

N° 426 - FÉVRIER 2018

# **l'actualité chimique**

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

**SCIENCES  
ET JEUX**

L'AVENTURE  
DE LA SOIE  
ARTIFICIELLE

LA LIAISON  
HALOGÈNE

# Corrosion

Notre domaine est la lutte contre la corrosion. Nous fabriquons le matériel nécessaire à la protection contre la corrosion, Protection active appelée Protection Cathodique.

La corrosion est le phénomène de dégradation d'un substrat métallique sous l'action du milieu ambiant .

Elle correspond au retour de la matière à son état le plus stable.

Il existe certaines méthodes contre la corrosion établies à partir des principes électrochimiques.

D'autres méthodes consistent à isoler le métal de son environnement ou à utiliser des additifs chimiques en traitement de surface (Protection passive) par des peintures, dont le rôle est de créer une barrière électrique entre le métal des ouvrages métalliques et le milieu environnant.

La protection active « Protection Cathodique », matériel que nous fabriquons, a pour objet d'abaisser le potentiel de surface du métal en contact avec un milieu électrolytique extérieur au-dessous du seuil de potentiel à partir duquel l'oxydation du métal devient négligeable.

La Protection Cathodique peut être effectuée par un système de protection par anodes sacrificielles (alliage en fonction du milieu) ou par un système de courant imposé avec un générateur électrique associé à des anodes auxiliaires appelées déversoirs.

Nous fabriquons le matériel destiné à cette Protection Cathodique : anodes sacrificielles (tous types d'alliage) et redresseurs pour assurer le système de courant imposé. Nous proposons une large gamme de produits liés à la Protection Cathodique tels que les

électrodes, les coffrets, les enrobages (backfill), joints et raccords isolants, câbles, piquets et témoins de mesure...

Le choix du type de protection à prévoir se détermine en fonction de mesures effectuées sur site et de calculs.

Nous répondons à toutes demandes concernant les problèmes de corrosion.

Votre interlocuteur :  
Bernard PENEAU  
S.E.R.E. MAINTENANCE  
Tél. : 02 40 80 17 24  
Portable : 06 73 88 99 53  
b.peneau@sere-sa.fr  
www.sere-sa.fr



## l'actualité chimique

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

**Rubrique 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

aurelie.vuillemin@ffe.fr

ISSN version papier 0151 9093

ISSN version électronique 2105 2409

© SCF 2018 – Tous droits de reproduction réservés

Dépôt légal : février 2018

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 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 2

• Être dans l'air du temps, par **P. Pineau** 2

## CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE 3

• À propos du tantale et du titane, par **P. Avenas** 3

## CHRONIQUES 4

• Faut-il féminiser la chimie ?, par **J.-C. Bernier** 4

## LE GRAIN DE SEL DU RÉSEAU RJ-SCF 5

• Les processus de recrutement pour des postes académiques, par **le Bureau du RJ-IdF** 5

## À PROPOS DE 7

• L'histoire de la daptomycine : prise de risque et propriété industrielle, par **C. Grosset-Fournier** 7

• Les antibiotiques et au-delà, par **C. Monneret** et **R.A. Jacquesy** 8

## RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT 11

• La liaison halogène, par **M. Fourmigué** 11

• Une façon inhabituelle de briser la symétrie moléculaire : les métaux mésoporeux chiraux, par **A. Kuhn** 19

• L'enroulement spontané des films polymères : une nouvelle approche pour la microfabrication 3D, l'encapsulation de microparticules catalytiques et l'administration programmée de médicaments, par **V.A. Luchnikov** 25

• La réaction des hydrogénases FeFe avec le dioxygène : étude expérimentale et théorique, par **C. Orain**, **M. Sensi**, **C. Baffert**, **V. Fourmond** et **C. Léger** 33

## SCIENCES ET JEUX 38

• Chimie et jeux, sciences et jeux : apports dans l'enseignement, par **J. Randon** 38

• *Françoise Rouquerol nous a quittés* 40

• Quatre approches du jeu à des fins pédagogiques, par **D. Djajouti** 41

• Maths et jeux, une vieille complicité, par **D. Dehornoy** 43

• La simulation en santé est-elle un jeu ?, par **J.-J. Lehot**, **T. Rimmelé**, **J.-C. Cejka**, **C. Bauer**, **R. Lelaidier** et **M. Lilot** 45

• « Gamification » d'activités d'entraînement : retour d'expérience dans un cours de chimie, par **N. le Maire** 46

• Les capacités ludiques et pédagogiques des serious games, par **M. Lavigne** 48

## ENSEIGNEMENT ET FORMATION 49

### Prix de la division Enseignement-Formation 2016

• Enseigner la chimie au lycée : l'approche artistique et interdisciplinaire de Freddy Minc 49

## HISTOIRE DE LA CHIMIE 53

• Hilaire de Chardonnet (1839-1924) et l'aventure de la soie artificielle, par **S. Luneau** 53

## EN BREF 58

## LIVRES ET MÉDIAS 59

## AGENDA 61

## ACTUALITÉS DE LA SCF 62

## UN POINT SUR 63

• Fiche n° 54 : L'organocatalyse énantiosélective : moderne, efficace et propre, par **L. Jarrige** et **G. Masson** 63

### Couverture :

D'après l'illustration de Jeff Weeks (extraite du logiciel interactif « Cristal Flight », <https://imaginary.org/program/crystal-flight>), aimablement fournie par IMAGINARY. Conception graphique de Mag Design ([www.magdesign.fr](http://www.magdesign.fr)).



## Être dans l'air du temps

Merci pour vos retours encourageants sur les nouveaux logo et couverture de *L'Actualité Chimique*. Nous allons encore affiner la maquette intérieure pour gagner en lisibilité et utiliser davantage la version électronique pour apporter des références complémentaires et alléger la version, un peu comme un « Pour en savoir plus ».

Deux des articles parus dans le numéro de janvier, « Glyphosate : je t'aime, moi non plus » [1] et « La vérité scientifique devient-elle inaudible ? » [2], ont suscité des reprises dans la presse généraliste et sur les réseaux sociaux, signe de l'intérêt des sujets et des contenus. Tous deux s'inscrivaient dans un phénomène de société, celui de la désinformation et des « fake news » qui font rage et que nous décrypterons avec des experts dans un prochain numéro.

### La prise de risque et les succès

Le numéro que vous avez sous les yeux soulève lui aussi des sujets d'actualité tels que la féminisation de la chimie, la résistance aux antibiotiques, mais aussi des problématiques récurrentes, voire des préoccupations des chercheurs, jeunes ou moins jeunes, comme les processus de recrutement ou les pratiques liées au dépôt de brevets et à la protection intellectuelle.

Mais nous apportons aussi une vision positive des sciences et de la chimie avec des succès historiques, comme celui de l'aventure de la soie artificielle, de la daptomycine, de la liaison halogène, mentionnée dès 1814, et qui ne cesse de stimuler la créativité des chercheurs et déboucher sur des applications.

### Apprendre en jouant

Un défi récurrent pour toutes les générations de chimistes : au-delà du progrès, comment enseigner, faire aimer la chimie,

susciter des vocations, forger des talents ? Le lauréat du prix 2016 de la division Enseignement-Formation de la Société Chimique de France, Freddy Minc, y répond : « *Contrairement à certaines idées reçues, être enseignant n'a rien d'un métier répétitif [...], c'est un espace de création sans limite. Les élèves [...] ont cette envie d'apprendre qui constitue la richesse de ce métier.* » Il a utilisé une approche artistique, alors que d'autres testent les jeux, la simulation, le ludique.

Le dossier « Sciences et jeux » décrit certaines initiatives et s'interroge sur la vraie question : quels sont les apports des jeux dans l'enseignement, tant pour les enseignants que pour les élèves et étudiants ? Quelles sont les disciplines qui s'y prêtent ou qui ont su maîtriser le couple « sérieux/jeux » ? Les mathématiques entretiennent depuis longtemps une complicité avec les jeux, au point d'avoir érigé la théorie des jeux, la gestion y trouve son compte, la chimie explore des pistes, la santé bénéficie de la simulation augmentée et des mannequins électroniques pour former les professionnels de santé aux gestes délicats et vitaux.

À vous de découvrir ces sujets et bien d'autres qui illustrent toujours la passion des chimistes et des scientifiques pour le progrès de la connaissance et de la technologie, en veillant à l'équilibre fragile avec la société.

**Patricia Pineau**  
Rédactrice en chef

[1] Jacquesy R.A., Monneret C., *L'Act. Chim.*, **2018**, 425, p. 9.

[2] Bernier J.-C., *L'Act. Chim.*, **2018**, 425, p. 5.

## À propos du tantale et du titane

Les Anciens, puis les alchimistes, associaient les métaux aux astres, eux-mêmes dédiés aux divinités : ainsi, *mercure* désigne à la fois le métal, la planète et le dieu. Et en 1792, le chimiste allemand Klaproth renouait avec cette tradition en nommant l'*uranium* en référence à la planète *Uranus*, elle-même dédiée au dieu du ciel, *Ouranos* (cf. À propos de l'*uranium*, *L'Act. Chim.* n° 395). Un peu après, il nommait le *tellure* à partir de

22 Ti Titane 47,87	23 V Vanadium 50,94
40 Zr Zirconium 91,22	41 Nb Niobium 92,91
72 Hf Hafnium 178,49	73 Ta Tantale 180,95

*Tellus*, nom de la déesse Terre, puis d'autres chimistes ont dérivé *sélénium*, *cérium*, *palladium*, *neptunium*, *plutonium* des noms de la Lune (*Selène*), des astéroïdes *Cérès*, *Pallas*, et des planètes *Neptune*, *Pluton*.

Mais certains noms de métaux sont directement inspirés de la mythologie gréco-latine, sans l'intervention d'un astre, et c'est encore Klaproth qui a donné l'exemple avec le titane.

### Des Titans au titane

En 1795, Klaproth découvrait en effet un autre métal, qu'il baptisait *Titanium* en précisant que ce nom était « *comme pour l'uranium, inspiré de la mythologie* » : une association d'idées naturelle car les Titans sont des fils d'Ouranos. Ils sont au nombre de six, et le plus jeune est Saturne, le père de Jupiter (ou *Zeus*). À ce propos, le plus gros satellite de la planète Saturne ne s'appelle-t-il pas *Titan* ? Si, mais ce nom ne date que de 1847, bien après la création de *titanium* (all. *Titan*, fr. *titane*, angl. *titanium*, esp. *titanio*) par Klaproth, qui réalisa en chimie un énorme travail, titanésque si l'on ose dire.

### Du supplice de Tantale au tantale, le métal... et l'oiseau

En 1802, le chimiste suédois Ekeberg découvre, dans un minéral de Suède, un nouveau métal à propos duquel il écrit : « *En me prévalant de l'usage qui admet des dénominations mythologiques, et pour exprimer l'impuissance du nouveau métal de se saturer des acides dans lesquels on le plonge, je lui ai appliqué le nom de tantalium* » (all. *Tantal*, fr. *tantale*, esp. *tantalio*, mais curieusement angl. *tantalum*). L'impossibilité pour ce métal de réagir avec les acides lui rappelait l'impossibilité de se nourrir pour Tantale, ce fils de Zeus qui, ayant gravement offensé les



Le tantale (Ta).



La tentation de Tantale dans le Tartare, aux Enfers. Gravure Bernard Picart, *Le Temple des muses* (1733).

dieux, fut condamné à la faim et la soif éternelles : plongé jusqu'au cou dans l'eau du Tartare, aux Enfers, il ne pouvait ni boire car l'eau fuyait sa bouche, ni manger car dès qu'il tentait de cueillir un fruit, le vent l'éloignait de lui.

Ekeberg n'était toutefois pas le premier à s'inspirer du supplice de Tantale (*Tantalus* en latin). En effet, en 1750, un ornithologue avait nommé *tantalus* une sorte de cigogne d'Amérique, que l'on voit marcher dans l'eau en y plongeant sans cesse son bec, comme si elle ne pouvait jamais se rassasier. Linné a retenu en 1766 le nom de genre *Tantalus* pour cet oiseau, d'où son nom en français, *tantale*. Ekeberg, universitaire à Uppsala, s'était-il inspiré du nom d'oiseau établi par l'illustre Linné, professeur avant lui à Uppsala ?



Tantale d'Amérique (*Mycteria americana*, que Linné classait dans le genre *Tantalus*). Wikipédia, Creative Commons, cc-by-sa-2.0, Bernard DUPONT.

### Mêlé au tantale, le columbium ou le niobium ?

En 1801, le chimiste anglais Hatchett avait identifié, à partir d'un minéral d'Amérique du Nord, un nouveau métal qu'il a nommé *columbium*, de *Columbia*, le nom poétique de l'Amérique. Mais la confusion s'est ensuite installée entre ce *columbium* et le *tantale* d'Ekeberg, car les deux métaux avaient des propriétés voisines. On a même pensé que peut-être ils ne faisaient qu'un, puis, en isolant les métaux, le chimiste allemand Rose a montré en 1844 que le tantale d'Ekeberg contenait en fait un autre métal, qu'il a nommé *niobium*, du nom de *Niobé*, la fille de Tantale, et qu'il a identifié... au *columbium*. La confusion a perduré car le même métal est longtemps resté nommé *colombium* aux États-Unis et *niobium* en Europe, et c'est en 1950 que l'IUPAC a tranché en faveur de *niobium* (tel quel en français et en anglais, esp. *niobio*, souvent abrégé en allemand *Niob*). Et de *columbium* vient *columbite*, le nom du minéral (Fe,Mn).(Nb,Ta)<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, où l'on trouve le tantale et le niobium en proportions variables.

### Un bouquet coloré en guise d'épilogue

En 1804, le chimiste américain Tennant découvre encore un métal, caractérisé par la diversité de couleurs de ses sels. En s'inspirant d'Iris (*Iris*, *Iridos* en grec), la messagère des dieux, personnification de l'arc-en-ciel, il nomme ce métal en anglais *iridium* (fr. *iridium*, all. *Iridium*, esp. *iridio*). En grec, *iris*, *iridos* désignait déjà l'arc-en-ciel, ou la fleur d'iris (chez Théophraste), ou l'iris de l'œil (chez Galien), d'où *irisé*, « aux couleurs d'arc-en-ciel », *iridacée*, « plante de la famille de l'iris », *irien*, *iridien*, « relatif à l'iris de l'œil », des mots qui n'ont de rapport avec *iridié*, « qui contient de l'iridium », que par la mythologie grecque.

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

## Faut-il féminiser la chimie ?

Fin novembre 2017, les mondes journalistique et éducatif sont entrés en ébullition sur le sujet de l'écriture de la langue française. Le manuel d'écriture inclusive suivi d'une pétition signée par près de 400 enseignants favorables à cette féminisation de la langue fait polémique et débat, y compris dans les plus hautes sphères de l'Éducation nationale et du gouvernement. Même le premier ministre, confronté à « la déclaration des droits humains et du.de la citoyen.ne », s'en est offusqué. Les lecteur.trice.s de *L'Actualité Chimique* préoccupé.e.s aussi de l'actualité pédagogique se doivent de poser la question : dans notre discipline, la chimie, la parité des genres est-elle respectée ?

Il semble hélas en regardant la classification périodique du tableau de Mendeleïev que le genre masculin prédomine : Li, le lithium, Na, le sodium, Fe, le fer, Co, le cobalt, etc. Tout paraît masculin, même les dérivés : NaCl, le chlorure de sodium, FeO, le protoxyde de fer, BaO, l'oxyde de baryum. Il faut aller chercher Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, la magnétite, CaO, la chaux vive, et même Ba(OH)<sub>2</sub>, la baryte, ou SiO<sub>2</sub>, la silice, pour mettre un peu de douceur dans cette assemblée de brutes.

En consultant dans *L'Actualité Chimique* les « clins d'œil étymologiques » de Pierre Avenas, il ne semble pas pourtant qu'il y ait eu au cours des âges une dérive suspecte faisant passer d'une origine féminine à une conclusion masculine. Tout juste note-t-il que *Phosphoros*, la planète Vénus, finit en phosphore ; la calamine, minéral du zinc dérivé de cadmia, conduit au cadmium et au zinc. Par contre, le mercure ou argent liquide ou encore vif argent est resté masculin quoique associé à la planète Mercure. L'évolution lexicale ne permet pas de dire qu'il y ait eu un complot machiste du vocabulaire chimique hexagonal.

En réalité, le féminin est plutôt réservé à des objets ou assemblages plus évolués et complexes. On parle d'un atome mais mieux d'une molécule, du produit de la réaction, d'une solution et de son soluté. En hommage aux fonctions biologiques supérieures de la femme, on remarque surtout la synthèse chimique et peu son catalyseur. En chimie du solide, même si on identifie le procédé du frittage, l'objet fini reste la céramique ; de même, si l'élément or est masculin, l'enrichissement de la dorure est féminin. Les produits naturels également, comme la tubuline, la cocaïne, la morphine... Il faut dire que chez nos collègues botanistes, l'admirable culture latine est omniprésente. Les outils du chimiste participent aussi à la diversité des genres : l'rlen, le ballon, le réfrigérant, le spectromètre, mais aussi la burette, la colonne, la pompe à vide... « Objets inanimés, avez-vous donc un genre ? », en paraphrasant le poète !

J'ai essayé de trouver une échelle de différenciation en chimie des solutions puisque l'on parle d'un acide et d'une base ; je pensais que l'échelle des pH pouvait chiffrer la féminité en allant vers les pH élevés et la masculinité vers les pH faibles.

Oui pour le coca-cola ou le vin blanc sec à pH < 7 et pour la bière ou l'eau de Vichy à pH > 7, mais j'ai vite déchanté avec le savon noir et un Perrier !

Finalement, en ce qui concerne l'équilibre des genres, notre discipline chimie est plutôt bien placée. C'est comme toujours sur le plan sociétal et social que les choses peuvent se gêner, dans l'entreprise, où les fonctions directoriales ou dirigeantes sont majoritairement occupées par des hommes. Sans aller jusqu'à la vision passéiste du laboratoire où travaillent ensemble l'ingénieur et la laborantine, des progrès sont encore à faire. Heureusement, déjà dans l'industrie chimique l'équilibre des genres est plutôt bon : les emplois féminins sur le plan national occupent 38 % du total et 55 % en Ile-de-France. Dans les écoles de chimie de la Fédération Gay-Lussac, le pourcentage de filles dépasse 55 % (Lille 60 %, Mulhouse 57 %, Strasbourg et Rennes 56 %), et elles préparent de plus l'avenir puisque sept d'entre elles à la suite de l'ESPCI sont dans le top 10 des diplômés poursuivant leurs études en thèse. En revenant à l'écriture inclusive, ces étudiant.e.s préparent des diplômes d'ingénieur.e.s si j'applique la règle du point médian encore appelé point d'altérité ! Mais que faire avec les mots épiciques identiques au masculin et au féminin comme linguiste mais aussi chimiste ? Aurais-je l'audace lors d'une évaluation d'écrire : « Ce laboratoire comporte d'excellent.te.s chimistes bien formé.e.s par des professeur.e.s sérieux.euse.s. » ? Cela allongera sans doute les rapports écrits mais restera comme une expression lexicale impossible à dire à l'oral !

Quelques DRH vont jusqu'à dire que les candidatures pour des postes gagneraient à préciser qu'ils peuvent être remplis par des hommes ou des femmes au-delà du sigle H/F. Le fait de féminiser les noms des métiers augmente le nombre de candidatures féminines à des fonctions où les hommes sont traditionnellement surreprésentés. Ce n'est pas une révolution qu'écrire directeur ou directrice d'usine, assistant ou assistante d'ingénierie... C'est la « double flexion » déjà inscrite dans l'usage « Français, Françaises », « citoyens, citoyennes » largement utilisée dans le monde politique. On note d'ailleurs que l'usage double s'instaure progressivement dans les noms des métiers. Il ne sera pas nécessaire d'abandonner la langue française pour researcher, manager, physicist... pour chercheur.e, directeur.e... Nos amis anglo-saxons pour qui ces distinctions n'existent pas s'étonnent de ces polémiques. Nos amis québécois et québécoises, qui dès 1970 ont commencé à franchir le pas et édité en 1990 un « guide de féminisation des titres et fonctions » et pratiquent de plus en plus l'accord de proximité dans les textes officiels, n'ont plus ces discussions et guerres picrocholines. Ils nous regardent avec un œil amusé. Mais les gardiens du temple de l'Académie française auront sans doute un regard plus sévère.

Jean-Claude Bernier  
Janvier 2018

## Les processus de recrutement pour des postes académiques

Le Bureau régional du Réseau des Jeunes chimistes Ile-de-France de la Société Chimique de France (RJ-IdF) a organisé à l'automne dernier une demi-journée d'information sur les carrières académiques intitulée « Comprendre les processus de recrutement pour mieux s'y préparer ». Cette action faisait suite à diverses discussions avec des doctorants, docteurs et jeunes recrutés qui ont révélé une méconnaissance des processus de recrutement pour obtenir un poste académique. Certains aspects de la phase de recrutement, parfois mal compris, conduisent en particulier à une autocensure du candidat qui ne dépose pas de dossier.

Cette matinée d'échange et d'information sur les processus de recrutement pour devenir chargé de recherche, maître de conférences et ingénieur de recherche s'est déroulée à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), avec des interventions de membres de jurys et de jeunes recrutés, le soutien financier des LabEx Matisse et MiChem, et le soutien de l'UFR de chimie 926 et des écoles doctorales 388, 397 et 406. Les inscriptions étaient ouvertes à tous, avec une diffusion de l'annonce plus soutenue vers les adhérents de la SCF, les doctorants et les docteurs rattachés aux écoles doctorales et aux UFR de chimie de la région.

Sur 96 inscrits au total, les doctorants (66 %) et post-doctorants (23%) étaient les principaux intéressés par cette action (voir figure). En termes de localisation, les participants faisaient majoritairement partie des universités de la région parisienne (UPMC, Paris Saclay, ENS, ESPCI...). Quelques-uns sont cependant venus d'autres régions (Lyon, Rennes et Strasbourg), démontrant au niveau national un intérêt de nos jeunes chimistes dans le recrutement à un poste académique.



Répartition suivant le statut des participants.

Le processus de recrutement du CNRS pour devenir **chargé de recherche** (CR) a été présenté par Emmanuel Magnier (président de la section 12 du CNRS), accompagné de Florence Babonneau (section 15) et Catherine Combellas (section 13). L'Institut national de la chimie (INC) est composé des sections 11 à 16, allant des domaines des matériaux supra- et macromoléculaires (11) à celui de la chimie du vivant (16)<sup>(1)</sup>. Pour certaines sections, des postes peuvent être fléchés (un domaine d'expertise est spécifié). Le recrutement d'un CR se déroule en deux phases : dépôt du dossier (décembre-janvier



et auditions (mars-avril) pour les admissibles. Il est important que les candidats identifient au plus tôt un laboratoire d'accueil. En effet, pour préparer au mieux le projet de recherche, il doit démontrer l'adéquation de son projet avec les thématiques du laboratoire, tout en apportant des compétences nouvelles. Pour plus d'informations, le guide du candidat est accessible sur le site du CNRS<sup>(2)</sup>. Les résultats sont connus en juillet pour une prise de poste dès le mois d'octobre.

Le processus de recrutement pour devenir **maître de conférences** (Mcf) a été présenté par Corinne Chanéac (membre de la section CNU 33), accompagnée d'Esmail Alikhani (CNU 31) et Muriel Amatore (CNU 32). Le Conseil national des universités (CNU) est l'instance nationale qui se prononce sur les mesures individuelles relatives à la qualification, au recrutement et à la carrière des enseignants-chercheurs. Pour la chimie, les sections principales sont les 31, 32 et 33<sup>(3)</sup>. Le processus de recrutement se déroule en trois phases : qualification (automne), dépôt du dossier (février-mars) et auditions (avril-mai). La qualification aux fonctions Mcf, valable durant quatre ans, est obligatoire pour être éligible à une candidature. Le dossier de qualification se dépose sur le site web Galaxie<sup>(4)</sup>. Pour être qualifié, nous vous conseillons d'étudier les recommandations de chaque section<sup>(3)</sup>. Une expérience en enseignement (monitorat, vacation...) est très recommandée. Le candidat qualifié peut ensuite consulter les postes proposés sur le site Galaxie. Lors de la phase de dépôt du dossier, il est important de prendre contact avec le laboratoire d'accueil pour étayer le projet de recherche et auprès de l'UFR pour le projet d'enseignement. Pour les admissibles, un séminaire dans le laboratoire est vivement recommandé pour rencontrer les membres du laboratoire avant de passer les auditions. Les résultats sont connus en juin pour une prise de poste dès le mois de septembre.

Le processus de recrutement pour devenir **ingénieur de recherche** (IR) a été présenté par Antoine Seyeux (IR à Chimie ParisTech et membre de la section 14). Un ingénieur de recherche participe aux activités de recherche du laboratoire

en termes de mise en œuvre, de gestion, de diffusion, de valorisation, d'encadrement, etc. Sur le site du CNRS ou des universités, les postes d'IR et les profils associés sont affichés pour les laboratoires. Le candidat doit déposer un dossier mais sans décrire de projet de recherche (ni de projet d'enseignement) demandé pour le recrutement de CR et Mcf. Les compétences doivent être valorisées dans le dossier pour montrer son adéquation avec le profil du poste.

Pour terminer cette matinée, deux jeunes recrutés (Victor Mougel, CR, et Clément Guibert, Mcf) ont témoigné de leurs parcours et proposé leurs conseils aux jeunes chimistes présents. Si vous souhaitez intégrer un poste dans la recherche académique, il est très important d'avoir un dossier de candidature clair (CV, publications scientifiques, communications...) pour faciliter le processus d'évaluation par les rapporteurs. Pour les auditions, n'oubliez pas que vous avez face à vous les membres d'un jury qui, pour certains, ne sont pas experts de votre domaine. Il est donc primordial d'être le plus pédagogue possible sur vos thématiques et projets de recherche.

Cette matinée a été un véritable succès compte tenu des retours des participants. Les discussions avec les membres des

jurys et les jeunes recrutés ont permis d'éclaircir les processus de recrutement. Le Bureau régional RJ-IdF met à disposition des autres régions un « package » comprenant affiches, programmes et dates limites pour la partie logistique. Notre objectif est de proposer au plus tôt cette action pour que les doctorants et docteurs puissent déjà connaître les processus de recrutement pour mieux s'y préparer dès maintenant. Il nous semble essentiel de pérenniser cette action au niveau régional et ainsi de mieux préparer les futurs chimistes académiques de demain.

Les présentations faites lors de cette matinée sont consultables sur notre page web<sup>(5)</sup> et une vidéo est disponible sur YouTube<sup>(6)</sup>.

N'hésitez pas à nous contacter pour avoir des informations complémentaires\*.

**Le Bureau du RJ-IdF\***

\*[bureau.rjscf.idf@societechimiquedefrance.fr](mailto:bureau.rjscf.idf@societechimiquedefrance.fr)

(1) [www.cnrs.fr/comitenational/csi/inc.htm](http://www.cnrs.fr/comitenational/csi/inc.htm)

(2) <https://www.dgdr.cnrs.fr/drhchercheurs/concoursch/informer/docs/2017/Guide-Candidat-CH17-fr-VF.pdf>

(3) [www.cpcnu.fr/listes-des-sections-cnu](http://www.cpcnu.fr/listes-des-sections-cnu)

(4) <https://www.galaxie.enseignementsup-recherche.gouv.fr/ensup/candidats.html>

(5) [www.societechimiquedefrance.fr/spip.php?page=news-entite&id\\_rubrique=139](http://www.societechimiquedefrance.fr/spip.php?page=news-entite&id_rubrique=139)

(6) <https://youtu.be/Y11PIE11POw>

### Le Bureau RJ-IdF 2018



Stéphanie HALBERT (Mcf)  
Présidente



Sophie CARENCO (CR)  
Vice-présidente  
Représentante IYCN  
du RJ-SCF national



Esther CÁZARES-CORTÉS  
(Post-doc)  
Trésorière  
Responsable  
communication



Laure FILLAUD (Mcf)  
Secrétaire

Et les membres actifs : Soumia AZZEDDINE (M2), Hasnaa ELSAID (M2), Alexandre HERVÉ (Post-doc - Délégué du RJ-SCF aux relations avec la SCF et *L'Actualité Chimique*), Lamyia REZIG (R & D) et Victor MOUGEL (CR - Délégué EYCN du RJ-SCF).

Retrouvez-nous en ligne !

# lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...

## L'histoire de la daptomycine

### Prise de risque et propriété industrielle

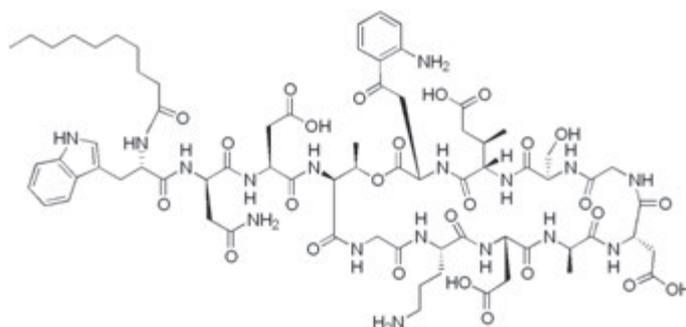
Le conseil en propriété industrielle est très souvent associé à la notion de « maîtrise des risques ». Il s'agit de protéger les inventions, dans l'espace et dans le temps, face aux risques de vol, d'appropriation frauduleuse, de prise de vitesse par un concurrent ou de contrefaçon. Mais, paradoxalement, la propriété industrielle ne maîtrise les risques que pour les cultiver, et ouvrir le champ du possible à des succès industriels, commerciaux et financiers. La prime, en effet, est très souvent aux inventeurs qui osent risquer le tout pour le tout. Preuve par l'exemple avec l'histoire de la daptomycine, un antibiotique sauvé par Cubist Pharmaceuticals et qui a sauvé bien des vies. Une belle aventure à la fois humaine, scientifique et entrepreneuriale !

À l'origine de cet antibiotique, une bactérie, *Streptomyces roseosporus*, trouvée au pied du mont Ararat, cette montagne à la frontière de la Turquie et de l'Arménie où, dit-on, aurait échoué l'arche de Noé après le déluge. Pour celui qui se laisse saisir par une intuition, qui trouve en lui les forces et la détermination de la poursuivre, et qui fait preuve d'intelligence de la situation, un échec n'est rien. Oui, tout peut naître d'une inspiration, d'un eureka, d'un yapukà !

### Et si, vous aussi, risquiez et gagniez votre pari ?

En 1996, se rencontrent au cours d'une conférence Francis Tally, créateur de la start-up Cubist, et Richard Baltz, alors directeur de recherche au département des maladies infectieuses chez Lilly. La complicité rapprochant les deux hommes, Francis propose à Richard de venir le rejoindre comme vice-président. Dans la conversation, Richard lui parle des dossiers classés sans suite par Lilly, dont la daptomycine, un antibiotique prometteur mais dont les recherches cliniques ont conclu à un effet délétère sur le muscle. Francis écoute Richard, et « voit » alors ce que personne n'a « su » voir. Saisi par une intuition, il devine qu'il est possible de rebondir et de réorienter la recherche. Il croit en cet antibiotique. Il ose le tout pour le tout et clame : « *Don't be surprised to see me at Lilly, because I'm going to license daptomycin for Cubist to develop it!* »

Quand un eureka s'impose ainsi à soi, il n'y a plus qu'à franchir le pas du yapukà ! Cubist, jeune start-up, négocie avec le géant Lilly et, au bout d'un an, obtient la licence. En 1998, Cubist dépose une demande de brevet pour protéger un nouveau mode d'administration. Le pari de Francis et de son pharmacologue est de réduire le nombre de prises à une par jour, mais de doubler la dose dans cette prise unique. Exit les effets toxiques ! De nouveaux essais cliniques sont mis en place en 1999. Le brevet est délivré en 2002, et l'autorisation de mise sur le marché obtenue permet une commercialisation en 2003 sous le nom de Cubicin®. Sept ans après l'eureka, le succès est au rendez-vous.



La daptomycine.

Et quel est le rôle, me direz-vous, de la propriété industrielle dans ce succès industriel, commercial et financier ? Un rôle essentiel ! Pour protéger son invention, Cubist va déposer pas moins de quatre familles de brevets pour s'assurer la propriété industrielle du mode d'administration, des analogues, des procédés de préparation, des formulations et des associations particulières [1]. En cela, la daptomycine est un beau cas d'école dans le secteur pharmaceutique pour une protection, large et optimale, des médicaments.

Mais l'ironie de l'histoire est que cette protection était un fragile rempart. Comme il arrive souvent dans la vraie vie, il y avait un grain de sable. Les génériqueurs, désireux de s'emparer de cette mine d'or, ont retrouvé en effet une allusion suffisamment explicite à la daptomycine dans un communiqué de presse d'avant 1998. Et voilà les brevets de faire l'objet d'attaque en nullité pour divulgation antérieure ! Mais Noé veillait dans son arche sur le mont Ararat... Dans cette histoire, le temps lui-même s'est avéré la plus belle des protections : le succès était acquis, avant que les brevets ne s'avèrent fragiles. En 2012, le chiffre d'affaires de Cubicin® s'élevait à 800 millions de dollars et, en 2014, Merck achetait Cubist pour 8,4 milliards de dollars !

[1] Les brevets concernés sont notamment :

- brevets de base : EP0095 295, US4482487 ;
- méthode d'administration : EP1115417, US6852689 ;
- analogues de la daptomycine : EP1674 107, US6852689 ;
- formulations pharmaceutiques : EP1586 580, US8058238.

