bilan chimique trop faible en artémisinine (< 40 %) nécessitant un isolement par chromatographie.

### Étape d'hydrogénation de l'acide artémisinique

L'optimisation de l'hydrogénation à l'aide du catalyseur de Wilkinson n'a pas permis d'améliorer le rapport diastéréoisomérique de façon significative. L'étude de l'hydrogénation de la double liaison exocyclique a été confiée à deux sociétés spécialisées (Johnson Matthey et Tagasako) qui ont réalisé un screening très large de catalyseurs homogènes et de conditions réactionnelles. Cette étude exhaustive a conduit à sélectionner un catalyseur de Tagasako à base de ruthénium ( $\text{RuCl}_2[(R)\text{-dtbm-Segphos}](\text{DMF})_2$ ) avec un rapport substrat/catalyseur de 5 000/1 sous 22 bar d'hydrogène dans le méthanol comme solvant, conduisant à une diastéréosélectivité de 95/5 et à l'absence de réduction de la double liaison endocyclique (figure 12).

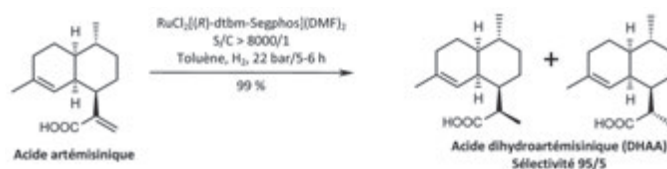


Figure 12 - Étape de réduction de l'acide artémisinique.

### Étapes ultérieures vers l'artémisinine

L'étape d'estérification ne pose pas de problème particulier si ce n'est le sens d'introduction du chlorure d'acide pour éviter la formation d'anhydride (figure 13).

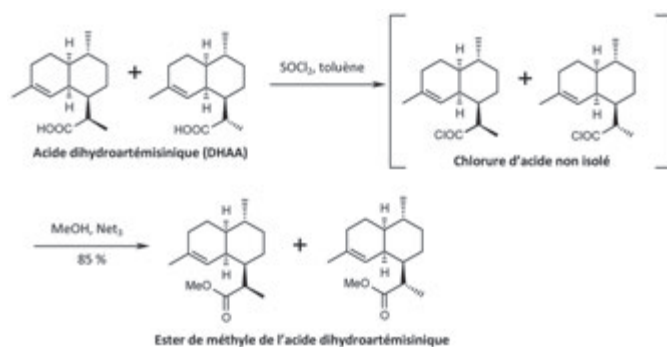


Figure 13 - Étape d'estérification de l'acide dihydroartémisinique.

La conversion de l'ester méthylique de l'acide dihydroartémisinique en hydroperoxyde correspondant a été réalisée par Amyris en utilisant les méthodes décrites par Aubry *et coll.* [29]. Les sels de molybdate catalysent la dismutation de l'eau oxygénée en eau et oxygène singulet <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. Pour des raisons de sécurité, la concentration de l'eau oxygénée a été limitée à 35 volumes et l'exothermicité contrôlée par l'addition de l'eau oxygénée au milieu (figure 14).

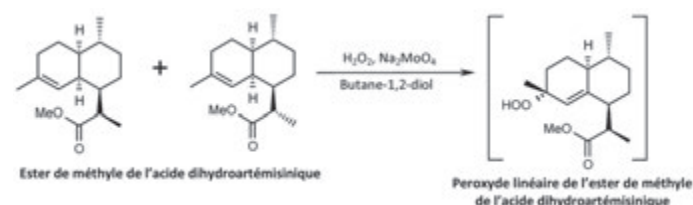


Figure 14 - Oxydation de l'ester de l'acide dihydroartémisinique en peroxyde linéaire.

Le réarrangement de Hock est bien connu à l'échelle industrielle par son application originale dans la production d'acétone à partir d'hydroperoxyde de cumène. Dans notre cas, le mécanisme proposé a été bien décrit dans la littérature [30] ; il implique la réaction de Hock sur l'intermédiaire hydroperoxyde suivi du piégeage de l'énol formé par l'oxygène triplet. Enfin, la condensation interne du nouvel hydroperoxyde intermédiaire (fonction allylique tertiaire très peu stable) conduit à un endoperoxyde par cyclisation d'un intermédiaire hémiacétal pour obtenir l'artémisinine (figure 15).

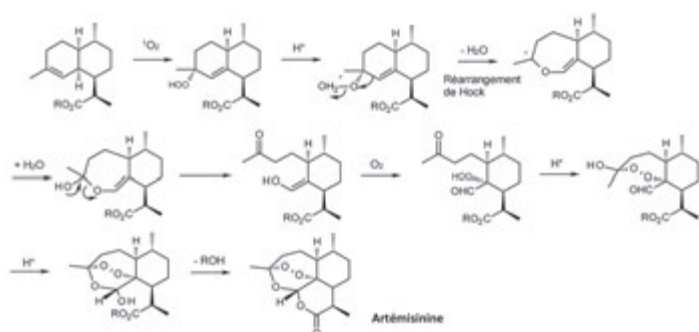


Figure 15 - Mécanisme de formation de l'artémisinine via le réarrangement de Hock.

Un effort tout particulier d'isolement chromatographique et d'analyse structurale a permis d'identifier et de caractériser les principaux sous-produits (figure 16). Les structures obtenues confirment toute la complexité de la chimie de ce réarrangement à partir de l'acide dihydroartémisinique et des impuretés formées déjà décrite par Brown [30] et qui explique les faibles rendements obtenus.

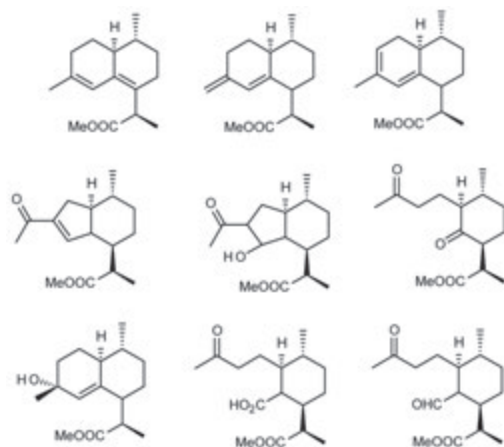


Figure 16 - Sous-produits de la synthèse de l'artémisinine isolés et caractérisés.

Début 2008, il a été clairement établi que le rendement cible de 50 % ne pourrait être atteint par l'enchaînement réactionnel proposé par Amyris malgré une optimisation exhaustive des différentes étapes de synthèse et l'isolement d'un nombre important d'impuretés pour mieux comprendre les mécanismes des deux stades d'oxydation. La stratégie de synthèse avait besoin d'être reconsidérée pour sélectionner un procédé plus efficace qui permette d'obtenir les objectifs de rendement et de coût. La réflexion conduite alors a permis de retenir les raisons principales de l'échec relatif de ce procédé :

- relative instabilité des intermédiaires dérivés de l'acide artémisinique lors des conditions d'oxydation avec l'oxygène singulet généré par  $H_2O_2/MoO_4^{2-}$  ;
- trop de sous-produits formés lors des deux étapes (réarrangement et oxydation).

Cela a également permis de proposer de nouvelles pistes de développement en évaluant d'autres activations de l'acide

artémisinique car la nature du nucléofuge influence sur la cinétique et la stabilité des intermédiaires de l'artémisinine, et en considérant un procédé de photooxydation de type continu même si celui-ci est un challenge au niveau ingénierie.

Cette nouvelle stratégie a eu l'accord de l'IOWH et de la Fondation Bill & Melinda Gates sous réserve que les délais de mise sur le marché de l'artémisinine ne soient pas décalés et que le coût ciblé soit atteint.

## Le nouveau procédé

### Étape d'activation

Un large screening d'activations a été réalisé en dehors des esters et la chimie s'est révélée plus facile avec de bons rendements. Un pas décisif a été fait grâce à la découverte de nouveaux carbonates mixtes de l'acide dihydroartémisinique, se révélant étonnamment stables et de très bons substrats pour la photooxydation. Un brevet a été déposé pour protéger cette nouvelle famille de composés ainsi que leur photooxydation en artémisinine [31]. En particulier, le composé anhydride mixte d'éthyle, sélectionné comme étant l'un des meilleurs substrats pour l'étape de photooxydation, a été obtenu facilement avec un rendement quantitatif.

### Étape de photooxydation

Dans cette nouvelle stratégie, l'oxygène singulet nécessaire à la réaction est formé au moyen de l'oxygène de l'air par un transfert d'activation à l'aide d'un photosensibilisateur.

Les conditions de la réaction de photooxydation ont été étudiées de façon extensive depuis la nature des photosensibilisateurs (~ 15), les longueurs d'onde et la puissance des lampes pour l'irradiation, les solvants de réaction ainsi que les catalyseurs acides utilisés. Les avantages de cette réaction photochimique sont nombreux : de l'enchaînement « one pot » des deux étapes d'hydroperoxydation et du réarrangement de Hock avec une maîtrise de la sécurité, jusqu'à l'obtention d'un bilan supérieur à 60 % en artémisinine isolée par cristallisation. Les conditions réactionnelles optimisées ont conduit à une réaction en solution de dichlorométhane avec la tétraphénylporphyrine (TPP, 0,0005 part) comme photosensibilisateur et l'acide trifluoroacétique (0,5 éq.) à - 10 °C. La principale difficulté a été d'extrapoler le procédé et de changer d'échelle en choisissant un type de réacteur photochimique compatible avec une industrialisation (60 t/an). Ainsi le procédé global de formation d'artémisinine a permis d'atteindre un rendement supérieur à 55 % à l'échelle du laboratoire (vs 41 % pour le procédé au molybdate) et avec un meilleur coût estimé (figure 17) [32].

En parallèle, un procédé de cristallisation fiable de l'artémisinine a été développé dans le *n*-heptane en prenant en compte la forte énergie de décomposition de cette molécule à basse température.

### Conception du procédé et du réacteur photochimique

De nombreux paramètres ont dû être étudiés [33] et définis pendant cette étape de montée en échelle comme :

- la sélection de la source lumineuse et sa distribution spectrale associée,
- la puissance de la lampe afin de favoriser la cinétique de formation de l'artémisinine par rapport à la dégradation des espèces en présence,
- la connaissance des spectres d'adsorption des réactifs et catalyseurs,
- la nature des matériaux et la sélection de filtres associés,



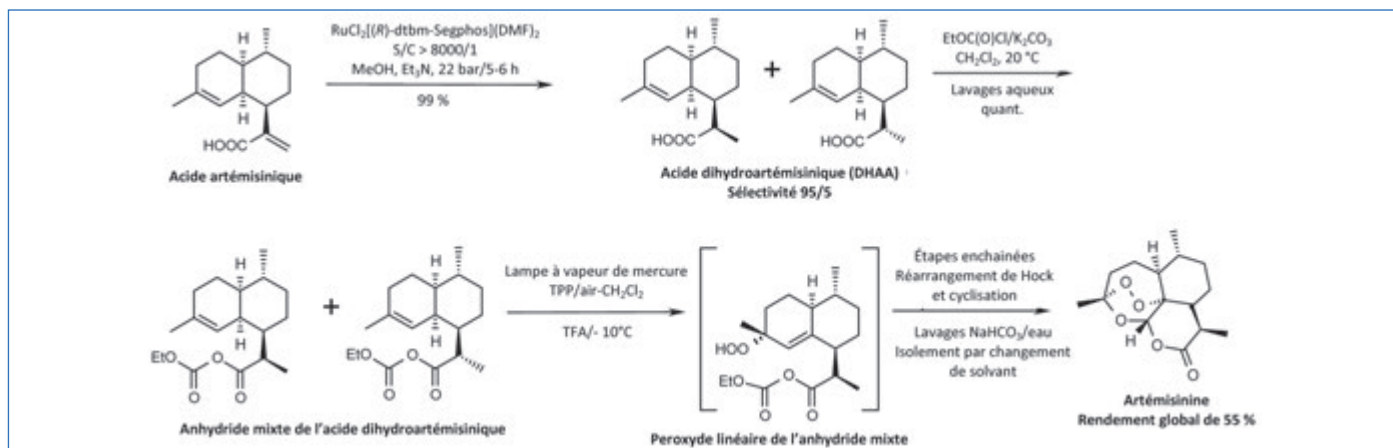


Figure 17 - Nouveau procédé Sanofi de formation de l'artémisinine à partir d'acide artémisinique.

- les paramètres physiques comme les débits ou les échanges gaz-liquides,  
 - les paramètres de la réaction (température, concentration).  
 L'objectif était de construire un réacteur photochimique minimisant la perte de lumière et optimisant le rendement photonique quantique. Parmi les alternatives évoquées avec les sociétés partenaires, UV-Consulting Peschl et De Dietrich, le choix d'un réacteur semi-continu en verre a été défini. Divers prototypes ont été testés à l'échelle du laboratoire jusqu'à 6 L avec des lampes de 700 W confirmant les bonnes performances photochimiques mises en évidence à petite échelle. Par la suite, un prototype de taille pilote a été construit (10 kW) pour étudier des paramètres importants avant l'industrialisation comme la turbulence, le mode d'introduction de l'air, le stripage en solvant, les études de corrosion et la puissance de refroidissement de l'ensemble (figure 18). En parallèle, le procédé de cristallisation a été optimisé et validé à échelle pilote (50 kg), aussi bien en filtre sécheur qu'en essoreuse, sur le site industriel de Neuville-sur-Saône (figure 19).

## L'industrialisation

Selon la même méthodologie, le premier ensemble de réacteurs photochimiques prémontés a été installé en 2011 sur le site de Garessio en Italie (figure 20). La validation du procédé a été réalisée en 2012 pour atteindre des tailles de lot standard de 370 kg d'artémisinine pure isolée par cristallisation. La qualité de l'artémisinine obtenue industriellement répond aux critères de la monographie de l'OMS qui a validé en 2013 un approvisionnement de cette source d'artémisinine par hémisynthèse.

## Et après...

L'intérêt suscité par cette molécule a fait renaître un certain nombre de travaux chez Sanofi mais aussi dans le milieu académique. Une revue récente résume notamment les travaux sur la construction du motif peroxyde de l'artémisinine de 1983 à 2016 [34]. Outre les synthèses totales déjà décrites dans cette publication, plusieurs travaux sur l'hémisynthèse à partir d'acide artémisinique peuvent être cités :  
 • les travaux chinois publiés en 2012 utilisant des activateurs silylés oxydés au moyen d'eau oxygénée sans catalyse [35] ;  
 • les travaux de Wu *et coll.* en 2013 avec la formation d'oxygène singulet au moyen de molybdates pour réaliser le réarrangement de Hock ; cette approche, déjà utilisée par Amyris,

présente des performances inférieures à l'approche photochimique [36] ;  
 • ceux de Lévesque et Seeberger en microréacteurs en flux continu, qui ont l'avantage d'éviter une activation de l'acide

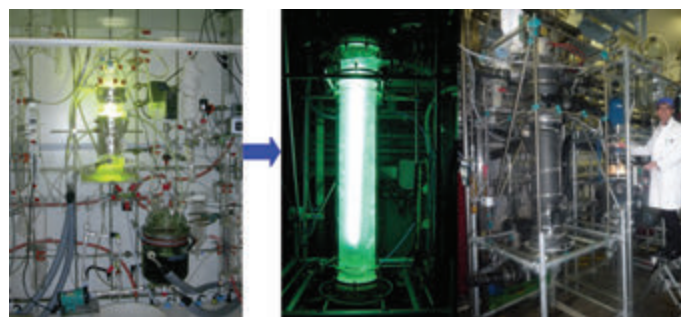


Figure 18 - Passage d'un réacteur photochimique de laboratoire de 6 L à un réacteur pilote de 50 L.

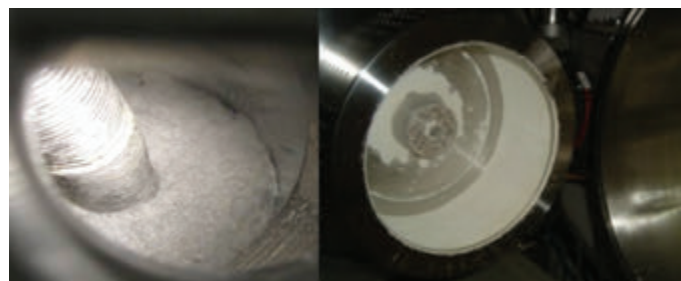


Figure 19 - Isolement de l'artémisinine en filtre sécheur (à gauche) et en essoreuse (à droite).