**Catherine GROSSET-FOURNIER**,  
ingénieure ENSCP, est conseil en propriété industrielle  
et mandataire européen, fondatrice et gérante du cabinet  
Grosset-Fournier & Demachy.

\*catherinegrosset@grosset-demachy.com

### Les antibiotiques et au-delà

La découverte des antibiotiques a été l'une des grandes avancées thérapeutiques du XX<sup>e</sup> siècle, car on leur doit la régression de la mortalité due aux maladies infectieuses. Malheureusement, leur usage inconsidéré, tant en médecine humaine que vétérinaire, fait aujourd'hui peser une grave menace sur la santé publique partout dans le monde. Non seulement certaines bactéries sont devenues hautement résistantes, mais on trouve également des bactéries « pan-résistantes », qui résistent à tous les antibiotiques. Notre système de santé tout entier est en danger directement, mais aussi indirectement, car nombre d'actes chirurgicaux (greffe d'organe) ou médicaux (réanimation, néonatalogie) exigeant de strictes conditions d'asepsie sont menacés.

La multiplication des infections nosocomiales dans les lieux accueillant des patients, cliniques et hôpitaux notamment, s'inscrit dans ce phénomène particulièrement sensible dans nos pays où l'hygiénisme, lié à la compréhension des phénomènes de contamination, s'était pourtant développé dès la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.

En taux de mortalité, en Afrique et en Asie, entre 4 et 5 millions de décès dus aux maladies infectieuses sont prévisibles en 2050.

Selon l'OMS, plus généralement encore, « *le monde s'achemine vers une ère post-antibiotique où des infections courantes et des blessures mineures pourraient à nouveau tuer.* » De plus en plus complexe, le phénomène s'amplifie et s'étend dans tous les champs de la vie, mettant en cause aussi bien la flore intestinale que tous les écosystèmes, de même que l'élevage des animaux dits de rente, c'est-à-dire destinés à la consommation humaine, voire les transports internationaux. La transmission de l'antibiorésistance inter-espèces est maintenant bien documentée. L'eau, les sols, l'air, tous les compartiments de notre environnement peuvent contribuer à la propagation de ces bactéries résistantes. Si seule l'imagerie médiévale rappelle les grandes crises dues à l'ergot de seigle avec leurs épidémies de maladies de Saint Antoine, d'autres crises alimentaires liées à des produits contaminés ont été plus récemment observées. Nous n'en sommes donc pas préservés si nous ne prenons pas notre destin en main.

#### État des lieux

En dépit de diverses campagnes d'information sur les risques liés à la consommation excessive d'antibiotiques en France, leur consommation en médecine de ville, déjà supérieure de près de 30% à la moyenne européenne, est toujours en augmentation (+ 8,6 % sur les dix dernières années), mais stagne heureusement dans les établissements de santé (hôpitaux et cliniques). Ceci fait que la France est respectivement au 4<sup>e</sup> rang et au 9<sup>e</sup> rang des pays les plus consommateurs en Europe. En santé animale, 96 % des antibiotiques sont consommés par les animaux de rente et 4 % par les animaux de compagnie. Il y a dans ce dernier secteur une diminution constante de la consommation depuis plusieurs années, fruit d'initiatives mises en place depuis 2007, dont le plan Écoantibio. C'est dans

l'élevage porcin que l'on assiste à la baisse la plus spectaculaire du nombre de traitements par animal.

Les priorités de l'industrie pharmaceutique visent plutôt le marché des maladies non transmissibles et chroniques, comme les cancers, les maladies cardiovasculaires, etc., avec une exception notable pour le VIH-sida. Il en résulte un déficit en nouveaux antibiotiques vis-à-vis desquels aucune résistance n'est encore observée. Seules quelques start-up poursuivent des recherches dans ce sens, alors qu'une cinquantaine de molécules avaient été découvertes entre 1930 et 2008. Il est intéressant de noter que la production en masse de la pénicilline, découverte en 1928, date de 1939 (Seconde Guerre mondiale) et qu'une monorésistance est apparue dès 1945. Il a fallu dix ans pour observer une monorésistance à la tétracycline (en 1955) et une quinzaine d'années pour le chloramphénicol. Et il faut attendre 2016 pour observer la résistance à la colistine, découverte en 1950, et actuellement molécule de dernier recours.

C'est vers 1980 qu'apparaissent véritablement les premières souches de bactéries multirésistantes. Et une seule main suffit pour comptabiliser les maladies infectieuses qui devaient être éradiquées, alors que l'on note une résurgence de certaines d'entre elles comme la poliomyélite en Chine, la rougeole en Afrique et en Asie – et même en France –, et que la tuberculose refait surface conjointement avec le sida.

Le 7 avril 2011, le Docteur Margaret Hamburg, directrice de la FDA (Food and Drug Administration) déclarait : « *C'est plus qu'une hypothèse de parler aujourd'hui d'une « ère pré-antibiotique » où nous n'avons plus d'outils efficaces pour lutter contre une maladie infectieuse sévère.* » Le 21 septembre 2016, les Nations unies consacraient même une session spéciale de leur assemblée générale aux antimicrobiens.

*Nota* : on peut s'étonner qu'en médecine de ville, comme en milieu hospitalier, la pratique des antibiogrammes ne soit pas systématique, l'habitude semblant être de prescrire, en cas d'infection, des antibiotiques à large spectre d'action plutôt que de rechercher la bactérie en cause... quand il ne s'agit pas d'infection virale insensible aux antibiotiques ! Et pourtant des tests rapides d'orientation diagnostique (les TROD) pour angine et grippe existent, qui permettent de trancher entre bactérie et virus.

#### Prévention des maladies infectieuses

##### La vaccination

Ainsi que le soulignait un récent éditorial de la prestigieuse revue *The Lancet*, intitulé « *The imperative of vaccination* » [1], et comme *L'Actualité Chimique* s'en est fait l'écho récemment [2], la vaccination demeure l'une des méthodes les plus efficaces en termes de prévention. Suspensions, campagnes de désinformation, complots imaginaires... les taux de couverture vaccinale sont devenus insuffisants pour éviter la propagation de maladies comme la rougeole (six cas au début de l'été en Ardèche). Or il existe un vaccin, communément appelé ROR (pour rougeole, oreillons, rubéole), réputé pour

son efficacité, qui immunise de plus contre deux autres maladies virales : les oreillons, qui peuvent provoquer la stérilité masculine lorsqu'ils se manifestent à l'âge adulte, et la rubéole, qui peut entraîner de graves malformations du fœtus lorsqu'elle est contractée par une femme enceinte.

Pour stopper la circulation du virus de la rougeole, qui compte parmi les agents pathogènes les plus contagieux – un malade contamine en moyenne quinze à vingt personnes non protégées –, le seuil d'immunité de groupe se situe entre 90 et 95 %, ce qui signifie qu'il faudrait idéalement que 95 % de la population soit immunisée. Il n'est pas anecdotique de rapprocher les résistances politiques historiques de la résistance sociale aux vaccinations, puisque cette dernière s'érige contre des forces perçues comme des formes de domination. Paradoxalement, la société réclame à juste titre un vaccin contre le paludisme, le sida, alors que diverses associations s'élèvent contre l'extension de l'obligation vaccinale chez l'enfant, qui a pris effet cette année. Comme bien souvent de nos jours, le débat scientifique est devenu un débat d'opinion. L'Inserm a rappelé que l'efficacité et l'innocuité des onze vaccins obligatoires depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018 sont scientifiquement prouvées, et que la vaccination constitue l'une des principales interventions de santé publique ayant contribué au recul des maladies infectieuses pour lesquelles elle est déjà obligatoire (poliomyélite, tétanos, diphtérie) ou pour celles dont les vaccins sont systématiquement (coqueluche) ou quasiment systématiquement (contre Hib, *Haemophilus influenzae* de type b, cause la plus fréquente de la méningite) combinés avec les vaccins obligatoires [3].

### L'hygiène hospitalière

Le dernier programme national de prévention (PROPIAS), promulgué par le ministère en charge de la Santé le 15 juin 2015, ambitionne de prendre en compte tout le parcours du patient, de l'établissement de santé à son domicile en passant par la prise en charge médico-sociale de ville. Ce programme s'articule autour de trois axes prioritaires [4]. L'un de ceux-ci consiste à renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance en y associant les usagers du système de santé, notamment en renforçant l'observance des précautions « standard », pour tout patient/résident (en particulier le lavage des mains), lors de tous les soins et en tous lieux, en améliorant en particulier la maîtrise des BMR (bactéries multirésistantes) endémiques et BHRé (bactéries hautement résistantes émergentes), et enfin en réduisant l'exposition aux antibiotiques et ses conséquences dans la population des usagers de la santé.

### Perspectives et alternatives

Comme cela a déjà été signalé en 2016 lors d'un colloque penta-académique sur l'antibiorésistance [5], après plusieurs années de stagnation, on assiste à un léger renouveau dans le domaine des antibactériens. Il s'observe toutefois au sein de classes antibactériennes conventionnelles, comme les pénicillines et les bêta-lactames (voir détails dans l'*annexe 1\**).

### Peptides antimicrobiens

Parallèlement, de nombreuses équipes travaillent au développement de peptides antimicrobiens capables de tuer les souches bactériennes résistantes aux antibiotiques.

Ces peptides, produits par tous les organismes vivants dans le cadre de leurs défenses immunitaires, tuent les microbes de différentes manières. Ils percent les membranes cellulaires,



perturbent de l'intérieur plusieurs cibles cellulaires, dont l'ADN, l'ARN et les protéines des pathogènes. De plus, ils peuvent recruter les cellules leucocytes du système immunitaire de l'hôte, et les conduire à sécréter des composés chimiques qui contribuent à éliminer les microbes envahisseurs. On le voit donc, les antibiotiques peptidiques puisent leur activité dans l'interaction directe avec les membranes cellulaires (les bicouches lipidiques) des microorganismes et sont, de ce fait, peu susceptibles de se heurter à des phénomènes de résistance (pour en savoir plus, voir *annexe 2\**).

### Ciblage des toxines bactériennes

En octobre 2016, la FDA a donné son feu vert au Zinplava® (bezlotoxumab), un anticorps destiné à neutraliser la toxine bactérienne produite par *Clostridium difficile* [6]. Cette AMM a été accordée pour prévenir des récurrences d'infection à *Clostridium difficile* chez les adultes à haut risque de récurrence. D'autres toxines sont ciblées : *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, mais aussi les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (voir détails en *annexe 3*).

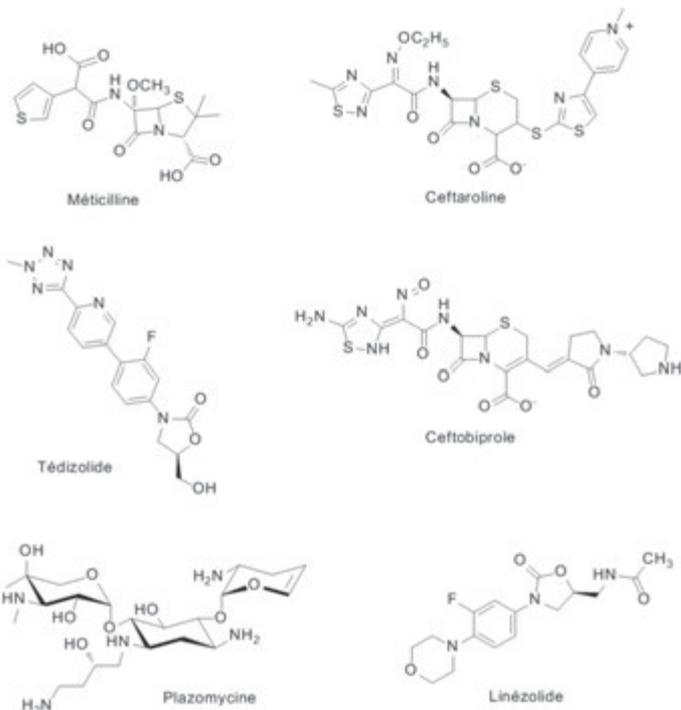
### Bactériophages

Les bactériophages, prédateurs naturels des bactéries, sont présents dans tous les milieux aquatiques et terrestres (d'où l'appellation de phages naturels). Ce sont des virus qui infectent exclusivement les bactéries. Ils ne sont pas capables d'infecter une cellule eucaryote et sont inoffensifs vis-à-vis des humains, animaux, plantes, poissons...

Avant l'arrivée des antibiotiques, ils étaient couramment prescrits pour soigner les infections bactériennes. Cet usage des bactériophages lytiques [7] comme médicament connaît un regain d'intérêt avec l'apparition et la dissémination des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.

### Les apports de la génétique

Dernière approche et non des moindres, celle développée par l'Institut Pasteur reposant sur la nouvelle technologie CRISPR-Cas9 qui consiste à éliminer les gènes de résistance et/ou de virulence présents dans certaines bactéries. Cette nouvelle génération d'antibiotiques, dénommés eligobiotiques, est



Quelques antibiotiques en développement.

extrêmement spécifique et capable d'éliminer des bactéries en fonction de la séquence de leur ADN. Cela permet donc d'éliminer uniquement les bactéries résistantes sans toucher au reste du microbiome [8].

En 2013, certains prévisionnistes, pas nécessairement catalogués comme pessimistes et/ou complotistes, déclaraient que la menace sur l'humanité due aux bactéries multirésistantes était comparable à celle du dérèglement climatique. Ce n'est qu'en favorisant la prévention des maladies infectieuses (hygiène et vaccination), en usant modérément et à bon escient des antibiotiques, en encourageant la recherche et l'innovation dans ce domaine par des mesures incitatives fortes, que la guerre contre l'antibiorésistance sera gagnée. Elle le sera aussi en favorisant le partage de l'information entre les divers acteurs concernés, en s'intéressant aux alternatives

innovantes offertes par les phages (naturels ou génétiquement modifiés), les peptides antibactériens, le microbiome, ou de nouveaux vaccins.

N'oublions pas que l'antibiorésistance est non seulement une problématique humaine, mais qu'elle implique également les animaux et l'environnement. Encore faut-il bien communiquer. Tel était l'objet d'un débat organisé par le ministère des Solidarités et de la Santé en novembre dernier [9].

\* Les annexes sont téléchargeables librement sur le site [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org), à partir de la page liée à cet article.

[1] The imperative of vaccination, *Lancet Infect. Dis.*, **2017**, 17, p. 1099.

[2] Jacquesy A., Monneret C., Les adjuvants aluminiques dans les vaccins, *L'Act. Chim.*, **2017**, 416, p. 8.

[3] <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/dit-science-propos-11-vaccins-obligatoires-en-france-partir-2018>

[4] <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/propias/article/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins>

[5] Naas T., Traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) vers une stratégie d'inhibition, Colloque « Antibiotiques, antibiorésistance et environnement : des raisons d'espérer ! », 15/06/2016, [www.acadpharm.org/dos\\_public/Programme\\_colloque\\_2016\\_VF3.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Programme_colloque_2016_VF3.pdf)

[6] Wilcox M.H. et al., Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection, *N. Engl. J. Med.*, **2017**, 376, p. 305.

[7] Monneret C., Apprivoiser les virus pour en faire des alliés, *L'Act. Chim.*, **2017**, 415, p. 7.

[8] Bikard D., Barrangou R., Using CRISPR-Cas systems as antimicrobials, *Curr. Opin. Microbiol.*, **2017**, 37, p. 155.

[9] Consultable sur <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/evenements/article/quelle-communication-sur-l-antibioresistance-colloque-du-16-novembre-2017>

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

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

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

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

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

 Facebook Société Chimique de France

 Twitter @reseauSCF

 Facebook Réseau des Jeunes Chimistes-SCF

 Twitter @RJ\_SCF

## La liaison halogène

**Résumé** La liaison halogène décrit, par analogie avec la liaison hydrogène, une interaction intermoléculaire attractive dans laquelle un atome d'halogène activé, *via* une zone appelée  $\sigma$ -hole située dans le prolongement de la liaison C–X, joue le rôle d'électrophile vis-à-vis d'une base de Lewis. Cet article présente ses caractéristiques principales et sa mise en œuvre dans différents domaines, comme l'ingénierie cristalline, l'élaboration de polymères et de gels, les systèmes biomoléculaires ou l'organocatalyse.

**Mots-clés** **Liaison halogène, densité électronique, interactions intermoléculaires, ingénierie cristalline, matériaux moléculaires, gels, cristaux liquides, biochimie structurale, organocatalyse.**

**Abstract** **Halogen bonding**

Halogen bonding, by analogy with hydrogen bonding, describes an intermolecular interaction where an activated halogen atom acts as electrophile through its  $\sigma$ -hole area toward a Lewis base. This paper describes its main characteristics and its involvement in many domains, such as crystal engineering, polymers and gels, biomolecular systems or organocatalysis.

**Keywords** **Halogen bonding, electronic density, intermolecular interactions, crystal engineering, molecular materials, gels, liquid crystals, structural biochemistry, organocatalysis.**

Le terme « liaison halogène » est utilisé depuis une trentaine d'années par analogie avec celui de liaison hydrogène, pour décrire une interaction intermoléculaire attractive dans laquelle un atome d'halogène joue le rôle d'électrophile (en lieu et place d'un atome d'hydrogène) vis-à-vis d'une base de Lewis. Cette interaction, mentionnée dès 1814, fait l'objet d'une « redécouverte » ces dernières années, tant du point de vue fondamental que pour différentes applications, en ingénierie cristalline (réseaux uni-, bi- ou tridimensionnels, interpénétrés ; matériaux conducteurs, magnétiques, émissifs), dans l'élaboration de polymères et de gels, dans les systèmes biomoléculaires (protéines, nucléotides, hormones thyroïdiennes), ou en organocatalyse. Cet article se propose de faire une mise au point sur la nature de cette interaction, ses caractéristiques principales et ses manifestations (ou sa mise en œuvre) dans différents domaines.

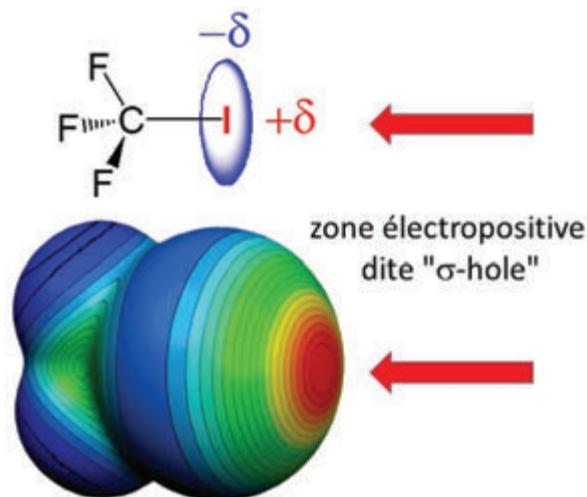


Figure 1 - Polarisation du nuage électronique (potentiel électrostatique de surface) de l'atome d'iode dans le trifluoriodométhane  $F_3C-I$ . Les zones en bleu sont chargées négativement, les zones en rouge positivement.

### Définitions et perspective historique

En chimie organique, les atomes d'halogène, du fait de leur forte électronégativité, sont plutôt considérés comme riches en électrons. À ce titre, ils sont capables d'agir comme accepteurs de liaisons hydrogène, soit dans les composés organohalogénés, soit bien sûr comme anions halogénure. Cependant, dans les composés à liaison C–X (X = Cl, Br, I), la densité électronique sur l'atome d'halogène n'est pas répartie de façon isotrope mais présente une concentration de charge ( $-\delta$ ) dans le plan perpendiculaire à la liaison C–X et une déplétion de charge ( $+\delta$ ) dans l'axe de la liaison C–X (figure 1). Cette dernière région, appelée  $\sigma$ -hole, peut présenter avec les halogènes les plus lourds (brome, iode) un potentiel électrostatique positif, qui va pouvoir interagir avec des bases de Lewis pour conduire à cette liaison halogène, notée XB dans la littérature anglophone. Faisant suite à une définition récente par l'IUPAC de la liaison hydrogène, une définition analogue a été adoptée pour la liaison halogène qui stipule que : « A halogen bond occurs when there is evidence of a net attractive interaction between an electrophilic region associated with a halogen atom in a molecular entity and a nucleophilic region

in another, or the same, molecular entity. » Cette interaction est donc désormais bien établie et a fait récemment l'objet de plusieurs livres ainsi que de deux revues très complètes [1-2], auxquels le lecteur intéressé pourra se référer.

Le premier exemple de la synthèse d'un composé à liaison halogène remonte sans doute au début du XIX<sup>e</sup> siècle quand J.J. Colin travaillant dans le laboratoire de J.L. Gay-Lussac à Paris observe la formation d'un composé entre l'ammoniac (gaz) et le diiode [3]. La formulation  $I_2 \cdots NH_3$  de ce liquide est confirmée par Guthrie [4] en 1863, mais il faudra attendre un siècle et les travaux de R. Mulliken [5] et O. Hassel [6] pour une compréhension plus fine de ce type d'interaction. Depuis cette période, un très grand nombre de composés et d'observations, que l'on peut aujourd'hui rassembler sous le nom de liaison halogène, ont été reportés, mais ce n'est que vers la fin du XX<sup>e</sup> siècle qu'une approche plus systématique et unificatrice a vu le jour. En particulier, les études cristallographiques reportées par Hassel ont permis de comprendre les préférences structurales associées à la liaison halogène, comme

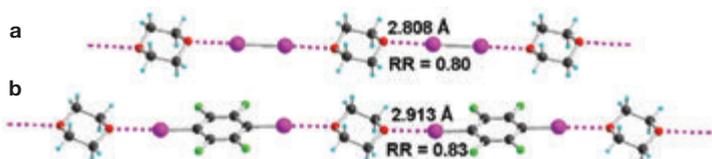


Figure 2 - Exemples d'association par liaison halogène, à l'état solide cristallin, entre le dioxane comme accepteur ditopique de liaison halogène et respectivement (a) le diiode, (b) le *para*-diiodotétrafluorobenzène. Les distances sont déduites de la structure cristalline ; le facteur de réduction (RR) est le rapport entre la distance expérimentale et la somme des rayons de van der Waals des atomes d'oxygène (1,52 Å) et d'iode (1,98 Å).

l'illustre la structure du co-cristal entre le dioxane et le diiode (figure 2a). Cette structure où I<sub>2</sub> joue le rôle de donneur de liaison halogène par ses deux extrémités peut être étendue en remplaçant par exemple I<sub>2</sub> par le *para*-diiodotétrafluorobenzène (figure 2b). Le diiode peut aussi interagir avec l'anion I<sup>-</sup> pour donner l'ion I<sub>3</sub><sup>-</sup>, sans doute un des exemples les plus clairs d'une liaison halogène qui prend alors un caractère covalent important.

### Caractéristiques

Les caractéristiques structurales majeures d'une liaison halogène s'observent déjà dans la figure 2. Le raccourcissement de la distance interatomique est la première observable. Cette distance intermoléculaire est à rapporter à la somme des rayons de van der Waals des atomes (r<sub>X</sub>, r<sub>Y</sub>) en interaction, avec la définition d'un coefficient de contraction, RR = d<sub>X...Y</sub> / (r<sub>X</sub> + r<sub>Y</sub>), qui permet des comparaisons entre systèmes impliquant des atomes différents. Une corrélation directe peut être établie entre le raccourcissement et l'énergie d'interaction calculée. La directionnalité est le second élément, avec la base de Lewis qui approche le long de l'axe de la liaison C–X. Cette directionnalité est de fait même plus forte qu'avec une liaison hydrogène, dans laquelle la charge positive partielle portée par l'atome d'hydrogène est assez fortement distribuée sur tout l'atome. Avec un atome d'halogène, la charge partielle positive est fortement concentrée dans la petite zone appelée σ-hole (figure 1). Les molécules halogénées susceptibles de jouer le rôle de donneur de liaison halogène sont principalement :

- les dihalogènes comme I<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, Cl–I, et analogues comme NC–I ;
- les halogénoalcènes activés par des groupements électro-attracteurs comme CBr<sub>4</sub>, CHI<sub>3</sub> ou C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>–I ;
- les halogéno(hétéro)arènes comme C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>–I ;

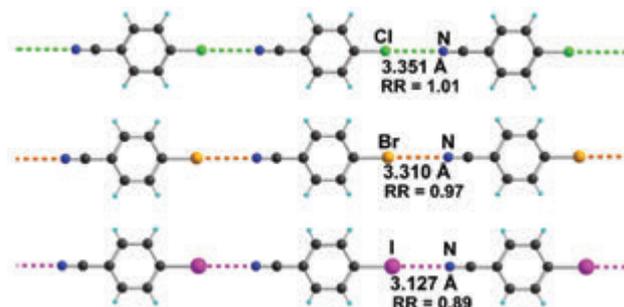


Figure 3 - Évolution de la liaison halogène dans les *para*-halobenzonitriles cristallisés.

- les halogénoalcènes ou alcynes comme I<sub>2</sub>C=Cl<sub>2</sub>, I–C≡C–I ou N≡C–C≡C–I ;

- les N-halogénoimides, comme la N-iodosuccinimide (NIS) ou la N-iodosaccharine.

La force de l'interaction peut, quant à elle, être modulée de plusieurs façons :

- Elle est d'autant plus forte que l'atome est lourd, c'est-à-dire I > Br >> Cl, comme l'illustre l'évolution des structures cristallines des *para*-halobenzonitriles (figure 3). On note qu'avec le dérivé iodé, la distance N...I est non seulement beaucoup plus courte que la somme des rayons de van der Waals de N et I, mais aussi beaucoup plus courte que celle observée dans le cristal de l'analogue bromé ou chloré ;

- Le caractère donneur de la liaison halogène peut être fortement exacerbé en activant l'atome qui la porte avec des groupes électro-attracteurs, fluorés aliphatiques comme C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>–I, et fluorés aromatiques comme C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>–I, halogénés comme dans CBr<sub>4</sub>.

En l'absence de base de Lewis, l'atome d'halogène peut jouer lui-même ce rôle, du fait de la concentration de charge qu'il présente dans sa couronne équatoriale (cf. figure 1). Cela conduit à l'état solide à des motifs structuraux récurrents, décrits par Desiraju comme de type I (le moins fort) ou de type II (le plus fort) (figure 4a) [7]. Ces motifs de type II, dans lesquels le σ-hole d'un atome d'halogène pointe vers une zone de concentration de charge d'un autre halogène, se retrouvent par exemple dans la structure cristalline du diiode mais aussi du *para*-diiodobenzène (figure 4b-c).

Une bien plus grande variabilité de structures est obtenue avec des bases de Lewis comme accepteurs de liaison halogène, ce qui a conduit C. Laurence, avec J.-Y. le Questel et J. Graton à Nantes, à définir ainsi une échelle de « basicité » vis-à-vis de donneurs de liaison halogène forts comme I<sub>2</sub>

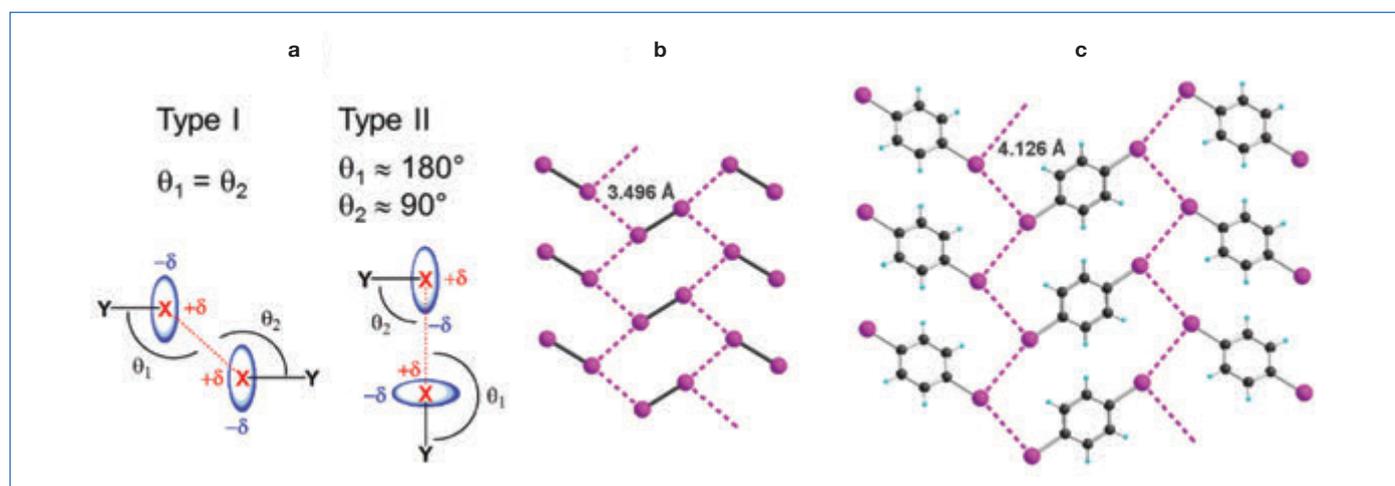


Figure 4 - (a) Caractéristiques des liaisons halogène X...X de type I et II ; structures de type II du diiode (b) et du *para*-diiodobenzène (c) à l'état cristallin.

ou de  $N\equiv C-C\equiv C-I$  sur la base du déplacement des fréquences de vibration des liaisons C-I, échelle qui s'applique autant aux bases dites « dures » que « molles » [8]. Une même échelle est construite à partir des données cristallographiques, en suivant l'évolution du facteur de réduction (cf. *figure 2*) [9]. On trouve ainsi la série d'accepteurs (l'atome accepteur est en gras) comme suit :  $\underline{S}=\underline{C}(\underline{NMe}_2)_2 > \underline{NMe}_3 > \underline{S}=\underline{PMe}_3 > \underline{O}=\underline{PMe}_3 > \underline{SeMe}_2 > \text{Pyr}\underline{NO} > \text{Pyr}\underline{N} > \underline{O}=\underline{P}(\underline{Ph})_3 > \underline{SMe}_2 > \underline{OSMe}_2 > \underline{PhNMe}_2 > \underline{MeCO}\underline{NMe}_2 > \underline{MeCO}\underline{Me} > \underline{CH}_3\underline{CN} > \underline{MeCO}\underline{OMe}$ . À noter que les anions sont également de très bons accepteurs de liaisons halogène, d'autant meilleurs qu'ils sont petits et que l'assistance due à leur charge négative est concentrée. On peut noter les halogénures ( $\underline{Cl}^-$ ,  $\underline{Br}^-$ ,  $\underline{I}^-$ ), les polyhalogénures ( $\underline{I}_3^-$ ,  $\underline{ClI}_2^-$ ), les pseudo-halogénures ( $\underline{NCS}^-$ ,  $\underline{NCSe}^-$ ), les oxoanions et les sulfonates comme  $\underline{ClO}_4^-$  ou  $\underline{R-SO}_3^-$ , les métallates comme  $\underline{FeCl}_4^-$  ou  $[\underline{Ni}(\underline{CN})_4]^{2-}$ , etc.

## Nature de la liaison halogène

### Modélisation

Si la liaison halogène a acquis aujourd'hui une vraie reconnaissance qui se traduit par sa mise en œuvre dans de nombreux domaines, sa véritable nature suscite toujours des discussions très animées entre théoriciens. On verra par la suite que ces différences d'analyse sont avant tout liées aux différences entre systèmes, certains avec des liaisons halogène faibles ou normales, d'autres avec des liaisons dites « halogène » mais qui prennent un caractère covalent considérable.

La vision électrostatique de la liaison halogène trouve son origine dans la description de la distribution de la densité électronique dans les donneurs et accepteurs de liaison halogène, avant interaction. Comme mentionné plus haut, un atome d'halogène X impliqué dans une liaison (C-X, N-X, M-X...) subit une forte déformation de la densité électronique, avec une diminution de charge dans l'axe de la liaison covalente (le  $\sigma$ -hole) et un renforcement dans la couronne équatoriale [10]. Ce potentiel électrostatique de surface  $V_S$  peut être calculé sur le contour 0,001 u.a. (électron/bohr<sup>3</sup>) de la densité électronique, qui renferme environ 97 % de la charge électronique totale. La zone la plus positive de cette surface est alors associée à un  $V_{S,max}$  qui donne une évaluation numérique du  $\sigma$ -hole (*figure 1a*). Ce modèle permet de rationaliser les évolutions observées en fonction de la polarisabilité et de l'électronégativité de l'halogène, du caractère plus ou moins électro attracteur de ses substituants, ainsi que la directionnalité de l'interaction [11]. L'utilisation de cet extremum  $V_{S,max}$  du potentiel électrostatique de surface est surtout validée par la démonstration, expérimentale et théorique, de la forte corrélation qui existe entre  $V_{S,max}$  et l'énergie d'interaction de l'adduit  $\Delta E$ . Ces énergies d'interaction sont tout à fait comparables à celles que l'on trouve dans des systèmes associés par liaison hydrogène, jusqu'à 80 kJ mol<sup>-1</sup>, dans les systèmes les plus fortement liés, dans lesquels une composante covalente (ou dite de transfert de charge) contribue aussi à la liaison (*vide infra*).

En effet, si ce modèle « électrostatique » ne fait pas totalement consensus, c'est qu'historiquement de très nombreux composés impliquant des dihalogènes et des bases de Lewis ont été décrits par Mulliken dès les années 1950 comme des complexes à transfert de charge [5], impliquant donc un transfert électronique de la base de Lewis vers l'halogène. Ce transfert est associé à une interaction de recouvrement entre l'orbitale (occupée à deux électrons) de la base de Lewis et l'orbitale  $\sigma^*$  vide, de nature antiliante, de la liaison C-X (*figure 5*). À côté des

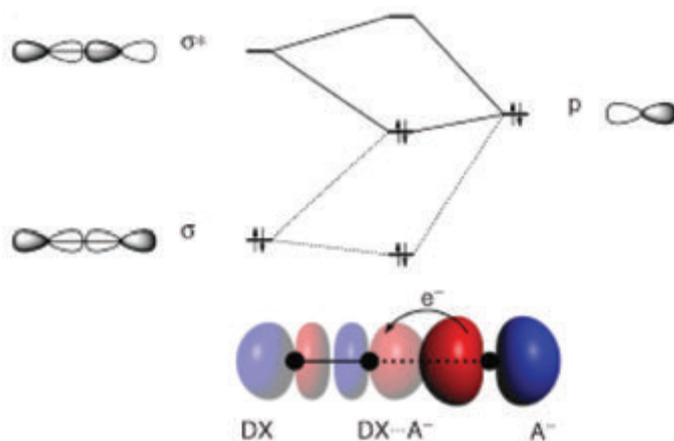


Figure 5 - Schéma orbitalaire d'interaction entre un dihalogène et un anion halogénure. À gauche : les orbitales frontières de la liaison C-X ; à droite : l'orbitale hébergeant la paire libre de l'accepteur de liaison halogène (adapté de [12]).

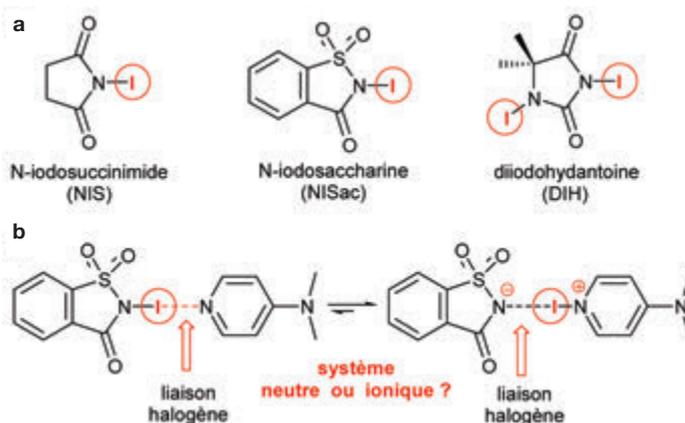


Figure 6 - Évolution du caractère neutre ou ionique de systèmes impliquant des donneurs de liaisons halogène forts comme les N-iodoimides.

corrélations entre l'énergie d'absorption UV-visible de différents complexes et le potentiel d'oxydation des bases de Lewis établies par Mulliken, une autre indication forte de ce transfert de charge partiel est l'allongement significatif de la liaison C-X lors de la formation de la liaison halogène C-X...Y. Cet allongement indique en effet une participation de l'orbitale antiliante  $\sigma^*_{C-X}$ .

Par exemple, ces interactions orbitales expliquent les évolutions rencontrées entre deux donneurs de liaison halogène comme le tétraiodométhane et le trifluoroiodométhane  $F_3C-I$  face à des bases de Lewis comme  $Cl^-$  ou  $NMe_3$  : la stabilisation de l'orbitale antiliante  $\sigma^*_{C-I}$  dans  $I_3C-I$  conduit en effet à des liaisons halogène plus fortes qu'avec  $F_3C-I$  qui a pourtant un  $\sigma$ -hole plus important [13]. Ces effets sont également très marqués dans les systèmes impliquant des donneurs de liaison halogène très forts comme la N-iodosuccinimide, la N-iodosaccharine [14] ou la N,N'-diiodohydrantoinne [15] (*figure 6a*). Ils conduisent à des adduits avec des pyridines riches où l'atome d'iode peut être au final, dans le cristal, plus proche de la pyridine que de l'azote imidique, comme observé dans l'adduit entre la N-iodosaccharine et la 4-(diméthylamino)pyridine (DMAP) (*figure 6b*). Ces résultats confirment par ailleurs l'hypothèse selon laquelle les adduits associés par liaison halogène sont les premiers intermédiaires réactifs dans les réactions impliquant des molécules halogénées avec des nucléophiles. En conclusion, s'il apparaît donc que le modèle électrostatique s'applique plutôt à des liaisons halogène faibles ou normales et le modèle de transfert de charge à des liaisons halogène

fortes impliquant un degré de covalence élevé, les deux contributions sont toujours présentes, mais à des degrés divers selon la liaison halogène considérée. Enfin, dans tous les cas, la contribution de forces de dispersion ne doit pas être oubliée, et ce d'autant plus que les distances entre les atomes en interaction sont nettement plus courtes que la somme des rayons de van der Waals.

### Études expérimentales

La spectroscopie microonde permet d'étudier en particulier en phase gaz les spectres de rotation de complexes associés par liaison halogène. Le groupe de A.C. Legon a ainsi étudié de nombreux complexes des dihalogènes ( $F_2$ ,  $Cl_2$ ,  $Br_2$ ,  $Cl-F$ ,  $Br-Cl$ ,  $Cl-I$ ) [16] et plus récemment de  $CF_3-I$  avec différentes bases de Lewis (Y), permettant une évaluation de la géométrie radiale (la distance  $X\cdots Y$ ) et des constantes de forces associées (jusqu'à  $21\text{ Nm}^{-1}$  dans  $Cl-I\cdots PH_3$  et  $30\text{ Nm}^{-1}$  dans  $Cl-I\cdots NH_3$ ), tandis que les constantes de couplage quadrupolaire nucléaire donnent une indication du degré de transfert de charge  $\delta_i$  de l'accepteur Y vers le donneur X de liaison halogène. Cette fraction  $\delta_i$  peut ainsi atteindre 15 % dans les systèmes les plus fortement couplés comme  $Cl-I\cdots PH_3$ .

Comme pour la liaison hydrogène, les spectroscopies vibrationnelles infrarouge et Raman sont des outils puissants. De façon générale, le renforcement de la liaison halogène  $A-X\cdots Y$ , associé dans le modèle de Mulliken à un transfert  $n_Y \rightarrow \sigma^*_{C-X}$ , donne plus de poids à une forme résonante  $A^-\cdots X^+-Y$  et donc pour la liaison  $C-X$ , à un déplacement bathochrome (vers les faibles énergies) et une plus forte intensité, comme illustré *figure 7* dans les complexes de  $NC-I$  avec différentes bases de Lewis [17]. Le même déplacement est observé dans les complexes du 1,2-diiodotétrafluoroéthane avec le diazabicyclooctane. Ces études spectroscopiques démontrent par exemple que, en solution, des ions comme  $I_3^-$  ne sont pas totalement symétriques [18]. C'est aussi sur la base du déplacement bathochrome des modes de vibration de la liaison  $C-I$  que Laurence *et coll.* ont pu établir une échelle du caractère donneur de liaison halogène d'une série de iodoacétylènes  $R-C\equiv C-I$ , avec l'ordre  $R: n-Pr < SiEt_3 < Ph < I \approx CH_2Br < C_6H_4-p-NO_2 < COOEt < CN$  [8].

La RMN est une autre méthode de choix pour l'étude de la liaison halogène en solution. Les premiers travaux impliquant les dihalogènes comme donneurs se sont concentrés sur

l'évolution des résonances  $^1H$  et  $^{13}C$  des bases de Lewis impliquées, comme dans les adduits avec des pyridines (Py) tels que  $Py\cdots I-X$ ,  $[Py-I]^+\cdots X^-$  ou  $[Py-I-Py]^+, X^-$  [19]. La popularisation de donneurs de liaisons halogènes organiques comme les haloperfluoroalkyles (comme  $C_nF_{2n+1}-I$ ) et aryles (comme  $C_6F_5-I$ ) a ouvert considérablement le champ de ces études du côté donneur de liaison halogène, avec les noyaux  $^1H$ ,  $^{13}C$  et  $^{19}F$  [20]. Enfin, les études de RMN du solide doivent permettre de s'affranchir des effets du solvant, même si l'environnement cristallin peut aussi avoir un effet sur des systèmes associés par liaison halogène. La plupart des travaux se sont concentrés sur les noyaux de l'accepteur de liaison halogène comme par exemple pour des études en  $^{77}Se$  dans des adduits avec l'anion sélénocyanate  $SeCN^-$  [21] ou avec  $Se=PR_3$  [22]. Ainsi, dans ces derniers, le déplacement chimique de  $^{77}Se$  ( $\delta_{iso} = -257/-242$  ppm pour les deux sites cristallographiques de  $Se=PR_3$  seul) augmente pour les adduits associés par liaison halogène ( $-140 > \delta_{iso} > -220$  ppm). Cette variation est corrélée avec la force de l'interaction et l'allongement de la distance  $Se=P$ , tandis que la constante de couplage  $J(^{77}Se, ^{31}P)$  diminue en intensité.

La cristallographie, et tout particulièrement ici la résolution des structures cristallines sur monocristal, représente sans aucun doute l'outil le plus employé pour étudier les composés associés par liaison halogène. La technique est à l'origine des développements importants du début du XX<sup>e</sup> siècle (Hassel [6]) et est à la base de sa redécouverte à la fin des années 1990 par Resnati et Metrangolo [1], qui mirent en évidence le fort caractère donneur de liaison halogène des dérivées perfluoroiodoaliphatiques et aromatiques. Les deux informations principales tirées de ces études et de toutes celles qui suivent sont la distance  $(C-X)\cdots Y$  et l'angle  $C-X\cdots Y$ , avec l'observation récurrente que les interactions sont d'autant plus fortes que la distance  $X\cdots Y$  est courte et l'interaction  $C-X\cdots Y$  est linéaire. Cette distance intermoléculaire  $X\cdots Y$  est comparée à la somme des rayons de van der Waals des atomes ( $r_X, r_Y$ ) en interaction, avec la définition d'un coefficient de contraction,  $RR = d_{X\cdots Y}/(r_X + r_Y)$ , qui permet des comparaisons entre systèmes impliquant des atomes différents. Des coefficients de l'ordre de 80-85 % indiquent une interaction notable. Les préférences angulaires s'appliquent aussi à l'accepteur de liaison halogène, qui interagit préférentiellement, comme dans le cas de la liaison hydrogène, *via* ses zones de concentration de charge (paire libre, systèmes  $\pi$ ...). Des études plus poussées de densité électronique par diffraction des rayons X à haute résolution permettent une analyse fine de la topologie de la densité électronique dans ces systèmes [11].

### Ingénierie cristalline, reconnaissance d'anions, matériaux moléculaires

Une force d'interaction comparable à celle de la liaison hydrogène dans bien des cas, une directionnalité encore plus marquée, il n'en fallait pas moins pour mettre en œuvre la liaison halogène dans toute une série d'applications dans lesquelles son célèbre précurseur hydrogéné avait excellé [23]. Par ailleurs, la taille, la polarisabilité et le caractère lipophile des atomes d'halogène ouvrent des développements très originaux, non rencontrés dans des systèmes à liaison hydrogène. Le domaine fondateur de la renaissance de la liaison halogène est l'ingénierie cristalline [24], avec des développements importants autour de la reconnaissance d'anions, l'organocatalyse, l'élaboration de conducteurs organiques ou de

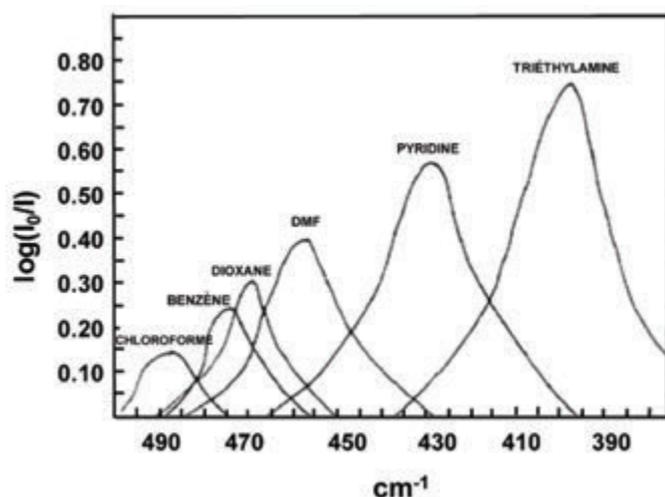


Figure 7 - Fréquence d'absorption infrarouge du mode d'élongation de la liaison  $C-I$  dans les composés d'addition de  $NC-I$  avec les bases de Lewis mentionnées. Reproduit d'après [17], © 1959 American Chemical Society.

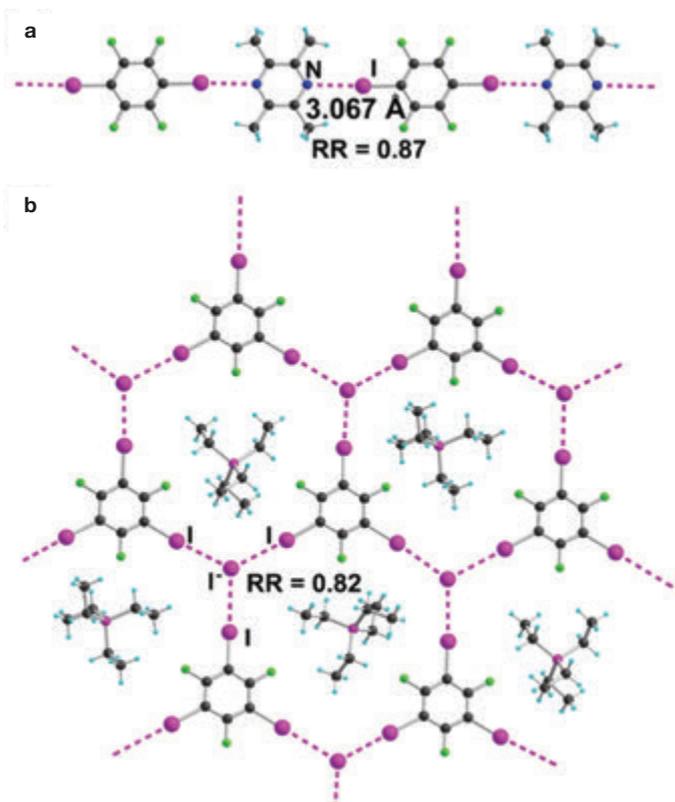


Figure 8 - Structures polymères : (a) 1D avec la *para*-diiodoperfluorobenzène et la tétraméthyleéthylène-pyrazine ; (b) 2D (nid d'abeille) avec le *sym*-triiodotrifluorobenzène et l'anion I<sup>-</sup>. Les coefficients de réduction impliquant un anions (I<sup>-</sup>) sont calculés sur la base de son rayon ionique.

matériaux fluorescents, la mise en œuvre dans la matière molle (cristaux liquides, gels).

### Ingénierie cristalline et reconnaissance d'anions

L'ingénierie cristalline décrit les différentes approches qui permettent d'anticiper et/ou de rationaliser l'organisation structurale de composés, en vue d'une application donnée [25]. Dans des systèmes associés par liaison halogène, on va pouvoir distinguer des structures étendues en chaînes (1D), mais aussi bi- ou tridimensionnelles (2D, 3D), des structures interpénétrées, des réseaux chargés.

Les structures polymères (1D) sont observées, soit dans un système homomérique, possédant à la fois une fonction donneur et une fonction accepteur de liaison halogène, soit dans des systèmes hétéromères associant un donneur ditopique et un accepteur ditopique. Ainsi, les structures des *para*-halobenzonitriles vues figure 3, éventuellement perfluorés, relèvent du premier cas, tandis que les associations impliquant par exemple la pyrazine, la 4,4'-bipyridine, le 1,2-bis(pyridyl)éthylène (bpe) avec le *para*-diiodotétrafluorobenzène (figure 8a) ou les  $\alpha,\omega$ -diiodoperfluoroalcanes illustrent la deuxième situation. Des réseaux anioniques sont en particulier obtenus avec les halogénures (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>) comme accepteur. Ainsi, on peut trouver des réseaux 1D construits à partir du diiodoacétylène, des réseaux 2D dérivés du 1,2,4,5-tétraiododifluorobenzène ou du 1,3,5-triiodotrifluorobenzène (figure 8b), ou des réseaux 3D à motif adamantane impliquant par exemple CBr<sub>4</sub> et l'anion Cl<sup>-</sup>. On définit ainsi une forme de « chimie de coordination d'anions », dans laquelle l'anion halogénure remplace le cation métallique, et les donneurs de liaisons halogène remplacent les ligands [26]. Le nombre de coordination autour de l'halogénure peut varier de 1 à 8, avec des géométries linéaire, trigonale, tétraédrique, octaédrique...

L'utilisation de donneurs de liaison halogène polytopiques, avec des bras étendus, peut aussi générer des structures poreuses, pouvant conduire à des phénomènes d'interpénétration [27-28].

Cette activation de la liaison halogène grâce à la charge négative de l'anion peut être aussi exacerbée en utilisant en plus un donneur halogéné cationique, comme des cations pyridinium, imidazolium ou triazolium (figure 9a). Ces donneurs de liaison halogène sont à la base de différents systèmes de reconnaissance d'anions comme illustré figure 9b-c, qui possèdent des constantes d'association avec les anions halogénures pouvant excéder 10<sup>6</sup> M<sup>-1</sup> [2]. Des systèmes comparables (figure 9c) ont également été mis en œuvre, en particulier par Huber [29], dans des réactions d'organocatalyse où le donneur de liaison halogène, bidenté ou tridenté, joue alors un rôle important d'activation électrophile, dans la réduction de quinolines ou d'imines, pour favoriser le déplacement d'ions halogénure (figure 9c), ou dans l'activation de diénophiles dans des réactions de Diels-Adler (figure 9d).

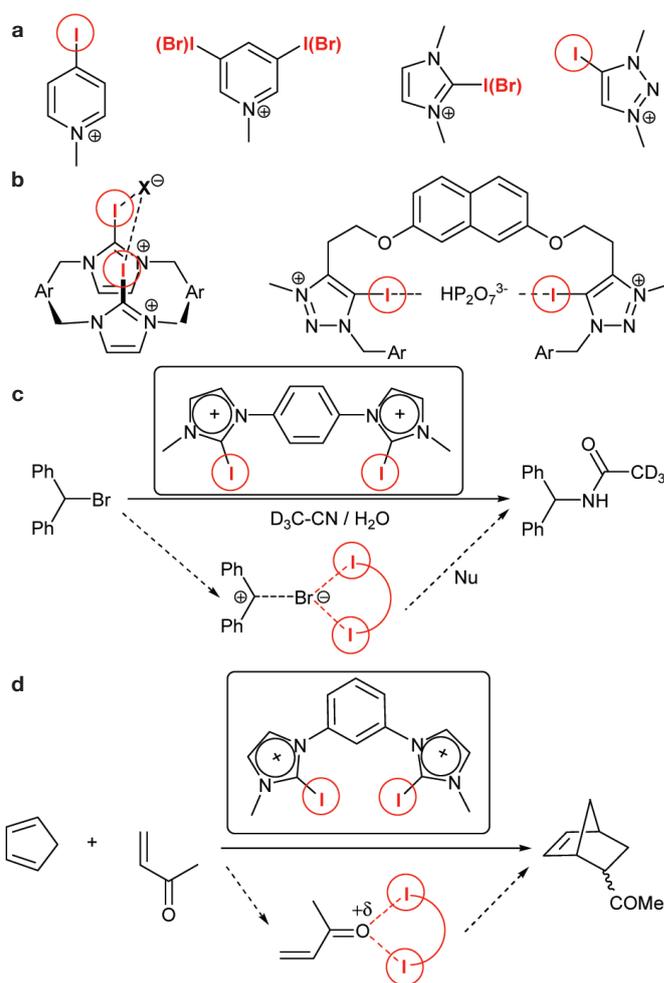


Figure 9 - (a, b) Dérivés iodés cationiques permettant une activation de la liaison halogène dans leur interaction avec des bases de Lewis neutres ou anioniques. Mise en œuvre dans une réaction de Ritter (c) et de Diels-Adler (d).

### Conducteurs organiques

Ces associations entre cations halogénés et anions accepteurs de liaison halogène sont également au cœur d'un grand nombre de sels conducteurs dérivés de tétrathiafulvalènes (TTF) halogénés. Le TTF (figure 10) et ses dérivés sont des molécules qui s'oxydent facilement en radical cation. On obtient ainsi, par électrocristallisation, des sels dits à valence mixte de stœchiométrie dite 2:1, c'est-à-dire (TTF)<sub>2</sub>X, où X est un anion

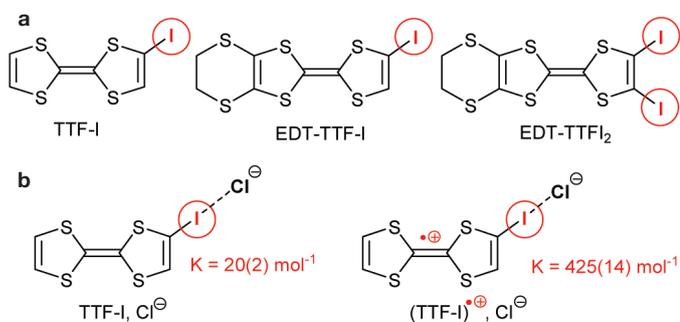


Figure 10 - (a) Dérivés iodés du tétrathiafulvalène engagés dans des sels conducteurs associés par liaison halogène. (b) Évolution de la constante d'association de TTF-I à l'anion chlorure en fonction de la charge du TTF-I.

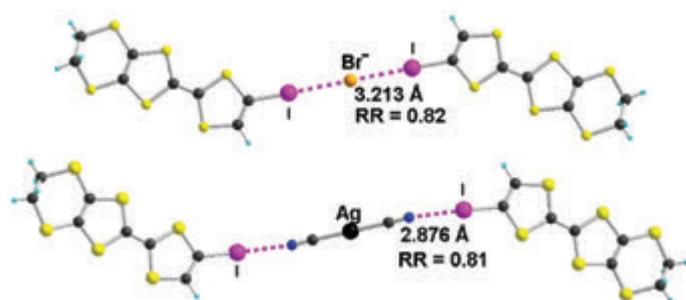


Figure 11 - Deux exemples d'association par liaison halogène dans des sels à valence mixte dérivés de EDT-TTF-I :  $(\text{EDT-TTF-I})_2\text{Br}^-$  et  $(\text{EDT-TTF-I})_2[\text{Ag}(\text{CN})_2]^-$ .

monovalent. Ces sels sont en effet composés de deux TTF pour un anion, avec donc en moyenne une charge + 0,5 par TTF. L'empilement de ces molécules de TTF partiellement oxydées conduit, par recouvrement de l'orbitale haute occupée (HO), à la formation d'une bande de conduction partiellement remplie et explique le caractère conducteur métallique de ces sels [30]. Des études électrochimiques récentes ont montré que lorsque le TTF est substitué par un atome d'iode, son potentiel d'oxydation en présence d'ions chlorure est nettement abaissé [31]. En d'autres termes, l'oxydation du iodo-TTF en radical cation  $(\text{I-TTF})^{+\bullet}$  exacerbe le  $\sigma$ -hole sur l'atome d'iode et renforce l'interaction par liaison halogène entre cet atome d'iode et l'anion chlorure. Cet effet de charge a été également démontré dans le solide [32], dans une série de composés isostructuraux associant un dérivé iodé du TTF, le EDT-TTFI<sub>2</sub> (figure 10a) à trois oxydants organiques de plus en plus forts, le TCNQ, le fluoroTCNQ et le difluoroTCNQ.

Imakubo et Kato ont été les premiers à ainsi préparer des sels conducteurs à valence mixte du EDT-TTF-I associés par liaison halogène avec des anions comme  $\text{Br}^-$  ou  $[\text{Ag}(\text{CN})_2]^-$  (figure 11) [33]. Dans ces sels, la liaison halogène joue un double rôle. D'une part, la directionnalité de l'interaction contrôle l'orientation du iodoTTF autour de l'anion, et d'autre part, la participation de l'atome d'halogène à l'orbitale haute occupée (HO) lui permet de contribuer aussi à la dispersion de bande. Une très grande variété de sels construits sur ce principe a été décrite et a fait l'objet de plusieurs revues [34-35]. Nous nous sommes particulièrement attachés à démontrer que la liaison halogène peut être mise en œuvre pour révéler dans le sel conducteur la symétrie intrinsèque de l'anion [36]. Ainsi, des sels conducteurs et chiraux de EDT-TTFI<sub>2</sub> ont été isolés avec un anion camphre sulfonate [37].

### Matière molle

Par analogie avec les nombreux travaux impliquant la liaison hydrogène dans une chimie supramoléculaire de la matière

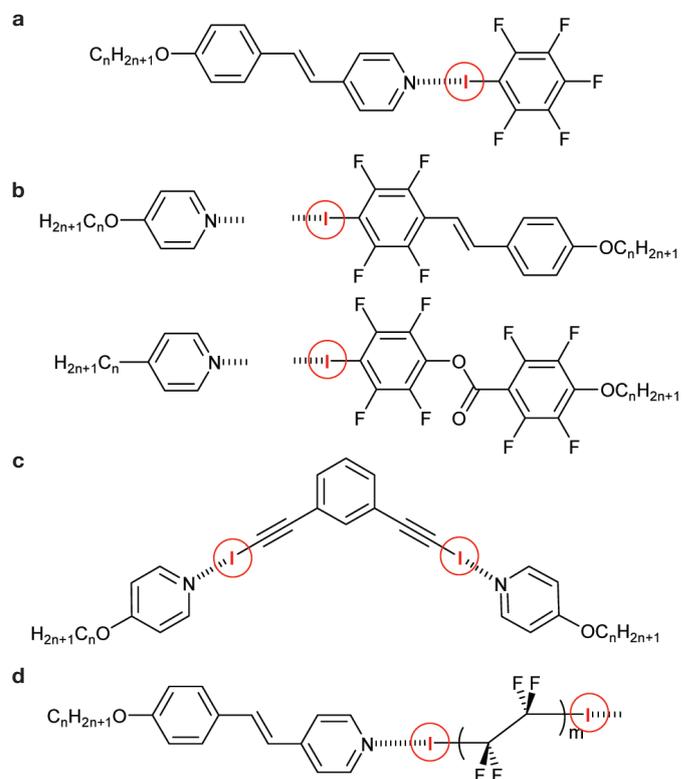


Figure 12 - Exemples de structures présentant des phases cristal liquide thermotropes.

molle [38], la liaison halogène a pu être engagée avec succès dans des cristaux liquides thermotropes, des polymères et des gels. Le prototype de phases cristal liquide a été décrit par Bruce *et coll.* [39] et résulte de l'association de *para*-alkoxystilbazole, non thermotrope par lui-même, avec le perfluoroiodobenzène (figure 12a). La nature de la phase cristal liquide dépend de la longueur de la chaîne aliphatique, phase nématique avec les chaînes les plus courtes, phases smectiques avec les plus longues. De nombreux autres exemples de dimères ont été reportés dans la littérature (figure 12b), ainsi que des trimères construits sur des bis(iodo-alcynes) (figure 12c) [40] ou des  $\alpha,\omega$ -diiodoperfluoroalkyles (figure 12d) [41] comme donneurs de liaison halogène. À noter cependant qu'il n'existe toujours pas de phase cristal liquide colonnaire impliquant la liaison halogène, alors même que leurs analogues par liaison hydrogène figurent parmi les tous premiers exemples de cristaux liquides supramoléculaires [38].

### Systèmes biomoléculaires

L'étude de la liaison halogène dans les systèmes biomoléculaires est plus récente [42] et ne sera pas détaillée ici. Elle trouve son origine dans les rares molécules naturelles halogénées que sont les hormones thyroïdiennes iodées comme T4 (thyroxine, 3,5,3',5'-tétraiodothyronine) et T3 (3,5,3'-triiodothyronine) (figure 13a). Il a ainsi été démontré récemment que ces deux molécules fonctionnent bien comme des donneurs de liaisons halogène quand elles sont liées à des protéines de transport comme la transthyrétine (TTR) [43]. Par ailleurs, il existe aujourd'hui un nombre croissant de molécules halogénées d'intérêt pharmaceutique [44] (figure 13b), qui permettent en particulier d'augmenter la perméabilité membranaire et la stabilité *in vivo*.

Enfin, la présence de nombreux polluants organiques halogénés persistants et leur analogie avec les hormones thyroïdiennes conduit aujourd'hui à des études toujours plus

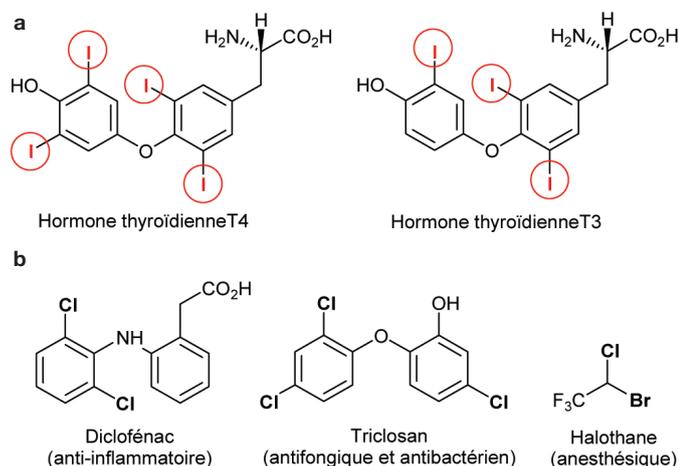


Figure 13 - (a) Hormones thyroïdiennes. (b) Exemples de molécules d'intérêt pharmaceutique pour lesquelles des liaisons halogène ont été identifiées dans des complexes avec des protéines.

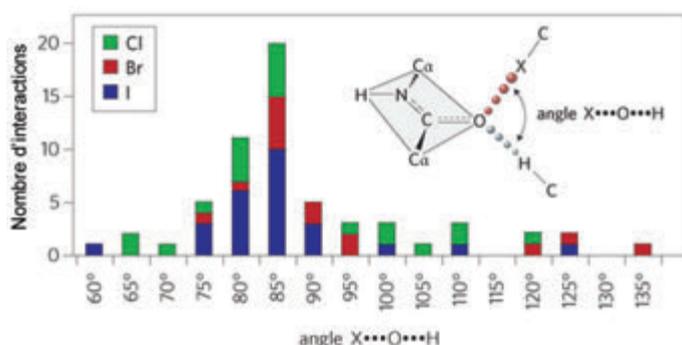


Figure 14 - Distribution des angles X...O...H d'approche des liaisons hydrogène et halogène observées (Protein Databank) sur un même atome d'oxygène amidique (d'après [45]).

poussées de leur fixation dans des protéines. Les sites accepteurs de liaisons halogène sur la chaîne protéinique sont principalement des résidus de type  $\pi$  (phényle, guanidine) et les oxygènes des fonctions carbonyles de la liaison peptidique. On observe souvent sur une même fonction carbonyle la coexistence de deux liaisons hydrogène et halogène, avec une forme d'orthogonalité entre les deux interactions (figure 14) [45].

## Conclusion et perspectives

Sans prétendre à détrôner la liaison hydrogène, la liaison halogène s'impose aujourd'hui comme une interaction intermoléculaire bien spécifique, qui présente des caractéristiques remarquables, à savoir une très forte directionnalité, une modularité en force et distance selon la nature de l'atome d'halogène, un caractère lipophile marqué. Ces caractéristiques remarquables ouvrent la voie à des propriétés originales, comme entre autres des structures supramoléculaires ou cristallines relevant d'une chimie de coordination d'anions, la modulation des propriétés physiques (conductivité, magnétisme, fluorescence, thermotropisme...), sans parler du développement rapide de dérivés pharmaceutiques halogénés. De plus, ces interactions ne sont pas aujourd'hui limitées aux halogènes et des structures comparables basées sur la présence de  $\sigma$ -hole sont maintenant identifiées avec les atomes des colonnes voisines ; on parle ainsi de liaison chalcogène (S, Se, Te), pnictogène (P, As, Sb) et même tétrèle (Si, Ge, Sn), dans lesquelles ces atomes jouent le rôle d'électrophile, ouvrant des perspectives toujours plus larges.

L'auteur remercie les doctorants, postdoctorants, ingénieurs et chercheurs impliqués dans ces travaux (P. Auban-Senzier, F. Barrière M. Brezgunova, O.J. Dautel, T. Devic, B. Domercq, A. Frackowiak, O. Jeannin, I.-R. Jeon, J. Liefbrig, O. Makhotkina, J. Meinel, M. Romain et K.-S. Shin), ainsi que E. Aubert et E. Espinosa (CR2M, Université de Lorraine, Nancy), C. Fave et B. Schöllhorn (LEM, Université Paris 7), R. Swietlik (IFP-PAN, Poznan, Pologne), E. Canadell (ICMAB, CSIC, Barcelone, Espagne) pour leurs fructueuses collaborations en France et à l'étranger. Il remercie également J. Vidal (Rennes) pour la lecture de cet article.