Figure 20 - Réacteur photochimique de taille industrielle sur le site de Garessio (Italie). Adapté avec permission de [32], © 2017 American Chemical Society.

artémisinique avant le processus de photooxydation ; ils nécessitent toujours une étape de purification de l'artémisinine formée sur gel de silice [37] ;

- la reprise des travaux d'Amyris en collaboration avec la société indienne Ipca Laboratories dans le but d'optimiser leurs conditions initiales avec le catalyseur au molybdène ; cette approche a conduit au laboratoire à des rendements similaires au procédé photochimique de Sanofi mais avec une partie de l'artémisinine isolée par chromatographie sur silice [38] ;

- l'optimisation du procédé Sanofi à plusieurs niveaux par l'utilisation de :

- diimide pour la réduction diastéréosélective de l'acide artémisinique, permettant d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction de réduction de l'acide artémisinique en acide dihydroartémisinique (97:3) et d'éviter l'utilisation de catalyseurs à base de métaux rares [39-40] ;

- lampes de type LED plus coûteuses mais plus sélectives que les lampes à vapeur de mercure ; cette approche a notamment permis d'éviter, à l'échelle du laboratoire, l'activation au préalable de l'acide dihydroartémisinique [41] ;

- photosensibilisateurs supportés en milieu supercritique afin de développer un procédé vert plus respectueux de l'environnement ; cette approche intéressante permettant une solubilisation optimale de l'oxygène de l'air nécessaire au réarrangement de Hock n'a pas encore permis d'améliorer les performances de la réaction ni de réduire le coût de production [42].

## Conclusion

Ces résultats sont le fruit de nombreuses collaborations tant académiques qu'industrielles sous l'impulsion de l'IOWH et de la volonté de la Fondation Bill & Melinda Gates d'apporter des solutions concrètes à la lutte contre le paludisme. En effet, l'utilisation de la biologie de synthèse et de la photochimie a permis de progresser par rapport au modèle probable de biosynthèse de l'artémisinine dans la plante.

Les travaux de biologie moléculaire initiés par le professeur Keasling ont permis d'obtenir un intermédiaire avancé, l'acide artémisinique. Le développement du procédé de fermentation a été fait pour optimiser le titre en acide artémisinique, puis l'extrapolation industrielle a été réalisée par la société Huvepharma dans des fermenteurs industriels.

La transformation en artémisinine a pu être réalisée grâce à un procédé photochimique innovant *via* un intermédiaire activé pour obtenir une qualité d'artémisinine conforme aux normes de l'OMS avec un rendement de 60 %. L'extrapolation de ce procédé en mode semi-continu d'irradiation photochimique sur le site italien de Garessio a permis de produire les premières tonnes de produit pour fournir le marché dès 2012.

Ces travaux de développement et d'industrialisation ont été récompensés par plusieurs prix scientifiques dans le domaine de la chimie durable : le Prix Pierre Potier de l'Union des Industries Chimiques et de la Fondation de la Maison de la Chimie en 2012 [43], le Prix Industriel de la division Chimie organique de la Société Chimique de France en 2013 [44], et le « Patents for Humanity Award » du White House Office of Science and Technology Policy et du US Patent and Trademark Office en 2015 [45].

L'objectif de Sanofi de produire cette artémisinine semi-synthétique à prix coûtant (stratégie « no profit-no loss ») a été atteint avec un coût cible de l'ordre de 350-400 \$/kg.

Si l'équilibre visé entre production agricole par extraction et production industrielle par voie semi-synthétique n'est pas

encore atteint, la baisse du prix et de la demande en artémisinine sont néanmoins des indicateurs favorables à la santé de millions de personnes habitant les zones concernées par le paludisme [46].

Les perspectives d'évolution économiques de l'artémisinine semi-synthétique sont :

- la poursuite des travaux d'amélioration de procédés plus performants pour produire à un meilleur coût [35-42] ;

- la réduction des coûts de structure en réunissant les unités de fabrication industrielle dans une seule société (vente du site de Garessio à Huvepharma), ainsi qu'en séparant le statut de fabricant de matière première (artémisinine) pour les autres fabricants d'ACT de celui de fabricant et distributeur de son propre ACT pour Sanofi.

Enfin, dans cette lutte contre le paludisme, les efforts d'hygiène et de prévention progressent et l'arrivée d'un futur vaccin semble maintenant plus proche.

[1] *World Malaria Report*, World Health Organization, Genève, **2016**.

[2] Hong G., Recipe n° 16 for treating cold and fevers of malaria, East Jin Dynasty, *Handbook of Prescriptions for Emergencies*, vol. 3, **300-400 A.D.**

[3] Wang M.-Y., Publication process involving the discovery of artemisinin (qinghaosu) before 1985, *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, **2016**, 6, p. 461.

[4] Tu Y., Artemisinin: a gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel lecture), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, p. 2 ; voir aussi : [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2015/tu-facts.html](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/tu-facts.html)

[5] *The report of the 8<sup>th</sup> International Artemisinin Conference*, 23-24 sept. **2014**, Guangzhou, Chine.

[6] Wallaert T.E., Pras N., Beekmann A.C., Quax W.J., Seasonal variation of artemisinin and its biosynthetic precursors in plants of *Artemisia annua* of different geographical origin: proof for the existence of chemotypes, *Planta Med.*, **2000**, 66, p. 57.

[7] World Health Organization, WHO monograph on good agricultural and collection practices for *Artemisia annua* L., Genève, **2006**.

[8] Schmid G., Hofheinz W., Total synthesis of qinghaosu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, p. 624.

[9] Constantino M.G., Beltrame Jr. M., da Silva G.V.J., A novel asymmetric total synthesis of (+)-artemisinin, *Synth. Commun.*, **1996**, 26, p. 321.

[10] Xu X.-X., Zhu J., Huang D.-Z., Zhou W.-S., Total synthesis of arteannuin and deoxyarteannuin, *Tetrahedron*, **1986**, 42, p. 819.

[11] Yadav J.S., Thirupathaiah B., Srihari P., A concise stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, *Tetrahedron*, **2010**, 66, p. 2005.

[12] Avery M.A., Jennings-White C., Chong W.K.M., The total synthesis of (+)-artemisinin and (+)-9-desmethylartemisinin, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, p. 4629.

[13] Avery M.A., Chong W.K.M., Jennings-White C., Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, the antimalarial constituent of *Artemisia annua* L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 974.

[14] Ravindranathan T., Kumar M.A., Menon R.B., Hiremath S.V., Stereoselective synthesis of artemisinin, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, p. 755.

[15] Liu H.J., Yeh W.L., Chew S.Y., A total synthesis of the antimalarial natural product (+)-qinghaosu, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, p. 4435.

[16] Bhonsle J.B., Pandey B., Deshpande V.H., Ravindranathan T., New synthetic strategies toward (+)-artemisinin, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, p. 5489.

[17] Yadav J.S., Satheesh Babu R., Sabitha G., Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, p. 387.

[18] Zhou W.-S., Xu X.-X., Total synthesis of the antimalarial sesquiterpene peroxide qinghaosu and yingzhaosu A, *Acc. Chem. Res.*, **1994**, 27, p. 211.

[19] Zhu C., Cook S.P., A concise synthesis of (+)-artemisinin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, p. 13577.

[20] Acton N., Roth R.J., On the conversion of dihydroartemisinic acid into artemisinin, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, p. 3610.

[21] Haynes R.K., Vonwiller S.C., Catalysed oxygenation of allylic hydroperoxides derived from qinghao (artemisinic) acid: conversion of qinghao acid into dehydroqinghaosu (artemisitene) and qinghaosu (artemisinin), *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 6, p. 451.

[22] Ro D.-K. et al., Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast, *Nature*, **2006**, 440, p. 940.

[23] Paddon C.J., Keasling J.D., Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development, *Nature Rev. Microbiol.*, **2014**, 12, p. 355.

[24] Lommen W.J.M., Elzinga S., Verstappen F.W.A., Bouwmeester H.J., Artemisinin and sesquiterpene precursors in dead and green leaves of *Artemisia annua* L. crops, *Planta Med.*, **2007**, 73, p. 1133.



- [25] Covello P.S., Teoh K.H., Polichuk D.R., Reed D.W., Nowak G., Functional genomics and the biosynthesis of artemisinin, *Phytochemistry*, **2007**, *68*, p. 1864.
- [26] Szczebara F.M. *et al.*, Total biosynthesis of hydrocortisone from a simple carbon source in yeast, *Nat. Biotech.*, **2003**, *21*, p. 143.
- [27] Brion F., Colladant C., Lagouardat J., Scholl J., Procedure for preparing 1R, cis-2,2-dimethyl-3-formyl cyclopropane-1-carboxylic acid lactone and intermediates, E.P. Patent 0541445, Roussel Uclaf, **1993**.
- [28] Paddon C.J. *et al.*, High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin, *Nature*, **2013**, *496*, p. 528.
- [29] Alsters P.L., Jary W., Nardello-Rataj V., Aubry J.-M., "Dark" singlet oxygenation of  $\beta$ -citronellol: a key step in the manufacture of rose oxide, *Org. Process Res. Dev.*, **2010**, *14*, p. 259.
- [30] Sy L.-K., Brown G.D., The mechanism of the spontaneous autoxidation of dihydroartemisinic acid, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, p. 897.
- [31] Dhainaut J., Dlubala A., Guevel R., Medard A., Oddon G., Raymond N., Turconi J., Photochemical process for producing artemisinin, US Patent 8507697 B2, Sanofi, **2011**.
- [32] Turconi J., Griolet F., Guevel R., Oddon G., Villa R., Geatti A., Hvala M., Rossen K., Goller R., Burgard A., Semisynthetic artemisinin, the chemical path to industrial production, *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, *18*, p. 417.
- [33] Braun A.M., Jakob L., Oliveros E., do Nascimento C.A.O., Up-scaling photochemical reactions, in *Advances in Photochemistry*, vol. 18, Wiley, **2007**.
- [34] Vil' V.A., Yaremenko I.A., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O., Synthetic strategies for peroxide ring construction in artemisinin, *Molecules*, **2017**, *22*, p. 117.
- [35] Zhang W., Liu D., Yuan Q., Method for preparing artemisinin through arteannuic acid, Patent CN102718773A, **2012**.
- [36] Chen H.-J., Han W.-B., Hao H.-D., Wu Y., A facile and scalable synthesis of qinghaosu (artemisinin), *Tetrahedron*, **2013**, *69*, p. 1112.
- [37] Lévesque F., Seeberger P.H., Continuous-flow synthesis of the anti-malaria drug artemisinin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 1706.
- [38] Singh D. *et al.*, Amalgamation of synthetic biology and chemistry for high-throughput nonconventional synthesis of the antimalarial drug artemisinin, *Org. Process Res. Dev.*, **2017**, p. 551.
- [39] Castro B. *et al.*, Nonclassical CH- $\pi$  supramolecular interactions in artemisinic acid favor a single conformation, yielding high diastereoselectivity in the reduction with diazene, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, p. 5939.
- [40] Feth M.P., Rossen K., Burgard A., Pilot plant PAT approach for the diastereoselective diimide reduction of artemisinic acid, *Org. Process Res. Dev.*, **2013**, *17*, p. 282.
- [41] Burgard A. *et al.*, Optimisation of the photochemical oxidation step in the industrial synthesis of artemisinin, *Chem. Eng. J.*, **2016**, *294*, p. 83.
- [42] Amara Z. *et al.*, Applying green chemistry to the photochemical route to artemisinin, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, p. 489.
- [43] <https://www.youtube.com/watch?v=7xh8IFHEQDw>
- [44] [www.societechimiquedefrance.fr/Laureats-896](http://www.societechimiquedefrance.fr/Laureats-896)
- [45] <https://youtu.be/CcpZQoqBlZg>
- [46] Peplow M., Synthetic malaria drug meets market resistance, *Nature*, **2016**, *530*, p. 389.

**Joël TURCONI\***,

responsable adjoint du pilote de Développement Chimique et Biotechnologique de Sanofi à Sisteron\*.

**Philippe MACKIEWICZ**,

retraité de Sanofi, où il a été directeur du Développement des Procédés aux Affaires Industrielles, et membre du Conseil d'administration de la Société chimique de France.

\* Chemistry & Biototechnology Development, Sanofi, Bât. 205, 45 chemin de Mételine, F-04201 Sisteron.

Courriel : joel.turconi@sanofi.com



## L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

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

Publication numérique mensuelle  
avec impression papier trimestrielle



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

- ◆ Pour tous : 1907 → 2013
- ◆ Pour les abonnés : 2014 → 2018



Un congrès organisé chaque année  
par une académie différente



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

Espace Labo
Textes statutaires et documents
Gestion du laboratoire...

Espace Collège
Programmes
Liens intéressants

Espace Lycée
Enquêtes
Programmes...

Documents thématiques
Autour de la classification périodique
Métrologie...

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



## Des « sels d'or » nanométriques contre la tuberculose

### Lyon dans les années 1930

**Résumé** En 1924, Möllgaard, médecin danois, introduisit sous le nom de Sanocrysine un composé d'or préparé en 1845 par deux pharmaciens français, qui se montrait efficace dans le traitement de patients atteints de tuberculose. La Sanocrysine et d'autres analogues organiques d'or (appelés sels d'or) ont été utilisés contre cette maladie longtemps redoutée par des phthisiologues du monde entier, et spécialement dans la région lyonnaise où étaient concentrés un certain nombre de sanatoriums. Bien que rapidement abandonnés à cause de graves effets secondaires, les sels d'or ont encouragé chercheurs et médecins à chercher des solutions aux maladies du côté de la chimiothérapie.

**Mots-clés** Chimiothérapie, sels d'or, tuberculose, Auguste Lumière.

**Abstract** **Nanometric salts of gold against tuberculosis: Lyon in the 1930's**

In 1924, Möllgaard, a Danish physician, introduced under the name of Sanocrysin a compound of gold originally prepared in 1845 by two French pharmaceutical chemists which is said to determine some beneficial effects in human tuberculosis control. Sanocrysin and other complex organic gold salts have been used in the therapy of this awful illness, in the whole world and specially by physicians from Lyon before antibiotics discovery, and improved increasing researches in chemotherapeutic treatment of diseases.

**Keywords** Chemotherapy, gold salts, tuberculosis, Auguste Lumière.

### Une maladie ravageuse : la tuberculose

Le bacille responsable de la tuberculose avait été isolé par Robert Koch (1843-1910) en 1882. Louis Pasteur avait été le premier à produire des formes vivantes, non virulentes, du bacille du choléra du poulet et de l'anthrax. En 1908, une souche virulente de *Mycobacterium tuberculosis* isolée d'une vache tuberculeuse a été atténuée par hasard lorsque Albert Calmette (1863-1933) et Camille Guérin (1872-1961), à l'Institut Pasteur de Lille, ajoutèrent de la bile au milieu de culture glycérolé dans le but de réaliser une culture en émulsion. Au bout de treize années de culture dans un milieu contenant de la bile, la souche était toujours atténuée et a été utilisée avec succès pour vacciner des enfants contre la tuberculose. Le BCG (vaccin bilité de Calmette et Guérin) est aujourd'hui largement utilisé dans le monde pour vacciner les individus qui réagissent négativement à la tuberculine. Pour des raisons non encore élucidées, il confère aussi un certain degré de protection vis-à-vis de *Mycobacterium leprae*. Le test à la tuberculine consistait à déposer un extrait protéiné purifié de culture de bacille de Koch (tuberculine) sur de petites égratignures pratiquées sur la peau. Au bout de trois jours, le sujet atteint par le bacille tuberculeux ou vacciné manifeste une réaction (rougeur, papule) à l'endroit du dépôt. Rendue obligatoire par une loi du 5 janvier 1950 en France pour les enfants scolarisés (1947 pour les professionnels de santé), l'obligation de vaccination a été levée en 2007 et 2008.

Néanmoins, d'après l'OMS (Organisation mondiale de la santé), la tuberculose reste l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde, et la première pour les personnes VIH-positives dont les défenses immunitaires sont diminuées par le virus du sida. En 2015, 10 400 000 personnes ont contracté la maladie, dont un million d'enfants ; 1 800 000 en sont mortes. L'accroissement des voyages et le développement du sida dans le monde ont amené une résurgence de la tuberculose, y compris dans les pays où elle semblait avoir disparu. Cette résurgence est d'autant plus redoutable que la recherche clinique et thérapeutique sur cette maladie n'étant

plus jugée prioritaire dans les anciens pays développés, la panoplie des méthodes chimiothérapeutiques de lutte contre la tuberculose ne s'est pas enrichie [1].