- [1] Cavallo G. *et al.*, The halogen bond, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, p. 2478.
- [2] Gilday L.C. *et al.*, Halogen bonding in supramolecular chemistry, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, p. 7118.
- [3] Colin M., Note sur quelques combinaisons de l'iode, *Ann. Chim.*, **1814**, *91*, p. 252.
- [4] Guthrie F., On the iodide of iodammonium, *J. Chem. Soc.*, **1863**, *16*, p. 239.
- [5] Mulliken R.S., Structures of complexes formed by halogen molecules with aromatic and with oxygenated solvents, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, p. 600.
- [6] Hassel O., Structural aspects of interatomic charge-transfer bonding, Nobel Lecture, **1970**, [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1969/hassel-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1969/hassel-lecture.pdf).
- [7] Desiraju G.R., Parthasarathy R., The nature of halogen-halogen interactions: are short halogen contacts due to specific attractive forces or due to close packing of nonspherical atoms?, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, p. 8725.
- [8] Laurence C. *et al.*, 1-Iodoacetylenes. 1. Spectroscopic evidence of their complexes with Lewis bases. A spectroscopic scale of soft basicity, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, p. 2567.
- [9] Le Questel J.-Y., Laurence C., Graton J., Halogen-bond interactions: a crystallographic basicity scale towards iodoorganic compounds, *CrystEngComm*, **2013**, *15*, p. 3212.
- [10] Politzer P., Murray J.S., Clark T., Halogen bonding and other  $\sigma$ -hole interactions: a perspective, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, *15*, p. 11178.
- [11] Brezgunova M.E. *et al.*, Charge density analysis and topological properties of hal(3)-synthons and their comparison with competing hydrogen bonds, *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, p. 5373.
- [12] Wolters L.P. *et al.*, The many faces of halogen bonding: a review of theoretical models and methods, *Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, **2014**, *4*, p. 523.
- [13] Huber S.M., Jimenez-Izal E., Ugalde J.M., Infante I., Unexpected trends in halogen-bond based noncovalent adducts, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 7708.
- [14] Makhotkina O., Liefbrig J., Jeannin O., Fourmigué M., Aubert E., Espinosa E., Cocrystal or salt: solid state-controlled iodine shift in crystalline halogen-bonded systems, *Cryst. Growth Des.*, **2015**, *15*, p. 3464.
- [15] Nicolas I., Barrière F., Jeannin O., Fourmigué M., Sequential halogen bonding with ditopic donors:  $\sigma$  hole evolutions upon halogen bond formation, *Cryst. Growth Des.*, **2016**, *16*, p. 2963.
- [16] Legon A.C., Prereactive complexes of dihalogens XY with Lewis bases B in the gas phase: a systematic case for the halogen analogue B...XY of the hydrogen bond B...HX, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 2686.
- [17] Person W.B., Humphrey R.E., Popov A.I., Infrared spectra of charge transfer complexes. II. Iodine cyanide complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, p. 273.
- [18] Maki A.G., Forneris R., Infrared and spectra of some trihalide ions:  $ICl_2^-$ ,  $IBr_2^-$ ,  $I_3^-$ ,  $I_2Br^-$ , and  $BrICl^-$ , *Spectrochim. Acta, Part. A*, **1967**, *23*, p. 867.
- [19] Carlsson A.C.C. *et al.*, Symmetric halogen bonding is preferred in solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, p. 5706.
- [20] Messina M.T. *et al.*, Perfluorocarbon-hydrocarbon self-assembly. Part 3. Liquid phase interactions between perfluoroalkylhalides and heteroatom containing hydrocarbons, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 9069.
- [21] Viger-Gravel J., Korobkov I., Bryce D.L., Multinuclear solid-state magnetic resonance and X-ray diffraction study of some thiocyanate and selenocyanate complexes exhibiting halogen bonding, *Cryst. Growth Des.*, **2011**, *11*, p. 4984.
- [22] Viger-Gravel J., Meyer J.E., Korobkov I., Bryce D.L., Probing halogen bonds with solid-state NMR spectroscopy: observation and interpretation of  $J(^{77}Se, ^{31}P)$  coupling in halogen-bonded  $P=Se...I$  motifs, *CrystEngComm*, **2014**, *16*, p. 7285.
- [23] Aakeroy C.B., Seddon K.R., The hydrogen bond and crystal engineering, *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, *22*, p. 397.
- [24] Desiraju G.R., Supramolecular synthons in crystal engineering: a new organic synthesis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, p. 2311.
- [25] Desiraju G.R., Vittal J.J., Ramanan A., *Crystal Engineering: A Textbook*, World Scientific, **2011**.
- [26] Fourmigué M., A coordination chemistry of anions through halogen bonding interactions, *Acta Cryst.*, **2017**, *B73*, p. 138.

- [27] Metrangolo P. *et al.*, Highly interpenetrated supramolecular networks supported by N...I halogen bonding, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, p. 5765.
- [28] Lieffrig J., Jeannin O., Fourmigué M., Expanded halogen-bonded anion organic networks with star-shaped iodoethynyl-substituted molecules: from corrugated 2D hexagonal lattices to pyrite-type 2-fold interpenetrated cubic lattices, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, p. 6200.
- [29] Bulfield D., Huber S.M., Halogen bonding in organic synthesis and organocatalysis, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, p. 14434.
- [30] Batail P., Introduction: molecular conductors, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 4887.
- [31] Oliveira R., Groni S., Fave C., Branca M., Mavre F., Lorcy D., Fourmigué M., Schöllhorn B., Electrochemical activation of a tetrathiafulvalene halogen bond donor in solution, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, *18*, p. 15867.
- [32] Lieffrig J., Jeannin O., Frąckowiak A., Olejniczak I., Świetlik R., Dahaoui S., Aubert E., Espinosa E., Auban-Senzier P., Fourmigué M., Charge-assisted halogen bonding: donor-acceptor complexes with variable ionicity, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, p. 14804.
- [33] Imakubo T., Sawa H., Kato R., Novel radical cation salts of organic pi-donors containing iodine atom(s): the first application of strong intermolecular I...X (X = CN, halogen atom) interaction to molecular conductors, *Synth. Met.*, **1995**, *73*, p. 117.
- [34] Fourmigué M., Batail P., Activation of hydrogen- and halogen-bonding interactions in tetrathiafulvalene-based crystalline molecular conductors, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 5379.
- [35] Fourmigué M., Halogen bonding in conducting or magnetic molecular materials, *Struct. Bond.*, **2008**, *126*, p. 181.
- [36] Shin K.-S., Jeannin O., Brezgunova M., Dahaoui S., Aubert E., Espinosa E., Auban-Senzier P., Świetlik R., Frąckowiak A., Fourmigué M., Inter-layer charge disproportionation in the dual-layer organic metal (TTF-I)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub> with unsymmetrical I...O halogen bond interactions, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, p. 5280.
- [37] Brezgunova M., Shin K.-S., Auban-Senzier P., Jeannin O., Fourmigué M., Combining halogen bonding and chirality in a two-dimensional organic metal (EDT-TTF-I)<sub>2</sub>(D-camphorsulfonate)·H<sub>2</sub>O, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, p. 3926.
- [38] Paleos C.M., Tsiourvas D., Supramolecular hydrogen-bonded liquid crystals, *Liq. Cryst.*, **2001**, *28*, p. 1127.
- [39] Nguyen H.L. *et al.*, Halogen bonding: a new interaction for liquid crystal formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 16.
- [40] González L. *et al.*, Halogen-bonding complexes based on bis(iodoethynyl)benzene units: a new versatile route to supramolecular materials, *Chem. Mater.*, **2013**, *25*, p. 4503.
- [41] Metrangolo P. *et al.*, Fluorinated liquid crystals formed by halogen bonding, *Chem. Commun.*, **2006**, p. 3290.
- [42] Scholfield M.R., Vander Zanden C.M., Carter M., Ho P.S., Halogen bonding (X-bonding): a biological perspective, *Protein Science*, **2013**, *22*, p. 139.
- [43] Nascimento A.S. *et al.*, Structural rearrangements in the thyroid hormone receptor hinge domain and their putative role in the receptor function, *J. Mol. Biol.*, **2006**, *360*, p. 586.
- [44] Xu Z. *et al.*, Halogen bond: its role beyond drug-target binding affinity for drug discovery and development, *J. Chem. Inf. Model.*, **2014**, *54*, p. 69.
- [45] Voth A.R., Khuu P., Oishi K., Ho P.S., Halogen bonds as orthogonal molecular interactions to hydrogen bonds, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, p. 74.

**Marc FOURMIGUÉ,**

directeur de recherche au CNRS à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes (ISCR).

\* [marc.fourmigue@univ-rennes1.fr](mailto:marc.fourmigue@univ-rennes1.fr)

# Formez-vous à l'ENSIC !

**NOUVEAU**  
**ENSIC TRAINING CAMP**  
 Participez à l'école d'été de l'ENSIC  
**Du 2 au 6 juillet 2018**



## NOS DOMAINES D'EXPERTISE

PROCÉDÉS  
 SÉPARATION  
 ÉNERGIE  
 ENVIRONNEMENT  
 PRODUITS  
 POLYMÈRES

Découvrez l'ensemble de l'offre  
 sur notre site internet,  
 rubrique Formations.

[www.ensic.univ-lorraine.fr](http://www.ensic.univ-lorraine.fr)  
[ensic-partenariats@univ-lorraine.fr](mailto:ensic-partenariats@univ-lorraine.fr)



## Une façon inhabituelle de briser la symétrie moléculaire

### Les métaux mésoporeux chiraux

**Résumé** L'analyse et la synthèse des composés chiraux est d'une importance cruciale dans de nombreux domaines de la société et de la science, y compris la médecine, la biologie, la chimie, la biotechnologie et l'agriculture. Ainsi, il existe un intérêt fondamental dans le développement de nouvelles approches pour la détection et la production d'énantiomères. Cet article décrit l'utilisation de structures métalliques mésoporeuses codées avec une information chirale pour la reconnaissance et l'induction électrochimique d'une asymétrie moléculaire. Le métal mésoporeux chiral, obtenu par réduction électrochimique de sels de platine en présence d'une phase cristal liquide et de la molécule chirale modèle, conserve parfaitement l'information chirale après élimination du moule moléculaire. Les films métalliques obtenus permettent premièrement de différencier deux énantiomères et provoquent également un excès énantiomérique supérieur à 90 % au cours de l'électroréduction d'un composé prochiral.

**Mots-clés** Chiralité, électrochimie, matériaux mésoporeux, synthèse asymétrique, énantiosélectivité.

**Abstract** An unusual way of breaking molecular symmetry: chiral mesoporous metals

The analysis and synthesis of chiral compounds is of crucial importance in many areas of society and science, including medicine, biology, chemistry, biotechnology and agriculture. Thus, there is a fundamental interest in developing new approaches for the selective detection and production of enantiomers. This paper describes the use of mesoporous metal structures with encoded geometric chiral information for the recognition and induction of asymmetry in electrochemical experiments. The chiral encoded mesoporous metal, obtained by the electrochemical reduction of platinum salts in the presence of a liquid crystal phase and the chiral template molecule, perfectly retains the chiral information after removal of the template. The obtained metal films allow differentiating between two enantiomers and also triggering an enantiomeric excess of more than 90% during the electroreduction of a prochiral starting compound.

**Keywords** Chirality, electrochemistry, mesoporous materials, asymmetric synthesis, enantioselectivity.

« La symétrie c'est l'ennui. » Cette citation tirée du roman *Les Misérables* de Victor Hugo résume très bien la motivation du travail décrit dans cet article. Les systèmes et objets parfaitement symétriques sont certainement intéressants à de nombreux points de vue, y compris les aspects esthétiques et scientifiques, mais abaisser la symétrie d'un système donné conduit dans la majorité des cas à des fonctionnalités supplémentaires et passionnantes. Avec une symétrie parfaite, la tour de Pise serait-elle aussi célèbre ? La plupart des touristes l'ignoraient probablement !

Les effets bénéfiques de la rupture ou de l'abaissement de la symétrie ne sont pas seulement visibles et importants dans notre vie quotidienne, mais sont prédominants dans de nombreux domaines de la science fondamentale, allant de la physique à la chimie et la biologie. Louis Pasteur a dit une fois que « la vie, telle qu'elle se manifeste à nous, doit être fonction de la dissymétrie de l'Univers ou des conséquences qu'elle entraîne », reflétant le caractère omniprésent d'une rivalité fondamentale entre symétrie et asymétrie [1]. Richard Feynman a exprimé la même idée dans une de ses conférences aux étudiants de premier cycle dans les années 1960 en disant que « la symétrie est la vraie surprise et l'asymétrie devrait être la norme de l'attente » [2]. Par conséquent, la communauté scientifique a consacré beaucoup d'efforts à l'étude des phénomènes



Figure 1 - La tour Eiffel et la tour de Pise comme symboles de symétrie parfaite et imparfaite (CC BY-SA 3.0).

liés à la génération et aux caractéristiques des systèmes asymétriques.

En physique, symétrie signifie invariance par rapport à certaines transformations dans l'espace et dans le temps, avec un exemple de rupture de symétrie bien connu qui est la violation de parité pour les interactions faibles. La rupture de la symétrie dans le contexte de la chimie est très souvent associée à la synthèse des molécules chirales, et la chiralité est aussi un des enjeux importants en biologie, comme

dans la structure hélicoïdale de l'ADN, mais divers autres exemples d'abaissement/rupture de la symétrie sont également d'un grand intérêt fondamental et pratique [3].

Parmi tous les scientifiques, les chimistes ont probablement contribué le plus au développement de différentes méthodes permettant de générer des systèmes moléculaires, supramoléculaires ou particuliers à faible symétrie. Certaines approches sont très efficaces et sont devenues des processus standards à l'échelle industrielle [4-5] ; d'autres approches sont cependant plus compliquées, trop coûteuses ou pas assez efficaces [6]. Il existe donc un intérêt très fort pour le développement d'autres concepts physico-chimiques conduisant à des systèmes à faible symétrie. Cela est vrai d'un point de vue purement académique, comme le montre par exemple la

discussion en cours sur l'origine de l'homochiralité dans les systèmes vivants [7], mais également concernant des applications prometteuses, par exemple par rapport à la détection, la séparation et la synthèse de molécules.

Nous proposons ici une démarche inhabituelle permettant la génération de propriétés asymétriques dans des systèmes moléculaires. L'approche présentée est basée sur certains concepts électrochimiques, qui sont restés jusqu'ici inexplorés par la communauté scientifique dans le contexte de la rupture de symétrie. L'électrochimie a été choisie comme l'ingrédient principal de ce travail car elle offre une polyvalence souvent sous-estimée, et par conséquent elle est en train de connaître une sorte de renaissance [8].

## Les structures métalliques chirales

Comparable à l'asymétrie de nos mains, il existe une asymétrie équivalente à l'échelle moléculaire, aussi appelée « chiralité ». Il s'agit de molécules ayant la même composition chimique, mais pour lesquelles les images dans un miroir ne sont pas superposables. Le terme scientifique pour ces paires de molécules est « énantiomères ». Leur particularité réside dans le fait que toutes leurs propriétés chimiques et physico-chimiques sont absolument identiques dans un environnement achiral. Par contre, d'un point de vue biologique, deux énantiomères d'une molécule ont très souvent des effets extrêmement différents. Des exemples classiques se trouvent notamment dans le domaine pharmaceutique, où des énantiomères qui constituent un médicament peuvent avoir des effets très différents, voire opposés. Dans le domaine des arômes et des parfums, la chiralité d'une molécule joue également un rôle clé. Par conséquent, il est très important de pouvoir administrer ou utiliser un seul énantiomère et non pas un mélange des deux. Malheureusement, la synthèse chimique de ce type de molécules conduit dans la plupart des cas à un mélange 50/50 des deux énantiomères, aussi appelé « racémate ».

Les chercheurs ont développé depuis longtemps des astuces pour contourner ce problème, notamment en utilisant des catalyseurs chiraux, qui favorisent la production d'un des énantiomères au détriment de l'autre. Ces approches ont trouvé des applications très importantes dans des procédés industriels, illustrées par le fait que la production de molécules énantiopures représente des chiffres d'affaires de plusieurs dizaines de milliards d'euros chaque année. Par conséquent, il existe un très fort intérêt, à la fois académique et industriel, pour le développement de nouvelles stratégies permettant la mise au point de matériaux ayant des interactions privilégiées avec un seul énantiomère. Une des approches utilisées à cette fin repose sur des polymères imprimés comme matrice de conservation de l'information chirale [9-10]. Le concept consiste à utiliser la molécule chirale comme moule (« template ») et à faire croître le polymère autour. Après extraction de la molécule cible de la matrice polymère, on obtient ainsi un matériau possédant des cavités moléculaires avec une structure représentant le négatif de la molécule initiale. Ces cavités sont ensuite capables de reconnaître de manière plus au moins spécifique l'énantiomère qui a servi à l'impression. Par conséquent, ces matériaux peuvent servir par exemple comme phases stationnaires dans des colonnes de chromatographie ou en tant que couches sélectives dans des capteurs. Nous proposons ici une approche inspirée de ce concept, mais en imprimant l'information chirale dans des matrices métalliques, et en utilisant les cavités chirales ainsi créées pour favoriser

la reconnaissance et/ou la formation d'un énantiomère par rapport à l'autre pendant une expérience électrochimique. Le succès du concept repose sur la synergie entre la stratégie d'impression moléculaire et l'utilisation d'une structure métallique mésoporeuse. Cette dernière assure une bonne accessibilité et un nombre très important de sites de reconnaissance moléculaire grâce à une surface spécifique très élevée. Les cavités chirales servent comme sites d'adsorption spécifiques pour les molécules, et une fois adsorbées dans ces cavités chirales, elles vont avoir tendance à réagir de façon privilégiée. Des métaux comportant des propriétés chirales ont déjà été étudiés au cours des dernières décennies et ont été principalement obtenus par l'une des approches suivantes [11] :

- découpe d'un métal le long d'un plan de faible symétrie, libérant ainsi une surface dépourvue de symétrie miroir [12] ;
- adsorption de molécules chirales sur des surfaces métalliques [13] ;
- adsorption d'espèces qui jouent le rôle de gabarits chiraux sur des surfaces métalliques [14].

Les deux dernières approches, pour lesquelles le métal joue uniquement le rôle d'un support inerte, sont limitées par le fait que les molécules chirales adsorbées peuvent se désorber, ce qui entraîne une chiralité surfacique faible ou nulle. En tant que quatrième approche, l'impression moléculaire pourrait par contre conduire à des surfaces de métal intrinsèquement chirales, conservant leur énantiosélectivité, même après élimination du moule chirale. De telles surfaces ont été produites avec succès par électrodéposition de films d'oxyde de cuivre en présence d'ions tartrate chiraux ; ils présentent cependant des propriétés de reconnaissance énantiosélective modérées lorsqu'ils sont utilisés pour l'oxydation des énantiomères de tartrate [15].

À ce jour, la synthèse de telles structures métalliques intrinsèquement chirales par l'approche de l'empreinte est encore à un stade précoce de développement. L'ingénierie de Pd, Au, Pt et Ag chirale a été rapportée [16-17], mais la chiralité imprimée ne pouvait pas être utilisée pour la reconnaissance énantiosélective après élimination de la molécule cible. L'une des raisons de la faible sélectivité pourrait être une surface active relativement petite, et donc un petit nombre de sites de reconnaissance imprimés, qui est disponible lorsque l'on utilise des surfaces métalliques planes. Par conséquent, une stratégie prometteuse pour améliorer l'amplitude de la reconnaissance chirale consiste à utiliser des métaux poreux. Les matériaux mésoporeux (dimension des pores de quelques nanomètres) jouent de manière générale un rôle important dans un large éventail d'applications, telles que la catalyse, les dispositifs électroniques, la détection chimique, l'administration de médicaments [18], et aussi en électrochimie [19]. Ceci est dû à leurs caractéristiques attrayantes telles qu'une surface élevée, une grande stabilité, une taille de pore ajustable, ainsi qu'une organisation prédéfinie. Les métaux mésoporeux peuvent grandement améliorer l'accessibilité de la matrice métallique pour les molécules, et la structure mésoporeuse peut être facilement contrôlée en adaptant la phase cristalline, qui agit comme porogène [20].

Pour les travaux décrits ici, nous avons imprimé, dans une expérience de type « preuve de principe », la structure des molécules chirales à la surface interne d'une matrice de platine mésoporeux. Ce métal a été choisi car il a une plus grande stabilité structurelle par rapport à d'autres métaux. Il peut donc conserver plus efficacement la structure de la molécule modèle. Contrairement aux polymères imprimés mentionnés

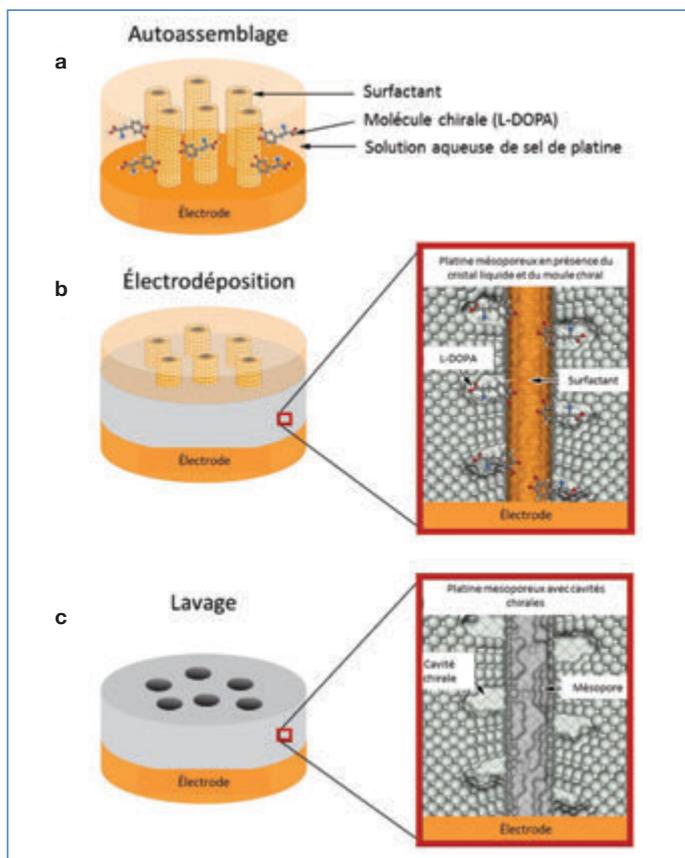


Figure 2 - Élaboration d'un film de platine mésoporeux chiral : (a) interaction de la phase cristalline avec les molécules chirales ; (b) électrodéposition de platine autour de la structure autoassemblée ; et (c) structure après dissolution du cristal liquide et de la molécule chirale (adapté de [22]).

ci-dessus, l'information chirale n'est ici codée que par la géométrie de la cavité et non par sa fonctionnalité chimique complémentaire. Cela signifie qu'en principe, cette approche pourrait être plus générale et ne nécessiterait pas trop d'ajustements en termes d'ingrédients lors du changement de la molécule cible. La reconnaissance chirale dans de tels systèmes présente l'avantage double d'une surface active qui peut être supérieure de deux à trois ordres de grandeur par rapport aux surfaces planes, et un accès facile de la molécule cible aux sites de reconnaissance. Les films de platine mésoporeux imprimés de manière chirale ont été préparés par électrodéposition à partir d'un électrolyte composé d'ions d'hexachloroplatinate en tant que précurseurs pour la phase métallique, d'une phase de cristal liquide lyotrope à base d'un surfactant (Brij 56) qui sert de moule pour générer les mésopores, et de la molécule chirale qui sert de moule pour obtenir des cavités chirales dans les parois des mésopores (figure 2).

La structure du cristal liquide lyotrope choisie pour cette étude conduit à un alignement des mésopores finaux dans un réseau hexagonal [21]. La réduction électrochimique du sel métallique se produit autour de la phase lyotrope et des molécules chirales. Il en résulte la formation de canaux mésoporeux avec des cavités chirales imprimées dans leur paroi interne après élimination des deux types de moules moléculaires par lavage à l'eau [22].

La L-DOPA (3,4-dihydroxy-L-phénylalanine) a été choisie comme gabarit chirale car son électroactivité est compatible avec la fenêtre de potentiel où le platine ne subit ni oxydation ni adsorption ou évolution d'hydrogène. Par conséquent, sa réaction sur l'électrode de platine peut être facilement suivie sans altérer la structure métallique.

Afin de vérifier expérimentalement le transfert de chiralité, des dépôts à base de platine ont été générés sur des électrodes en or. L'épaisseur du film métallique dépend fortement de la densité de charge injectée lors de l'électrodéposition. Typiquement, l'épaisseur du film de platine varie entre 0,3 et 2  $\mu\text{m}$  lorsque des densités de charge comprises entre 2 et 12  $\text{C cm}^{-2}$  sont utilisées. Des études par microscopie électronique à balayage montrent que l'épaisseur de ces films est très uniforme sur toute la surface (figure 3a). La microscopie électronique à transmission révèle une structure mésoporeuse avec des pores d'environ 5 nm de diamètre (figure 3b). La surface active du film poreux peut être déterminée par voltampérométrie cyclique en calculant la charge associée à l'adsorption d'hydrogène (figure 3c). Par rapport à une électrode de platine plane, la matrice mésoporeuse montre une surface amplifiée d'environ deux ordres de grandeur, ce qui confirme à nouveau qu'un réseau mésoporeux a été généré avec succès.

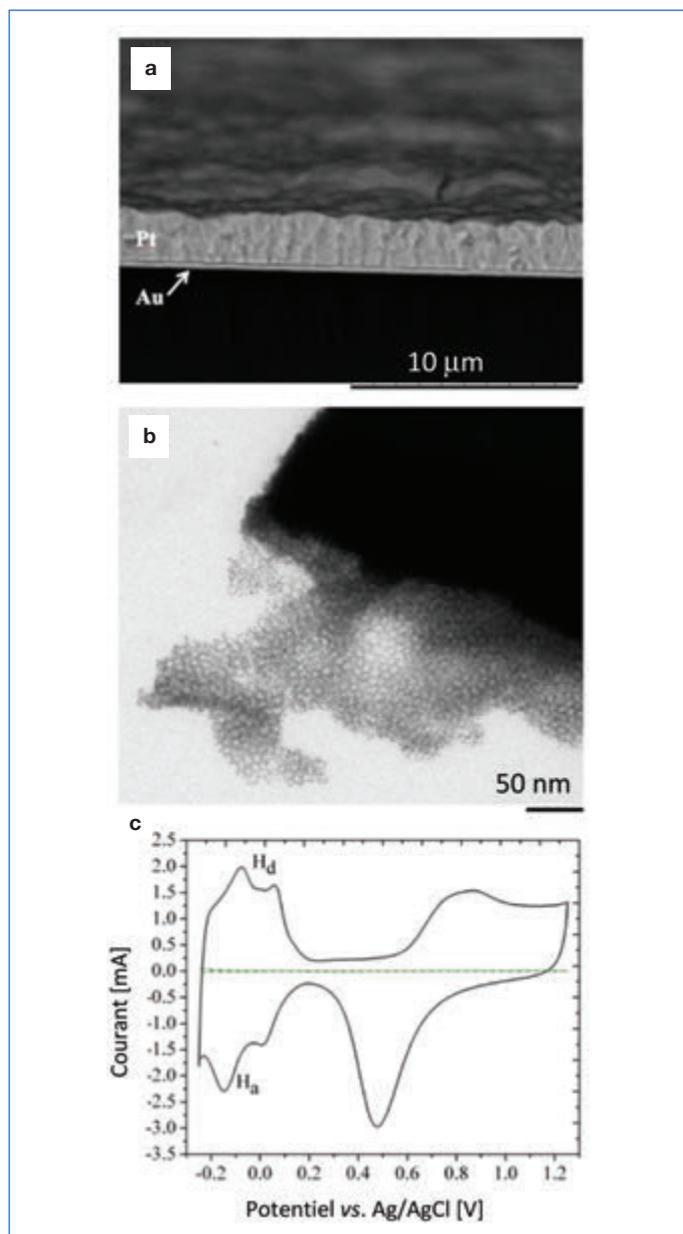


Figure 3 - Caractérisation d'une électrode modifiée par un dépôt de platine mésoporeux chiral : (a) image de microscopie électronique à balayage d'une section typique d'un tel film métallique ; (b) image de microscopie électronique à transmission d'un film de platine mésoporeux chiral ; (c) voltammogrammes cycliques de platine plat (trait pointillé) et d'une couche de platine mésoporeux chiral (trait solide), enregistrés dans  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,5 M à  $100 \text{ mV s}^{-1}$  (adapté de [22]).

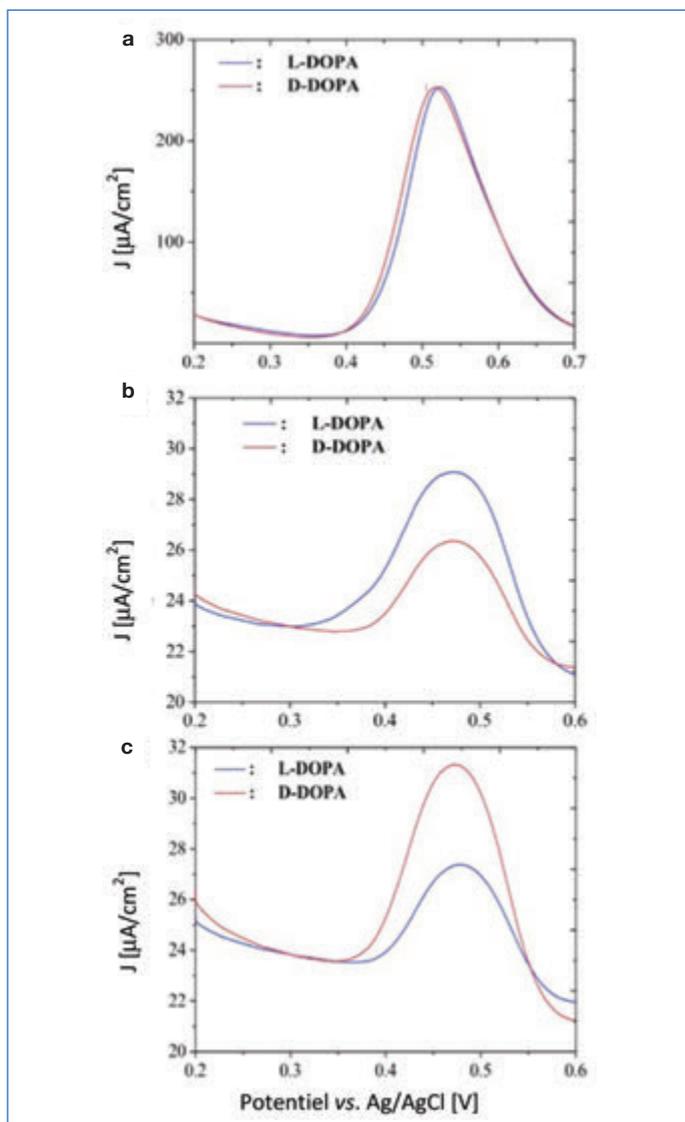


Figure 4 - Caractérisation de l'énantiosélectivité par voltampérométrie impulsionnelle différentielle (DPV) dans une solution de 4 mM L-DOPA (bleu) et D-DOPA (rouge) en utilisant HCl 50 mM comme électrolyte support avec (a) une électrode plane de platine, (b) une électrode de platine mésoporeux chirale imprimée avec L-DOPA, (c) une électrode de platine mésoporeux chirale imprimée avec D-DOPA (adapté de [22]).

### L'analyse énantiosélective

Suite à la synthèse de telles surfaces métalliques mésoporeuses en tant qu'électrodes, il convient de démontrer qu'une discrimination entre deux énantiomères est possible. Afin d'illustrer les propriétés énantiosélectives, les électrodes ont été étudiées par voltampérométrie différentielle pulsée (DPV). La DOPA subit une électro-oxydation dans une fenêtre de potentiel comprise entre 0,35 et 0,60 V. D'un point de vue électrochimique, le comportement de la L-DOPA et de la D-DOPA sur les électrodes planes de platine non imprimées est, comme prévu, parfaitement identique (figure 4a). De plus, les réponses DPV des deux énantiomères sont également identiques sur le platine mésoporeux non imprimé. À partir de ces observations, il est clair que les deux énantiomères ne peuvent pas être discriminés à la fois sur les électrodes planes et mésoporeuses non imprimées. Cependant, la densité de courant de l'électro-oxydation du DOPA sur le platine mésoporeux non imprimé est fortement augmentée par rapport à une électrode de platine plane.

En fort contraste avec cela, le platine mésoporeux chirale présente des différences significatives dans les densités de

courant d'électro-oxydation entre L-DOPA et D-DOPA. Les électrodes de platine mésoporeux chirale imprimées par la L-DOPA sont beaucoup plus actives par rapport à l'électro-oxydation de la L-DOPA que celle de la D-DOPA (figure 4b). D'autre part, les électrodes imprimées avec D-DOPA sont plus actives pour l'oxydation de D-DOPA (figure 4c). Cette différence d'activité peut être attribuée aux empreintes chirales qui ont été générées dans les parois des pores pendant le processus d'impression, favorisant ainsi l'oxydation des molécules de DOPA qui ont la bonne configuration [22].

En principe, cette approche n'est pas basée sur des fonctionnalités chimiques complémentaires, comme dans les polymères imprimés, mais seule la disposition géométrique des atomes métalliques dans les cavités permet une interaction préférentielle avec la molécule cible. Par conséquent, ces métaux mésoporeux à empreinte chirale pourraient non seulement discriminer l'énantiomère de la molécule imprimée, mais devraient également faire la distinction entre les énantiomères d'autres molécules chirales s'ils ont une configuration spatiale similaire à celle imprimée. Cela a en effet pu être vérifié en imprimant des énantiomères de l'acide mandélique dans une structure métallique mésoporeuse et en testant ces matrices avec des énantiomères de DOPA. Les expériences ont démontré que les électrodes de platine mésoporeux chirale, imprimées avec de l'acide mandélique en configuration (R) et (S), étaient capables de distinguer les énantiomères de DOPA en tant que sondes électroactives chirales [23].