### La tuberculose et les savants

Nombre d'entre nous ont une histoire personnelle ou familiale avec cette maladie, qui n'a pu être combattue avec un succès généralisé que par l'accès aux antibiotiques après 1950. Des chimistes [2] ont été concernés comme toute la population : citons Auguste Laurent (1807-1853), mentor de Pasteur et l'un des fondateurs de la chimie organique, qui meurt miné par la tuberculose à 46 ans ; Pierre-Antoine Favre, doyen de la Faculté des sciences de Marseille, rendant compte à son maître Jean-Baptiste Dumas de ses visites à la jeune belle-fille de Dumas, Julie Milne-Edwards, qui s'étiolo et meurt dans un sanatorium de Hyères à 25 ans en 1857 ; Antoine Guntz, secrétaire, principal acteur et fondateur avec Paul Spillmann de l'association lorraine d'assistance aux tuberculeux, qui ouvre le sanatorium populaire de Lay-Saint-Christophe en 1900 ; André Job (1870-1928), professeur de chimie générale au CNAM et à la Faculté des sciences de Paris, qui meurt de tuberculose. Les savants reconnus fondateurs de la chimiothérapie sont incontestablement Pierre Joseph Pelletier (1788-1842), Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877) et François Magendie (1783-1855), les deux premiers, chimistes, ont découvert de nombreux alcaloïdes, et le troisième, physiologiste, a reconnu leurs propriétés physiologiques. À ceux-là, il faut joindre, plus proche de nous, Paul Ehrlich (1854-1915), pour ses travaux sur les colorants histologiques et l'usage de sels de métaux lourds contre la syphilis. À côté de la lutte directe contre les agents de maladies, Ehrlich assignait à la chimiothérapie un second objet, celui de stimuler les résistances immunitaires de l'organisme atteint. En 1882, il découvrait une méthode de diagnostic de la tuberculose par la fuchsine, colorant spécifique du bacille de Koch. Après la Première Guerre mondiale, les recherches chimiothérapeutiques ont ciblé principalement la lutte antiparasitaire,

sur les organismes infectés plutôt que sur les parasites isolés. La lutte antibactérienne s'est développée plus lentement avec des investigations sur cultures de tissus et d'agents bactériens isolés. Quant à la maladie, l'accent est mis sur ses aspects sociaux, la détection par des dispensaires pratiquant examens radiologiques et analyses bactériologiques (qualifiés de « centres de triage » par Jules Courmont); on traite les malades par le repos, les cures hygiéno-diététiques et l'isolement en sanatorium et en préventorium pour enfants.

En 1939, la France comptait 230 sanatoriums, plus de la moitié étant gérés par des œuvres privées.

Dominique Dessertine et Olivier Faure soulignent même en France une certaine méfiance envers le médicament qualifié de « mitrailleuse pharmaceutique » et le peu d'intérêt recueilli par le BCG mis au point en 1922 [3]. Les méthodes mécanico-chirurgicales (pneumothorax, collapsothérapie) étaient préférées des praticiens [4].

### Une recherche thérapeutique lyonnaise

La recherche locale à Lyon va se trouver stimulée par l'apparition des sels d'or. Entre 1925 et 1933, les sels d'or seront administrés au sanatorium Félix Mangini – fondé en 1900 par Frédéric Dumarest (1870-1951), le seul pendant trente ans [5] – à Hauteville (Ain), à celui de Bellecombe (Ain), ouvert en 1903, et enfin à Saint-Hilaire du Touvet (Isère), qui ouvre en 1933. Les chercheurs sont soutenus dès 1916 par le maire Edouard Herriot dans les collectivités locales et par l'industriel Auguste Lumière (1861-1954). Ce dernier ne croit pas à la transmission par contagion, incriminant l'hérédité.



Le sanatorium d'Hauteville. © Coll. Sanas.

L'un des acteurs lyonnais des recherches françaises sur les sels d'or est Pierre Pichat (1904-1990). Ses premières publications sont cosignées d'Henri Gardère, jeune médecin qui a soutenu une thèse en 1926 sur l'action bactéricide de liquides pleuraux tuberculeux [6], sous la direction du médecin biologiste Paul Courmont (1871-1951), et de Paul Courmont lui-même, directeur de l'Institut bactériologique [7], de statut associatif, et des dispensaires de Lyon de 1917 à 1940.

À ce poste, Paul Courmont succédait à son frère Jules (1865-1917), cofondateur de l'Institut en 1900 et du dispensaire antituberculeux, le 1<sup>er</sup> février 1905, avec Saturnin Arloing (1846-1911) [8]. Arloing soutint victorieusement contre Robert Koch l'identité des bacilles de la tuberculose humaine et bovine. Fondé avec trois sections – traitement antirabique couvrant onze départements, fabrication des sérums thérapeutiques



Pierre Pichat à Lyon (à droite).

(antitétanique et antidiptérique), diagnostics bactériologiques –, augmenté du dispensaire antituberculeux, l'Institut s'accroît en 1913 d'une section anticancéreuse et d'une section antisiphilitique. Après la loi Léon Bourgeois (15 avril 1916), le dispensaire adjoint à l'Institut de bactériologie devient le dispensaire d'hygiène sociale de la ville de Lyon.

Pierre Pichat soutenait sa thèse en novembre 1932 et publiait un compte rendu des travaux de l'Institut bactériologique pendant les années 1930-1932 [9]. En outre, entre 1932 et 1939, on dénombre de lui treize publications relatives aux sels d'or. À l'époque de leur rencontre, Paul Courmont est professeur de clinique et de prophylaxie de la tuberculose de la Faculté mixte de médecine et de pharmacie. En 1929, l'Institut suit 13 000 personnes, compte dix médecins et vingt-quatre infirmières-visiteuses.

En 1941, Pierre Pichat devint professeur titulaire d'hygiène et bactériologie à l'École de médecine de Dijon, sans quitter sa fonction de chef de service à l'Institut bactériologique de Lyon. Dans la lutte contre la tuberculose, il exerça simultanément comme médecin (pneumothorax), chirurgien en créant le Service de section de brides à l'hôpital du Perron en 1940, et professeur de bactériologie menant des recherches.

### Des sels d'or antituberculeux

En 1845, deux pharmaciens, Mathurin Joseph Fordos (1816-1878) et Amédée Gélis (1815-1882), isolaient un sel d'or de la liqueur de Fizeau utilisée par les photographes pour fixer les images daguerriennes [10].

On le préparait en ajoutant peu à peu et en agitant 1 g de chlorure d'or dissous dans 500 g d'eau (était-ce  $\text{AuCl}_3$  ou  $\text{HAuCl}_4$  ?) à 3 g de thiosulfate de sodium dissous dans la même quantité d'eau; une coloration rouge apparaît à chaque addition de chlorure puis le liquide se décolore. On le traite par un excès d'éthanol à 40 °C qui en précipite un sel cristallin à 37,56 % d'or.

L'intérêt pour le sel de Fordos et Gélis est renouvelé en 1924 par une communication du professeur Hölger Möllgaard (1885-1973) à la Société danoise de médecine interne (28 octobre). On lui attribue à l'époque la formule stœchiométrique  $(\text{AuS}_2\text{O}_3\text{Na}) \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3, 2\text{H}_2\text{O}$ . Möllgaard s'inspirait d'une observation (1890) de Robert Koch qui avait signalé l'action bactéricide du cyanure d'or et de potassium  $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$  *in vitro* sur le bacille tuberculeux, au Congrès international de médecine de Berlin. Il avait essayé pendant quatre ans à l'Institut royal d'agriculture de Copenhague diverses combinaisons

d'or et présentait les résultats thérapeutiques obtenus avec le sel de Fordos et Gélis, rebaptisé sanocryrine [11].

Dès 1929, Henri Mollard, interne des hôpitaux de Lyon, publie un livre de 433 pages, préfacé par le docteur Dumarest [12]. Fondé sur 400 observations faites au sanatorium Mangini, dans leur service, l'ouvrage ne cache ni les succès ni les échecs, ni les incidents et complications graves. Pour ces auteurs, « *le thiosulfate aurique double constitue « mieux qu'une espérance ».* »

On trouvera dans l'article de Guy Devaux le récit du développement industriel des sels d'or : « *À Lyon, les Usines du Rhône font préparer de l'aurothiosulfate de sodium par Sarvonat [...] et le commercialisent sous le nom de Thiocryrine, tandis que la Maison Poulenc Frères a recours à Ernest Fourneau pour obtenir le même produit et le met sur le marché sous le nom de Chrysalbine, modifié en Crisalbine lorsque les deux établissements fusionnent* » dans la société Specia. On notera que le 11 décembre 1924, dans une conférence prononcée devant la Société chimique de France [13], Ernest Fourneau (1872-1949) déplorait « *le peu d'intérêt* » des milieux officiels et même professionnels pour les travaux contre la tuberculose, mais déniait aux sels d'or la qualité de « *véritables agents curatifs directs* ». Le pharmacien bordelais Jean Dedieu (1892-1968) s'assurait en France métropolitaine et coloniale la commercialisation de la sanocryrine des laboratoires Leo (Copenhague). « *Déjà en 1929 on dénombre plus de six cents publications sur le sujet.* » Enfin, la maison Meister-Lusius, ancêtre de Hoechst en Allemagne, lançait un aminoarylphosphonate de sodium et d'or sous le nom d'Aurophos, censé ajouter aux vertus chimiothérapeutiques de la Sanocryrine les propriétés stimulantes du phosphore.

### Auguste Lumière, un industriel lyonnais convaincu

Des effets secondaires indésirables sont rapidement constatés : néphrologiques, hépatiques, intestinaux ; on les combat en adaptant les posologies, en recherchant des analogues et d'autres formulations sous forme de suspensions huileuses. L'allochryrine d'Auguste Lumière représentée alors par la formule  $\text{AuS-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-SO}_3\text{Na}$  a l'avantage d'éviter au patient les risques infectieux de l'injection intraveineuse.

Les sels d'or les plus employés, selon la nomenclature de l'époque, ont été l'aurothiomalate de sodium (myocryrine), l'aurothiopropanol sulfonate et le thiopropanol sulfonate

de sodium (allochryrine), l'aurothioglycolate de sodium (solganal B), le 4-sulfométhylamino-2-aurothiobenzène sulfonate disodique (solganal), l'aurothiosinaminobenzoate de sodium (lopion), le 2-aurothiobenzimidazole-4-carboxylate de sodium (triphall), le 4-N-diméthylamino-2-tolylphosphinate de sodium et l'aurothiosulfate de sodium (aurophos), l'aurothioglycolate de calcium (myoral). L'auro-détoxine, à 12 % d'or métallique, hydrosoluble, sous forme de gel de dérivés de kératine, retint l'attention quelque temps en 1937.

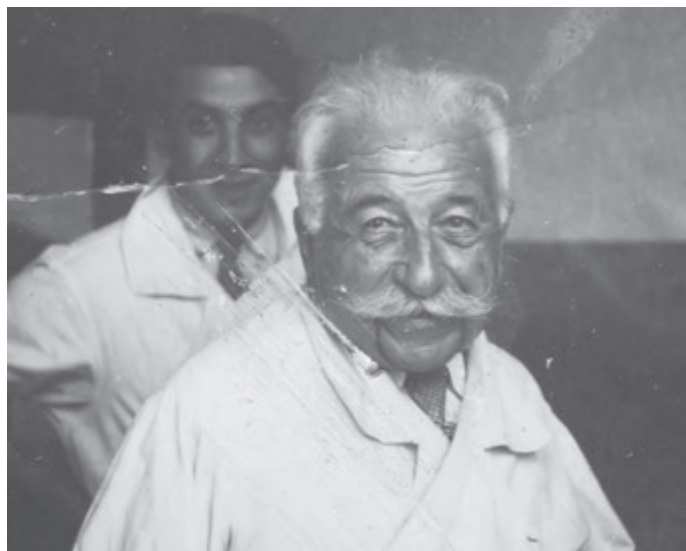
L'allochryrine-Lumière était préparée en traitant le thiopropanol sulfonate de sodium en excès par une solution de chlorure d'or concentrée. Il se produit une coloration brune qui disparaît par agitation, et aussitôt un précipité blanc gélatineux que l'on recueillait, essorait et purifiait par redissolutions dans l'eau chaude et précipitations successives par refroidissement. Ce corps blanc amorphe, hydrosoluble, titrait 47 % d'or. On l'administrait en injections intramusculaires ou sous-cutanées. Il n'existait qu'un nombre réduit de contre-indications. On éliminait définitivement les cas rares d'allergies par l'adjonction d'une dose de thiosulfate de magnésium (Emgé), disponible sous forme de comprimés pour absorption orale ou sous forme d'ampoules pour injections (intraveineuses ou intramusculaires). L'allochryrine-Lumière figure encore au *Dictionnaire Vidal 1973* (p. 53) sous forme hydrosoluble titrant 30 % d'or, mais elle a trouvé un autre emploi comme antirhumatismal et antigoutteux. Contre la tuberculose pulmonaire et d'autres tuberculoses (osseuse, ganglionnaire...), Auguste Lumière [14] a mis encore sur le marché l'oléochryrine, suspension huileuse d'aurothiopropanol sulfonate de strontium, administrée par injection intramusculaire, et la granulochryrine aurothiopropanol sulfonate de calcium, antibacillaire et anti-infectieuse.

En 1914, il avait été affecté au service de radiologie de l'Hôtel-Dieu de Lyon transformé en hôpital militaire, auprès du chirurgien Léon Bérard (1870-1956), devenu en 1920 spécialiste de chirurgie thoracique ; Lumière nourrissait une grande admiration pour Bérard. Il fit à ses frais un très grand nombre de clichés de malades. Bérard, lui, ne croyait qu'en la chirurgie ; ce fut lui qui fit interrompre les traitements par l'allochryrine, qu'il considérait sans utilité.

Les sels d'or ont été utilisés sans délai et sur une grande échelle en Espagne (Dr Sayé, Barcelone) où les avis furent partagés. L'opinion fut très favorable à Lisbonne et très optimiste en Angleterre. Elle fut plutôt négative en Allemagne et incertaine en Suisse. L'Amérique latine fit aux sels d'or un accueil enthousiaste, tandis que l'Amérique du nord restait indifférente ou doutait de leur efficacité.

### L'abandon des sels d'or contre la tuberculose

Des effets toxiques des sels d'or furent signalés dès 1924 : fièvre, troubles gastro-intestinaux, chute de pression sanguine, leucocytoses, hépatites, albuminuries, arthrites, dermatites et troubles nerveux. Des dysfonctionnements généralisés des reins surtout divisaient l'opinion américaine et anglaise sur l'intérêt du traitement [15]. C'est à tort que certains historiens nord-américains veulent ignorer aujourd'hui la vaccination et cet épisode de l'histoire de la chimiothérapie qui furent chargés de beaucoup d'espérance et d'indéniables succès dans la lutte contre une maladie ravageuse séculaire vingt ans avant l'accès aux antibiotiques [16]. En France, plusieurs rapports hostiles firent abandonner la sanocryrine très tôt en dehors de Lyon. En janvier 1926, commentant une vaste enquête, le *Paris médical* concluait : « *La sanocryrine n'a pas fait*



Auguste Lumière, Hôpital de Lyon.



preuve d'une action suffisamment nette et constante pour que son emploi mérite d'être conseillé » [17].

Notre conception de la structure de ces « sels d'or » a radicalement changé [18] : l'or, dans ces assemblages, serait engendré par réduction du chlorure  $\text{HAuCl}_4$  à l'état de nanoparticules stabilisées par un agent de surface (sulfonate, thiosulfate, phosphonate, carboxylate...). On a montré que les espèces chimiques à fonctions thiol ou amine (substances actives et molécules biologiques) se lient à la surface des nanoparticules d'or. L'étude spécifique des sels d'or (constitution et mode d'action biochimique) qui ont été utilisés en thérapeutique contre la tuberculose dans les années 1930 reste à faire.

## Nouveaux traitements antituberculeux, nouveaux usages des sels d'or



Campagne nationale du timbre antituberculeux, Ministère de la santé publique [Paris: Impr. Des beaux-arts, 19--?].

En 1937, quelques jeunes gens issus du scoutisme, en cure dans la station d'Hauteville-Lompnès, fondaient une association dite « Organisation sanatoriale catholique » (Orsac) et réussissaient à la doter d'un sanatorium propre. Devenue en 1972 « Organisation pour la santé et l'accueil », laïque, l'Orsac continue d'exister. Avec une quarantaine de structures et de services sur dix-huit sites, elle a élargi ses missions hors de la région lyonnaise (réadaptation professionnelle d'anciens malades, maisons d'enfants et de jeunes, malades en traitements psychiatriques, adultes handicapés et personnes âgées dépendantes). Les rares survivants de la tuberculose gardent à l'Orsac la mémoire des commencements et des traitements successivement essayés contre cette maladie [19].

Les propriétés bactériostatiques des sulfamides (sulfonamides), dérivés de l'acide 4-aminobenzoïque,  $\text{Ar-SO}_2\text{-NR}'\text{R}''$ , ont été découvertes en 1835. L'acide 4-aminosalicylique (PAS) commencera à être utilisé contre le bacille de la tuberculose en 1940. Les propriétés bactéricides contre le bacille de Koch de l'isoniazide, hydrazide isonicotinique (Rimifon), ne sont reconnues et utilisées en thérapeutique qu'à partir des années 1950. Enfin, la streptomycine, antibiotique, isolée en 1943 par Albert Schatz (1920-2005) et Elizabeth Bugie (1920-2017) dans le département de microbiologie dirigé par Selman Waksman (1888-1973), prix Nobel 1952, fut disponible en France en 1947 [20]. Associée au PAS en 1949, la streptomycine fit renoncer aux sels d'or.

Aujourd'hui, les nanoparticules d'or ont des applications en radiothérapie et imagerie médicale [21].

**Josette FOURNIER\***,  
professeure retraitée hors classe des universités.

\* josette.fournier4@orange.fr

[1] Kirkiacharia S., *Guide de chimie thérapeutique*, Ellipses, 1996.

[2] Figuiet M.L., Notice historique sur Auguste Laurent, *Journal de pharmacie et de chimie*, 1855, XXVII, p. 122 ; Fournier J., Auguste Laurent (1807-1853) dans la *Revue scientifique* du Dr Quesneville, *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, 2008, LVI, 359, p. 28, [www.persee.fr/doc/pharm\\_0035-2349\\_2008\\_num\\_95\\_359\\_6503](http://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_2008_num_95_359_6503) ; Drulhon J., *Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) : la vie d'un chimiste dans les allées de la science et du pouvoir*, Hermann, 2011 ; Correspondance, dossier Pierre-Antoine Favre, *Archives de l'Académie des sciences* ; Fournier J., Antoine Guntz (1859-1935), in *Les enseignants de la faculté des sciences de Nancy et de ses instituts*, L. Rollet et coll. (eds), PUN, 2016, p. 287 ; Urbain G., Notice sur la vie et les travaux de André Job, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1929, 45, part. 1, p. 185.

[3] Dessertine D., Faure O., *Combattre la tuberculose : 1900-1940*, Presses universitaires de Lyon, 1988.

[4] [www.chateaubriant.org/22-histoire-de-la-tuberculose](http://www.chateaubriant.org/22-histoire-de-la-tuberculose) ; Pradalié P., *Histoire du traitement curatif de la tuberculose au XX<sup>e</sup> siècle*, Thèse de médecine, Université de Nancy, 2000, [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED\\_T\\_2000\\_PRADALIE\\_PIERRE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2000_PRADALIE_PIERRE.pdf).

[5] <http://bugey-historique.blogspot.fr/2012/02/les-anciens-sanatoriums-dhauteville.html>.

[6] <http://www.sudoc.fr/117909122>

[7] *L'institut bactériologique de Lyon*, A. Rey impr. de l'université, 1917, <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6125196s>.

[8] Bouchet A., *Médecins et chirurgiens lyonnais à l'Académie des sciences*, Société française d'Histoire de la Médecine, 1986, [www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1986x020x004/HSMx1986x020x004x0445.pdf](http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1986x020x004/HSMx1986x020x004x0445.pdf).

[9] Pichat P., *De l'existence d'un pouvoir bactéricide spécial pour le bacille de Koch dans l'organisme tuberculeux, pouvoir bactéricide des urines, action bactéricide in vitro et in vivo des sels d'or pour le bacille de Koch*, Travail de l'Institut bactériologique 1930-1931-1932, impr. Bosc fr., Lyon, 1932. L'un de ses patients, Jacques Billion, fut guéri après un traitement par les sels d'or. Il avait une sœur, Françoise, qui épousa le médecin : ce sont les parents de Philippe Pichat, membre du Comité de rédaction de *L'Actualité Chimique*. Le laboratoire de Pierre Pichat à l'Institut de bactériologie fut anéanti le 26 mai 1944 par les bombes alliées destinées aux voies ferrées. Ses travaux ultérieurs ont été conduits dans le laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté de médecine de Lyon et dans un laboratoire de l'hôpital de Grange-Blanche mis à sa disposition par le professeur Jossierand. L'auteur adresse ses plus vifs remerciements à Philippe Pichat qui lui a suggéré d'effectuer cette recherche et lui a communiqué d'émouvants documents personnels.

[10] Fordos M.J., Gélis A., *Action du perchlorure d'or sur l'hyposulfite de soude*, *Annales de chimie et de physique*, 1845, XIII, p. 394, <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k34754d/f393.image> ; Devaux G., De la photographie à la chrysothérapie : le sel de Fordos et Gélis, *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1999, 323, p. 347, [www.persee.fr/doc/pharm\\_0035-2349\\_1999\\_num\\_87\\_323\\_4974](http://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_1999_num_87_323_4974) et [www.mediachimie.org/ressource/de-la-photographie-au-traitement-de-la-tuberculose](http://www.mediachimie.org/ressource/de-la-photographie-au-traitement-de-la-tuberculose).

[11] Möllgaard H., *Chemotherapy of tuberculosis*, Copenhagen, 1924.

[12] Mollard H., *Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire*, J.-B. Baillière et fils éd., Paris, 1929.

[13] Fourneau E., État actuel de la chimiothérapie, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1925, 4<sup>e</sup> série, t. 37, p. 1.

[14] Vigne P., *La vie laborieuse et féconde d'Auguste Lumière*, Lyon, Impr. Durand-Girard, 1942, [www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2010x044x001/HSMx2010x044x001x0017.pdf](http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2010x044x001/HSMx2010x044x001x0017.pdf).

[15] Findlay G.M., *Recent advances in chemotherapy*, Londres, J. & A. Churchill Ltd, 1939.

[16] Lowe D.B., *The Chemistry Book, from Gunpowder to Graphene, 250 Milestones in the History of Chemistry*, Sterling, New York, 2016.

[17] [www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/resultats/?cote=111502x1927x63&do=chapitre](http://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/resultats/?cote=111502x1927x63&do=chapitre)

[18] Djoumessi Lekeufack D.E., *Synthèse et fonctionnalisation des nanoparticules d'or pour des applications en optique : perspectives en photocatalyse*, Thèse Université Claude Bernard Lyon 1, 2010, p. 19, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00838627/document>.

[19] Bureau A., *L'Orsac, une aventure singulière*, 2011. Je remercie chaleureusement François Legrand, président de l'amicale des anciens de l'Orsac, qui a partagé avec moi ses informations sur les méthodes de lutte antituberculeuse à Lyon avant et après l'advenue des antibiotiques.

[20] Gonzales J., Il y a cinquante ans naissait la streptomycine, *Histoire des sciences médicales*, 1994, XXVIII, p. 239, [www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1994x028x003/HSMx1994x028x003x0239.pdf](http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1994x028x003/HSMx1994x028x003x0239.pdf).

[21] Hébert E.M., *Nanoparticules d'or : de l'imagerie par résonance magnétique à la radiosensibilisation*, PhD en sciences des radiations et imagerie biomédicale, Université de Sherbrooke, (Québec, Canada), <http://savoirs.usherbrooke.ca/bitstream/handle/11143/5817/NR89668.pdf?sequence=1>

## Nominations et distinctions

### Janine Cossy et Ilan Marek, nouveaux membres de l'Académie des sciences



© ESPCI Paris et Technion.

Le 5 décembre dernier, dix-huit nouveaux membres\* ont été élus lors de l'assemblée plénière de l'Académie des sciences, dont deux chimistes : Janine Cossy et Ilan Marek. Ils seront reçus en séance solennelle sous la Coupole de l'Institut de France le 29 mai prochain.

Après un doctorat à l'Université de Reims sous la direction de Jean-Pierre Pète et un postdoctorat dans l'équipe de Barry Trost à l'Université du Wisconsin-Madison, **Janine Cossy** revient à Reims où elle est nommée directrice de recherche au CNRS en 1990. La même année, elle rejoint l'ESPCI Paris en tant que professeur de chimie organique et dirige à ce jour le Laboratoire de chimie organique. Les travaux qu'elle mène avec son équipe couvrent de nombreux secteurs, notamment le développement de nouvelles méthodes de synthèse et la synthèse totale de produits naturels biologiquement actifs, comme des anticancéreux, des antibiotiques, des anti-inflammatoires ou des produits neurophysiologiques.

Auteure de plus de 450 articles<sup>(1)</sup> et de treize brevets, elle a reçu de nombreuses distinctions, dont la Médaille d'argent du CNRS et le Prix Jungfleisch de l'Académie des sciences en 1996, la Royal Society Rosalind Franklin International Lectureship en 2005 et le Prix Le Bel de la Société Chimique de France (SCF) en 2009. Consultante auprès de Rhône-Poulenc puis de Rhodia et L'Oréal, elle a cofondé les start-up Acanthe Biotech et CDP Innovation. Enfin, de 1998 à 2006, elle a été vice-présidente puis présidente de la division Chimie organique de la SCF.

Après la nomination d'Odile Eisenstein en 2014, Janine Cossy est la deuxième femme à rejoindre la section chimie de l'Académie. Né à Haïfa en 1963, **Ilan Marek** est un chercheur franco-israélien de renommée internationale<sup>(2)</sup>. Il étudie à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), à Paris, où il effectue sa thèse de doctorat de 1986 à 1988 sous la direction de Jean-François Normant. Après un stage postdoctoral chez Léon Ghosez à l'Université de Louvain-la-Neuve (Belgique), il est nommé chargé de recherche au CNRS en 1990 et poursuit ses travaux à l'UPMC jusqu'en 1997, année où il entre au Technion-Institut de technologie d'Israël. Professeur à la Schulich School of Chemistry du Technion, il est porteur depuis 2005 de la Sir Michael and Lady Sobell Academic Chair. Ilan Marek s'investit fortement dans la collaboration scientifique franco-israélienne. Il est également l'actuel président de la division de Chimie organique de l'EuCheMS.

Auteur de plus de 200 publications, lauréat de nombreux prix internationaux – dont le tout premier, en 1997, fut le prix Acros

Jeune chercheur de la division Chimie organique de la SCF ! –, il est une référence dans l'utilisation des éléments de transition en synthèse organique. Son équipe conçoit et développe de nouvelles stratégies alternatives stéréo- et énantiosélectives pour la synthèse de molécules organiques complexes.

- (1) Voir ses deux plus récents publiés dans nos colonnes : « Synthèse totale de molécules complexes : évolution et nouveaux concepts », coécrit avec Georges Massiot, dans le numéro spécial « Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI<sup>e</sup> siècle », **2015**, 393-394, p. 39, et « La métathèse d'oléfines : une révolution au XX<sup>e</sup> siècle pour la synthèse de molécules complexes » dans le numéro spécial « La chimie prépare notre avenir », **2011**, 348-349, p. 70.
- (2) [www.ilan-marek.com](http://www.ilan-marek.com) ; parmi les références citées dans sa riche bibliographie, deux articles publiés dans *L'Actualité Chimique*, dont « Synthesis and reactivity of geminated organobimetallic derivatives » dans le numéro spécial « Quoi de neuf en chimie organique ? », **2003**, 265, p. 17.

\* Pour en savoir plus sur les nouveaux membres élus :

[www.academie-sciences.fr/pdf/membre/election\\_051217.pdf](http://www.academie-sciences.fr/pdf/membre/election_051217.pdf)

### Marc Taillefer, lauréat du Grand prix Émile Jungfleisch 2017 de l'Académie des sciences



Remise du Grand prix par Alain-Jacques Valleron, de l'Académie des sciences, sous la Coupole de l'Institut de France. © Juliette Agnel/Académie des sciences.

Vice-président exécutif de la Société Chimique de France, Marc Taillefer, directeur au CNRS de l'équipe AM2N (Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés) au sein de l'Institut Charles Gerhardt à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, a reçu le grand prix Émile Jungfleisch de l'Académie des sciences qui lui a été remis en ouverture de la séance solennelle de remise des prix à l'Institut de France le 21 novembre dernier.

Le prix lui a été décerné pour ses travaux dans le domaine de la méthodologie en chimie organique de synthèse qui sont de premier plan, particulièrement l'arylation de nombreux nucléophiles par emploi d'un système catalytique constitué de très faibles quantités de cuivre associées à des ligands simples et polyvalents [1]. Ces conditions douces, peu polluantes et compétitives économiquement en font une découverte d'une portée considérable, puisque 70 % des médicaments synthétisés actuellement contiennent des noyaux aromatiques substitués. Le concept d'arylation douce au cuivre qu'il a développé est utilisé par de très nombreuses compagnies pharmaceutiques à travers le monde. Le terme d'avalanche est employé pour qualifier la déferlante des travaux académiques et industriels résultant de cette découverte.

Créé en 1923, devenu grand prix en 2007, ce prix biennal de 90 000 € récompense un scientifique ayant effectué des travaux dans un laboratoire français et son équipe dans le domaine de la chimie organique et/ou de la biochimie.

• Source : Académie des sciences, 21/11/2017.

- [1] Voir l'article « Deux évolutions récentes dans les réactions de couplage catalytiques », coécrit avec Olivier Baudoin, dans le numéro spécial « Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI<sup>e</sup> siècle », **2015**, 393-394, p. 65, en accès libre : [www.lactualitechimique.org/Deux-evolutions-recentes-dans-les-reactions-de-couplage-catalytiques?var\\_mode=calcul](http://www.lactualitechimique.org/Deux-evolutions-recentes-dans-les-reactions-de-couplage-catalytiques?var_mode=calcul)



## Lauréats des prix de l'Académie des sciences 2017

Lors de la cérémonie du 21 novembre dernier, outre le Grand prix Émile Jungfleisch de Marc Taillefer (voir p. 52), l'Académie des sciences a également remis notamment\* :

- le **Prix Ampère de l'Électricité de France** (50 000 €) à **Jean-François Joanny**, directeur de l'ESPCI Paris, spécialiste de la physique de la matière molle. Il a obtenu des résultats fondamentaux sur la dynamique et les instabilités de mouillage, la stabilisation des solutions colloïdales par les polymères, la théorie des polyélectrolytes et l'adhésion.

- La **Bourse Pierre et Cyril Grivet** (30 000 €) à **Julien Morin**, postdoctorant au Laboratoire de chimie de l'environnement de l'Université Aix-Marseille, dont le doctorat portait sur l'étude des cinétiques et des mécanismes réactionnels des espèces organo-nitrés et des oléfines dans l'atmosphère. Il a développé et validé un nouveau dispositif expérimental, puis a étudié la réactivité des nitrates d'alkyle vis-à-vis du radical hydroxyle et des oléfines vis-à-vis de l'oxygène singulet. Les résultats obtenus sur une dizaine d'espèces nitrées ont été généralisés en développant un modèle de structure-réactivité qui a permis de calculer les temps de vie des organo-nitrés dans l'atmosphère, et ainsi d'estimer leur contribution au transport des espèces azotés loin des sites d'émission anthropiques.

- Le **Prix Espoir Institut Mines Télécom-Académie des sciences** (15 000 €) à **Julien Bras**, directeur adjoint du Laboratoire de génie des procédés papetiers (LGP2), PAGORA à Saint-Martin d'Hères. Ses travaux ont pour but d'exploiter une ressource abondante, la cellulose, en mêlant procédés biologiques (enzymatiques), chimiques (attaques par des acides ou des bases) et physiques (broyage, homogénéisation, extrusion) pour aboutir au contrôle de la structuration de la cellulose en continu, depuis l'échelle nanométrique jusqu'à l'échelle métrique, afin d'obtenir des produits industrialisables.

- Le **Prix Emilia Valori** (15 000€) à **Daniel Scherman**, directeur de recherche au CNRS dans l'Unité de technologies chimiques et biologiques pour la santé à la Faculté de pharmacie de Paris, dont les principaux travaux ont porté sur la thérapie génique utilisant des plasmides bactériens ou des oligonucléotides de synthèse. Il s'est notamment illustré par la découverte de procédés puissants d'administration de ces ADN, *via* des vecteurs chimiques ou par l'utilisation de champs électriques, qui permettent de multiplier par plus de mille l'efficacité du transfert de gène. Cette découverte clé de « l'électroporation » a permis des développements cliniques importants concernant la vaccination et le traitement de maladies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

- Le **Prix Novacap** (6 000 €) à **Géraldine Masson**, directrice de recherche au CNRS à l'Institut de chimie des substances naturelles de Gif-sur-Yvette, à l'initiative de méthodes nouvelles et particulièrement efficaces dans le domaine de la catalyse, principalement organique. Ces méthodes permettent de préparer rapidement avec des rendements excellents et de façon très douce de très nombreuses molécules polyfonctionnelles intéressant les spécialistes de la chimie fine et l'industrie pharmaceutique.

- Le **Prix du Docteur et de Mme Henri Labbé** (5 000 €) à **Ling Peng**, directrice de recherche au CNRS au Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille, conceptrice de nouveaux dendrimères caractérisés par une structure hyperflexible montrant la capacité de ces structures à transporter efficacement des principes actifs.

- Le **Prix de Mme Claude Berthault** (2 000 €) et la **Médaille Berthelot** à **Dominique Matt**, directeur de recherche dans le

Laboratoire de Chimie inorganique moléculaire et Catalyse à l'Institut de chimie de l'Université de Strasbourg, qui a réalisé une œuvre scientifique majeure et d'une grande originalité, centrée sur la chimie de coordination des métallo-cavités dérivés des calixarènes, des résorcinarènes et des cyclodextrines.