### La synthèse énantiosélective

Afin de favoriser la formation d'un énantiomère par rapport à l'autre, une caractéristique chirale doit être présente soit dans le réactif, soit dans le catalyseur, ou dans l'environnement chimique local. L'impact de facteurs physiques externes sur la synthèse énantiosélective à partir de précurseurs achiraux ou racémiques sans l'utilisation de catalyseurs chiraux ou d'auxiliaires chiraux a également été proposé et est connu sous le nom de synthèse asymétrique absolue [24].

Différentes approches ont été étudiées pour influencer la synthèse de produits chiraux, comme des champs magnétiques, électriques et gravitationnels, ainsi que la lumière polarisée circulairement [25-28]. De plus, la synthèse asymétrique absolue au moyen d'une approche purement géométrique, dans laquelle l'orientation macroscopique des précurseurs achiraux est contrôlée avant la réaction, a également été mise en évidence. Une telle orientation macroscopique peut être obtenue par exemple par l'alignement moléculaire naturel d'un précurseur prochiral dans des monocristaux [29-30]. On constate que cette approche géométrique conduit à une énantiosélectivité plus élevée que la plupart des autres concepts de synthèse asymétrique absolue. L'orientation spatiale d'un précurseur prochiral au cours de la synthèse énantiosélective peut également être influencée par la présence de cavités chirales moléculaires dans un solide ou sur sa surface. À cet égard, des approches très intéressantes ont été avancées dans la littérature, principalement basées sur le concept d'impression moléculaire de polymères [31-34] ou d'autres matériaux [35-37], et certains auteurs pouvaient étendre le concept même aux métaux [38-40]. Comme les matrices obtenues par une telle approche ont des cavités de forme similaire au moule moléculaire utilisé, cet espace de réaction confiné peut être utilisé pour diriger la formation du produit.

Cependant, cette voie d'impression moléculaire souffre parfois d'inconvénients, tels que l'élimination difficile du moule moléculaire ou un transfert de masse lent. La faible sélectivité habituellement observée pourrait être due à une surface active relativement petite et donc un petit nombre de sites de reconnaissance disponibles dans le cas d'une surface plane. Par conséquent, une stratégie prometteuse pour améliorer l'amplitude de l'induction chirale consiste à nouveau à utiliser des structures poreuses et en particulier des métaux poreux. Ainsi, nous avons pu démontrer pour la première fois la capacité des structures métalliques mésoporeuses chirales d'induire un certain degré d'asymétrie dans la synthèse de produits chiraux [41]. Dans une expérience à nouveau de type « preuve de principe », nous avons étudié la synthèse énantiosélective de l'acide mandélique basée sur la réduction électrochimique de l'acide phénylglyoxylique (PGA) avec une électrode de platine mésoporeux chiral qui a été imprimée avec de l'acide mandélique. La molécule prochirale de départ, qui interagit avec la cavité métallique chirale, est réduite électrochimiquement au niveau de l'atome de carbone prochiral et la stéréochimie du produit résultant peut être influencée par la géométrie de la cavité (figure 5a). Le degré d'énantiosélectivité peut être ajusté en changeant le nombre de sites imprimés. L'énantiosélectivité de la réduction électrochimique du PGA sur le platine mésoporeux chiral est supposée être due à l'orientation spatiale du précurseur prochiral. La cavité chirale produite par le procédé d'impression fournit un environnement asymétrique, donnant un accès inégal aux deux côtés de l'atome de carbone carbonyle prochiral (figure 5b-c).

Bien que l'excès énantiomérique pour ces premières tentatives était modeste avec des valeurs maximales autour de 20 % (figure 5d), cette expérience démontre pour la première fois qu'une telle structure poreuse permet de contrôler l'issue stéréochimique d'une synthèse organique. La faible sélectivité est essentiellement due à la transformation non spécifique d'une certaine fraction du précurseur prochiral sur la surface externe de l'électrode qui est dépourvu d'information chirale. Pour remédier à ce problème, il est possible de changer certains paramètres expérimentaux, notamment la façon d'appliquer le potentiel. En effet, l'utilisation d'un potentiel constant favorise la réaction sur la surface externe non imprimée car les molécules présentes dans les pores sont rapidement consommées et leur remplacement est difficile dû à la diffusion lente dans les mésopores. Pour diminuer l'impact de la réaction parasite sur la surface externe, une astuce consiste à appliquer le potentiel sous forme d'impulsions de courte durée (de l'ordre de quelques secondes), suivi d'un temps de relaxation à circuit ouvert. Pendant ce dernier, les produits de la réaction peuvent quitter la structure poreuse et de nouvelles molécules prochirales vont y pénétrer pour occuper les sites imprimés. Durant l'impulsion suivante, elles seront transformées de manière spécifique et un enchaînement de beaucoup de cycles de ce type permet d'enrichir l'électrolyte en molécules chirales. L'optimisation de la durée des pulses permet d'obtenir des excès énantiomériques de plus de 90 % [42]. La variation d'autres paramètres pour atteindre une énantiosélectivité totale est en cours d'étude.

L'approche présentée ici ouvre des perspectives intéressantes pour le développement de nouveaux matériaux dans le contexte de la synthèse chirale hétérogène. Les travaux futurs se concentreront sur la généralisation de cette approche,

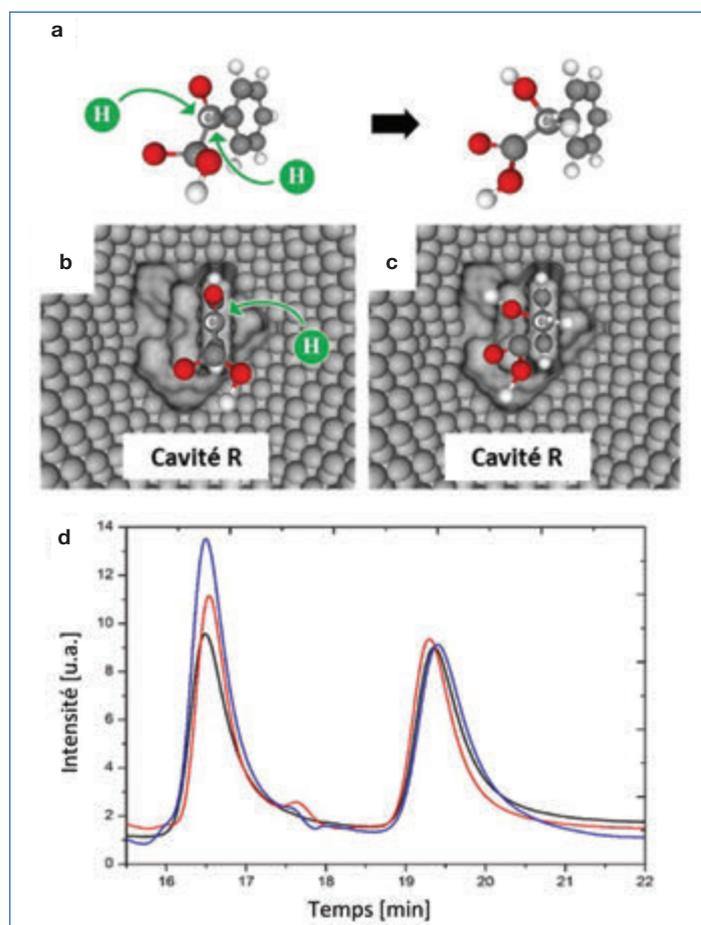


Figure 5 - (a) Représentation schématique de la configuration spatiale de l'atome de carbone prochiral dans l'acide phénylglyoxylique et les deux possibilités d'ajouter de l'hydrogène pour former l'un ou l'autre énantiomère. (b) Interaction de l'acide phénylglyoxylique avec la cavité de configuration (R), montrant l'influence de la géométrie de la cavité métallique chirale sur la formation du produit. (c) L'acide (R)-mandélique formé dans la cavité (R) du métal. (d) Chromatogrammes HPLC des produits d'électrosynthèse obtenus avec une électrode imprimée avec de l'acide (R)-mandélique en utilisant des ratios (R)-MA/H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub> variables (0,03 (rouge) et 0,05 (bleu)), comparés à l'analyse d'un mélange racémique (noir) (adapté de [41]).

soit en utilisant d'autres métaux comme matrice d'impression, soit en transformant d'autres molécules prochirales en énantiomères avec une valeur ajoutée élevée. L'ensemble de ces travaux s'insère dans un projet ERC Advanced (ELECTRA) qui s'intéresse de manière plus générale à l'utilisation de l'électrochimie pour briser ou diminuer la symétrie dans des systèmes physico-chimiques.

- [1] Pasteur Vallery-Radot L., *Cœuvres de Pasteur*, Masson, Paris, **1922-1939**, T 1, p. 361.
- [2] Feynman R.P. et al., *The Feynman Lectures on Physics. Vol. 1: Mainly Mechanics, Radiation, and Heat*, Addison-Wesley, Reading, MA, **1963**.
- [3] McManus C., *The Origins of Asymmetry in Brains, Bodies, Atoms and Cultures*, Harvard University Press, **2002**.
- [4] Johnson N.B. et al., Industrial-scale synthesis and applications of asymmetric hydrogenation catalysts, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, p. 1291.
- [5] Ojima I., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH Publisher, **1993**.
- [6] Feringa B.L., van Delden R.A., Absolute asymmetric synthesis: the origin, control and amplification of chirality, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 3418.
- [7] Hein J.E., Blackmond D.G., On the origin of single chirality of amino acids and sugars in biogenesis, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *18*, p. 2045.
- [8] Penner R.M., Gogotsi Y., The rising and receding fortunes of electrochemist, *ACS Nano*, **2016**, *10*, p. 3875.
- [9] Sellergren B., *Molecularly Imprinted Polymers: Man-made Mimics of Antibodies and their Applications in Analytical Chemistry*, Elsevier, **2001**.
- [10] Haupt K., Mosbach K., Molecularly imprinted polymers and their use in biomimetic sensors, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, p. 2495.

- [11] Gellman A.J., Chiral surfaces: accomplishments and challenges, *ACS Nano*, **2010**, *4*, p. 5.
- [12] Attard G.A., Electrochemical studies of enantioselectivity at chiral metal surfaces, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, p. 3158.
- [13] Kühnle A., Linderoth T.R., Hammer B., Besenbacher F., Chiral recognition in dimerization of adsorbed cysteine observed by scanning tunnelling microscopy, *Nature*, **2002**, *415*, p. 891.
- [14] Bombis C. et al., Steering organizational and conformational surface chirality by controlling molecular chemical functionality, *ACS Nano*, **2010**, *4*, p. 297.
- [15] Switzer J.A. et al., Enantiospecific electrodeposition of a chiral catalyst, *Nature*, **2003**, *425*, p. 490.
- [16] Durán Pachón L. et al., Chiral imprinting of palladium with cinchona alkaloids, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, p. 160.
- [17] Behar-Levy H., Neumann O., Naaman R., Avnir D., Chirality induction in bulk gold and silver, *Adv. Mater.*, **2007**, *19*, p. 1207.
- [18] Sanchez C., Boissière C., Grosso D., Laberty C., Nicole L., Design, synthesis, and properties of inorganic and hybrid thin films having periodically organized nanoporosity, *Chem. Mater.*, **2008**, *20*, p. 682.
- [19] Walcarius A., Kuhn A., Ordered porous thin films in electrochemical analysis, *Tr. Anal. Chem.*, **2008**, *27*, p. 593.
- [20] Attard G.S. et al., Liquid-crystal templates for nanostructured metals, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, p. 1315.
- [21] Attard G.S. et al., Mesoporous platinum films from lyotropic liquid crystalline phases, *Science*, **1997**, *278*, p. 838.
- [22] Wattanakit C., Bon Saint Côme Y., Lapeyre V., Bopp P.A., Heim M., Yadnum S., Nokbin S., Warakulwit C., Limtrakul J., Kuhn A., Enantioselective recognition at mesoporous chiral metal surfaces, *Nat. Commun.*, **2014**, *5*, p. 3325.
- [23] Yutthalekha T., Warakulwit C., Limtrakul J., Kuhn A., Enantioselective recognition of DOPA by mesoporous platinum imprinted with mandelic acid, *Electroanalysis*, **2015**, *27*, p. 2209.
- [24] Feringa B.L., van Delden R.A., Absolute asymmetric synthesis: the origin, control, and amplification of chirality, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, p. 3418.
- [25] Dougherty R.C., Chemical geometrodynamics: gravitational fields can influence the course of prochiral chemical reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, p. 380.
- [26] Rikken G.L.J.A., Raupach E., Observation of magneto-chiral dichroism, *Nature*, **1997**, *390*, p. 493.
- [27] Rhodes W., Dougherty R.C., Effects of electric and magnetic fields on prochiral chemical reactions: macroscopic electric and magnetic fields can cause asymmetric synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, p. 6247.
- [28] Balavoine G., Moradpour A., Kagan H.B., Preparation of chiral compounds with high optical purity by irradiation with circularly polarized light, a model reaction for the prebiotic generation of optical activity, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, p. 5152.
- [29] Chenchiah P.C., Holland H.L., Munoz B., Richardson M.F., Synthesis of chiral molecules from non-chiral crystals by controlled reaction at a single surface, *J. Chem. Soc., Perkin Transactions*, **1986**, *2*, p. 1775.
- [30] Kuhn A., Fischer P., Absolute asymmetric reduction based on the relative orientation of achiral reactants, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 6857.
- [31] Vlatakis G., Andersson L.I., Müller R., Mosbach K., Drug assay using antibody mimics made by molecular imprinting, *Nature*, **1993**, *361*, p. 645.
- [32] Haupt K., Linares A., Bompart M., Bui B., in *Molecular Imprinting*, Topics in Current Chemistry, Vol. 325, K. Haupt (ed.), Springer, **2012**, Ch. 307, p. 1-28.
- [33] Chen L., Xu S., Li J., Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, p. 2922.
- [34] Ramström O., Ansell R.J., Molecular imprinting technology: challenges and prospects for the future, *Chirality*, **1998**, *10*, p. 195.
- [35] Shopsowitz K.E., Qi H., Hamad W.Y., MacLachlan M.J., Free-standing mesoporous silica films with tunable chiral nematic structures, *Nature*, **2010**, *468*, p. 422.
- [36] Zhang M., Qing G., Sun T., Chiral biointerface materials, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, p. 1972.
- [37] Wang H.F. et al., A room temperature ionic liquid (RTIL)-mediated, non-hydrolytic sol-gel methodology to prepare molecularly imprinted, silica-based hybrid monoliths for chiral separation, *Adv. Mater.*, **2006**, *18*, p. 3266.
- [38] Switzer J.A. et al., Enantiospecific electrodeposition of a chiral catalyst, *Nature*, **2003**, *425*, p. 490.
- [39] Durán Pachón L. et al., Chiral imprinting of palladium with cinchona alkaloids, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, p. 160.
- [40] Behar-Levy H., Neumann O., Naaman R., Avnir D., Chirality induction in bulk gold and silver, *Adv. Mater.*, **2007**, *19*, p. 1207.
- [41] Yutthalekha T., Wattanakit C., Lapeyre V., Nokbin S., Warakulwit C., Limtrakul J., Kuhn A., Asymmetric synthesis using chiral-encoded metal, *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, p. 12678.
- [42] Wattanakit C., Yutthalekha T., Assavapanumat S., Lapeyre V., Kuhn A., Pulsed electroconversion for highly selective enantiomer synthesis, *Nat. Commun.*, **2017**, *8*, p. 2087.

**Alexander KUHN**,  
 professeur à Bordeaux INP, groupe « Nanosystèmes analytiques »  
 de l'Institut des Sciences Moléculaires, membre distingué senior  
 de la Société Chimique de France.

\* kuhn@encbp.fr



**Culture  
sciencesChimie**







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



## L'enroulement spontané des films polymères

### Une nouvelle approche pour la microfabrication 3D, l'encapsulation de microparticules catalytiques et l'administration programmée de médicaments

**Résumé** Comme les feuilles mortes, de nombreuses structures naturelles et artificielles semblables à des films sont connues pour se courber spontanément dans certaines conditions environnementales. Ce phénomène est causé par l'inhomogénéité structurale des films dans la direction normale à leur plan médian. La réponse volumétrique différentielle des couches consécutives des films aux stimuli externes tels que la température, l'humidité, etc. entraîne le moment de flexion, équilibré par la rigidité de flexion des films. Actuellement, l'enroulement spontané est étudié comme une puissante approche de microfabrication. Cet article passe en revue les mécanismes de l'enroulement spontané de films polymères artificiels et les applications des objets polymères enroulés pour l'encapsulation des microparticules de catalyseur, la conception de circuits microfluidiques et le développement de systèmes de libération contrôlée de médicaments macromoléculaires.

**Mots-clés** Films polymères, courbure spontanée, microfabrication, encapsulation, libération de médicaments.

**Abstract** **Self-rolling of thin polymer films: a new approach for 3D microfabrication, encapsulation of catalytic nanoparticles and programmed release of therapeutic macromolecules**

Fallen leaves, delaminated paints and many other film-like natural and artificial structures are known to curl spontaneously under certain environmental conditions. This phenomenon is caused by structural inhomogeneity of the films in the direction normal to their midplane. The differential volumetric response of the consecutive layers of the films to the external stimuli such as temperature, humidity, etc. gives rise to the bending moment, which is balanced by the bending rigidity of the films. Currently, spontaneous rolling is considered to be a powerful microfabrication approach. This paper reviews the mechanisms of spontaneous rolling of artificial polymer films and the applications of the rolled-up polymer objects for encapsulation of catalyst microparticles, design of microfluidics circuits, and the development of systems for the controlled release of macromolecular drugs.

**Keywords** Polymer films, spontaneous curling, microfabrication, encapsulation, drug release.

De nombreux matériaux naturels ou artificiels semblables à des films, tels que les feuilles mortes, les peintures délaminiées, les plaques bimétalliques, ont tendance à se courber et à s'enrouler spontanément dans certaines conditions environnementales, comme l'humidité variable, la température, l'exposition aux solvants, etc. Ensemble avec les rides et le flambage<sup>(a)</sup>, une telle déformation constitue l'un des modes communs de relaxation du stress interne dans les films. Elle est spécifique pour les films qui sont caractérisés par une hétérogénéité structurale dans la direction normale à la surface du film [1-18]. Cette hétérogénéité mène à une réponse volumétrique différente des couches opposées du film à des facteurs externes, conduisant au moment de flexion non nul. Dans le cas des hétérofilms semi-conducteurs artificiels [1-3, 5], le roulement spontané peut également être provoqué par le moment de flexion interne, causé par la différence des paramètres des réseaux cristallins des couches consécutives<sup>(b)</sup>.

Au cours des deux dernières décennies, l'enroulement spontané a été étudié comme méthode pour produire des microtubes, microfibrilles et autres structures micrométriques et sous-micrométriques [1-18]. Cette approche offre de larges possibilités pour l'ingénierie complexe de la structure intérieure des micro-objets, du fait que les films peuvent être exposés, avant l'enroulement, à une variété de techniques de modification de surface, telles que la structuration par photolithographie, l'impression par microcontact, l'activation chimique par plasma, la pulvérisation de métal, etc. Pour ces raisons, l'enroulement spontané a été exploré pour un certain nombre d'applications avancées telles que les micro-aiguilles pour la

chirurgie à une seule cellule [2], les éléments des systèmes microfluidiques [3-4], les guides d'ondes à rayons X [5] et beaucoup d'autres.

Les polymères ont un certain nombre d'avantages importants en tant que matériau des systèmes auto-enroulants. Leurs caractéristiques physico-chimiques (solubilité, rigidité), essentielles pour le comportement d'enroulement, peuvent être réglées dans de larges limites par la composition chimique et la structure des chaînes des polymères. La réponse volumétrique des polymères aux stimuli externes, tels que les solvants sélectifs, peut être très élevée, ce qui permet d'obtenir des grandes courbures. De nombreux polymères sont biocompatibles et biodégradables, ce qui facilite les applications biologiques des tubes et des rouleaux. Les films d'épaisseurs arbitraires (allant de nanomètres à des millimètres) peuvent être facilement produits par revêtement des substrats par centrifugation, par immersion ou par coulée. Dans les lignes qui suivent, nous examinons les mécanismes d'auto-enroulement des films polymères que nous avons introduits dans nos articles récents, et présentons quelques applications des matériaux polymères enroulés.

### Les mécanismes d'auto-enroulement des couches minces de polymères

Comme mentionné en introduction, la capacité des films naturels à rouler spontanément est omniprésente. Nous examinons ci-après les mécanismes de laminage spontané réalisés dans des films polymères artificiels.

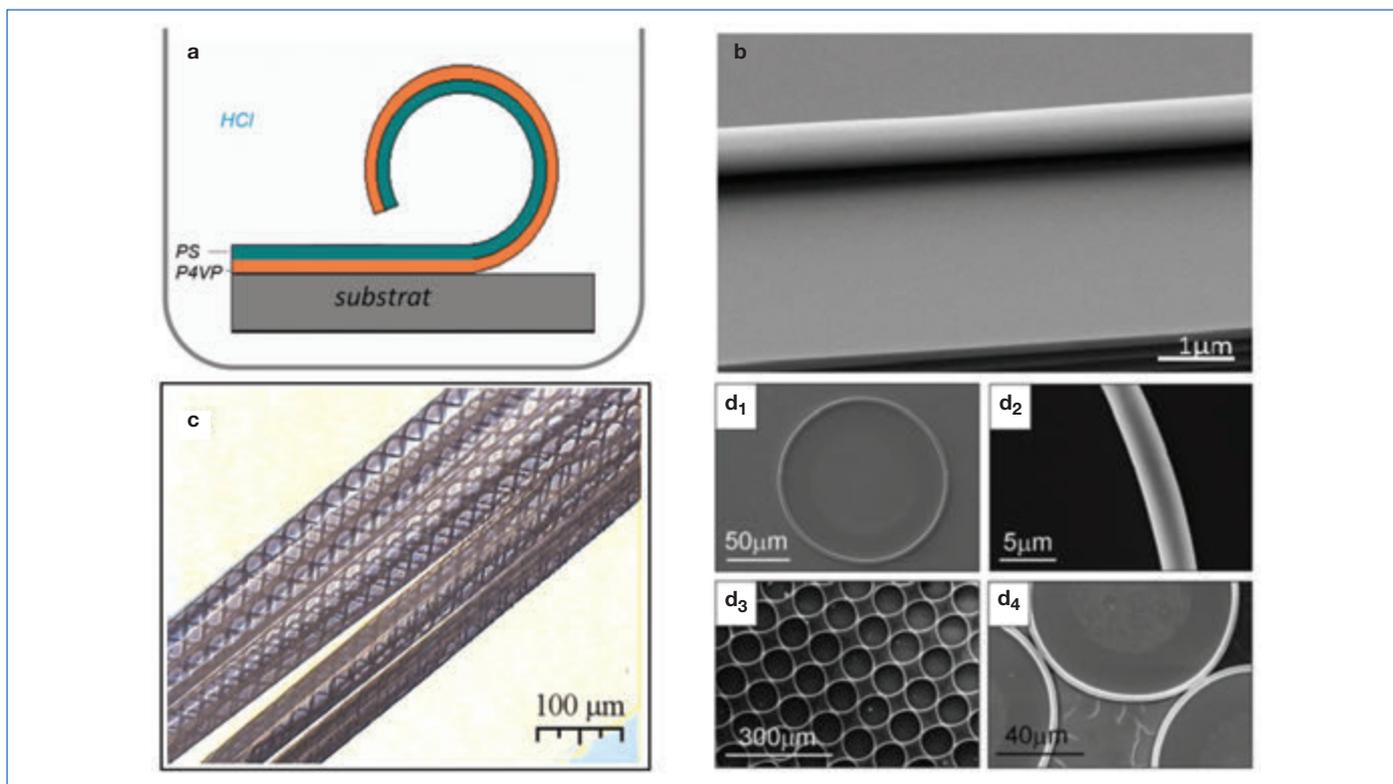


Figure 1 - Microtubes enroulés PS/P4VP. (a) Schéma d'une formation de tube dans une solution acide en raison du gonflement sélectif de la couche P4VP. (b) Microscopie électronique à balayage d'un tube à largeur de micron. (c) Motif en forme de spirale à l'intérieur des tubes, formé par l'enroulement d'un ensemble de bandes parallèles (reproduit avec permission de [6]). (d1-d4) Tores obtenus par enroulement à partir de fenêtres circulaires dans la bicouche polymère (reproduit avec permission de [9]).

### Auto-enroulement de films bicouches causé par la composition chimique différente des couches

La capacité d'auto-enroulement peut être induite aux films en créant des bicouches ou multicouches constituées de polymères chimiquement distincts. Considérons par exemple le film de poly(4-vinyl pyridine) (P4VP) recouvert d'un film de polystyrène (PS). Dans les solutions acides, ces films en bicouche s'enroulent (*figure 1a*) en raison de la protonation des noyaux aromatiques de pyridine et du gonflement sélectif de la couche P4VP, opposés par la couche PS [6]. La bicouche P4VP/PS est formée selon le schéma de fabrication suivant :

- la couche P4VP est déposée sur un substrat de plaquette de silicium par immersion (« dip-coating ») dans la solution du polymère en chloroforme ;
- le film de P4VP est ensuite réticulé par réaction de quaternisation dans la vapeur de 1,4-diiodobutane [19] ; cette opération est nécessaire pour éviter la dissolution du polymère dans de l'eau acide ;
- la couche PS est déposée par immersion en solution du polymère dans le toluène.

Une petite quantité de copolymère à blocs PS-P4VP peut être ajoutée aux solutions afin de fournir une bonne adhérence entre les couches. La position et la direction du roulement des microtubes peuvent être déterminées par les ouvertures dans la bicouche, définies en la coupant avec une lame tranchante [6], un faisceau d'ions focalisé [7] ou par une approche photolithographique [8-9]. Les tubes avec des rayons allant de quelques centaines de nanomètres (*figure 1b*) à des dizaines de microns (*figure 1c*) ont été obtenus par l'enroulement des bicouches P4VP/PS. Il est possible de générer des caractéristiques chimiques ou topologiques non triviales à l'intérieur des tubes par création d'un motif sur des films avant l'enroulement. Par exemple, nous avons conçu les motifs en forme de spirale à l'intérieur des tubes, avec la période en spirale et le signe de

chiralité contrôlé par l'espacement entre les bandes imprimées et l'angle entre les bandes et le sens d'enroulement (*figure 1c*). Les motifs de nanoparticules d'argent, générés par l'approche photochimique, ont été formés sur le dessus des films PS/P4VP et transférés à l'intérieur des microtubes par auto-enroulement [10]. Non seulement les tubes droits, mais aussi les tores ont été produits par l'enroulement à partir d'ouvertures circulaires définies par des photolithographies [9].

Les compositions à base de polymères multicouches répondent par l'enroulement spontané à l'application d'un stimulus externe. Par exemple, les films de polydiméthylsiloxane (PDMS), dont la surface a été oxydée par plasma à l'oxygène, ont été enroulés dans de la vapeur de chloroforme [4]. L'enroulement a été réalisé en raison du gonflement préférentiel de PDMS sur le côté des films qui n'était pas protégé par le film de silice. Dans une autre approche, le PDMS a été couvert par des films de chitosane et a été enroulé en raison du gonflement sélectif du PDMS dans le chloroforme ou le pentane [11]. Avant le dépôt de la solution de chitosane, la surface du film PDMS a été activée pendant quelques secondes par un plasma d'oxygène radiofréquence. Après séchage de la solution, les bicouches ont été chauffées à 100 °C pendant dix minutes pour promouvoir la réaction des groupes amine (-NH<sub>2</sub>) de chitosane et des groupes hydroxyl (-OH) sur la surface du film élastomère. Ceci a donné une excellente adhérence entre les couches de chitosane et PDMS.

### Roulement spontané de films homopolymères caractérisés par un gradient transversal du taux de la réticulation

La capacité d'auto-enroulement peut être induite à des films d'un homopolymère par génération du gradient de densité de réticulation allant du bas vers le haut du film. Les parties plus réticulées des films gonflent dans de bons solvants à un

degré plus élevé que les régions moins réticulées. Cela peut être utilisé pour créer un gonflement différentiel et la génération du moment de flexion. Nous avons formé le gradient de densité de réticulation dans les films épais à demi-micron par irradiation pendant quelques minutes par une lampe UV à ondes courtes ( $\lambda = 254$  nm), qui génère des radicaux libres dont la recombinaison entraîne la réticulation des polymères (figure 2a) [20]. Cela a déclenché un enroulement vigoureux des films dans des solutions acides (figure 2b). Nous supposons que dans ce système, le gradient de la densité de réticulation est causé par l'atténuation de la lumière UV dans le film. En raison du moment de flexion élevé et de la faible rigidité en flexion des films P4VP gonflés, ils ne forment pas des tubes (comme dans le cas des bicouches PS/P4VP), mais des fibres, dont l'intérieur n'est pas creux mais rempli par des couches consécutives de rayon croissant. Dans la première approximation, la coupe transversale de la fibre peut être décrite par la spirale d'Archimède, représentée par l'équation polaire  $r = a\theta$ . La production des fibres enroulées à partir des films homopolymères est beaucoup plus facile que la formation des microtubes à partir des films bicouches. Les fibres ont également une surface interne beaucoup plus élevée que les tubes de diamètre comparable. Cela rend les fibres particulièrement intéressantes pour des applications de microencapsulation, que nous considérerons par la suite.

La figure 2c montre l'image MEB de l'extrémité d'une fibre P4VP, qui comporte environ dix couches intérieures. Le traitement des fibres avec la solution alcoolique de  $\text{CuCl}_2$  permet d'améliorer la rigidité des tubes grâce à la formation de complexes de coordination de l'ion  $\text{Cu(II)}$  et P4VP [21]. La lyophilisation permet d'éviter l'effondrement des fibres par les forces capillaires pendant le séchage.

Compte tenu des applications biomédicales possibles, l'auto-enroulement des polymères biosourcés et biocompatibles est particulièrement intéressant. Le chitosane est un biopolymère semi-synthétique, obtenu par désacétylation de la chitine, élément structural de l'exosquelette des crustacés et des parois cellulaires des champignons. Il a un certain nombre d'applications dans des domaines tels que l'ingénierie biomédicale, la pharmaceutique, l'agriculture, la médecine, les cosmétiques et la nutrition. Le chitosane n'est pas soluble dans l'eau neutre, mais il est soluble dans des solutions aqueuses acides pour un pH inférieur à 6, en raison de la charge électrostatique des chaînes par protonation des groupes amine. La solubilité dépend donc du degré de désacétylation du polymère.

Des films de chitosane auto-enroulables ont été introduits dans des solutions acides par une acétylation partielle des films exposés aux vapeurs d'anhydride acétique [13]. Puisque les films ont été exposés à la vapeur pendant une courte période, seule leur partie superficielle a été acétylée, créant ainsi le gradient du degré d'acétylation dirigé du haut vers le bas du film. Le profil exact du degré d'acétylation est difficile à trouver. Néanmoins, la différence de la composition chimique des côtés opposés des films a été établie de manière fiable grâce à la spectroscopie infrarouge à réflexion totale atténuée (« attenuated total reflection infrared spectroscopy », ATR-IR). Le gonflement des couches inférieures, qui sont moins acétylées, provoque l'enroulement du film.

Dans une autre approche, les films d'acétate de chitosane (sel de chitosane, obtenu par séchage de la solution de chitosane dans l'acide acétique aqueux et contenant le contre-ion acétate) ont été graduellement réticulés par immersion des films pendant quelques secondes dans une solution acide de triphosphosphate de sodium (TPP). Le bi-anion TPP forme

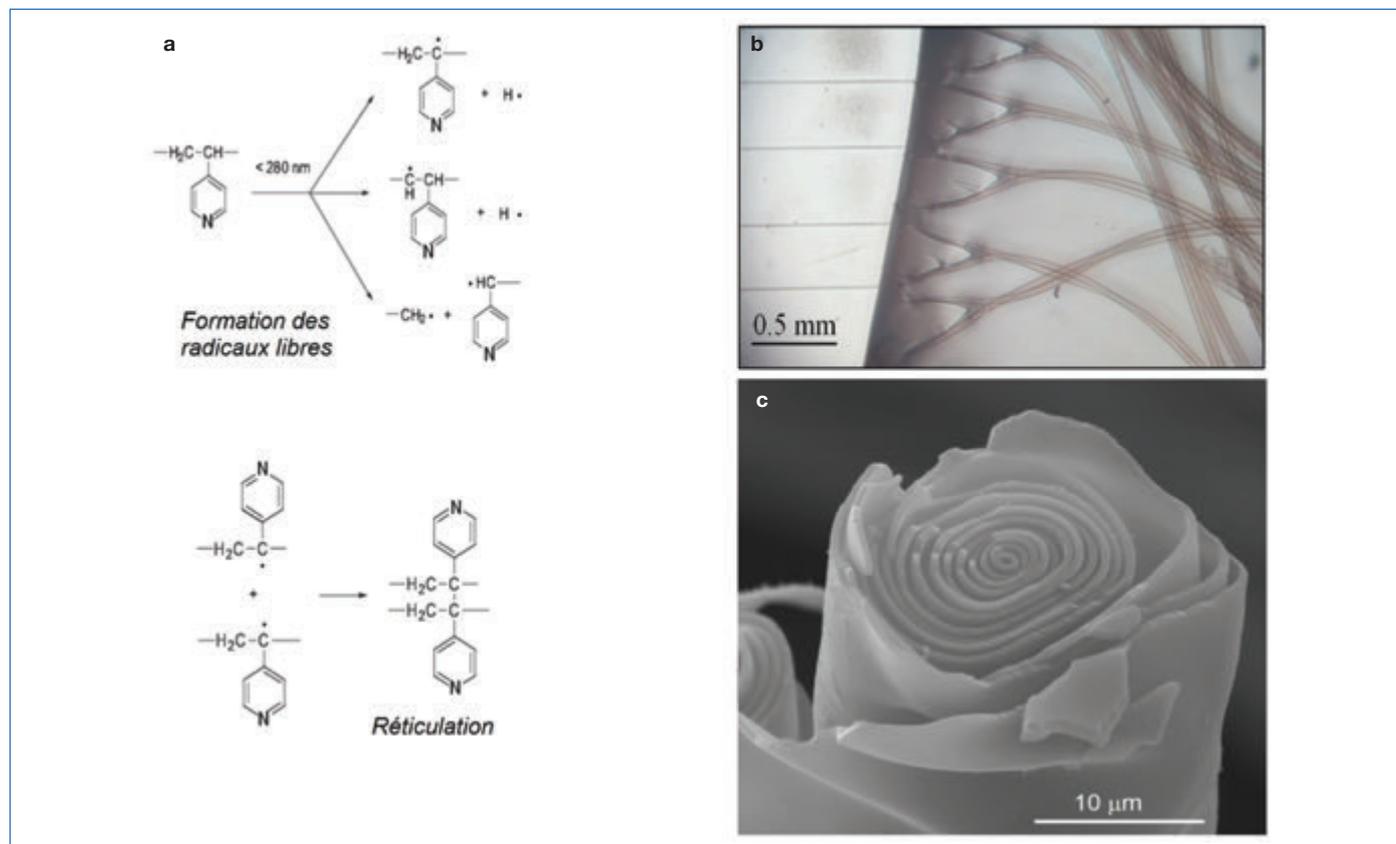


Figure 2 - Microtubes auto-enroulés de P4VP. (a) Schéma de réticulation du polymère par la lumière UV de 254 nm (reproduit avec permission de [20]). (b) Formation de tubes dans une goutte de la solution HCl sur la moitié droite de l'image, qui montre la couche P4VP partiellement couverte par la solution HCl. (c) Extrémité d'une fibre P4VP auto-enroulée (image MEB) (reproduit avec permission de [12]).

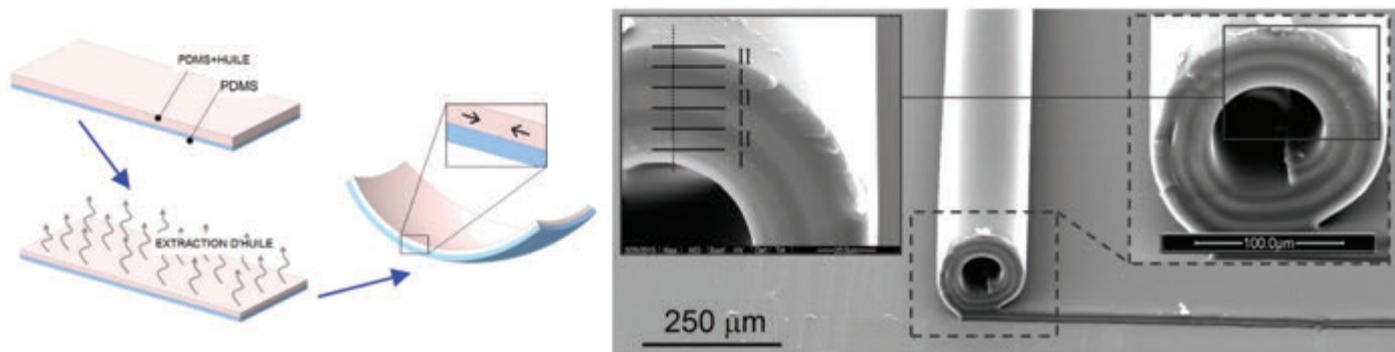


Figure 3 - Schéma de fabrication de films PDMS à courbure spontanée et image SEM d'un microtubule PDMS formé par roulement spontané. La structure multicouche est marquée par des nombres romains (reproduit avec permission de [15]).

des liaisons ioniques avec les groupes  $-NH_3^+$  d'acétate de chitosane, en réalisant ainsi des liaisons inter- et intrachaines dont la concentration était plus élevée sur le côté exposé à la solution TPP [14]. Les films fraîchement préparés ont pu rouler, même dans l'eau désionisée.

### Enroulement dû à la relaxation de la contrainte intégrée dans les films bicouches en élastomère

Les systèmes de polymères énumérés ci-dessus nécessitent des stimuli externes tels qu'un solvant ou la vapeur d'un solvant pour l'enroulement. Cette procédure n'est souvent pas pratique et parfois, elle est incompatible avec certaines procédures de fonctionnalisation de la surface. Cette limitation a été surmontée par le développement de films élastomères sur la base de polydiméthylsiloxane (PDMS). Ces films s'enroulent spontanément sans stimuli externe, en raison de la relaxation du stress interne, qui a été créée dans les films au moment de leur fabrication [15] (voir leur formation *figure 3*). Un film PDMS (Sylgard 184, Dow Corning) est d'abord créé par un revêtement par centrifugation ou une coulée sur un substrat. Après durcissement thermique, il est couvert par une deuxième couche PDMS d'épaisseur comparable, qui contient une fraction de l'huile silicone (Rhodorsil, 47 V 350), jouant le rôle de diluant. Après le durcissement de ce second film, le système est immergé dans du chloroforme ou de l'isopropanol, afin d'extraire l'huile de la deuxième couche. Après plusieurs heures d'extraction, les films sont séchés pour éliminer le solvant absorbé. Le PDMS de la deuxième couche tend à restaurer sa densité, créant ainsi la contrainte de traction dans la couche supérieure, qui est relâchée par la courbure du film.

### Applications de l'enroulement spontané des films polymères

Nous considérons ici certaines applications. La gamme des applications possibles pour les films auto-enroulables décrits ci-dessus étant très grande et en constante augmentation, nous nous limiterons ici à celles développées dans nos travaux récents : l'encapsulation de microparticules catalytiques, la conception de matrices de médicaments macromoléculaires dont la libération est programmée dans le temps, et la fabrication d'objets 3D par relaxation de contrainte de modèles 2D.

#### Encapsulation de microparticules catalytiques

L'encapsulation de micro- et de nano-objets, tels que les pigments, les points quantiques, les particules magnétiques, les médicaments ou les biomacromolécules, dans les matrices ou les coquilles de polymères synthétisées ou naturelles,

est importante pour une large gamme d'applications telles que l'administration de médicaments, la fabrication de matériaux à propriétés avancées, les matériaux médicaux et bien d'autres. L'encapsulation d'agents actifs dans les fibres est un sujet relativement nouveau ; il est lié au domaine de recherche des fibres dites intelligentes et des textiles intelligents [22], qui peuvent avoir des propriétés catalytiques ou antibactériennes.

L'enroulement des films polymères peut être considéré comme une nouvelle approche de l'encapsulation de micro- et nano-objets de nature différente dans les fibres. L'auto-enroulement est particulièrement bien adapté à l'encapsulation de particules relativement grandes, qui pourraient causer des problèmes de colmatage en cas d'autres approches de fabrication des fibres, telles que l'extrusion. Nous l'avons expérimenté avec les films P4VP graduellement réticulés par la lumière UV, comme décrit ci-dessus. Avant l'enroulement, les films étaient couverts par une suspension aqueuse de microparticules d'hématite ( $Fe_2O_3$ ) ou de magnétite ( $Fe_3O_4$ ). Après séchage de la suspension, les films ont été coupés en forme de rubans d'environ 2 mm de large. Les échantillons ont été mis en solution HCl (pH = 2), ce qui a entraîné l'enroulement presque instantané du polymère et l'encapsulation des particules déposées. La suspension des fibres a été concentrée et lyophilisée dans de petits récipients en plastique, qui transmettent la forme du cylindre au matériau fibreux (*figure 4a*). Les particules contenues dans les fibres catalysent la décomposition du peroxyde d'hydrogène (*figure 4b*). Malheureusement, la matrice fibreuse ainsi préparée est rapidement désintégrée en raison de la faible stabilité du polymère dans l'environnement chimique agressif. Afin de résoudre ce problème, le traitement thermique des fibres dans une atmosphère inerte a été exploré [16]. Pour conserver les fibres et obtenir un rendement significatif en carbone, les fibres sèches sont saturées de vapeurs d'alcool furfurylique (AF). Les fibres saturées avec AF ont été traitées thermiquement dans l'argon à des températures ne dépassant pas 150 °C afin de polymériser AF, puis carbonisées à 700 °C. Le matériau carbonisé conserve l'aspect fibreux de la structure du précurseur (*figure 4c*). Après la carbonisation, une partie importante des particules de  $Fe_2O_3$  est réduite par le carbone en Fe et FeO. La réaction implique la carbo-réduction de  $Fe_2O_3$  avec la formation de particules réduites d'oxyde de fer et de gaz d'oxydes de carbone.

Les fibres ainsi obtenues sont thermiquement et mécaniquement stables et insensibles aux milieux solvants aqueux ou organiques. Cela en fait un matériau intéressant pour la conception de filtres catalytiques et d'autres applications. Cette proposition a été illustrée par décomposition catalytique

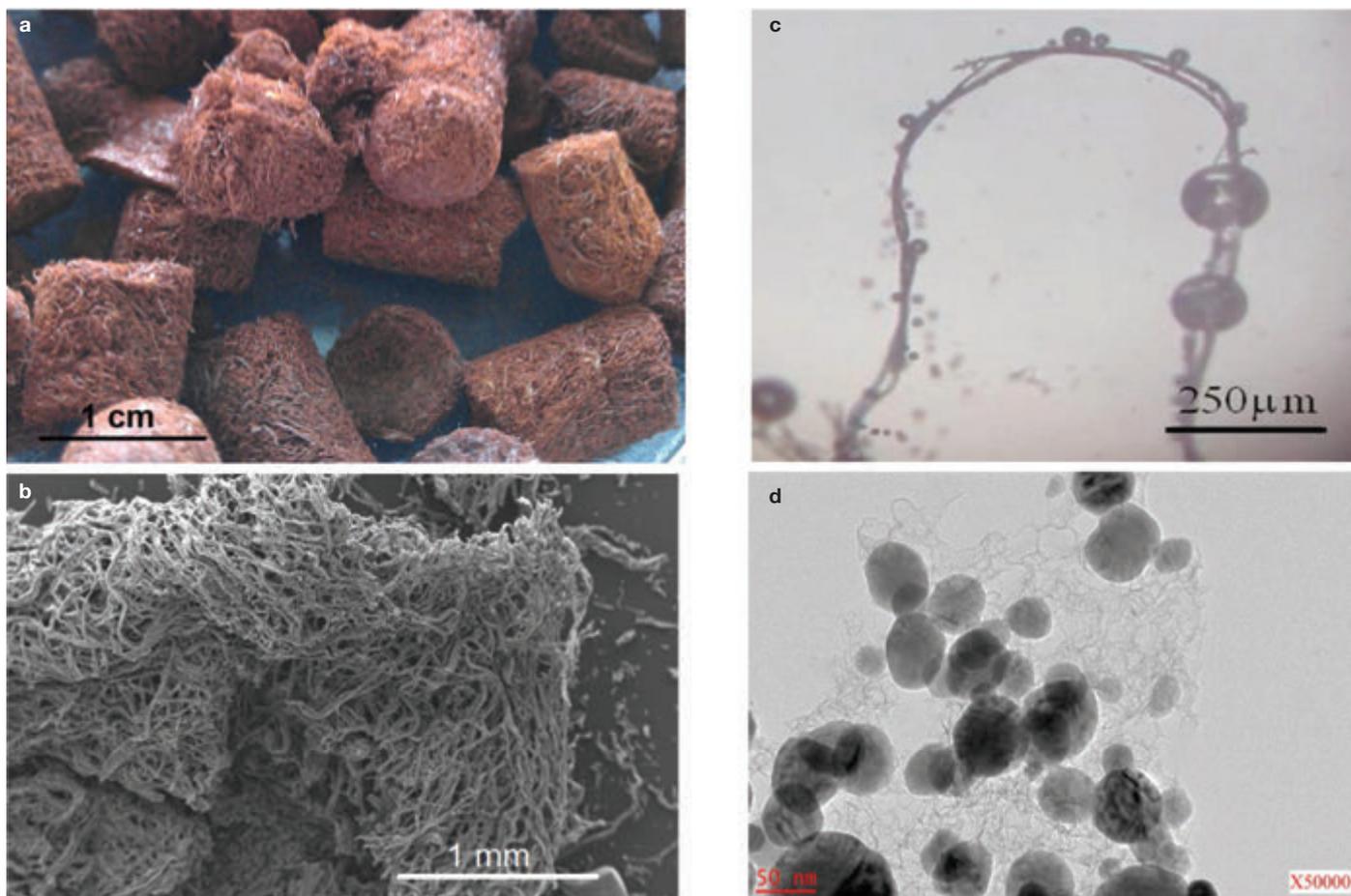


Figure 4 - **Fibres à base de P4VP encapsulant les micro-/nanoparticules d'hématite.** (a) Briquettes fibreuses cylindriques, obtenues par lyophilisation de suspensions de fibres. (b) Décomposition de  $H_2O_2$  par une fibre catalytique. (c) Matériau microfibre carbonisé (image MEB). (d) Nanoparticules à base de fer intégrées dans la matrice carbone (image MET) (reproduit avec permission de [16]).

du peroxyde d'hydrogène en présence des fibres catalytiques carbonisées. Des filtres ont été formés dans des capillaires en verre de 2 mm de large. Une solution de  $H_2O_2$  dans de l'eau distillée a été poussée à travers le filtre par une micropompe péristaltique. Les bulles de gaz  $O_2$  se forment après des intervalles de temps réguliers à la sortie du filtre. Ainsi, le matériau fibreux peut être utilisé pour le filtrage catalytique, bien que sa performance soit encore à améliorer.

#### Libération programmée de médicaments macromoléculaires

La possibilité d'ingénierie de la structure intérieure des microtubes et microfibrilles polymères enroulés ouvre également une autre application avancée : la libération programmée de molécules thérapeutiques, synchronisées avec les biorhythmes d'un corps humain. Étant donné que la physiologie et la biochimie humaine varient pendant une période de 24 heures selon le soi-disant « cycle circadien », certains traitements pharmacologiques sont plus efficaces et/ou moins toxiques à certaines périodes de la journée. Par exemple, le pic du cortisol sérique, de l'aldostérone, de la testostérone, de l'adhésivité plaquettaire ou de la viscosité du sang sont observés pendant les premières heures de la journée. En revanche, la concentration d'insuline, de cholestérol, des triglycérides, le nombre de plaquettes et le taux d'acide urique sont au plus haut tard dans la journée. Par conséquent, de multiples séquences pour l'administration d'un médicament ou une combinaison de deux médicaments différents à des moments distincts peuvent être bénéfiques dans les situations pour lesquelles non

seulement la quantité mais aussi le moment de la prise du médicament sont importants. L'administration contrôlée des drogues macromoléculaires (DM), telles que les protéines [23], est associée à des problèmes spécifiques liés à leur masse moléculaire élevée. La libération de ces médicaments à partir de matrices polymères, explorées avec succès pour les substances à faible masse moléculaire, n'est pas optimale dans le cas des DM en raison des très faibles taux de diffusion des macromolécules dans le matériau. En outre, la libération complète de macromolécules est limitée en raison de leur enchevêtrement dans la matrice polymère. Afin d'optimiser la libération des DM, les réservoirs de médicaments sont organisés souvent sous forme de matériaux poreux hiérarchisés, dans lesquels le transport des molécules de médicament à l'extérieur de la matrice se poursuit par diffusion le long des macropores avec des diamètres de 50 nm et plus.

Une nouvelle stratégie a été proposée pour l'administration programmée des drogues macromoléculaires [14]. Dans cette approche, les macromolécules solubles dans l'eau sont initialement encapsulées dans les microfibrilles, qui sont produites par auto-enroulement de films AC dans des solutions aqueuses, comme décrit ci-dessus. Des répartitions complexes de la concentration de macromolécules le long de l'axe de la fibre peuvent être réalisées par un motif 2D des films avant l'enroulement. La fibre est intégrée dans une matrice PDMS imperméable à l'eau de telle sorte qu'une seule extrémité de la fibre est accessible à l'environnement externe. Lorsque ce système est placé dans un milieu aqueux, la fibre commence à gonfler, ce qui entraîne l'ouverture de la cavité au centre de la fibre,

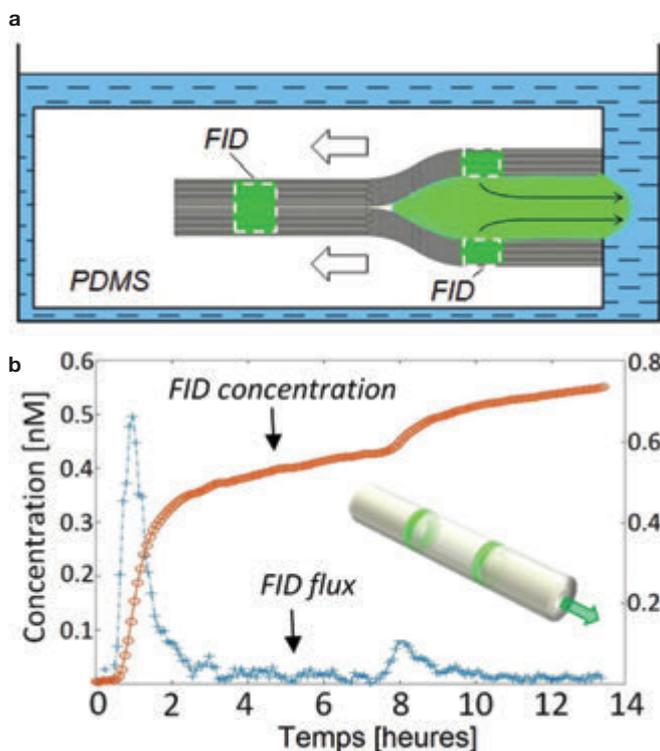


Figure 5 - Libération programmée du médicament à partir des fibres d'acétate de chitosane incorporées dans la matrice PDMS. (a) Schéma de l'expérience ; la libération de médicament commence lorsque le front de gonflement arrive à l'emplacement de drogue. (b) Sortie pulsatile du médicament modèle (reproduit avec permission de [14]).

à partir de laquelle les macromolécules peuvent s'échapper dans l'environnement. Les DM ne peuvent pas diffuser à l'extérieur de la fibre jusqu'à l'arrivée du front de gonflement vers le placement du spot de la drogue (figure 5a). Par conséquent, la cinétique de la libération peut être contrôlée par : (i) la vitesse de propagation de gonflement de la fibre à partir de l'extrémité ; (ii) la distribution des macromolécules le long de l'axe de la fibre ; et (iii) le transport diffusif des macromolécules le long de la cavité au centre de la fibre vers l'extrémité de la fibre. Une large gamme de cinétique de libération peut être programmée en tenant compte de ces trois facteurs. Par exemple, l'isothiocyanate dextrane de fluorescéine (« fluorescein isothiocyanate dextran », FID), un médicament macromoléculaire modèle populaire, a été libéré de manière pulsatile (figure 5b). Cette cinétique de libération a été obtenue à partir des fibres AC fonctionnalisées par deux taches de FID, positionnées à 1 mm et 4 mm de l'extrémité de la fibre. La cinétique de libération peut être contrôlée sur des intervalles de temps de plusieurs heures ou des dizaines d'heures, ce qui correspond aux exigences des thérapies chronomodulées.

### Fabrication d'objets 3D à partir de modèles 2D : kirigami des couches élastomères

La relaxation des contraintes mécaniques d'un film avec une courbure spontanée peut être explorée pour la formation d'une multitude de formes 3D [15]. Le processus ressemble à l'art ancien japonais de la découpe et du pliage du papier, le kirigami. Cependant, dans ce cas, le motif sur une surface avec une courbure intégrée prend son aspect volumétrique grâce à la flexion plutôt qu'au pliage. Deux exemples de motifs 2D et leurs formes 3D correspondantes sont présentés à la figure 6. Une forme similaire à une cage (ou une couronne) provient d'un motif en forme d'étoile (figure 6a). Un autre exemple est le repliement automatique d'un motif 2D spécifique dans une sphère (figure 6b). De telles sphères peuvent avoir un certain intérêt lorsqu'elles sont réduites et exploitées comme conteneurs pour les cellules vivantes ou pour les applications de délivrance de médicaments. Ainsi, des capsules auto-pliables à base de bicouche en polycaprolactone-poly(N-isopropylacrylamide) à motif étoile, capables de capturer et libérer des cellules de levure en réponse à un signal de température, ont été proposées [18]. L'ouverture et la fermeture des microsphères sont obtenues en raison du rétrécissement réversible et du gonflement du poly(N-isopropylacrylamide) autour de 32 °C. De tels systèmes peuvent être utiles pour les traitements basés sur les cellules souches [24]. De toute évidence, les microparticules et les macromolécules de nature différente peuvent être encapsulées dans les capsules auto-pliées et libérées par elles aussi. Les régions convexes des plaques peuvent être combinées avec celles concaves par l'alternance de la position (face-face ou côté arrière) de la couche de rétrécissement. Cela peut considérablement élargir la multitude des formes qui peuvent être réalisées au sein de l'approche. La simulation par ordinateur pourrait être importante pour la conception de formes 3D à partir de figures 2D via la relaxation du stress.

### Dispositifs microfluidiques

Comme indiqué précédemment, la possibilité de contrôler la structure intérieure des micro-objets constitue l'un des principaux avantages de la microfabrication par auto-enroulement de couches minces. Cette possibilité est particulièrement utile pour la conception de dispositifs microfluidiques, car elle permet une structuration complexe des parois internes des microcanaux. Aucune autre approche ne semble pouvoir fournir une polyvalence et une résolution spatiales similaires des motifs intratubulaires. Cela pourrait offrir de nouvelles possibilités à des domaines tels que la microfluidique, y compris la microfluidique protéomique [25]. La possibilité d'enrouler une bicouche avec un motif conducteur métallique permet une

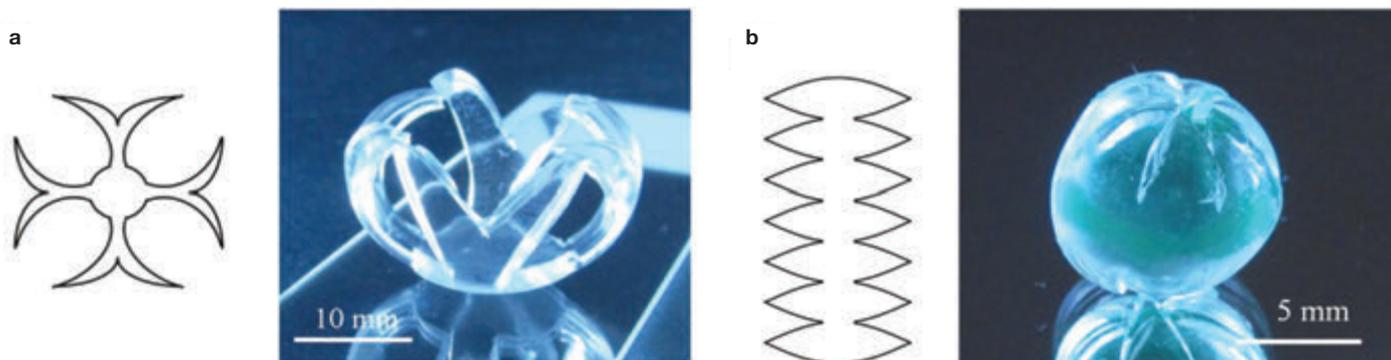


Figure 6 - Auto-pliage de figures 2D en objets 3D : couronne (a) et sphère (b) (reproduit avec permission de [15]).

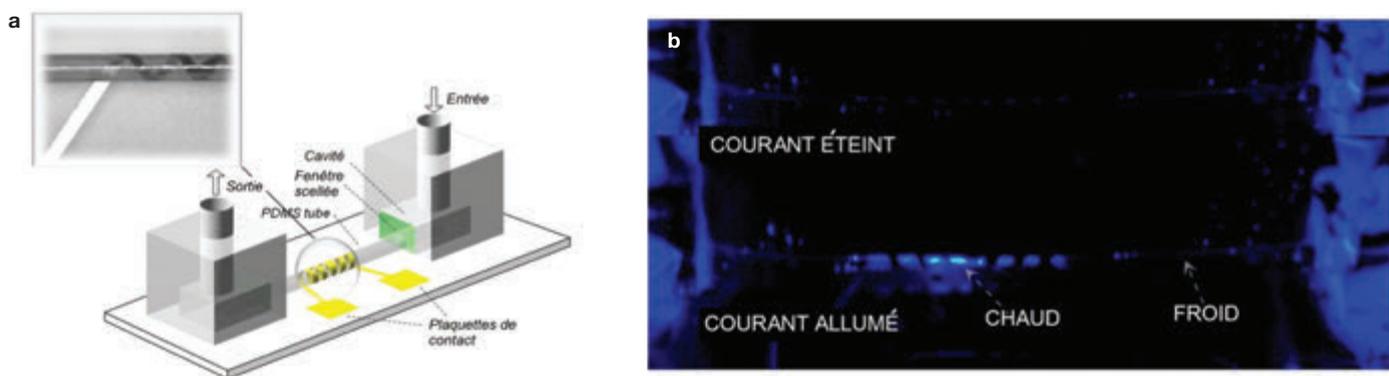


Figure 7 - Dispositifs microfluidiques à la base de microtubes PDMS auto-enroulés. (a) Intégration de circuits électriques et microfluidiques (schéma). Un motif conducteur en forme de « V » a été formé sur le film PDMS avant l'enroulement. (b) Réaction chimioluminescente dans le microtube PDMS avec et sans chauffage du tube par l'électrode. Lorsque le courant est « activé », la réaction est accélérée et l'incandescence de la solution chimioluminescente devient visible (reproduit avec permission de [4]).

intégration facile des circuits électriques et microfluidiques pour les dispositifs de « laboratoires sur puce », caractérisés par un contrôle précis des champs thermiques et électromagnétiques dans les microtubes. Ceci a été démontré par un contrôle de la température de la réaction chimioluminescente à l'intérieur du microcapillaire PDMS [4]. À cette fin, des électrodes en forme de « V » ont été formées au-dessus des films PDMS par de l'encre argentée et enroulées (figure 7a). Une solution, prise à partir d'un bâtonnet chimique chimioluminescent commercial (mélange de solutions d'ester d'oxalate de phényle, de peroxyde d'hydrogène et d'un colorant fluorescent), a été injectée dans le tube. Une source de courant électrique a été connectée à l'électrode via les plaquettes de contact. L'intensité de la réaction, qui peut être visualisée par l'intensité de l'émission de lumière, a été contrôlée par le chauffage via un courant électrique traversant la résistance (figure 7b). En raison du rapport surface/volume élevé des tubes, la chaleur est rapidement dissipée dans l'environnement, ce qui conduit à une forte localisation de la température élevée et des émissions lumineuses intenses dans les parties encadrées des électrodes. L'intensité de la réaction peut varier en fonction de la tension appliquée.

## Conclusion et perspectives

L'auto-enroulement spontané est un phénomène micromécanique intéressant qui peut être obtenu relativement facilement dans des films polymères de nature différente. L'effet peut être réalisé par différents moyens. Dans les films bicouches, tels que P4VP/PS, il est dû à un gonflement différent des couches chimiquement distinctes dans les solvants sélectifs, tels que l'eau acide. Le résultat similaire peut être obtenu dans des films d'un homopolymère avec un gradient de réticulation. Les films à base d'élastomère, dans lesquels la déformation gradient et le moment de flexion qui en résulte sont dus aux contraintes mécaniques intégrées dans les films au cours de leur préparation, constituent un cas spécial. Le phénomène ouvre des opportunités sans précédent pour l'ingénierie des structures et des matériaux microtubulaires et fibreux, en permettant l'accès direct aux couches intérieures des structures. Avant l'enroulement, les films peuvent être fonctionnalisés par une multitude de techniques de traitement de surface. Nous avons utilisé cette particularité de l'approche pour différents applications, telles que l'encapsulation de microparticules de catalyseur et de macromolécules fluorescentes, la création de filtres catalytiques, et les supports de libération programmée de médicaments macromoléculaires.

La méthode est également une très grande perspective pour la conception de nouveaux dispositifs microfluidiques, intégrés aux circuits électroniques. Il est également intéressant que l'approche qui explore l'auto-assemblage permet de réaliser des objets 3D à partir de modèles 2D correctement conçus. Les applications des systèmes auto-enroulés sont les plus susceptibles dans les domaines où le taux de production relativement faible est compensé par une valeur ajoutée élevée grâce à une fonctionnalisation complexe des fibres enroulées. Cela concerne avant tout les applications biomédicales, telles que les systèmes de délivrance de médicaments. Le développement futur dans cette direction sera probablement axé sur l'utilisation de polymères biosourcés et biocompatibles, tels que le chitosane, l'alginate, la gélatine et d'autres. Il est possible que la recherche fondamentale en microfluidique puisse largement bénéficier du contrôle précis des parois cachées des microcapillaires.

<sup>a</sup> Une *ride* est un pli dans la surface d'un objet solide, généralement constitué d'une mince couche plus rigide à la surface d'un substrat plus mou (<http://dictionnaire.education/fr/ride>). Le *flambage*, ou *flambement*, exprime une déformation transversale d'un poteau longiligne étroit soumis à une compression ([www.formules-physique.com/categorie/313](http://www.formules-physique.com/categorie/313)).

<sup>b</sup> Les *paramètres cristallins*, ou *paramètres de maille*, sont des grandeurs utilisées pour décrire la maille d'un cristal (<http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/Param%C3%A8tre%20cristallin/fr-fr>).

[1] Vorob'ev A.B., Prinz V.Y., Directional rolling of strained heterofilms, *Semicond. Sci. Technol.*, **2002**, 17, p. 614.

[2] Prinz A.V., Prinz V.Y., Applications of semiconductor micro- and nanotubes in biology, *Surf. Sci.*, **2003**, 532-535, p. 911.

[3] Thurmer D.J., Deneke C., Mei Y., Schmidt O.G., Process integration of microtubes for fluidic applications, *Appl. Phys. Lett.*, **2006**, 89, p. 223507.

[4] Gómez L.P.C., Bollgruen P., Egunov A.I., Mager D., Malloggi F., Korvink J.G., Luchnikov V.A., Vapour processed self-rolled poly(dimethylsiloxane) microcapillaries form microfluidic devices with engineered inner surface, *Lab Chip*, **2013**, 13, p. 3827.

[5] Deneke C., Schmidt O.G., Structural characterization and potential X-ray waveguiding of a small rolled-up nanotube with a large number of windings, *Appl. Phys. Lett.*, **2006**, 89, p. 123121.

[6] Luchnikov V., Sydorenko O., Stamm M., Self-rolled polymer and composite polymer/metal micro- and nanotubes with patterned inner walls, *Adv. Mater.*, **2005**, 17, p. 1177.

[7] Luchnikov V., Stamm M., Akhmaliev C., Bischoff L., Schmidt B., Focused-ion-beam-assisted fabrication of polymer rolled-up microtubes, *J. Micromech. Microeng.*, **2006**, 16, p. 1602.

[8] Luchnikov V., Stamm M., Self-rolled polymer microtubes with engineered hidden walls, *Physica E*, **2007**, 37, p. 236.

[9] Luchnikov V., Kumar K., Stamm M., Toroidal hollow-core microcavities produced by self-rolling of strained polymer bilayer films, *J. Micromech. Microeng.*, **2008**, 18, p. 035041.

[10] Luchnikov V., Balan L., Photochemistry for advanced nanoengineering: polymer microtubes with inner walls coated with silver nanoparticles, *Nanomater. Nanotechnol.*, **2014**, 4, p. 1.