- Le **Prix Louis Armand** (1 500 €) à **Kim Larmier**, postdoctorant dans le Département de chimie et biosciences appliquées de l'École Polytechnique Fédérale de Zurich, pour ses recherches en catalyse de surface, qui ont en particulier porté sur l'hydrogénation du CO<sub>2</sub> en méthanol par des systèmes de faible coût. Ces études lui ont permis d'atteindre une meilleure compréhension à l'échelle moléculaire des transformations ayant lieu au cours de l'acte catalytique.

\* Pour en savoir plus sur tous les lauréats 2017 : [www.academie-sciences.fr/pdf/prix/laureats\\_2017.pdf](http://www.academie-sciences.fr/pdf/prix/laureats_2017.pdf)

## Les lauréats du prix Pierre Potier 2017

Le prix Pierre Potier, créé en 2006 par le ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie et porté aujourd'hui par la Fondation de la Maison de la Chimie et l'Union des Industries Chimiques (UIC), met en lumière les initiatives de l'industrie chimique en faveur du développement durable et favorise le développement de démarches écoresponsables. Il récompense ainsi les innovations (procédés, produits, créations d'entreprises) dont les applications sont au cœur de notre vie quotidienne et traduit l'ambition des entreprises à promouvoir une chimie durable en France. Par son appellation, ce prix rend hommage au chimiste Pierre Potier à qui nous devons la découverte de deux anticancéreux majeurs issus de végétaux, le Taxotère® et la Navelbine®.

Pour cette onzième édition, le jury, présidé par Bernard Meunier, ancien président de l'Académie des sciences, et Armand Lattes, professeur émérite à l'Université Paul Sabatier de Toulouse (président d'honneur), avec le parrainage de Jean-Pierre Sauvage, prix Nobel de chimie 2016, a attribué deux trophées et une médaille :

**Trophée à BASF France**, pour la mise au point, en collaboration avec la PME française Capsul'in, d'une nouvelle résine biosourcée facilement transformable en capsules de café certifiées compostables, résistantes à la chaleur et compatibles sur tout type de machine à café. Ces capsules sont constituées du biopolymère ecovio® IA1652, un produit polyvalent de haute qualité, fruit de plus de 25 ans de recherche sur les polymères biodégradables et biosourcés. Après trois mois de compostage, il n'y a plus aucune trace du biopolymère, conformément aux normes européennes : le matériau est transformé en eau, en CO<sub>2</sub> et en un compost de qualité. D'autres applications sont envisagées : films agricoles, sacs plastiques biocompostables. Avec plus de 25 000 tasses de café consommées par seconde



© BASF.



dans le monde et un marché de la capsule en pleine croissance, les capsules développées par BASF en partenariat avec Capsul'in répondent à un vrai défi environnemental, l'enjeu de la fin de vie des produits – la majorité des capsules, fabriquées à partir d'aluminium ou de plastique, sont actuellement incinérées après utilisation – et ouvrent les portes du marché français et mondial des capsules compostables pour une consommation responsable.

**Trophée à M2i Development**, pour la mise au point et l'optimisation d'une synthèse innovante de la phéromone du ver de la grappe, l'eudémis de la vigne (*Lobesia botrana*), utilisée dans la protection biologique des vignes en alternative aux insecticides traditionnels.



© M2i Life Sciences.

Devant la recrudescence des attaques de cet insecte et pour réduire l'usage de produits phytosanitaires dans les vignobles, l'utilisation des phéromones comme lutte biologique se développe (la désorientation spatiale du mâle empêche la reproduction des insectes ravageurs). L'actif phéromonal du ver de la grappe ((*E,Z*)7,9-dodécandiényl-1-acétate) est en général produit avec une pureté de 75 %. Le procédé développé par M2i Development permet d'accéder à cet actif avec une pureté isomérique de 98 % et un grain de productivité de 25 % supérieur. La pureté de cet actif, qui permet de réduire significativement la dose de phéromone dans le diffuseur, tout en maintenant une protection efficace des raisins, est donc plus économique. Jusqu'à ce jour, le prix élevé et la faible pureté chimique limitaient l'utilisation de solutions de biocontrôle à seulement 4 % du vignoble français. Ce double gain en pureté et productivité permet d'envisager d'étendre désormais cette méthode de lutte encouragée par les pouvoirs publics et réclamée par les consommateurs à une très grande part des vignobles européens, tout en étant financièrement compétitif. L'industrialisation du procédé a permis de commercialiser un produit de protection phéromonale innovant et économique, l'objectif étant de traiter avec cette solution 20 % des vignobles dès 2020.

Cette innovation prometteuse, aboutissement de plusieurs années de recherche d'une équipe jeune et motivée, ouvre la voie vers une alimentation plus saine.

Situé sur le bassin de Lacq, M2i Development est un centre de R & D spécialisé dans la conception et le développement de synthèses multi-étapes pour la chimie fine. Le laboratoire, composé d'une équipe de 25 personnes, a en particulier développé une expertise dans le domaine du biocontrôle, en synthèse et formulation de phéromones pour la protection biologique des plantes et des cultures sans pesticides.

**Médaille à AFULudine** pour la mise au point (qui aura nécessité quatre ans de recherche) de lubrifiants non huileux et écologiques destinés à la mise en forme de matériaux métalliques comme l'emboutissage. Le caractère innovant de cette

solution provient de la nature chimique du solvant hydroalcoolique et des molécules actives utilisées qui ne présentent aucune toxicité. Les industriels peuvent ainsi bénéficier d'une solution de rupture grâce à son caractère écologique, ses performances identiques aux huiles les plus performantes et indirectement du fait des économies qui peuvent être envisagées en évitant les opérations coûteuses de nettoyage (dégraissage). En utilisant ces lubrifiants, les industriels limitent leur impact sur l'environnement et améliorent également les conditions de travail des opérateurs.

AFULudine SAS, localisée à l'Université de Bourgogne Franche-Comté dans les locaux de l'IUT de Besançon, est une jeune start-up issue des travaux de recherche de deux laboratoires du CNRS franc-comtois : l'Institut UTINAM et FEMTO ST. Créée en septembre 2016 par trois enseignants-chercheurs, cette jeune entreprise spécialisée dans la fabrication de lubrifiants respectueux de l'utilisateur et de l'environnement compte à ce jour cinq salariés.

Les prix ont été remis aux lauréats lors d'une cérémonie qui s'est tenue à la Maison de la Chimie le 7 décembre dernier lors du colloque parlementaire « La chimie, un atout pour la France », organisé par l'UIC et la Fondation de la Maison de la Chimie.

Roselyne Messal

## Recherche et développement

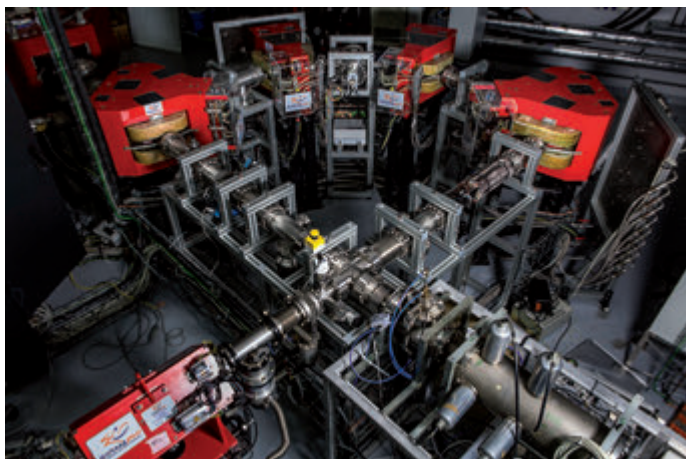
### Le nouvel AGLAÉ : une référence mondiale au service du patrimoine



Statuette de bronze du Trésor de Bayray placée à la sortie du faisceau et entourée du multi-détecteur. © Christophe Hargoues/C2RMF/CNRS Photothèque.

Les objets du patrimoine culturel portent en eux des énigmes : d'où viennent leurs matériaux ? Quels sont leurs secrets de fabrication ? Comment les conserver et les restaurer ? Des éléments de réponse peuvent être obtenus en explorant la surface des œuvres, de manière non invasive, c'est-à-dire sans recourir à des prélèvements et sans endommagement.

Depuis la fin des années 1980, la mise en œuvre de l'accélérateur Grand Louvre d'analyse élémentaire (AGLAÉ) dans les sous-sols du Palais du Louvre à Paris, a été une étape majeure dans le développement de ces recherches. AGLAÉ accélère des particules (des noyaux d'hydrogène ou d'hélium) à des vitesses de l'ordre de 20 000 km/s. En pénétrant dans la matière, ces particules ralentissent en cédant leur énergie aux atomes, qui émettent à leur tour des rayonnements (rayons X, rayons gamma, lumière) et/ou d'autres particules. Ces émissions permettent d'identifier, même à l'état de traces, tous les éléments



Aimants permettant la stabilisation du faisceau de particules.  
© Christophe Hargoues/C2RMF/CNRS Photothèque.

chimiques présents dans les couches superficielles de l'objet. Leur nature, leur concentration et leur localisation dévoilent l'histoire de l'objet et permettent de l'authentifier.

Mais l'instrument initial ne permettait pas d'analyser des matériaux « fragiles » : les matières d'origine biologique, comme les pigments organo-minéraux des œuvres peintes, auraient pu subir des modifications visibles sous l'action du faisceau de particules. Le nouvel AGLAÉ inclut un système de détection plus sensible, qui permet de diminuer d'un facteur 10 l'irradiation des œuvres d'art à étudier, et de réaliser des cartographies chimiques simultanément avec plusieurs techniques d'analyse. Le nouveau multi-détecteur d'AGLAÉ, réalisé grâce à un financement de la Ville de Paris, a été mis en place à partir de 2013.

De plus, faute d'automatisation, l'accélérateur ne pouvait fonctionner que huit à dix heures par jour, limitant l'accès à cet outil très sollicité par des utilisateurs extérieurs, français et européens. Reconnue pour ses compétences en matière d'accélérateurs, la société Thales a présenté une offre innovante pour stabiliser et automatiser l'accélérateur et la ligne de faisceau. Cette partie du projet a été financée par les Investissements d'avenir et réalisée dans le cadre d'une collaboration entre le C2RMF, le CNRS et Chimie ParisTech. Depuis fin 2017, le nouvel AGLAÉ peut ainsi fonctionner 24 heures sur 24.

Aujourd'hui, l'équipement d'excellence « New AGLAÉ » permet d'améliorer ses performances : automatisation de la ligne de faisceau, optimisation d'une imagerie chimique à l'échelle micrométrique et analyse jour et nuit rendue possible. Il a été inauguré le 23 novembre dernier par Françoise Nyssen, ministre de la Culture, et Frédérique Vidal, ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. En association avec le CNRS, le projet est soutenu par le ministère de la Culture, les Investissements d'avenir et la Ville de Paris.

Les premières analyses seront réalisées sur des statuettes du trésor des bronzes conservé au Forum antique de Bavay (Nord) afin de révéler leurs techniques de fabrication et ainsi d'enrichir l'exposition qui sera présentée en septembre 2018. Suivra le trésor celte de Lavau (Aube), dont l'étude permettra d'orienter la conservation et la restauration.

Dans le cadre de projets européens réussis, AGLAÉ a été la première infrastructure de recherche au monde, entièrement dédiée au patrimoine culturel, accessible aux chercheurs européens. Elle constituera une contribution française décisive et l'un des piliers majeurs du projet d'infrastructure européenne

## Rejoignez le Village de la Chimie 2018 !



Lieu d'échanges unique et exceptionnel, le Village de la chimie, des sciences de la nature et de la vie ouvrira ses portes au Parc floral de **Paris les 9 et 10 février prochain**. Écoles, entreprises et scientifiques seront au rendez-vous pour permettre aux jeunes de bâtir leur avenir professionnel. Au programme : démonstrations, conférences, tables rondes, outils destinés aux enseignants, relectures de CV... pour une meilleure connaissance des métiers et formations de la chimie.

Sous l'impulsion de la section régionale Ile-de-France de l'Union des Industries Chimiques, start-up, PME et grandes entreprises de la profession participent à cette initiative, mais également un grand nombre d'entreprises d'autres secteurs d'activité qui emploient des chimistes. De solides partenariats ont été tissés avec la Société Chimique de France, Universcience, la Fondation de la Maison de la Chimie, le Collège de France et l'Académie des sciences.

• Inscrivez-vous dès maintenant sur [www.villagedelachimie.org](http://www.villagedelachimie.org) (entrée gratuite).

pérenne E-RIHS (European Research Infrastructure for Heritage Science), inscrite sur la feuille de route européenne des futures infrastructures.

• Source : CNRS, 23/11/2017.

\* Découvrir la saga d'AGLAÉ en infographie : <https://sagascience.com/newaglae>

## Des réactions en or sans oxydant

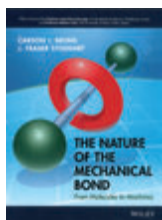
Aujourd'hui, les complexes d'or sont considérés comme les catalyseurs les plus performants pour de nombreuses transformations. Il n'en demeure pas moins que l'or est très réticent à participer à certaines réactions catalytiques et il reste généralement au même degré d'oxydation (souvent +I) pendant tout le cycle catalytique. Cela limite notamment les réactions de couplage entre deux atomes de carbone qui nécessitent une addition oxydante (le passage de l'or(I) à l'or(III)). Essentielles en chimie organique, ces réactions de couplage ne peuvent en pratique être réalisées qu'en faisant appel à des oxydants puissants pour accéder à l'or(III).

Une équipe de chercheurs du Laboratoire Hétérochimie fondamentale et appliquée de Toulouse, menée par Abderrahmane Amgoune et Didier Bourissou, a trouvé la parade. Ils avaient déjà élaboré des complexes d'or capables de réaliser très facilement l'addition oxydante en créant des ligands appropriés. Ils viennent de franchir un pas supplémentaire en intégrant cette étape clé d'addition oxydante dans un cycle catalytique. Les chercheurs ont d'abord généralisé le processus d'addition oxydante à l'or en élaborant un nouveau ligand simple, accessible. L'utilisation d'un atome d'azote stabilise le complexe d'or(III) insaturé obtenu. Ce complexe permet alors, au terme d'un cycle de catalyse, le couplage de deux atomes de carbone avec un bon rendement, et surtout sans ajout d'oxydant externe.

• Source : CNRS, 06/11/2017.

Réf. : Zeineddine A., Estévez L., Mallet-Ladeira S., Miqueu K., Amgoune A., Bourissou D., Rational development of catalytic Au(I)/Au(III) arylation involving mild oxidative addition of aryl halides, *Nat. Comm.*, 2017, 8, art. 565, doi:10.1038/s41467-017-00672-8.





### **The nature of the mechanical bond From molecules to machines**

C.J. Bruns, J.F. Stoddart

786 p., 216 €

Wiley, 2017

Quel livre impressionnant ! Sans doute la référence dans le domaine des machines moléculaires exploitant les liaisons mécaniques. Ouvrage impressionnant par sa taille (786 pages) mais aussi par la qualité de son texte et de ses illustrations, c'est un géant particulièrement séduisant avec plus de 800 illustrations en couleur, parfaitement soignées, et plus de 4 000 citations qui en font une véritable encyclopédie dédiée à la topologie chimique et aux machines moléculaires.

Dans les molécules, une « liaison mécanique » n'est pas une liaison classique puisqu'il n'y a pas de mise en commun d'électrons entre deux atomes, mais une interaction qui existe lorsque deux morceaux de molécules sont retenus ensemble par leur emmêlement dans l'espace. La meilleure image consiste à imaginer deux anneaux d'une chaîne : ceux-ci tiennent ensemble car ils sont imbriqués l'un dans l'autre mais aucune soudure ne les relie. Au niveau moléculaire, c'est ce qu'on appelle un caténane. Cette liaison mécanique confère aux édifices qui les contiennent des propriétés très originales qui ont été mises à profit pour synthétiser des machines moléculaires.

Bien sûr, je conseille de lire complètement ce livre, mais s'il peut impressionner, les auteurs expliquent dans leur préface que la lecture des figures et de leurs légendes suffit à assimiler 80 % ou plus des connaissances.

Cet ouvrage est divisé en six chapitres très complets et rédigés de manière très claire dont chacun peut facilement être lu de manière indépendante pour qui se focalise davantage sur l'un ou l'autre

des sujets développés. Le premier chapitre permet d'introduire les concepts et de définir ce qu'est la liaison mécanique. Mais au-delà de ces définitions, les auteurs ont aussi voulu présenter la beauté de ces édifices et la présence de telles géométries dans la nature, dans les différentes civilisations et dans les arts. Un joli travail bibliographique montre aussi l'explosion du domaine au travers du nombre de publications et de citations. On y trouve peut-être la plus jolie figure de ce livre montrant l'évolution temporelle de la liaison mécanique avec ses différentes catégories, ses jalons et ses chefs-d'œuvre. Le chapitre 2 présente les différentes méthodologies, des premières synthèses statistiques à très bas rendement jusqu'aux approches dirigées qui ont permis d'obtenir les premiers caténanes jusqu'aux extraordinaires anneaux de Borromée. Le troisième présente une classification de toutes les réactions chimiques sous contrôle thermodynamique permettant de former ces liaisons mécaniques avec des rendements très élevés. Le suivant liste toutes les structures caténanes, rotaxanes et dérivés toujours plus complexes comme les caténarotaxanes ou les rotamacrocycles. Le chapitre 5 présente la stéréochimie de ces édifices particuliers. Cette mécanostéréochimie est liée à la dynamique de ces édifices et plus particulièrement aux mouvements de translation, de rotation, de pirouette ou de basculement, dont le contrôle peut conduire au développement d'extraordinaires machines moléculaires. Ce sont ces machines qui sont présentées dans le dernier chapitre, classées suivant leur mode d'activation qui peut être redox, lumineux ou chimique (en exploitant par exemple une réaction chimique ou un changement de pH).

J'aimerais aussi dire un mot des deux annexes très réussies figurant à la fin de l'ouvrage. Tout d'abord un glossaire très complet qui permet au lecteur de ne pas se perdre dans le vocabulaire dédié à la topologie et à la liaison mécanique, et une superbe collection de premières pages de journaux scientifiques dédiés au domaine qui, depuis trente ans, est d'une vitalité étonnante.

Avec le prix Nobel décerné à ce domaine de recherche en 2016 (J.-P. Sauvage

qui cosigne la préface, B. Feringa et J.F. Stoddart qui est co-auteur), on peut imaginer que cet ouvrage devienne un véritable best-seller. Accessible à tous les chimistes, même aux étudiants qui apprécieront sa clarté et la beauté des architectures décrites, très agréable à lire, ce livre occupera certainement une place de choix sur les bureaux des chercheurs travaillant dans le domaine des machines moléculaires, de la chimie supramoléculaire, de la chimie topologique, mais aussi plus généralement sur ceux des amoureux des défis de synthèse et des belles architectures moléculaires.

**Gwénaél Rapenne**



### **Les coulisses des laboratoires d'autrefois Vies et métiers à l'Institut du Radium et à la Fondation Curie**

A. Massiot, N. Pigeard-Micault

96 p., 12 €

Éditions Glyphe, 2017

Les ouvrages consacrés aux biographies de grands savants présentent en général très superficiellement le personnel des laboratoires et des institutions dans lesquels s'opèrent leurs recherches. Du concierge à l'ingénieur mécanicien, du chauffeur au garçon de laboratoire, souvent en famille, ils contribuent au bon déroulement du travail journalier. Ce petit livre nous offre par cette présentation des vies et métiers à l'Institut du Radium et à la Fondation Curie un bel exemple d'histoire globale, qui permettra aux lecteurs extérieurs au fonctionnement de ces institutions de mieux comprendre le cadre du travail effectué par Marie Curie, Frédéric et Irène Joliot-Curie.

Marie Curie apparaît comme la patronne d'une organisation intégrée, exigeante mais bienveillante, quasiment familiale. Dès la fondation de l'Institut (opérationnel en 1915), elle recrute du personnel sur recommandation de parents déjà en fonction ; il est non seulement



## 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° 999 (décembre 2017)

- Allocution prononcée lors du 65<sup>e</sup> congrès national de l'UdPPC, par V. Parbelle.
- L'état sphéroïdal de Pierre Hippolyte Boutigny, par F. Khantine-Langlois.
- Thermochromisme d'un complexe de cobalt (II), par J. Piard, B. Gatin-Fraudet, A. Grenier, T. Maujean, L. Péault et R. Méallet-Renault.

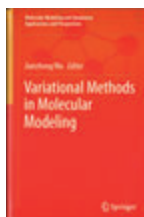
• [Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr](http://www.udppc.asso.fr)

spécialisé mais peut s'adapter à des tâches multiples. Au fur et à mesure de l'émergence de nouveaux besoins, ce personnel dont le nombre augmentera après la Grande guerre, acquiert de nouveaux savoir-faire. Le chimiste est aussi souffleur de verre, la secrétaire archiviste, le garçon de laboratoire soudeur ; le mécanicien adapte les instruments ou même construit entièrement ceux nécessaires à la recherche, mais aussi entretient les automobiles de la Fondation ; il est également électricien, chauffeur et même un peu menuisier. Les lingères sont aussi femmes de service, entretiennent les blouses de tous, blanches, grises, kaki ou bleu-vichy selon le statut et la fonction de celui ou celle qui la porte, ainsi que la literie des malades. Ces hommes ou ces femmes trouveront d'ailleurs très souvent épouse ou époux dans l'Institut ; les emplois familiaux sont très nombreux. Les couples souvent logés au dernier étage des bâtiments entretiennent des relations amicales et sont disponibles nuit et jour : promotion assurée et initiatives encouragées pour les uns et les autres. À travers ces vies et ces métiers divers et complémentaires, l'évolution de l'Institut et de la Fondation (créée en 1920, dispensaire ouvert en 1922) se déroule aux yeux du lecteur. Après la Seconde guerre mondiale, au départ en retraite d'un certain nombre de personnes, les logements sont transformés en laboratoires ou bureaux.

Le lien social et amical qui liait ce personnel disparaît peu à peu, le campus devient un lieu exclusif de travail. D'un centre de recherches pures à visée médicale, l'Institut et la Fondation se sont transformés peu à peu en centre de soins s'appuyant sur la recherche. Cette évolution se concrétise par la fusion des deux institutions en 1970 pour devenir l'Institut Curie.

Le lecteur prendra plaisir à lire cet ouvrage. Puisse-t-il susciter la réalisation de projets similaires pour d'autres institutions.

**Danielle Fauque**



### Variational methods in molecular modeling

J. Wu (ed.)  
324 p., 30,91 €  
Springer, 2017

À l'exception des chimistes théoriciens, qui ont fréquemment recours à la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), les chimistes auront peut-être l'impression de n'être pas familiers des « méthodes variationnelles ». Pourtant, de nombreux problèmes

physiques peuvent être abordés par ces approches : qui n'a pas entendu parler du principe de moindre action ?

De façon générale, il s'agit de formuler la question d'intérêt comme la recherche d'une fonction à minimiser (énergie, énergie libre...) par rapport à certaines quantités caractérisant le système (variables d'état, profils de densités, forme d'un objet...). Cette étape de reformulation du problème est parfois la plus délicate puisque les outils mathématiques nécessaires à la résolution, s'ils ne sont pas simples, sont relativement bien connus.

Cet ouvrage propose à la fois une introduction pédagogique à cette famille de méthodes, s'appuyant sur des exemples simples issus de la thermodynamique classique ou statistique, et à travers les différents chapitres un ensemble d'applications pertinentes pour les chimistes. On trouvera ainsi des illustrations portant sur les fluides aux interfaces ou autour de solutés, les électrolytes et les liquides ioniques, les dispersions colloïdales, les polymères, les cristaux liquides, les membranes lipidiques, les biomolécules, les microémulsions, ou encore les matériaux magnétiques.

Au-delà de la variété des applications, le lecteur pourra aussi apprécier le choix des méthodes variationnelles présentées. Si l'accent est mis initialement sur la DFT classique (principalement à l'équilibre, mais un chapitre est aussi consacré à la dynamique), on trouvera également ici des exemples de théorie des champs, des méthodes de champs de phase, ainsi qu'un chapitre d'introduction à la méthode de Monte Carlo variationnelle en chimie et physique quantiques. Une annexe bienvenue rappelle enfin les bases du calcul variationnel.

On pourra peut-être regretter le découpage en chapitres rédigés indépendamment par différents experts, qui ne permet pas de positionner globalement les méthodes variationnelles par rapport aux autres approches à cette échelle (simulation moléculaire, autres théories), ou encore à la DFT électronique familière aux chimistes, abordée brièvement au détour d'un chapitre. Mais cela n'enlève rien à la qualité des contributions ni à l'intérêt de ce volume pour découvrir ou approfondir ses connaissances dans ce domaine de recherche très actif.

**Benjamin Rotenberg**

## « Les lueurs de la rue Cuvier »

### Un hommage à Marie Curie par la voie du ciné-théâtre

Vous pouvez (re)découvrir cette pièce, créée à l'occasion de l'Année internationale de la chimie en hommage à Marie Curie, en librairie<sup>(1)</sup>, en format VOD<sup>(2)</sup>, et en savoir plus sur sa création<sup>(3)</sup>.

(1) <https://www.cultura.com/les-lueurs-de-la-rue-cuvier-pierre-marie-curie-9782916388830.html>

(2) <https://vimeo.com/ondemand/leslueursdelaruecuvier>

(3) [www.lactualitechimique.org/Les-lueurs-de-la-rue-Cuvier-l-hommage-a-Marie-Curie-par-la-voie-du-CineTheatre](http://www.lactualitechimique.org/Les-lueurs-de-la-rue-Cuvier-l-hommage-a-Marie-Curie-par-la-voie-du-CineTheatre)

## Prochaine parution de la collection **CHIMIE ET...**

Parution en Janvier 2018

### La chimie et les sens

Coordination éditoriale par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny

Les sens – goût, odorat, toucher, vision, ouïe – sont un bien particulièrement précieux pour chacun d'entre nous. Ils déterminent la qualité de notre vie et toutes les relations avec notre entourage. En tant que tels, ils jouent un rôle clé pour les activités humaines et la cohésion de la société. La recherche scientifique s'est attachée, en particulier dans les années récentes, à comprendre les mécanismes biologiques et chimiques qui sont à la base de ces capacités. Les progrès spectaculaires qui ont été réalisés grâce aux efforts conjugués de la chimie et de la neurobiologie sont présentés dans cet ouvrage avec un accent particulier sur les sens du goût et de l'odorat où les molécules – donc la chimie – sont au premier plan.

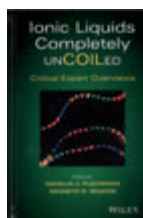
Ces progrès dans la compréhension des sens ont été perçus par les industriels, comme l'ont été les demandes toujours plus exigeantes des citoyens. D'innombrables activités appliquées s'attachent à multiplier les offres en matière de parfums, d'aliments ou, dans un autre ordre, en matière de prothèses ou d'aides diverses. Ces activités aussi reposent sur une meilleure connaissance scientifique de nos sensations – de notre sensoriel. Ces aspects sont exposés dans cet ouvrage par des professionnels spécialistes des laboratoires ou des industries. Ils sont également destinés à être présentés sur le site [www.mediachimie.org](http://www.mediachimie.org).



ISBN : 978-2-7598-2173-3  
256 pages couleur  
Prix : 25 € TTC

Commandez en ligne sur [aboutique.edpsciences.fr](http://aboutique.edpsciences.fr)

edp sciences



#### Ionic liquids completely unCOILed

Critical expert overviews

N.V. Plechkova, K.R. Seddon (eds)

548 p., 144 €

Wiley, 2016

Ce troisième volume conclut une série rassemblant des revues critiques d'experts internationaux sur les liquides

ioniques (LI). Les sommaires des volumes précédents, *Ionic liquids unCOILed* et *Ionic liquid further unCOILed*, sont rappelés en tête de volume. Si ceux-ci étaient plutôt centrés sur les développements technologiques impliquant des liquides ioniques, ce volume offre une somme sur des aspects plus fondamentaux : nature et structure d'un LI, caractérisations par RMN et spectroscopies vibrationnelles, modélisation moléculaire, cristallographie, toxicologie, biodégradation, mécanismes de réactions organiques dans ces milieux, génie chimique des procédés impliquant des liquides ioniques, etc.

Chaque article comporte sa propre liste de références, mais un index commun est trouvé en fin de volume. Une longue

liste d'abréviations est offerte en début d'ouvrage pour les LI, les très nombreux cations et anions formant des LI, les techniques analytiques, et bien d'autres termes. L'usage de ce corpus d'abréviations unifie les textes et le lecteur en saura gré aux « editors ».

Ce volume et ses deux prédécesseurs s'adressent plutôt aux laboratoires spécialisés, sur les étagères desquels ils doivent déjà figurer à titre de « handbooks » incontournables. Toutefois, celui-ci en particulier me paraît particulièrement utile à tout nouvel arrivant dans le vaste espace chimique encore incomplètement exploré qu'ouvrent les liquides ioniques.

Hervé Toulhoat

#### Index des annonceurs

CultureSciencesChimie  
EDP Sciences  
EuCheMS

p. 32  
p. 25, 58  
p. 14

Fondation de la Maison de la Chimie p. 58, 2<sup>e</sup> de couv.  
IYCN p. 7  
UdPPC p. 47

Régie publicitaire : FFE, 15 rue des Sablons, 75016 Paris.  
Tél. : 01 53 36 20 40 – [www.ffe.fr](http://www.ffe.fr)

24 janvier 2018

## Chimie et médecine

Colloque du Groupe d'Histoire de la chimie

Paris

[danielle.fauque@u-psud.fr](mailto:danielle.fauque@u-psud.fr)

28 janvier-2 février 2018

## E-WISPOC 2018

European winter school on physical organic chemistry

Bressanone (Italie)

[www.chimica.unipd.it/wispoc/pubblica](http://www.chimica.unipd.it/wispoc/pubblica)

1<sup>er</sup> février 2018

## Forum Horizon Chimie

Paris

[www.forumhorizonchimie.fr](http://www.forumhorizonchimie.fr)

8-9 février 2018

## JCC 2018

Journées de chimie de coordination

Brest

<https://jcc2018.sciencesconf.org>

9-10 février 2018

## Village de la chimie

Paris

[www.villagedelachimie.org](http://www.villagedelachimie.org)

14 février 2018

## Chimie et biologie de synthèse : les applications

Paris

Dans le cadre des colloques « Chimie et... » à la Maison de la Chimie.

Voir 2<sup>e</sup> de couverture.

<http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-39.html>

15-16 mars 2018

## 1<sup>st</sup> European asymmetry symposium

Nice

<http://feas.fr>

20-21 mars 2018

## Paintistanbul & Turkcoat congress

International congress on paints, organic coatings, polymers and raw materials

Istanbul (Turquie)

[www.turkcoat-paintistanbul.com/2018/kongre-hakkinda](http://www.turkcoat-paintistanbul.com/2018/kongre-hakkinda)



20-23 mars 2018

## JIREC 2018

33<sup>e</sup> 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](http://www.societechimiquedefrance.fr/JIREC-2018.html)

27-29 mars 2018

## Eurocoat 2018

Congrès international pour les industries des peintures, encres d'imprimerie, vernis, colles et adhésifs

Paris

[www.eurocoat-expo.com](http://www.eurocoat-expo.com)

27-29 mars 2018

## Intersol'2018

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

Paris

[www.intersol.fr](http://www.intersol.fr)

27-29 mars 2018

## SLIMAIA

Solid liquid interfaces: challenging molecular aspects for industrial applications

Rueil-Malmaison

Rencontres scientifiques d'IFPEN.

[www.rs-slimaia.com](http://www.rs-slimaia.com)

28-29 mars 2018

## Forum Labo

Lyon

[www.forumlabo.com](http://www.forumlabo.com)

28-29 mars 2018

## Gasification 2018

Francfort (Allemagne)

[www.wplgroup.com/aci/event/gasification](http://www.wplgroup.com/aci/event/gasification)

3-6 avril 2018

## La spectrométrie de masse à transformée de Fourier (FT-ICR et Orbitrap)

École thématique du CNRS

Cabourg

<http://et2018ftms.sciencesconf.org>

17-19 avril 2018

## World nuclear fuel cycle

Madrid (Espagne)

[www.wnfc.info](http://www.wnfc.info)



20 avril 2018

## 1<sup>st</sup> MGMCS

Main group metal chemistry symposium

Rennes

<https://mgmcs.sciencesconf.org>

25-26 avril 2018

## 8<sup>th</sup> European algae industry summit

Vienne (Autriche)

[www.wplgroup.com/aci/event/european-algae-industry-summit](http://www.wplgroup.com/aci/event/european-algae-industry-summit)

16-18 mai 2018

## Designing nanoparticle systems for catalysis

Faraday Discussion

Londres (Royaume-Uni)

[www.rsc.org/events/detail/25362/designing-nanoparticle-systems-for-catalysis-faraday-discussion](http://www.rsc.org/events/detail/25362/designing-nanoparticle-systems-for-catalysis-faraday-discussion)

22-25 mai 2018

## GECat 2018

Congrès du Groupe d'étude en catalyse

Trégunc

[www.gecat.fr](http://www.gecat.fr)

24-25 mai 2018

## JTMS 18

Journées « Théorie, modélisation et simulations »

Paris

<https://jtms2018.sciencesconf.org>

3-7 juin 2018

## FACS XVII

17<sup>th</sup> French American Chemical Society symposium

Orléans

<http://facs-symposium.unistra.fr>

4-8 juin 2018

## Spectr'Atom 2018

Pau

[www.spectratom.fr](http://www.spectratom.fr)

15-18 juillet 2018

## Gold 2018

8<sup>th</sup> International gold conference

Paris

[www.gold2018.org](http://www.gold2018.org)



## En direct du Bureau

### Promotion 2017 des Membres distingués

Vingt-deux membres ont été distingués à l'issue du Conseil d'administration réuni le 28 novembre dernier :

#### Membres distingués seniors

Jean-Marie Aubry, Véronique Bellosta, Gérard Bidan, Françoise Conan, Micheline Draye, Jean-François Gérard, Philippe Kalck, Françoise Langrand, Jacques Maddaluno, Bernard Meunier, Serge Palacin, Catherine Pinel, Christine Travers, Jean-Louis Vignes, Anne Zehnacker.