- [11] Brossard R., Luchnikov V., Guenoun P., Malloggi F., Patterning of spontaneously rolling thin polymer films for versatile microcapillaries, *J. Polym. Sci. Pol. Phys.*, **2017**, *55*, p. 721.
- [12] Luchnikov V.A., Saito Y., Tzani L., Novel fibrous material created by self-rolling of a ratterned polymer thin film, *Macromol. Rapid Commun.*, **2012**, *33*, p. 1404.
- [13] Saito Y., Luchnikov V., Inaba A., Tamura K., Self-scrolling ability of differentially acetylated chitosan film, *Carbohydr. Polym.*, **2014**, *109*, p. 44.
- [14] Egunov A., Inaba A., Gree S., Malval J.P., Tamura K., Saito Y., Luchnikov V., Time-programmed release of fluorescein isocyanate dextran from micro-pattern-designed polymer scrolls, *J. Control. Release*, **2016**, *233*, p. 39.
- [15] Egunov A.I., Korvink J.G., Luchnikov V.A., Polydimethylsiloxane bilayer films with an embedded spontaneous curvature, *Soft Matter*, **2016**, *12*, p. 45.
- [16] Ghimbeu C.M., Egunov A.I., Ryzhikov A.S., Luchnikov V.A., Carbon-iron microfibrillar material produced by thermal treatment of self-rolled poly(4-vinyl pyridine) films loaded by Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> particles, *J. Mater. Sci. Technol.*, **2015**, *31*, p. 881.
- [17] Luchnikov V., Ionov L., Stamm M., Self-rolled polymer tubes: novel tools for microfluidics, microbiology and drug-delivery systems, *Macromol. Rapid Commun.*, **2011**, *32*, p. 1943.
- [18] Stoychev G., Pyretskiy N., Ionov L., Self-folding all-polymer thermoresponsive microcapsules, *Soft Matter*, **2011**, *7*, p. 3277.
- [19] Motornov M., Royter H., Lupitskyy R., Roiter Y., Minko S., Stimuli-responsive hydrogel capsules by material efficient and robust cross-linking-precipitation synthesis revisited, *Langmuir*, **2011**, *27*, p. 15305.
- [20] Harnish B., Robinson J.T., Pei Z., Ramström O., Yan M., UV-cross-linked poly(vinyl pyridine) thin films as reversibly responsive surfaces, *Chem. Mater.*, **2005**, *17*, p. 4092.
- [21] Turmanova S.C., Complexes of heavy metals with nitrogen containing copolymers: electrochemical and physicochemical properties, *Express Polym. Lett.*, **2007**, *1*, p. 585.
- [22] *Smart Textiles and Their Applications*, V. Koncar (ed.), Woodhead Publishing, **2016**.
- [23] Leader B., Baca Q.J., Golan D.E., Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2008**, *7*, p. 21.
- [24] Trounson A., McDonald C., Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges, *Cell Stem Cell*, **2015**, *17*, p. 11.
- [25] Gomez F.A., Microfluidics in protein chromatography, *Methods Mol. Biol.*, **2010**, *681*, p. 137.

**Valeriy A. LUCHNIKOV**,  
chargé de recherche CNRS à l'Institut de Science des Matériaux  
de Mulhouse.

\* [valeriy.luchnikov@uha.fr](mailto:valeriy.luchnikov@uha.fr)



## Formation Recherche Transfert & valorisation

L'Institut polytechnique de Grenoble - Grenoble INP est un établissement public d'enseignement supérieur et de recherche fédérant 6 écoles d'ingénieurs : Ense3, Ensimag, Esisar, Génie industriel, Pagora et Phelma

37 laboratoires autour de 5 défis scientifiques : l'énergie, l'environnement, la société du numérique, les micro et nanotechnologies et la mondialisation (industrie et innovation).

Grenoble INP est le plus grand centre de formation d'ingénieurs de France avec 5200 élèves et un des plus grand centre de formation doctorale avec plus de 200 thèses soutenues par an.

Institut polytechnique de Grenoble (Grenoble INP)  
46 avenue Félix Viallet - 38031 Grenoble Cedex 1 - France  
Tél +33 (0)4 76 57 45 00  
Fax +33 (0)4 76 57 45 01  
[contact@grenoble-inp.fr](mailto:contact@grenoble-inp.fr)



[www.grenoble-inp.fr](http://www.grenoble-inp.fr)



Grenoble INP Institut d'ingénierie Univ. Grenoble Alpes

## La réaction des hydrogénases FeFe avec le dioxygène

### Étude expérimentale et théorique

**Résumé** Les hydrogénases sont des métalloenzymes qui catalysent l'oxydation et la production du dihydrogène. Les « hydrogénases FeFe », dont le site actif est composé d'un centre  $[\text{Fe}_6(\text{CN})_2(\text{CO})_3]$ , sont particulièrement efficaces, mais leur inactivation par le dioxygène limite leur utilisation dans des procédés biotechnologiques. Le mécanisme moléculaire de la diffusion de  $\text{O}_2$  dans l'enzyme et sa réaction au site actif ont été élucidés en combinant des techniques d'électrochimie, de mutagenèse dirigée, des calculs de dynamique moléculaire et de chimie quantique. Les résultats obtenus indiquent dans quelle mesure il est aujourd'hui possible de comprendre les mécanismes et calculer les vitesses de réactions complexes qui se produisent au sein de métalloenzymes. Ils apportent des informations qui permettront d'élaborer des hydrogénases modifiées plus résistantes aux dommages oxydatifs.

**Mots-clés** Chimie biologique, chimie théorique, chimie bioinorganique, cinétique enzymatique, électrochimie, hydrogène, hydrogénase.

**Abstract** **Experimental and theoretical study of the reaction of FeFe hydrogenases with dioxygen** Hydrogenases are enzymes that catalyze hydrogen oxidation and production. The so-called "FeFe hydrogenases", the active site of which is a  $[\text{Fe}_6(\text{CN})_2(\text{CO})_3]$  cluster, are particularly efficient. Their inhibition by  $\text{O}_2$  prevents them from being used for  $\text{H}_2$  production. Combining electrochemical experiments, site-directed mutagenesis, molecular dynamics calculations and quantum chemistry calculations allowed to elucidate all steps of the reaction with  $\text{O}_2$  and to predict the rate of inhibition. These results will pave the way for engineering enzymes that resist  $\text{O}_2$ .

**Keywords** Chemical biology, theoretical chemistry, bioinorganic chemistry, enzyme kinetics, electrochemistry, dihydrogen, hydrogenase.

Depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, nous savons produire de l'électricité en oxydant le dihydrogène dans des piles à combustible. La production d'hydrogène par électrolyse de l'eau et son oxydation pourraient faire partie des stratégies de stockage et de restitution de l'énergie produite de façon intermittente par des systèmes « durables », éoliens ou solaires [1]. Un peu de la même façon, la plupart des microorganismes utilisent aussi le dihydrogène comme vecteur énergétique. L'hydrogène produit, principalement par fermentation, est immédiatement réoxydé en lien avec le métabolisme énergétique soit de la bactérie dans lequel  $\text{H}_2$  est produit, soit dans une bactérie différente partageant le même habitat.

La production et l'oxydation de  $\text{H}_2$  sont catalysées par des métalloenzymes complexes et fragiles appelées « hydrogénases ». Isolées pour la première fois dans les années 1930, elles ont été caractérisées par un grand nombre de techniques biophysiques depuis le début des années 1980, et cristallisées pour en déterminer la structure pour la première fois en 1995 grâce à une collaboration entre des équipes marseillaises et grenobloises. Leur étude est encore un sujet de recherche très dynamique, en lien en particulier avec la stratégie de chimie biomimétique, qui consiste à comprendre et s'inspirer des catalyseurs biologiques [2].

Nous ne parlerons ici que des hydrogénases dites « fer-fer » (FeFe), dont le site actif (la partie de l'enzyme où s'effectue la réaction chimique) est un agrégat dinucléaire di-fer attaché par le soufre d'une cystéine à un agrégat  $4\text{Fe}4\text{S}$  (figure 1) [2]. Un ligand azadithiolate est positionné entre les deux ions fer, qui portent aussi des ligands carbonyle et cyanure. Des calculs de dynamique moléculaire (voir [3]) montrent que le site actif et son environnement sont beaucoup plus flexibles que ne le suggèrent les images de la figure 1, et cette flexibilité a des conséquences fonctionnelles. Cette description du site actif

a été l'aboutissement d'années de recherche et de la combinaison d'un grand nombre de résultats expérimentaux de biochimie, d'analyses élémentaires, de spectroscopie, et, évidemment, de cristallographie. Une différence majeure entre le mécanisme d'oxydation de l'hydrogène par ces enzymes

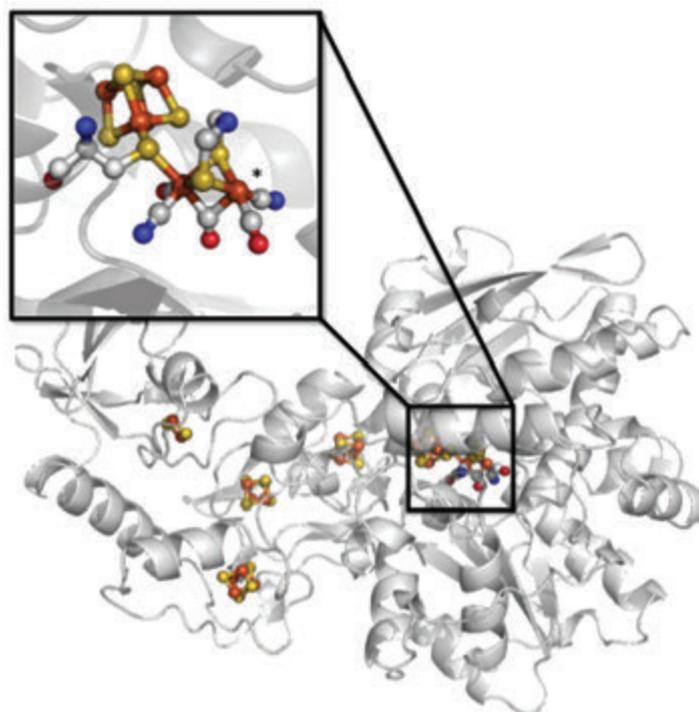


Figure 1 - Structure d'une hydrogénase fer-fer (ici celle de *C. acetobutylicum*) et détail de la structure de son site actif (le « cluster H »). On note la présence de ligands carbonyle et cyanure et d'un pont azadithiolate. L'astérisque indique le site de fixation du dihydrogène et de l'inhibiteur  $\text{O}_2$  sur l'ion fer que l'on qualifie de « distal ».

et par le platine est que, dans les hydrogénases, le dihydrogène est coupé de façon hétérolytique en un proton et un hydrure, alors que la rupture de liaison sur le platine est homolytique. Dans le cas des hydrogénases FeFe, on a observé récemment que l'activité décroît très fortement si l'on remplace l'atome d'azote du pont azadithiolate par un carbone ou un oxygène [2c], ce qui a finalement démontré que cet atome d'azote est indispensable pour accepter le proton qui provient de la coupure hétérolytique du dihydrogène, confirmant ainsi les hypothèses antérieures basées sur des structures cristallines et des analyses spectroscopiques avancées. Le site actif est évidemment le point focal pour le chimiste inorganicien, mais il faut cependant garder à l'esprit que les hydrogénases sont beaucoup plus grosses et plus complexes que leur seul site actif. Celui-ci est enfoui à l'intérieur de la protéine et connecté au solvant par des cavités hydrophobes qui guident la diffusion intramoléculaire de l'hydrogène et des inhibiteurs (O<sub>2</sub>, CO), par une série d'acides aminés protonables qui permettent le transfert de protons à longue distance, et dans certains cas par un chapelet de centres redox fer-soufre qui servent de médiateurs pour le transfert d'électrons entre le site actif et le partenaire rédox de l'enzyme (figure 1). Le mécanisme catalytique de l'hydrogénase fait donc intervenir des étapes de natures très différentes, dont certaines se produisent à distance du site actif.

La réaction de l'hydrogénase avec le dioxygène, un de ses inhibiteurs, est presque aussi étudiée par la communauté scientifique que le cycle catalytique. C'est parce que l'inhibition des hydrogénases est un obstacle pour leur utilisation dans certaines applications, comme par exemple la réalisation de biopiles H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> [4] ou la production biologique photosynthétique d'hydrogène. Nous avons récemment élucidé le mécanisme de cette réaction en utilisant une approche nouvelle qui combine mesures cinétiques (par électrochimie), mutagenèse dirigée (pour mettre en évidence le rôle d'acides aminés particuliers) et calculs de chimie théorique (dynamique moléculaire pour prédire la diffusion du dioxygène à l'intérieur de l'enzyme et DFT pour identifier les produits de réaction). L'accord entre l'expérience et la théorie va jusqu'au calcul de la vitesse de réaction [5]. Cet article présente un résumé des résultats obtenus.

### Mesure par électrochimie de la vitesse d'inhibition par le dioxygène

Nous avons décrit récemment dans ce journal la technique électrochimique qui permet de mesurer la fréquence de turnover d'une hydrogénase [6a]. Il suffit pour cela d'attacher ou d'adsorber une petite quantité d'hydrogénase sur une électrode, de telle sorte que les électrons peuvent être transférés directement. L'électrode est immergée dans une solution saturée en hydrogène par barbotage. Dans des conditions suffisamment oxydantes, l'enzyme est continuellement réduite par sa réaction catalytique avec le dihydrogène et réoxydée en transférant des électrons vers l'électrode. Le courant qui en résulte est directement proportionnel à la fréquence de turnover de l'enzyme [6]. On force la convection (à l'aide d'une électrode à disque tournant) pour minimiser la déplétion en hydrogène près de l'électrode.

Avec cette même technique, il est aussi possible de mesurer la vitesse d'inhibition (la vitesse de réaction de l'enzyme avec le dioxygène) en détectant la variation de la vitesse de la réaction catalytique lors d'une exposition contrôlée de l'enzyme

à l'oxygène, comme cela est illustré sur la figure 2. La concentration en dioxygène varie au cours du temps car le dioxygène initialement injecté est chassé de la cellule par le barbotage d'hydrogène, mais il est possible de mesurer sa concentration instantanée grâce à une deuxième électrode tournante, d'un matériau quelconque, immergée dans la même cellule électrochimique et polarisée à suffisamment bas potentiel pour qu'elle réduise le dioxygène [5b] (figure 2, panel du haut). La figure 2 montre que le courant catalytique diminue suite à l'exposition au dioxygène, ce qui reflète l'inhibition de l'enzyme par O<sub>2</sub>. Après chaque exposition temporaire à l'oxygène, on observe une réactivation partielle de l'enzyme, plus ou moins prononcée selon l'hydrogénase considérée. Cette variation d'activité est quantitativement en accord avec le mécanisme suivant :



selon lequel l'enzyme active (A) réagit avec le dioxygène (avec une constante de vitesse bimoléculaire  $k_{in}$ ) pour former un état inactif (I) qui peut être transformé irréversiblement en une espèce inactive (« dead end », D), ou bien redonner la forme active de l'enzyme (avec une constante de vitesse du premier ordre  $k_a$ ). Chacune des flèches dans la réaction (1) correspond à une transformation chimique qui se produit avec une cinétique du premier ordre (dans le cas de la transformation  $A \rightarrow I$ , la constante de vitesse pseudo-premier ordre  $k_{in} \times [O_2]$  dépend du temps). La modélisation quantitative de données comme celles de la figure 2 permet de mesurer les trois constantes de vitesse définies par l'équation (1) [5b]. L'expérience peut être répétée pour examiner comment ces constantes de vitesse varient avec le pH, le potentiel d'électrode, sous l'effet d'un changement du solvant (H<sub>2</sub>O versus D<sub>2</sub>O) ou de modifications par mutagenèse dirigée de certains acides aminés de l'enzyme [5a].

Pour comprendre le détail de la réaction de l'enzyme avec le dioxygène, nous nous sommes mis au défi de calculer sa vitesse à l'aide des outils de la chimie théorique.

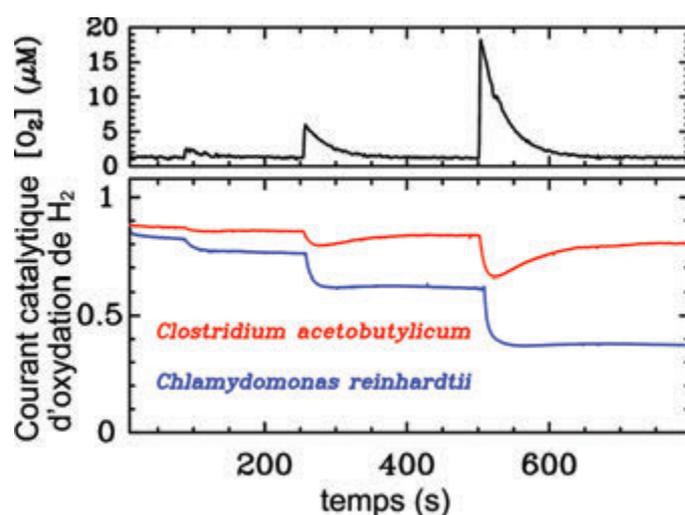
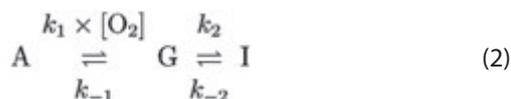


Figure 2 - La variation de courant catalytique (u.a.) résultant de trois expositions transitoires au dioxygène d'hydrogénases de deux microorganismes différents, *C. acetobutylicum* et *C. reinhardtii*, adsorbées sur des électrodes tournantes à disque de graphite. En haut : courant de réduction de O<sub>2</sub>, proportionnel à la concentration de O<sub>2</sub> dans la cellule, mesuré dans la même expérience avec une deuxième électrode tournante polarisée à bas potentiel. En bas : courant catalytique d'oxydation de H<sub>2</sub>, qui diminue sous l'effet de l'inhibition des enzymes par O<sub>2</sub> (adapté de [5a]).

## Calcul de la vitesse initiale d'inhibition par le dioxygène

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la toute première étape, bimoléculaire, de réaction de l'enzyme avec le dioxygène, cherchant à en comprendre le mécanisme et à en prédire la vitesse à l'aide de calculs de chimie théorique. Cette réaction est en fait complexe, et peut être décomposée en deux étapes : la diffusion du dioxygène depuis le solvant vers un site très proche du site actif, appelé « site géminé », puis la formation réversible d'une liaison chimique avec le site actif. La transformation  $A \rightleftharpoons I$  est ainsi décomposée en :



Ces étapes sont de natures très différentes. La première, de nature physique, est la diffusion du dioxygène à l'intérieur de l'enzyme ; elle doit être décrite à l'aide de calculs de type dynamique moléculaire. La deuxième, de nature chimique, est la formation d'une liaison fer-dioxygène ; les modèles théoriques permettant de la modéliser relèvent de la chimie quantique.

### L'étape de diffusion (calculs de dynamique moléculaire)

De nombreuses enzymes produisent, consomment ou sont inhibées par des petites molécules, et les travaux visant à utiliser la dynamique moléculaire pour prédire les chemins utilisés préférentiellement par les molécules pour diffuser à l'intérieur de ces enzymes sont très nombreux. Dans le cas des hydrogénases FeFe, les premiers calculs utilisant la dynamique moléculaire pour déterminer les chemins de diffusion intramoléculaire ont été publiés par Klaus Schulten *et coll.* en 2005 [7], mais des méthodes pour prédire les vitesses de diffusion n'ont été proposées que récemment. Nous décrivons brièvement ici la méthode utilisée dans notre travail [5a], expliquée en détail dans la référence [8].

Les simulations de la diffusion du dioxygène dans l'enzyme mettent en évidence que celui-ci pénètre la protéine sur une échelle de temps de quelques centaines de ps, et un état stationnaire est atteint en environ 10 ns. Le dioxygène se déplace de façon discontinue, en explorant des cavités et en sautant de l'une à l'autre de façon markovienne (sans mémoire). Les simulations longues (> 100 ns) permettent de définir ces cavités (leurs positions sont indiquées par des sphères sur la figure 3) et de déterminer les probabilités de saut entre chaque cavité et ses voisines. Les transitions entre sites explorés peu fréquemment sont mal échantillonnées, mais on peut les forcer en appliquant une force et extrapoler le temps de transition à force nulle. Le résultat combiné de ces simulations à l'équilibre et hors équilibre permet de remplir les éléments  $k_{ij}$  de la matrice décrivant toutes les vitesses de saut entre les cavités  $j$  et  $i$ . La probabilité  $p_i$  que le site  $i$  soit occupé à un instant  $t$  est alors calculée en résolvant un système d'équations différentielles de type :

$$\dot{p}_i(t) = \sum_j k_{ij} p_j(t) \quad (3)$$

où les  $k_{ij}$  sont les vitesses des sauts  $j \rightarrow i$  ( $k_{ik} > 0 \forall i \neq j$  et  $k_{ii} < 0$ , et  $\sum_i k_{ij} = 0$ ).

On s'intéresse en particulier à la diffusion du ligand depuis le solvant vers le site géminé, en vert sur la figure 3. La solution de l'équation (3), avec une condition initiale correspondant à tous les sites vides et le ligand dans le solvant, est une

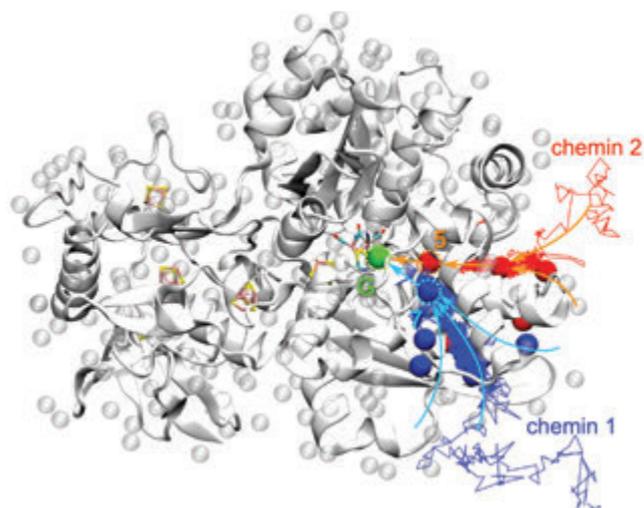


Figure 3 - Représentation de la structure de l'hydrogénase utilisée pour le calcul de dynamique moléculaire de la diffusion du dioxygène depuis le solvant vers le site actif. Deux chemins principaux vers le site géminé (G, sphère verte) sont identifiés (en rouge et en bleu). Chaque sphère de couleur représente un site de fixation temporaire le long de ces chemins. Un film montrant une simulation de la dernière transition vers le site géminé est accessible sur Internet (<http://wp.me/p4Gdcg-3P>). Les calculs permettent de remonter aux constantes de vitesses de diffusion de l'oxygène entre le solvant et le site actif (adapté de [5a]).

relaxation exponentielle avec le temps. On peut paramétrer l'évolution calculée de  $p_G(t)$  par l'équation phénoménologique (4) pour déterminer les constantes de vitesses apparentes pour la diffusion entre le solvant et le site géminé ( $k_1$ ) et entre le site géminé et le solvant ( $k_{-1}$ ) ([L] étant la concentration en dioxygène dans le solvant) :

$$p_G(t) = \frac{k_1[L]}{k_1[L] + k_{-1}} [1 - \exp^{-(k_1[L] + k_{-1})t}] \quad (4)$$

On déduit de ces calculs théoriques les valeurs  $k_1 = 3 \pm 2 \times 10^3 \text{ s}^{-1}/\text{mmol L}^{-1}$  et  $k_{-1} = 7,7 \pm 0,3 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ . Ces simulations permettent aussi d'identifier les acides aminés dont les chaînes latérales entravent le passage des petites molécules, et nous avons pu confirmer ces prédictions en examinant l'effet du remplacement sélectif de ces acides aminés par mutagenèse dirigée [5a].

### L'étape de fixation (calculs DFT)

Des données structurales montrent que l'inhibiteur CO se fixe sur l'ion Fe distal du cluster H (figure 1a), et l'observation antérieure que l'inhibiteur CO protège l'enzyme de l'oxygène [9] a démontré que CO et l'oxygène ont le même site de fixation, l'ion Fe distal. L'étape 2 ci-dessus (équation (2)) est donc la formation réversible d'une liaison chimique entre le dioxygène dans le site géminé et l'ion Fe distal, qu'il est possible de modéliser à l'aide de calculs de type DFT [10]. La contribution entropique à l'énergie libre de la réaction est significative en raison de la perte des degrés de liberté translationnels et rotationnels du dioxygène qui accompagne la formation de la liaison chimique. L'énergie libre d'activation de la formation de la liaison chimique est élevée mais la réaction est thermodynamiquement favorable (-7,1 kcal/mol soit -29,7 kJ/mol). Les constantes de vitesse  $k_2$  et  $k_{-2}$  sont obtenues en utilisant l'équation de Eyring pour convertir en vitesses les barrières d'énergie libre (12,9 kcal/mol soit 54 kJ/mol pour la liaison, et 20,0 kcal/mol soit 83,7 kJ/mol pour la dissociation) :

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G_{act}}{RT}\right) \quad (5)$$

On obtient  $k_2 = 2,2 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$  et  $k_{-2} = 1,4 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$ .

## Calcul de la vitesse globale d'inhibition et comparaison avec l'expérience

Les valeurs des constantes de vitesse premier ordre ou pseudo-premier ordre  $k_2$  et  $k_1 \times 1 \text{ mmol L}^{-1}$  sont toutes les deux beaucoup plus élevées que la valeur expérimentale  $k_i \times 1 \text{ mmol L}^{-1} = 1,1 \text{ s}^{-1}$ , ce qui démontre qu'un grand nombre de molécules de dioxygène repartent du site actif sans réagir. En effet, la vitesse globale d'inhibition mesurée dans nos expériences est reliée aux constantes de vitesses définies dans l'équation (2) par :

$$k_{in} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} \quad (6)$$

et la valeur de  $k_2$  est très inférieure à  $k_{-1}$ . En combinant toutes les valeurs calculées, on obtient  $k_{in} = 8,6 \pm 5,1 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}/\text{mmol L}^{-1}$ , qui est juste un ordre de grandeur plus petit que la valeur mesurée ( $k_{in} = 1,1 \text{ s}^{-1}/\text{mmol L}^{-1}$ ). Il s'agit d'un accord raisonnable, compte tenu du fait que les vitesses d'étapes de natures très différentes sont combinées dans le résultat final et que l'erreur sur  $k_{in}$  cumule les erreurs sur toutes les constantes de vitesse calculées.

## Les étapes ultérieures de la réaction

Nous décrivons brièvement ici la succession d'évènements qui se produisent après la fixation de  $\text{O}_2$  sur l'ion Fe distal, schématisée sur la *figure 5* et déterminée en combinant des observations expérimentales et des calculs de type DFT.

### Observations expérimentales

Initialement, nous avons imaginé que la réactivation observée sur la *figure 2* au moment où l'oxygène est chassé de la solution (la réaction  $\text{I} \rightarrow \text{A}$  dans l'équation (1)) reflète simplement la dissociation du dioxygène fixé sur le site actif. Mais on peut conclure des résultats d'expériences d'électrochimie rapportés sur la *figure 4* que ce n'est pas la raison principale de la réactivation. En effet, une observation expérimentale cruciale est que la vitesse de réactivation (la constante de vitesse  $k_a$ ) dépend du potentiel d'électrode, du pH et de la nature du solvant ( $\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{D}_2\text{O}$ ), ce qui implique que cette réaction fait intervenir des électrons et des protons. Il ne peut donc pas s'agir de la simple dissociation de  $\text{O}_2$ . Plus précisément, la constante de vitesse varie exponentiellement avec le potentiel d'électrode (*figure 4*), ce qui montre que la réaction dont

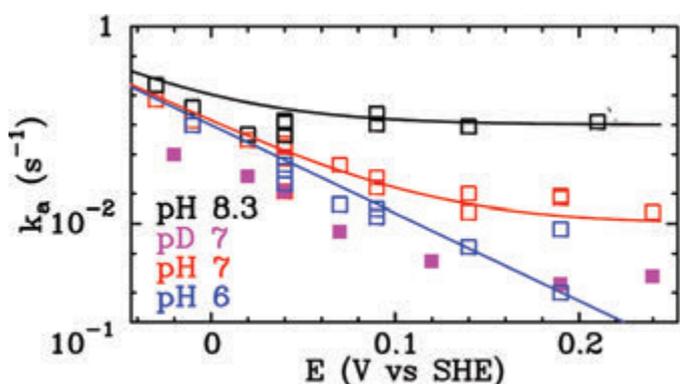


Figure 4 - L'analyse quantitative d'une expérience comme celles de la *figure 2* permet de mesurer les trois constantes de vitesses définies par l'équation (1). En répétant ces expériences dans différentes conditions de pH et potentiels d'électrode, nous avons obtenu les valeurs de la constante de vitesse  $k_a$  reportées sur cette figure en fonction du potentiel d'électrode, selon le pH ou la nature du solvant ( $\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{D}_2\text{O}$ ). On note que  $k_a$  augmente exponentiellement lorsque le potentiel d'électrode diminue (adapté de [5a]).

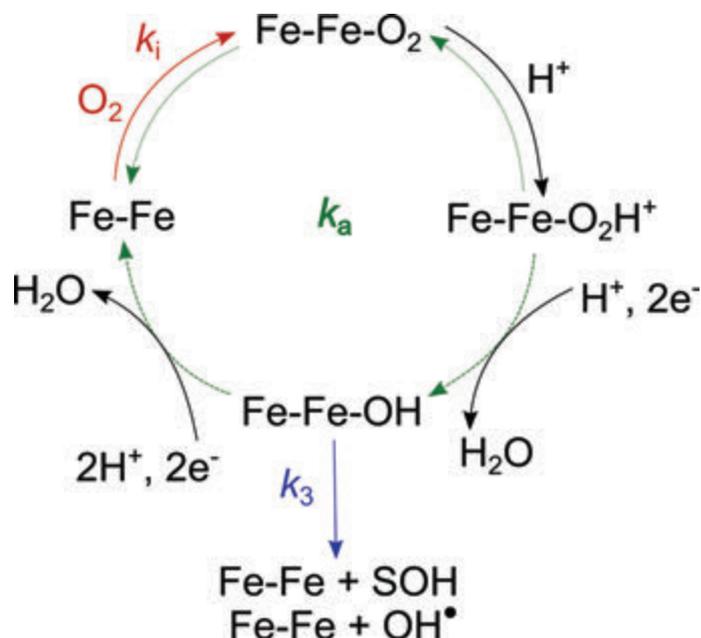


Figure 5 - Mécanisme proposé pour expliquer l'inhibition partiellement réversible de l'hydrogénase par le dioxygène. La fixation de  $\text{O}_2$  avec une vitesse  $k_{in} \times [\text{O}_2]$  est indiquée en rouge, et les deux voies qui contribuent à la réactivation (le relargage de  $\text{O}_2$  ou sa réduction en eau) sont indiquées en vert. La flèche bleue correspond à la libération d'un radical hydroxyle et à la formation irréversible d'un état inactif de l'enzyme (adapté de [5a]).

la vitesse est  $k_a$  est en fait la réduction du dioxygène fixé sur l'ion Fe distal.

### Une hypothèse de mécanisme basée sur des calculs DFT

Les calculs permettent de proposer le mécanisme de cette réduction. Le produit de la réduction du dioxygène fixé sur le site actif de l'hydrogénase n'est ni le superoxyde ni le peroxyde d'hydrogène, mais l'eau, formée à la suite d'une série de quatre étapes de réduction monoélectronique couplée à un transfert de protons (*figure 5*). Une animation GIF du mécanisme réactionnel est visible en ligne (voir [11]). Selon les calculs, cette réduction n'impliquerait aucun intermédiaire de haute énergie, contrairement à, par exemple, la formation hypothétique de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . La limite de notre approche ici est que nous pouvons mesurer la vitesse globale de réactivation (réduction multi-électronique de l'adduit  $\text{Fe-O}_2$ ) mais pas les vitesses des étapes intermédiaires ; il n'est donc pas possible d'interpréter quantitativement la valeur de la constante de vitesse de réactivation, ni, par exemple, celle de l'effet isotopique.

Les calculs suggèrent aussi qu'au cours de cette réduction, dans certaines conditions expérimentales (haut pH, haut potentiel d'électrode), un intermédiaire dans la réduction du dioxygène, le radical hydroxyle fixé au fer distal, peut être relargué et attaquer les chaînes latérales d'acides aminés voisins. Notre hypothèse est qu'une cystéine conservée et indispensable au transfert de protons depuis et vers le site actif est une cible particulière de ce radical hydroxyle, et qu'elle peut ainsi être oxydée en acide sulfénique. Cette cystéine oxydée a récemment été observée dans des études cristallographiques d'hydrogénases FeFe exposées à l'oxygène. Cette réaction peut expliquer au moins en partie que l'inhibition par  $\text{O}_2$  n'est pas parfaitement réversible (*figure 2*). On sait par ailleurs que l'exposition prolongée au dioxygène conduit à la destruction du cluster H (même s'il reste des désaccords dans la littérature sur l'ordre dans lequel les deux sous-clusters, 2Fe et 4Fe, sont détruits). Ces réactions très complexes sont aujourd'hui hors

de portée des calculs de chimie théorique et peuvent difficilement être sondées par électrochimie : la mesure électrochimique d'activité permet de mettre en évidence la disparition ou l'apparition de la forme active du cluster H, mais les transformations ultérieures entre formes inactives du site actif ne sont pas observables en électrochimie car elles ne font pas varier le courant catalytique.

## Conclusion et perspectives

Nous avons montré ici que l'on pouvait combiner l'utilisation de méthodes cinétiques et de calculs de chimie théorique par des approches diverses (MD, DFT) pour étudier le mécanisme d'une réaction complexe se produisant au site actif d'une métalloenzyme. Il nous a en effet été possible de déterminer le mécanisme détaillé d'un certain nombre d'étapes de la réaction d'inhibition de l'hydrogénase par le dioxygène et de calculer ces vitesses à l'aide de modèles qui prennent en compte la diffusion du dioxygène à l'intérieur de l'enzyme et sa fixation sur l'ion fer distal. Les données expérimentales et les calculs DFT suggèrent que le dioxygène fixé sur le site actif est ensuite réduit en eau dans les étapes ultérieures d'une réaction complexe qui implique électrons et protons.