#### Membres distingués juniors

Grégory Chatel, Katia Guerin-Araujo da Silva, Eric Lamour, Vincent Monteil, Jeniffer Noble, Camille Oger, Dodzi Zigah.

Pour rappel, le titre de « Membre distingué » (senior ou junior) est attribué lors de la réunion de fin d'année du Conseil d'administration après propositions des entités de la SCF (divisions scientifiques, sections régionales) et validation par le Bureau, en reconnaissance de sa contribution dans le domaine de la chimie et pour ses engagements personnels envers la communauté des chimistes.

Comme pour les promotions précédentes, les diplômes seront remis aux lauréats dans le cadre de la cérémonie officielle de remise des prix nationaux et binationaux qui se tiendra au printemps prochain.

### En direct du huitième séminaire



Dans la tradition maintenant bien établie de ses séminaires annuels, la SCF a réuni les 27 et 28 novembre dernier à Magny-le-Hongre une cinquantaine de participants représentant les sections régionales, les réseaux régionaux de jeunes (nouveau nom des clubs de jeunes conformément aux nouveaux statuts) et le Réseau des Jeunes chimistes de la SCF (RJ-SCF), les divisions scientifiques et leurs subdivisions, les groupes thématiques et des membres du Conseil d'administration. Cette année, l'invité d'honneur était Erick Dufourc, directeur scientifique adjoint de l'Institut de chimie du CNRS (INC-CNRS).

Espace de rencontre, de discussions et de convivialité, notre séminaire a été l'occasion d'échanges très fructueux entre les membres de tous âges fortement engagés dans les actions de notre société. Comme chaque année, les renouvellements partiels au sein des Bureaux des entités amènent de nouveaux

responsables au séminaire ; ce séminaire fut ainsi en particulier l'occasion de faire la connaissance du nouveau Bureau du RJ-SCF qui a été renouvelé cet été et dont la nouvelle présidente, Amélie Wannebroucq, a présenté avec un enthousiasme remarquable la structure et la mise en marche\*.

La **présence des jeunes chimistes et leur représentation** dans les Bureaux des sections régionales est actée dans presque toutes les régions et ils participent ainsi activement à la vie et aux décisions sur le terrain. Par ailleurs, le RJ-SCF a maintenant un représentant qui est présent aux réunions du Bureau national, du Comité de rédaction de *L'Actualité Chimique* et du Bureau du Comité national de la chimie (CNC), ce qui permet d'établir un lien plus étroit entre les structures. Dans sa nouvelle organisation, le RJ-SCF met en avant des actions vers les formations, l'emploi, les réseaux sociaux, les relations avec les partenaires français de la chimie et l'international. Il s'implique dans la mise en place des manifestations nationales, comme SCF18, et internationales, notamment IUPAC 2019, les Olympiades internationales et autres manifestations importantes prévues à l'horizon 2019. Conformément à la décision prise fin 2016, tous les membres des Bureaux des réseaux de jeunes bénéficient désormais d'un abonnement annuel électronique gratuit à *L'Actualité Chimique*.

**Du côté des sections régionales**, la question a été posée de l'harmonisation de nos structures avec le nouveau découpage national des régions : pour certaines, comme la section des Hauts-de-France, il aura suffi de changer l'ancien nom sans changement de périmètre pour être en parfaite adéquation avec la nouvelle région. Pour d'autres, qui doivent faire face à des fusions comme l'Occitanie ou le Grand-Est, ou à des scissions comme la Bretagne-Pays-de-Loire, la décision est moins simple. Dans un premier temps, il a été décidé sur l'exemple de l'Occitanie, quand le cas s'y prête, de dénommer les deux sections régionales concernées par le nom de la région nationale, pour gagner une bonne reconnaissance auprès des Conseils régionaux, et d'y ajouter un dénominateur afin de préserver les structures actuelles qui ont fait leur preuve d'efficacité de fonctionnement. Pour toutes les sections régionales, il est souhaitable de bien valoriser les actions communes au sein d'une même région nationale.

**En termes de communication**, le séminaire a été l'occasion de présenter les grandes nouveautés 2017-2018. Le site Internet de la SCF, en profonde modernisation depuis deux ans, est devenu opérationnel après de multiples étapes pour le lancement de la campagne d'adhésions 2018, avec en particulier l'adhésion en année glissante. De son côté, *L'Actualité Chimique* n'est pas en reste, avec la création de l'AC Découverte pour les enseignants et le jeune public (voir p. 62), et le reformatage attendu du magazine dont vous avez le résultat entre les mains. Le séminaire nous a aussi permis d'accueillir sa nouvelle rédactrice en chef, Patricia Pineau, qui nous a exposé la politique d'ouverture du magazine qu'elle souhaitait mettre en œuvre. Le service communication de la SCF et *L'Actualité Chimique* vont entreprendre, avec tous leurs partenaires chimistes du CNC, une grande campagne de communication

sur la chimie en 2018 et 2019. La chimie sera présente dans de grands événements et nous vous en reparlerons.

L'intervention d'Erick Dufourc a permis de mieux connaître la politique et les nouveautés de l'INC-CNRS. Ancien président d'une section régionale de la SCF, qu'il connaît donc très bien, il a montré combien était grande la connexion entre le CNRS, gestionnaire national et fournisseur de moyens aux laboratoires de chimie, et les chimistes qui y travaillent et qui sont nos membres.

Ce séminaire, tenu dans un lieu convivial et facilement accessible pour beaucoup, a montré que ce type de rassemblement est indispensable pour l'animation de notre société. Rendez-vous est déjà pris pour la neuvième édition, début décembre 2018.

\* Wannebroucq A., Lemouchi C. et le Bureau du RJ-SCF, Un nouveau Bureau pour le RJ-SCF (2017-2020), *L'Act. Chim.*, 2017, 424, p. 7.

## Prix des divisions 2017

### Enseignement-Formation

La division a souhaité pour 2017 partager le prix autour de deux types de pratiques pédagogiques : les activités « ouvertes » de Julien Bonin, et le développement d'un enseignement à deux voies autour de la synthèse organique en continu et à micro-échelle par l'équipe pédagogique de l'ENSIACET et des laboratoires LGC et LCC associés.

Les prix seront remis lors des prochaines Journées de l'innovation et de la recherche pour l'enseignement de la chimie (33<sup>e</sup> JIREC, 20-23 mars, Erquy – voir ci-dessous), lors desquelles les lauréats donneront une communication orale.

#### • Julien Bonin



À côté d'une activité de recherche orientée vers l'électrochimie du dioxyde de carbone au sein du Laboratoire d'Électrochimie moléculaire de l'UFR de chimie de l'Université Paris Diderot, Julien Bonin est fortement investi dans la licence de chimie. Il est co-auteur de six ouvrages dédiés à l'enseignement de la chimie dans le premier cycle universitaire. Il anime une unité d'enseignement (UE) disciplinaire obligatoire de L2, « Projet expérimental de chimie », avec une équipe de dix enseignants titulaires, UE dans laquelle les étudiants disposent d'une grande liberté d'action en termes de thème de travail comme de contenu et pour laquelle les enseignants doivent développer une grande plasticité et une adaptabilité continue en se positionnant en tant que guide et accompagnant tout au

long du semestre. Parallèlement, il anime une UE libre intitulée « Petits meurtres entre atomes » proposée à toutes les filières de l'université dans laquelle il invite les étudiants à un autre regard sur la chimie au travers d'un travail situé en dehors de leur zone de compétences, conduisant à développer chez eux une ouverture d'esprit permettant d'acquérir des stratégies de travail efficaces, malgré ou plutôt grâce à la difficulté liée à des connaissances situées en dehors de leur filière de spécialité.

#### • Odile Dechy-Cabaret, Laurent Prat et Karine Loubière



Alain Pontier, **Karine Loubière** (directrice de recherche CNRS au Laboratoire de Génie chimique, INP Toulouse), **Laurent Prat** (professeur à l'INP et directeur de l'INP-ENSIACET), **Odile Dechy-Cabaret** (maître de conférences à l'INP), Nora Sagnes et David Bertrand.

Depuis plusieurs années, les équipes scientifiques, techniques et pédagogiques de l'ENSIACET et des laboratoires du LGC et du LCC développent un enseignement autour de la synthèse organique en continu et à micro-échelle. Les outils de type « chimie en continu » permettent notamment de se réapproprier des voies de synthèse, d'améliorer des réactions, d'augmenter la quantité de données de fonctionnement, d'avoir ainsi accès à une meilleure connaissance des phénomènes, ou encore d'être les précurseurs des outils de production. Fort de ces expériences, un enseignement à deux voix (synthèse organique et génie des procédés) a été développé au sein des départements Chimie et Génie chimique de l'ENSIACET sous différentes formes (cours, TP, projets de fin d'étude, école thématique du CNRS, formation continue). La notion d'équipe pédagogique (enseignants de procédés et de chimie, chercheurs et personnels techniques), soutenue par l'établissement de formation, a pris tout son sens dans ce projet multidisciplinaire, rappelant le mode de fonctionnement des laboratoires de recherche ou des industries aujourd'hui. Cet enseignement est délivré en anglais depuis 2017 au sein du M2R « Green Chemistry » de l'Université Paul Sabatier de Toulouse.



20-23 mars 2018

JIREC 2018

33<sup>e</sup> Journées pour l'innovation et la recherche pour l'enseignement de la chimie  
Erquy

Ces journées, organisées par l'INSA Rennes, sous l'impulsion de la division Enseignement-Formation de la SCF, aborderont le thème **des enjeux sociétaux du XXI<sup>e</sup> siècle** et les réponses susceptibles d'être apportées par la chimie.

Inscrites au Plan national de formation des enseignants, ces journées, à présent bisannuelles, permettent de renforcer le dialogue entre les enseignants du secondaire, ceux de l'enseignement supérieur et les partenaires industriels.

Les participants pourront échanger autour des grands axes de réflexions que sont l'énergie, l'environnement, la santé et la sécurité, la formation, auxquels sera associé l'aspect industriel.

• [www.societechimiquefrance.fr/JIREC-2018.html](http://www.societechimiquefrance.fr/JIREC-2018.html)

## Bienvenue dans les pages de l'AC Découverte !



L'Actualité Chimique s'efforce de mettre la chimie à la portée du public le plus large. Les enseignants du secondaire peuvent en particulier y trouver des

sources d'illustrations pour leurs cours. Avec le soutien et les encouragements de son Comité de rédaction, du Bureau de la SCF et de l'Inspection générale de physique-chimie, le Réseau des Jeunes chimistes de la SCF (RJ-SCF) a initié la création de l'AC Découverte de sorte à rendre les articles d'intérêt pour les enseignants également accessibles à leurs élèves.

Trois enseignants de l'Académie de Toulouse ont accepté de participer à cet exercice : ils ont sélectionné les premiers articles et ont participé à leur adaptation au public lycéen en concertation avec la Rédaction du journal. Les articles sont ainsi enrichis de vidéos et de présentations guidées par la pieuvre chimiste *Molie*, et complétés par des quiz permettant aux élèves de contrôler l'acquisition des nouvelles notions et d'enrichir leur culture générale autour de la chimie. Le premier article (sur les chélateurs du fer) est à découvrir en ligne dès ce mois de janvier sur le site de *L'Actualité Chimique* où l'AC Découverte a désormais sa rubrique consacrée\*. D'autres suivront bientôt.

Grand merci à l'équipe\*\* pour son initiative, son travail et sa créativité, et aux auteurs des articles sélectionnés pour avoir accepté l'utilisation de leur texte.

Nous invitons les jeunes, lycéens et étudiants, ainsi que leurs enseignants (et tout chimiste curieux) à découvrir avec *Molie* ce nouveau format pour aborder la chimie autrement.

\* [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org) ; rubrique « l'AC Découverte ».

\*\* Grégory Chatel, président du RJ-SCF (2014-2017), Lydie Valade, membre du Comité de Rédaction de *L'Actualité Chimique*, présidente de la commission « Chimie et Société », Julien Calafell, professeur de chimie en CPGE au lycée Bellevue de Toulouse, Claudine Cayron, professeure de physique-chimie au lycée Pierre-Paul Riquet de Saint-Orens de Gameville, Myriam Dubreuil, professeure de physique-chimie au lycée Déodat de Séverac de Toulouse, Minh-Thu Dinh-Audouin, journaliste scientifique à *L'Actualité Chimique*.



15-18 juillet 2018

### Gold 2018

8<sup>th</sup> International gold conference  
**Recent advances in catalysis, plasmonics,  
nanoelectronics and nanomedicine**  
Paris

Organisé par la SCF, ce congrès pluridisciplinaire rassemblera sur le campus de Jussieu les scientifiques autour de six thèmes : catalyse, plasmonique, biofonctionnalisation et applications médicales, synthèse et auto-assemblage de nanoparticules, complexes moléculaires, nanoélectronique et électrochimie.

Conférences plénières au programme :

- « From gold nuggets to "invisible" gold: how the coordination chemistry of gold demonstrates its diversity in geological systems », par Georges Calas, David (Thomson Memorial Lecture, UPMC, Paris).
- « Gold complexes for the synthesis of bioactive compounds », par Antonio Echavarren (ICIQ Tarragone, Espagne).
- « Predicting catalytic function of gold-based alloys: fundamentals and application », par Cynthia Friend (Harvard University).
- « From Faraday to tomorrow: light-based applications for gold nanoparticles », par Naomi Halas (Rice University, E.-U.).

• [www.gold2018.org](http://www.gold2018.org)

## 2018-2019, Année de la chimie de l'école à l'université

Dans son rapport intitulé *L'avenir de la consultation scientifique* pour les Nations Unies publié en septembre 2016, l'Unesco soulignait que « les sciences, la technologie et l'innovation ont la capacité de changer la donne pour relever pratiquement tous les défis mondiaux les plus urgents. » La chimie, science de la transformation, qui influe directement sur notre quotidien, grâce à une recherche dynamique et une industrie forte, fait partie de l'enseignement des sciences et technologies dès l'école élémentaire.

De forts enjeux économiques, sociaux et culturels sont au cœur de la formation scientifique et technique. Santé, beauté, alimentation, habitat, environnement, transports, nouvelles technologies, enjeux énergétiques, arts, sports... sont des thématiques liées aux différents domaines de la chimie. C'est pourquoi l'année 2018-2019 a été désignée par le ministère de l'Éducation nationale et le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation comme l'Année de la chimie de l'école à l'université, avec pour objectifs de promouvoir la chimie française, en valorisant les actions éducatives, individuelles ou collectives.

De l'école maternelle jusqu'aux formations post-baccalauréat des lycées (CPGE et STS), ainsi que dans les formations universitaires et les grandes écoles, l'ensemble des acteurs de la communauté éducative et scientifique est concerné.

**Dans ce cadre, la SCF est impliquée dans les deux évènements d'ampleur internationale qui se tiendront à Paris en 2019 :** le 50<sup>e</sup> congrès bisannuel de l'IUPAC (5-12 juillet) et les 51<sup>e</sup> Olympiades internationales de chimie (21-30 juillet).

Vous souhaitez organiser une action éducative pour l'année scolaire 2018-2019 et l'inscrire dans cette année de la chimie de l'école à l'université ? Contactez au plus vite Anne Szymczak\*, inspectrice générale de l'Éducation nationale, pour définir les modalités et figurer au programme qui paraîtra en mars 2018.

\*[Anne.szymczak@education.gouv.fr](mailto:Anne.szymczak@education.gouv.fr)



## Utilisation de marqueurs isotopiques pour l'identification des mécanismes réactionnels en catalyse hétérogène

En catalyse hétérogène, l'étude des mécanismes de réaction est d'une importance majeure pour développer des catalyseurs performants dans des conditions de réaction optimales [1]. Depuis plus de cinquante ans, l'enjeu industriel de la catalyse a nécessité le développement de nombreuses méthodes pour mieux comprendre le fonctionnement des catalyseurs. En particulier, les méthodes spectroscopiques *in situ/operando*, qui permettent l'observation des surfaces catalytiques pendant la réaction, procurent des informations essentielles sur la nature des espèces adsorbées sur le catalyseur. Néanmoins, il est parfois difficile de discriminer les espèces intermédiaires, réellement impliquées dans les mécanismes, des espèces « spectatrices » ne participant pas à la réaction. L'utilisation de traceurs isotopiques permet de répondre avec efficacité. Ce procédé n'est pas récent puisqu'en 1943, George de Hevesy reçut le prix Nobel de chimie pour « son travail sur l'usage des isotopes comme traceurs dans l'étude des processus chimiques. »

### L'effet cinétique isotopique

L'effet cinétique isotopique, qui consiste en l'étude de la variation de la vitesse d'une réaction chimique lorsqu'un atome d'un des réactifs est remplacé par un de ses isotopes, permet d'identifier l'étape limitante d'un mécanisme réactionnel. L'effet cinétique lié au remplacement de l'hydrogène par le deutérium a par exemple été largement utilisé pour étudier la synthèse de l'ammoniac. Cet effet est basé sur le fait que la rupture d'une liaison D-N, nécessitant une énergie d'activation plus grande, est une étape plus lente que la rupture d'une liaison H-N. Il a ainsi été démontré que l'étape de dissociation de  $N_2$  est souvent l'étape cinétiquement déterminante pour cette réaction, comme c'est le cas pour les catalyseurs au fer [2]. L'effet cinétique isotopique a aussi permis d'étudier le caractère limitant de la rupture de la liaison C-H dans des réactions catalytiques de conversion d'hydrocarbures. Ainsi, P.F. Nelson propose la rupture de la liaison C-H comme étape limitante pour le couplage oxydant du méthane sur Li/MgO,  $SrCO_3$  et  $Sm_2O_3$  en comparant l'effet isotopique entre  $CH_4$  et  $CD_4$  [3].

### La technique « steady state isotopic transient kinetic analysis » (SSITKA)

La technique SSITKA est basée sur la substitution soudaine d'un réactif par son homologue isotopique ( $R \rightarrow {}^*R$ ) au cours de la réaction  $R \rightarrow P$ , ce qui entraîne une diminution des produits  $P$  formés lors de la première phase (issus du réactif  $R$ ) au profit des produits isotopiquement marqués  ${}^*P$  (issus du réactif  ${}^*R$ ). La transition isotopique  $P \rightarrow {}^*P$  est alors observée en phase gaz par spectrométrie de masse. La figure 1 donne un exemple typique de réponse. La réaction, réalisée en régime permanent, doit être maintenue dans des conditions isobares et isothermes lors du changement de réactif (mêmes débits et concentrations).

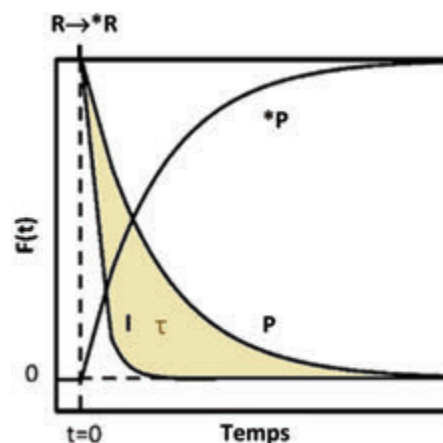


Figure 1 - Représentation des réponses normalisées des produits  $P$  et  ${}^*P$  formés lors du changement de réactif  $R$  par son homologue isotopique  ${}^*R$  ( $t=0$  correspond au changement du réactif  $R$  par  ${}^*R$ ;  $I$ : réponse du gaz inerte) (d'après [4]).

Le remplacement d'un traceur inerte  $I$  par un autre (ex:  $Ar \rightarrow Kr$ ) introduit en faible quantité est utilisé afin de déterminer la rétention de la phase gaz dans le réacteur. Les expériences SSITKA sont utilisées majoritairement pour obtenir la concentration, le temps de séjour ( $\tau$ ) et le degré de couverture ( $\theta$ ) des espèces intermédiaires à la surface du catalyseur. Elles permettent également d'estimer, grâce à des modèles mathématiques plus avancés, l'hétérogénéité des sites de surface. Cette technique a contribué à améliorer nos connaissances sur nombre de réactions en catalyse hétérogène (synthèse de  $NH_3$ , réduction catalytique sélective des  $NO_x$ , oxydation de  $CO$  et  $CH_4$ , déshydrogénation oxydante, vaporeformage...) [4].

### Marquage isotopique et spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) est sensible aux vibrations de molécules liées/adsorbées à la surface des catalyseurs. Elle permet d'observer l'état de surface des matériaux, d'identifier des espèces chimisorbées ou physisorbées ainsi que leurs sites d'adsorption, ou encore de discriminer les espèces intermédiaires des espèces spectatrices au cours d'une réaction catalytique mise en œuvre dans un réacteur couplé au spectromètre. Le couplage de l'IRTF au marquage isotopique est particulièrement intéressant dans la mesure où le changement d'un atome par son isotope dans un groupe provoque un déplacement des fréquences de vibration. Cet effet isotopique peut être calculé théoriquement. Si on remplace un atome d'une molécule diatomique  $AB$  par son isotope, par exemple  $A$  par  ${}^*A$ , on observe un déplacement de la fréquence de vibration  $\nu_{AB}$  vers une autre fréquence  $\nu_{{}^*AB}$ . Le calcul du rapport  $i$  entre ces deux fréquences est donné par la formule :

$$i = \frac{\nu_{AB}}{\nu_{{}^*AB}} = \sqrt{\frac{\mu_{{}^*AB}}{\mu_{AB}}}, \text{ avec } \mu \text{ la masse réduite}$$

Ainsi, plus la différence de masse entre les deux isotopes est importante, plus le déplacement de la fréquence de vibration

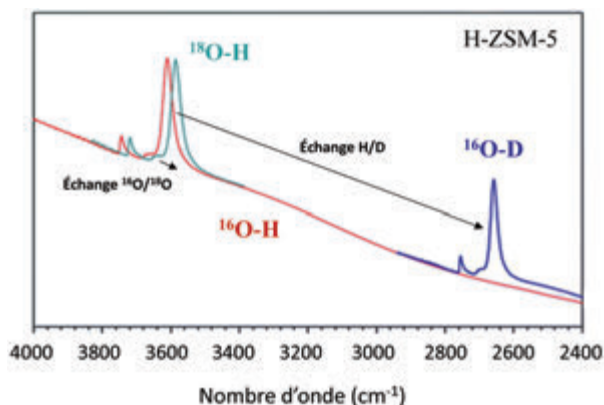


Figure 2 - Représentation du déplacement des fréquences de vibration IR d'un groupement OH de la zéolithe H-ZSM-5 suite à l'échange isotopique H/D et  $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$  (d'après [5]).

sera grand. Par exemple, après l'échange des groupes hydroxyle à la surface d'une zéolithe H-ZSM-5, l'échange d'oxygène  $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$  sur un groupement  $-\text{OH}$  n'entraînera qu'un léger déplacement ( $\Delta\nu = 12 \text{ cm}^{-1}$ ) comparé à un échange d'hydrogène H/D ( $\Delta\nu = 1019 \text{ cm}^{-1}$ ) comme illustré sur la figure 2.

Dans sa revue [6], F. Meunier souligne l'efficacité du couplage entre les techniques SSITKA et IRTF pour différencier les espèces intermédiaires des espèces spectatrices lors de la réaction de gaz à l'eau ( $\text{CO} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2$ ). La figure 3 illustre le modèle de discrimination basé sur la comparaison entre la vitesse de formation des produits  $^*\text{P}$  en phase gaz et la vitesse d'échange des espèces adsorbées à la surface des catalyseurs. Les espèces adsorbées participent à la réaction si leur vitesse d'échange est similaire à celle de formation des produits marqués observés dans la phase gaz (cas de l'espèce I/ $^*\text{I}$  corréléable à la formation de  $^{13}\text{CO}_2$ ). Au contraire, une vitesse d'échange plus faible ou inexistante sera détectée pour les

espèces spectatrices (espèces S/S $^*$ ). Il montre ainsi que les espèces formiates  $\text{HCOO}^-$  adsorbées à la surface du catalyseur n'ont qu'un rôle mineur dans la formation de  $\text{CO}_2$  à faible température ( $160 \text{ }^\circ\text{C}$ ), alors qu'à de plus hautes températures ( $220 \text{ }^\circ\text{C}$ ), ces espèces deviennent l'un des principaux intermédiaires de réaction.

En conclusion, l'utilisation de marqueurs isotopiques pour l'élucidation des mécanismes réactionnels en catalyse hétérogène est en constante progression. Ceci est dû en particulier aux progrès obtenus sur les techniques spectroscopiques qui entraînent une amélioration continue de l'observation des phénomènes transitoires favorisant l'identification d'intermédiaires réactionnels. Par ailleurs, la technique d'échange isotopique permet également d'apporter des informations cruciales et complémentaires, notamment sur la diffusion des atomes au sein du réseau cristallin des matériaux catalytiques, mais cela est une autre histoire [7]...

- [1] Bordes-Richard E., Lambert J.-F., Qu'est-ce que la catalyse ?, *L'Act. Chim.*, **2002**, 253-254, p. 4.
- [2] Aika K.-I., Ozaki A., Kinetics and isotope effect of ammonia synthesis over an unpromoted iron catalyst, *J. Catal.*, **1969**, 13, p. 232.
- [3] Nelson P.F., Lukey C.A., Cant N.W., Measurements of kinetic isotope effects and hydrogen/deuterium distributions over methane oxidative coupling catalysts, *J. Catal.*, **1989**, 120, p. 216.
- [4] Ledesma C., Yang J., Chen D., Holmen A., Recent approaches in mechanistic and kinetic studies of catalytic reactions using SSITKA techniques, *ACS Catal.*, **2014**, 4, p. 4527.
- [5] Hadjiivanov K., « Isotopic surface site analysis », cours donné dans le cadre de l'école thématique SpectroCat, [www-lcs.ensicaen.fr/spectrocat-2016](http://www-lcs.ensicaen.fr/spectrocat-2016).
- [6] Meunier F., The power of quantitative kinetic studies of adsorbate reactivity by operando FTIR spectroscopy carried out at chemical potential steady-state, *Catal. Today*, **2010**, 155, p. 164.
- [7] Richard M., Can F., Duprez D., Bion N., McFarlane A., Hargreaves J.S.J., Utilisation de systèmes catalytiques nitrures pour la synthèse d'ammoniac à pression atmosphérique, *L'Act. Chim.*, **2016**, 408-409, p. 96.

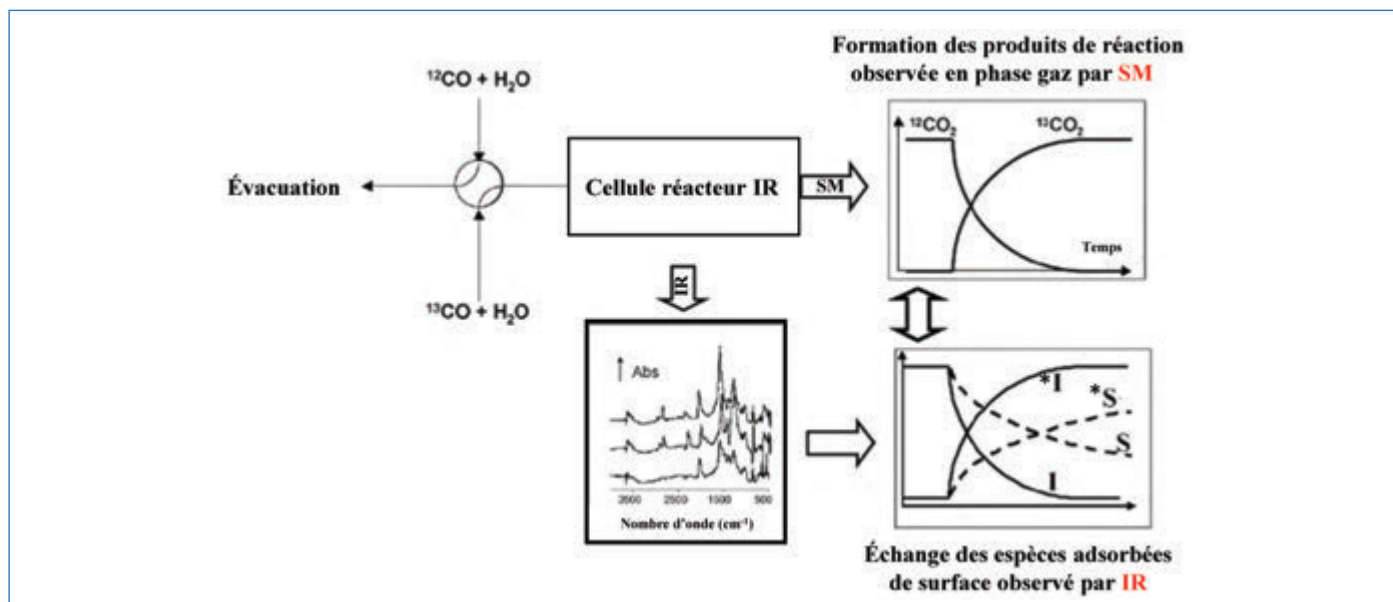


Figure 3 - Représentation schématique du couplage SSITKA-spectrométrie de masse (SM)-infrarouge (IR) lors de l'étude *operando* de la formation de  $\text{CO}_2$  via la réaction catalytique de gaz à l'eau (I : espèce intermédiaire ; S : espèce spectatrice ;  $^*\text{I}$  et  $^*\text{S}$  : espèces marquées correspondantes).

Cette fiche a été réalisée par **Nicolas Bion**, chargé de recherche CNRS à l'Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (UMR 7285 CNRS, Université de Poitiers, F-86073 Poitiers Cedex 9, nicolas.bion@univ-poitiers.fr) et **Mélanie Richard**, docteure de l'Université de Poitiers, chercheuse postdoctorale au Département de chimie de Temple University (Philadelphie, E.-U.) (melissandre.richard@temple.edu).

## Abonnez-vous pour un an (numéros spéciaux inclus)

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

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

\* Courriel obligatoire \*\* Adresse IP obligatoire (cet abonnement correspond à un abonnement papier + dix abonnements électroniques + l'accès aux archives de la revue)

## Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

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

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

- Polymères de demain, boosters d'innovations (oct.-nov. 2017) : 32 €
- Chimie et miniaturisation (mai-juin 2017) : 32 €
- La sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €
- La chimie fête la lumière (juin-juil. 2015) : 32 €
- Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI<sup>e</sup> siècle (fév.-mars 2015) : 32 €
- La chimie et la ville de demain. Colloque Recherche de la Fédération Gay-Lussac (nov. 2014) : 24 €
- 2014, Année internationale de la cristallographie (juil.-août-sept.-oct. 2014) : 32 €
- Modéliser et simuler la chimie (fév.-mars 2014) : 32 €
- La chimie mène l'enquête, saison 2 (oct.-nov. 2013) : 32 €
- Biotechnologies et chimie : nouveaux développements (juin-juil.-août 2013) : 32 €
- CO<sub>2</sub>, où en sommes-nous ? (fév.-mars 2013) : 32 €
- Toxicologie environnementale et humaine (oct.-nov. 2012) : 32 €
- Danses avec les spins. La résonance magnétique nucléaire en chimie (juin-juil.-août 2012) : 32 €
- Fibres et textiles chimiques : matériaux du XXI<sup>e</sup> siècle (fév.-mars 2012) : 32 €
- Le rayonnement synchrotron, une lumière pour comprendre la chimie (oct.-nov. 2011) : 15 €
- Chimie et société : construire un dialogue (sept. 2011) : 15 €

Retrouvez tous les numéros thématiques précédents sur [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)



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

Dernières parutions :

- La chimie et les sens (janv. 2018) : 25 €
- La chimie et les grandes villes (sept. 2017) : 25 €
- Chimie, dermo-cosmétique et beauté (janv. 2017) : 25 €
- Chimie et changement climatique (sept. 2016) : 25 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €
- Chimie et cerveau (sept. 2015) : 25 €
- Chimie et expertise : sécurité des biens et des personnes (janv. 2015) : 25 €
- Chimie et technologies de l'information (sept. 2014) : 25 €
- Chimie et transports (janvier 2014) : 24 €
- Chimie et enjeux énergétiques (sept. 2013) : 24 €

À commander  
chez votre libraire  
ou directement sur  
[laboutique.edpsciences.fr](http://laboutique.edpsciences.fr)



## Bon de commande

Nom ..... Prénom .....

Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle) .....

Code postal ..... Ville ..... Pays.....

Tél ..... Fax ..... Courriel .....

Adresse IP (pour l'abonnement multiple) .....

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

**Mode de règlement**

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

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

par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard)   Validité /  
Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)



# CONGRÈS SCF 18

du 30 juin au 4 juillet 2018 en Occitanie

Week-end grand public

30 juin et 1<sup>er</sup> juillet  
Toulouse et Montpellier

Congrès national

2-4 juillet  
Montpellier

La Société Chimique de France  
organise son congrès national  
*des sessions thématiques  
dont une « Chimie et Vivant »*

30 septembre 2017 : ouverture des inscriptions et soumission de résumés  
15 février 2018 : clôture de la soumission de résumés



[www.scf18.fr](http://www.scf18.fr)