Nous n'avons pas caché les limites actuelles de cette approche : si les mesures cinétiques ne permettent que de déterminer des constantes de vitesses de réactions multi-étapes, les vitesses de toutes les étapes élémentaires doivent être calculées et combinées pour recalculer la vitesse globale. Ce n'est pas encore possible en ce qui concerne la réduction multi-électronique de l'adduit Fe-O<sub>2</sub>.

Dans une perspective de ce travail, nous nous sommes attachés maintenant à comprendre l'effet de la lumière UV et visible sur les propriétés catalytiques du cluster H, en réalisant des expériences d'électrochimie dans lesquelles l'enzyme adsorbée sur l'électrode est éclairée avec une lumière de puissance et longueur d'onde contrôlées, et des calculs TD-DFT (TD : « time dependant ») permettant d'élucider les mécanismes des réactions photoinduites [12]. Nous avons observé qu'une irradiation dans le domaine visible modifie la réactivité du cluster H alors que certains UV détruisent ce cluster. Nos études permettront de sonder les propriétés spectroscopiques du cluster H à travers la réactivité de ses états excités, mais aussi d'évaluer et de repousser certaines limites aux procédés de photo-bioproducton d'hydrogène.

Les auteurs, membres du Groupe Français de Chimie Bioinorganique (FrenchBIC, [www.frenchbic.cnrs.fr](http://www.frenchbic.cnrs.fr)), remercient le CNRS, Aix-Marseille Université et l'ANR (projet ECCHYMOSE, [www.anreccymose.wordpress.com](http://www.anreccymose.wordpress.com)) pour le financement de la partie française de ce travail. Ce travail a bénéficié d'une aide du gouvernement français au titre du Programme Investissements d'Avenir, Initiative d'Excellence d'Aix-Marseille Université-A\*MIDEX.

[1] Voir le numéro spécial « Chimie et transition énergétique » de *L'Actualité Chimique*, **2016**, 408-409, et en particulier l'article de M. Fontecave et M. Gomez-Mingot, Chimie bioinspirée pour l'énergie : transformer le Soleil en carburants, p. 46.

[2] a) Léger C., Dementin S., Structure et fonction des hydrogénases, in *L'énergie à découvert*, CNRS Éditions, **2013** ; b) Actes du colloque « Biomimétisme et chimie durable, quelles voies de recherches pour la catalyse de l'hydrogène et la valorisation du dioxyde de carbone? », novembre **2015** (<https://www.ecologie-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Th%C3%A9matique%20-%20Biomimétisme%20et%20chimie%20durable.pdf>) ; c) Berggren G. et al., Biomimetic assembly and activation of [FeFe]-hydrogenases, *Nature*, **2013**, 499, p. 66.

[3] <http://wp.me/p4Gdcg-2o>

[4] de Poulpouquet A., Biopiles enzymatiques H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> : nanostructuration de l'interface électrochimique pour l'immobilisation des enzymes redox, *L'Act. Chim.*, **2016**, 411, p. 17.

[5] a) Kubas A. et al., Mechanism of O<sub>2</sub> diffusion and reduction in FeFe hydrogenases, *Nat. Chem.*, **2017**, 9, p. 88 (<http://rdu.be/jSMZ>) ; b) Orain C. et al., Electrochemical measurements

**S.E.R.E. MAINTENANCE**  
**PROTECTION CATHODIQUE**

Anodes  
Electrodes  
Redresseurs  
Coffrets

FABRICANT ET DISTRIBUTEUR DE  
MATERIEL DE PROTECTION CATHODIQUE

Enrobages  
Joints  
Raccords isolants  
Câbles  
Piquets  
Témoins  
Kits Protection  
Cathodique

Bernard PENSAE  
☎ 02 40 80 17 24  
www.sere.fr  
www.sere.fr

of the kinetics of inhibition of two FeFe hydrogenases by O<sub>2</sub> demonstrate that the reaction is partly reversible, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, p. 12580.

[6] a) Baffert C., Dementin S., Fourmond V., Léger C., L'électrochimie, un outil pour étudier les mécanismes enzymatiques, *L'Act. Chim.*, **2015**, 392, p. 9 ; b) Sensi M., del Barrio M., Baffert C., Fourmond V., Léger C., New perspectives in hydrogenase direct electrochemistry, *Curr. Opin. Electrochem.*, **2017**, 5, p. 135 ; c) Fourmond V., L'électroenzymologie, un outil pour étudier les enzymes redox, *L'Act. Chim.*, **2017**, 424, p. 42.

[7] a) Cohen J., Kim K., King P., Seibert M., Schulten K., Finding gas diffusion pathways in proteins: application to O<sub>2</sub> and H<sub>2</sub> transport in Cpl [FeFe]-hydrogenase and the role of packing defects, *Structure*, **2005**, 13, p. 1321 ; b) Amaro R.E., A reflection on Klaus Schulten, *J. Chem. Theory Comput.*, **2017**, 13, p. 1.

[8] a) Wang P.-H., Sancho D.D., Best R., Blumberger J., Computation of rate constants for diffusion of small ligands to and from buried protein active sites, *Methods Enzymol.*, **2016**, 578, p. 299 ; b) Greco C. et al., Combining experimental and theoretical methods to learn about the reactivity of gas-processing metalloenzymes, *Energy Environ. Sci.*, **2014**, 7, p. 3543.

[9] Baffert C. et al., Hydrogen-activating enzymes: activity does not correlate with oxygen sensitivity, *Angew. Chem.*, **2008**, 120, p. 2082.

[10] Kubas A., Sancho D.D., Best R.B., Blumberger J., Aerobic damage to [FeFe]-hydrogenases: activation barriers for the chemical attachment of O<sub>2</sub>, *Angew. Chem.*, **2014**, 126, p. 4165.

[11] <http://wp.me/p4Gdcg-35>

[12] a) Sensi M., Baffert C., Greco C., Caserta G., Gauquelin C., Saujet L., Fontecave M., Roy S., Artero V., Soucaille P., Meynial-Salles I., Bottin H., de Gioia L., Reactivity of the excited states of the H-cluster of FeFe hydrogenases, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, p. 13162 ; b) Sensi M., Baffert C., Fradale L., Gauquelin C., Soucaille P., Meynial-Salles I., Bottin H., de Gioia L., Bruschi M., Fourmond V., Léger C., Bertini L., Photoinhibition of FeFe hydrogenase, *ACS Catalysis*, **2017**, 7, p. 7378.

**Christophe ORAIN** était postdoctorant au moment de la réalisation de ce travail, **Matteo SENSI** est doctorant, **Carole BAFFERT**, maître de conférences, **Vincent FOURMOND**, chargé de recherche au CNRS, et **Christophe LÉGER\***, directeur de recherche au CNRS, au Laboratoire de Bioénergétique et Ingénierie des Protéines, Aix-Marseille Université, CNRS, Marseille.

\*christophe.leger@imm.cnrs.fr  
<http://bip.cnrs-mrs.fr/bip06>

## Chimie et jeux, sciences et jeux

### Apports dans l'enseignement



Affiche de la journée, conçue par Chahira YAHLIAOUI.

Dans le *Larousse* 2017, le jeu est défini comme une « *activité d'ordre physique ou mental, non imposée, ne visant à aucune fin utilitaire, et à laquelle on s'adonne pour se divertir, en tirer un plaisir.* » Cette définition pourrait laisser penser que le jeu n'est pas un outil que l'on peut mobiliser pour l'enseignement, mais à y regarder de plus près, force est de constater que dès le plus jeune âge, l'action de jouer est un acte efficient pour les apprentissages, et son rôle structurant dans le développement des jeunes enfants ne fait aujourd'hui aucun doute pour les chercheurs en éducation.

Toutefois, dans le cadre des formations offertes tout au long de la vie d'un individu, l'usage du jeu décline progressivement lorsque l'on regarde les activités proposées aux élèves depuis l'école maternelle jusqu'à l'enseignement supérieur. Face à ce constat, il nous apparaissait nécessaire de s'interroger sur la place du jeu dans l'enseignement et les apprentissages. Quelles sont les différentes catégories de jeux, comment les classer ? Du « Petit chimiste » aux « serious games », à quoi peut servir le jeu, à quel moment dans la progression pédagogique ? Quelle est sa place dans le système de formation pour des problématiques scientifiques ? Quelles compétences

peut-on développer par des approches utilisant des mécanismes liés aux jeux ? Comment créer et maintenir une dynamique favorable à l'apprentissage à l'intérieur d'un jeu ? Quels sont les outils pour transférer le mécanisme d'un jeu vers un autre jeu ? Quels peuvent être les usages du jeu pour la dynamique des grands groupes ? Quelles difficultés rencontrées avec les serious games ? Jusqu'où aller dans les environnements immersifs ?

Traiter de toutes ces questions représentait un véritable défi pour la journée thématique « Chimie et jeux, sciences et jeux : apports dans l'enseignement » organisée le 17 mai 2017 à Lyon par la division Enseignement-Formation (DEF) de la Société Chimique de France (SCF) avec le partenariat du groupe physique-chimie de l'Inspection générale de l'Éducation nationale (cette journée est la deuxième initiative du type : la première, dédiée à l'histoire et la philosophie pour l'enseignement de la chimie, s'est déroulée à Paris en janvier 2017 et a fait l'objet d'un dossier dans ce journal [1]).

Toutes les réponses n'ont pu être apportées, mais de grandes lignes ont été tracées et sont reprises dans les articles qui suivent. Elles ont permis à chacun de se réinterroger sur ses pratiques pédagogiques et sur l'opportunité d'introduire des activités à caractère ludique dans ses enseignements. Les conférences plénières – Pierre Dehornoy (Grenoble), Damien Djaouti (Montpellier), Nathalie le Maire (Liège), Michel Lavigne (Toulouse), Jean-Jacques Lehot (Lyon) – ont permis de poser le cadre conceptuel et présenter des modalités d'usage efficaces, sans toutefois omettre les difficultés et les faiblesses de ces approches. Ces conférences font l'objet des articles dans ce dossier thématique. Elles peuvent être consultées en intégralité sur le site de la SCF [2].

Proposer une journée thématique, c'est aussi renforcer le caractère participatif et profiter de l'expérience des acteurs de terrain, à la fois dans l'enseignement secondaire et dans l'enseignement supérieur. Ainsi, il apparaissait naturel d'explorer des scénarios pédagogiques proposés par les enseignants eux-mêmes, et par conséquent de convier tous les participants à jouer dans une quinzaine d'ateliers pendant plus de trois heures (voir *encadré*) [2].

Finalement, si l'enseignement des sciences peut effectivement s'appuyer sur une approche pédagogique bâtie autour du jeu, la chimie, qui pouvait apparaître *a priori* comme une discipline n'utilisant pas cette approche, s'est révélée fort active dans l'usage de ces méthodes comme Nathalie le Maire et de nombreux animateurs d'ateliers ont pu l'illustrer. Nous pouvons aussi conclure qu'il a été possible d'intégrer une activité ludique dans cette journée comme vecteur de formation de formateurs, et donc qu'il doit être possible de proposer des déclinaisons de ce type d'approche à nos élèves et étudiants !

## Les ateliers pédagogiques

Anne Dortel (Cité scolaire internationale Europole, collège, Grenoble)

Arnaud Salvador (Université Claude Bernard Lyon 1)

Benoit Manuel (Lycée La Martinière Diderot, Lyon)

Cyril Fleurentdidier (Lycée Gustave Jaume, Pierrelatte)

Edith Amadei et Geniève Canicave (Lycée Jean Perrin, Marseille)

Fabrice Randeau (IUT, Université Claude Bernard Lyon 1)

Florence Deneuve (Académie de Nancy-Metz)

Jérémy Lazard (Navadra)

Hélène Gérard (Université Pierre et Marie Curie, Paris)

Jean-Louis Hodeau (Institut Néel, Grenoble)

Mohamed Soudani (ESPE - Université Claude Bernard Lyon 1)

Pedro Lealdino (Université Claude Bernard Lyon 1)

Sandrine Pierre (Académie de Grenoble)

Sébastien Dautreline, Antoine Taly, Marc Baaden (IBPC, Paris)

Tanguy Saibi (Académie de Nancy-Metz)

Thierry Brassac (Université Montpellier)

**Eh-bien-jouez-maintenant** : faire réussir les élèves dans des démarches scientifiques complexes en les faisant jouer à des jeux existants pour mieux en appréhender la logique

**Jeu de cartes** : travailler le traitement d'échantillon au niveau master

**Enseignement scientifique en langue vivante** : connaissance des phases grasses en formulation et utilisation des fiches de sécurité des matières premières et les équipements de protection individuelle (EPI)

**7 familles de molécules organiques** : le jeu classique des 7 familles détourné ; les élèves doivent pouvoir nommer correctement des molécules

**Malette de jeux** : une création dans le cadre des Olympiades de la chimie avec des élèves de terminale STL

**Jeu de cartes pour l'apprentissage de la chimie organique** : combinaison des cartes « fonctions » et « réactifs » pour faire des réactions

**Escape game au lycée** : jeu numérique pour des 6<sup>e</sup> en sciences physiques et création d'un escape game en seconde

**Navadra** : un jeu vidéo pour redonner le plaisir de faire des maths aux collégiens

**Malette moléculaire** : initiation aux molécules et à la modélisation, de la maternelle au collège

**Réflexion** : le jeu de société cristallographique créé par des élèves de Grenoble INP-Phelma

**Krystallopolis** : un projet coproduit dans le cadre de l'Année internationale de la cristallographie et de la Fête de la science 2014

**Do you speak cheMYSTERY?** : jeux de mots et devinettes amusantes et stimulantes traduisant l'image de la chimie sur les réseaux sociaux

**Function Hero** : le mouvement des joueurs doit s'adapter au graphe d'une fonction.

**Les ordres de grandeurs au collège** : de l'intérêt des « Sizeline » ou comment se créer un répertoire de mesure de référence

**Exploration moléculaire du vivant avec UnityMol** : logiciel de visualisation moléculaire spécifiquement dédié à l'interface entre chimie et biologie

**Escape game lycée** : jouer à un escape game créé par des élèves de lycée

**Atome Hôtel** : un web-documentaire qui dépoussière le tableau périodique des éléments ; projet de co-création d'un jeu sérieux à partir d'un « cabinet de curiosités atomiques »

Les organisateurs remercient celles et ceux sans qui cette journée n'aurait pas pu avoir lieu : tous les animateurs des ateliers, et Marie-Blanche Mauhourat, Arnaud Salvador, Thierry Hamaide, Jean-François Le Maréchal ainsi que Christophe Batier.

Prochain rendez-vous de la division Enseignement-Formation : les 33<sup>e</sup> Journées de l'innovation et de la recherche pour l'enseignement de la chimie – **JIREC 2018, « Chimie et enjeux sociétaux »**, qui se tiendront **du 20 au 23 mars prochain à Erquy** (Côtes-d'Armor) ([www.societechimiquedefrance.fr/JIREC-2018.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/JIREC-2018.html)).

[1] Dossier « Histoires et philosophies de la chimie : quels apports pour son enseignement ? », X. Bataille, V. Antzoulatos (coord.), *L'Act. Chim.*, 2017 (articles en accès libre sur [www.lactualitechimique.org/numero/421](http://www.lactualitechimique.org/numero/421)).

[2] [www.societechimiquedefrance.fr/Archives-JT.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/Archives-JT.html)

**Jérôme RANDON,**

professeur à l'Université Claude Bernard Lyon 1, président de la division Enseignement-Formation de la Société Chimique de France.

\*[jerome.randon@univ-lyon1.fr](mailto:jerome.randon@univ-lyon1.fr)

Lycéens et étudiants, découvrez votre nouvelle rubrique en ligne sur :

[www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

**l'actualité chimique**  
Découverte 



## Françoise Rouquerol nous a quittés



*Françoise Rouquerol, dont beaucoup d'entre nous ont apprécié la contribution chaleureuse et convaincue à la vie de notre division Enseignement-Formation, s'est éteinte le 28 juillet 2017, après six ans de maladie, à l'âge de 79 ans. Pour évoquer son souvenir, nous avons demandé à Jean Rouquerol d'écrire les lignes*

*ci-dessous puisqu'il a été à côté pendant plus de cinquante ans à la fois son époux, son collaborateur et son co-auteur (comme dernièrement dans L'Actualité Chimique [1]).*

Françoise David est née à Versailles le 20 décembre 1937. Son père étant officier, elle suivit sa famille au Maroc, en Indochine et en Algérie. Après son bac passé à quinze ans et demi et une licence de physique-chimie à la Faculté des sciences de Paris, elle entra en 1959 au laboratoire de Chimie générale pour y préparer, sous la direction de Boris Imelik, une thèse sur la caractérisation par adsorption gazeuse de la texture poreuse des catalyseurs et supports de catalyseurs.

Elle était enthousiaste et opiniâtre, à une époque où ni les expériences, ni la bibliographie, ni les calculs n'étaient encore automatisés. La détermination d'une isotherme d'adsorption-désorption gazeuse pouvait lui demander jusqu'à douze heures de présence continue devant son appareil en verre pour y ajuster les niveaux de mercure. Elle faisait ensuite ses calculs avec une calculatrice électromécanique qui, tout en étant du dernier cri, ne faisait que les quatre opérations et ne pouvait garder que deux nombres en mémoire. La lenteur de cette calculatrice est à l'origine d'une contribution originale de Françoise au calcul des aires spécifiques par la méthode de Brunauer, Emmett et Teller (BET), dont l'histoire pourrait aider de jeunes chercheurs à s'armer de patience. La machine effectuait en effet les divisions par soustractions successives du diviseur, dans un bruit saccadé de moteur et d'engrenages, ce qui prenait typiquement vingt à trente secondes avant l'impression du résultat. Pendant ces demi-minutes de temps mort, Françoise avait le temps de regarder attentivement l'évolution de la valeur des fonctions intermédiaires utilisées dans son calcul. Ses observations l'amènent à établir des critères de calcul permettant d'éliminer tout facteur personnel dans l'application de cette méthode, notamment pour choisir la portion de l'isotherme d'adsorption sur laquelle les calculs devaient être effectués. Elle publia ces critères en 1964 dans le *Bulletin de la Société Chimique de France* [2], mais fut longtemps la seule à les appliquer. Ce n'est qu'après l'avènement des appareils automatiques d'adsorption, lorsqu'on a souhaité des calculs d'aire BET aussi automatiques que les expériences, que l'intérêt général de ces critères est tout d'un coup apparu. Ils ont alors été successivement introduits dans les recommandations de l'ISO en 2010, de l'ASTM en 2012 et enfin de l'IUPAC en 2015 [3]. Ces critères sont donc devenus d'usage général... mais seulement cinquante ans après avoir été proposés par une jeune doctorante qui y avait réfléchi grâce à la lenteur de sa machine à calculer électromécanique. Cette histoire pourrait donc illustrer l'intérêt à la fois de la lenteur et de la patience à une époque qui n'y est plus trop habituée... L'adsorption physique des gaz a toujours été son domaine de prédilection, et pour elle, une isotherme d'adsorption-désorption d'azote ou d'argon était un peu comme le visage de l'adsorbant, dont elle gardait un souvenir précis, analytique et critique pendant des années. Elle a partagé son expérience dans un manuel d'introduction à l'étude de l'adsorption refondu quinze ans plus tard [4]. Elle était aussi extrêmement intéressée par l'enseignement. Après avoir été assistante puis maître-assistante à la Sorbonne, elle est

venue en 1966 à l'Université de Provence, à Marseille, où elle a été nommée professeure en 1978. Effectuant ses recherches au Centre de Thermodynamique et de Microcalorimétrie (CTM) du CNRS, elle voulait en faire profiter son enseignement qu'elle était très heureuse de pouvoir faire principalement en thermodynamique et en cinétique. Avec Marc Laffitte, directeur de ce centre, elle publia deux livres d'enseignement [5]. Plus tard, elle prit en charge, avec Gilberte Chambaud, Roland Lissillour et Abdou Boucekkine, la mise à jour du livre de chimie physique de Paul Arnaud, décédé, à laquelle elle associa Renaud Bouchet, Florence Boulc'h et Virginie Hornebecq [6]. Elle a pu, pendant quelques années, réaliser son rêve d'une équipe d'enseignants heureux d'enseigner à des étudiants motivés. Assistants et maître-assistants trouvaient auprès d'elle, dans des réunions hebdomadaires, le soutien intellectuel qui permettait d'éclaircir les points délicats du cours (la thermodynamique et la cinétique n'en manquant pas...), et surtout de donner un enseignement cohérent – notamment avec l'adoption systématique des conventions de l'IUPAC, à une époque où bien des réticences se faisaient encore sentir en France –, tandis que les étudiants la rencontraient aussi bien au cours qu'aux travaux dirigés qu'elle tenait aussi à faire, toujours par souci de cohérence. Son désir d'enseigner, de donner un coup de main à ses collègues enseignants et de faire progresser les étudiants ne l'a jamais lâchée. C'est pour cela qu'elle a volontiers partagé les objectifs de la division Enseignement-Formation de la SCF et de ses journées annuelles (les JIREC) et pris en 2003 la suite de Gilberte Chambaud à la présidence de cette division dans laquelle elle a été heureuse de partager avec des collègues un même goût pour un enseignement réussi de la chimie. Françoise a poursuivi durant presque quinze ans un éméritat actif très apprécié par les jeunes maîtres de conférences de son laboratoire MADIREL jusqu'au moment où, un peu moins d'un an avant son décès, l'affaiblissement dû à la maladie qui la minait depuis six ans l'a obligée à s'arrêter.



Françoise, Roland Lissillour et Gilberte Chambaud, trois présidents de la DEF.

[1] Rouquerol J., Rouquerol F., Beurroies I., Llewellyn P., Denoyel R., Fiche Un point sur n° 48 : La calorimétrie et ses applications actuelles, *L'Act. Chim.*, **2017**, 417, p. 63.

[2] Rouquerol F., Rouquerol J., Imelik B., Validité de la loi BET dans le cas de l'adsorption d'azote, d'argon et de butane sur des adsorbants poreux, *Bull. Soc. chim. Fr.*, **1964**, p. 635.

[3] Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore-size distribution, IUPAC Technical Report, *Pure Appl. Chem.*, **2015**, 87, p. 1051.

[4] Rouquerol F., Rouquerol J., Sing K., *Adsorption by Powders and Porous Solids: Principles, Methodology and Applications*, Academic Press, **1999**; 2<sup>nd</sup> ed. : Rouquerol F., Rouquerol J., Sing K., Llewellyn P., Maurin G., Academic Press, **2014**.

[5] Laffitte M., Rouquerol F., *La réaction chimique*, 2 tomes, Masson, **1990**.

[6] Rouquerol F., Chambaud G., Lissillour R., *Les cours de Paul Arnaud, Chimie générale*, 5<sup>e</sup> à 8<sup>e</sup> éd., Dunod, 2001, 2007, 2013, **2016**.

## Quatre approches du jeu à des fins pédagogiques

Si les liens entre le jeu et la pédagogie sont très anciens [1], le courant des « serious games »<sup>(1)</sup> initié au début des années 2000 a relancé un intérêt autour des questions relatives à l'utilisation de jeux, et plus particulièrement de jeux vidéo, à des fins pédagogiques [2]. Ainsi, plusieurs études ont identifié des avantages mais aussi des limites à l'utilisation du jeu pour l'éducation [3-4]. Bien que le marché des serious games soit florissant dans des secteurs comme celui de la formation professionnelle, l'offre en la matière est particulièrement réduite pour la formation initiale française (de la maternelle à l'université). La raison est principalement d'ordre économique : réaliser un serious game professionnel coûte cher (150 000 € en moyenne) [5]. La création sur mesure de tels jeux pour la formation initiale est donc relativement exceptionnelle. Pour tous les enseignants qui ne peuvent y avoir recours, nous proposons quatre approches plus abordables qui pourront leur permettre d'utiliser ces jeux dans leurs pratiques pédagogiques.

### Utiliser un serious game existant

De nombreux serious games sont diffusés gratuitement sur Internet et tout enseignant est donc libre de les utiliser dans son cours, au prix d'une phase de recherche et d'analyse d'un jeu pertinent. Pour augmenter les chances de trouver un jeu intéressant, il ne faut pas se limiter aux seuls jeux étiquetés comme « éducatifs » par leurs auteurs. De nombreux autres jeux destinés à d'autres secteurs, comme par exemple les médias ou la recherche scientifique, peuvent s'avérer être des supports pédagogiques tout à fait pertinents. Par exemple, le jeu *Stop Disasters* (ONU, 2007), initialement conçu pour sensibiliser le grand public à la prévention des catastrophes naturelles, a été utilisé avec succès par plusieurs enseignants de collège pour faire cours à leurs élèves [6].

### Détourner un jeu vidéo de divertissement

Malgré les sites qui référencent les jeux existants (voir encadré), il est bien souvent difficile de trouver un serious game répondant parfaitement à toutes les attentes de l'enseignant. Il ne faut donc pas hésiter à regarder si certains jeux de divertissement disponibles dans le commerce pourraient être pertinents d'un point de vue pédagogique. Ce détournement d'usage s'appelle le « serious gaming ». Bien évidemment, tous les jeux de divertissement ne sont pas forcément faciles ou intéressants

à utiliser en cours. Des vidéos analysant le potentiel pédagogique de certains jeux peuvent néanmoins aider les enseignants désireux d'utiliser ce type d'approche. Par exemple, Romain Vincent, enseignant en histoire-géographie, propose plusieurs pistes pour l'utilisation du jeu *Assassin's Creed* (Ubisoft, 2007) [7]. Dans un registre similaire, ScintyProf propose des exemples de démonstrations physiques ou mathématiques à partir de plusieurs jeux vidéo populaires [8].

### Créer un serious game pour ses apprenants

La création d'un serious game sous forme de jeu vidéo, de plateau, ou même de cartes, est un véritable métier, qui mobilise des compétences différentes de celles du métier d'enseignant. Néanmoins, il reste possible pour un enseignant motivé et disposant d'un peu de temps libre de créer lui-même ses propres serious games. Ses jeux seront certes moins élaborés que ceux conçus par des professionnels, mais ils auront l'avantage d'être parfaitement adaptés à sa pratique pédagogique. L'idéal pour commencer est de s'inspirer de jeux connus, dont les mécanismes ludiques fonctionnent, et de les transformer ou de les adapter pour permettre aux apprenants de travailler les connaissances ou compétences souhaitées [9].

Un excellent exemple est *Breaking Cards* (Arnaud Salvador, 2016, voir photo). Ce jeu de cartes permet d'enseigner la chimie analytique à des étudiants en Master 2 de chimie. Les joueurs doivent élaborer des protocoles opératoires permettant d'extraire des molécules de matrices complexes, par exemple des pesticides contenus dans des légumes. Si plusieurs protocoles peuvent être proposés pour chaque mission du jeu, un système de points permet ensuite d'évaluer le rendement et la propreté des échantillons obtenus. Les étudiants apprennent ici à déterminer quels protocoles seront effectivement utilisés sur le terrain parmi les différentes solutions qui seraient valides d'un point de vue conceptuel. Le jeu favorise alors les échanges entre étudiants sur l'élaboration de protocoles opératoires et c'est donc un très bon moyen d'appliquer, lors de travaux dirigés, les connaissances théoriques vues en cours magistral.

Il est également possible de créer ses propres serious games sur support numérique, autrement dit des jeux vidéo. Si l'investissement en temps est forcément plus important que pour la création d'un serious game non numérique, il reste possible pour un enseignant ne sachant ni dessiner, ni programmer, de créer des jeux vidéo en utilisant des logiciels dédiés appelés « usines à jeux » [10]. Ces logiciels simplifient grandement le processus de création vidéoludique et le rendent accessible à un enseignant, mais aussi à ses élèves ou étudiants.

### Créer un serious game avec ses apprenants

Il est possible de demander à des élèves ou étudiants de réaliser un jeu sur un sujet précis. Ils sont alors souvent motivés pour effectuer des recherches sur le sujet étudié (ou choisi) afin de pouvoir réaliser un jeu qui soit pertinent

#### Quelques sites ressources référençant des serious games

- <http://serious.gameclassification.com>
- <http://blog.seriousgame.be>
- <https://eduscol.education.fr/jeu-numerique/>
- <http://cursus.edu/institutions-formations-ressources/formation/16184/jeux-serieux-gratuits>
- [www.cite-sciences.fr/fr/ressources/autour-du-jeu-vidéo/jeux-de-culture-scientifique/jeux-de-culture-scientifique-classes-par-theme](http://www.cite-sciences.fr/fr/ressources/autour-du-jeu-vidéo/jeux-de-culture-scientifique/jeux-de-culture-scientifique-classes-par-theme)



Étudiants en pleine partie de *Breaking Cards* (photo : Arnaud Salvador, DR).

dans le traitement dudit sujet. Le jeu n'est plus utilisé ici comme un support pédagogique en tant que tel, mais constitue un prétexte pour la mise en place d'une activité d'apprentissage par projet. Ce type d'approche est déjà bien connu des enseignants qui s'appuient sur la création de journaux, de blogs, voire de vidéos en cours. Une telle approche permet, en sus de l'acquisition de connaissances disciplinaires, de développer les compétences numériques et artistiques des élèves/étudiants. Le travail d'Olivia Braun, enseignante documentaliste en collège, est un exemple intéressant : chaque année, elle fait réaliser un jeu à ses élèves de 6<sup>e</sup> sur une thématique du programme de français en utilisant le logiciel *RPG Maker VX* (Enterbrain, 2008) [11].

Comme l'illustrent les quelques exemples décrits ici, l'apport du jeu dans l'enseignement ne se limite pas à l'utilisation de jeux préexistants et explicitement labellisés comme « éducatifs ». Plusieurs approches s'offrent à l'enseignant qui souhaiterait utiliser le jeu dans son cours, comme l'a démontré cet article. Bien que l'idée d'associer jeu et éducation soit ancienne, elle est aujourd'hui encore le berceau de nombreuses expérimentations. L'innovation technologique associée au secteur du jeu vidéo est un moteur évident, avec par exemple le serious game *Parallèle* (CIMMI, 2013) [12] qui s'appuie sur la réalité augmentée pour faciliter l'apprentissage

des champs électromagnétiques en physique. Mais il ne faut pas pour autant oublier les supports non numériques, comme le prouve le récent engouement pour la création d'« escape games » pédagogiques, que ce soit par des enseignants ou directement par les apprenants. En effet, ces jeux, qui proposent à un groupe de joueurs un ensemble d'énigmes à résoudre en temps limité, offrent un cadre ludo-pédagogique mobilisable aussi bien à l'école qu'à l'université. L'avenir de l'enseignement par le jeu reste donc à écrire...

(1) D'après Sande Chen et David Michael (2005), un *serious game* (terme parfois traduit en « jeux sérieux ») peut se définir comme « *Tout jeu dont la finalité première est autre que le simple divertissement* » [2].

[1] Djaouti D., Alvarez J., Jessel J.-P., Rampoux O., Origins of serious games, in *Serious Games and Edutainment Applications*, M. Ma, A. Oikonomou, L.C. Jain (eds), Springer, 2011, p. 25-43.

[2] Alvarez J., *Du jeu vidéo au serious game : approches culturelle, pragmatique et formelle*, Thèse de doctorat en science de l'information et de la communication, Université de Toulouse, 2007.

[3] Wastiau P., Kearney C., Van den Berghe W., *Quels usages pour les jeux électroniques en classe ? Principaux résultats de l'étude*, European Schoolnet, 2009, [http://games.eun.org/upload/gis-synthesis\\_report\\_fr.pdf](http://games.eun.org/upload/gis-synthesis_report_fr.pdf)

[4] Wix A., *Jouer en classe, est-ce bien sérieux ? Bilan de l'expérimentation académique sur les usages de jeux sérieux au collège et au lycée*, Académie d'Aix-Marseille, 2012.

[5] Alvarez J., Alvarez V., Djaouti D., Michaud L., *Serious Games : Enjeux, offre et marché*. Enseignement-Formation-Santé-Information & Communication-Défense, IDATE, 2012.

[6] [www.vousnousils.fr/2015/01/13/serious-game-en-svt-ou-en-techno-le-ludique-au-service-des-sciences-560080](http://www.vousnousils.fr/2015/01/13/serious-game-en-svt-ou-en-techno-le-ludique-au-service-des-sciences-560080)

[7] <https://www.youtube.com/watch?v=XGtGdb00QQI>

[8] [https://www.youtube.com/playlist?list=PLqWV5ojgS6ilERCyXZ\\_EXJpchtANlwPvo](https://www.youtube.com/playlist?list=PLqWV5ojgS6ilERCyXZ_EXJpchtANlwPvo)

[9] [www.lepetitjournaldesprofs.com/reseauludus/creer-un-jeu](http://www.lepetitjournaldesprofs.com/reseauludus/creer-un-jeu)

[10] <http://creatools.classification.com>

[11] <https://www.docpourdocs.fr/spip.php?article526>

[12] [www.profweb.ca/publications/outils-numeriques/parallele](http://www.profweb.ca/publications/outils-numeriques/parallele)

**Damien DJAOUTI**,  
maître de conférences à l'Université de Montpellier,  
Laboratoire LIRDEF.

\*[damien.djaouti@umontpellier.fr](mailto:damien.djaouti@umontpellier.fr)

## Index des annonceurs

CHEMPARC	3 <sup>e</sup> de couv.	Fondation de la Maison de la Chimie	p. 47
CultureSciencesChimie	p. 24	Grenoble INP	p. 32
EDP Sciences	p. 47	S.E.R.E. Maintenance	p. 37, 2 <sup>e</sup> de couv.
ENSIC	p. 18		

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

## Maths et jeux, une vieille complicité

Les maths et les jeux ont une longue histoire commune. Par exemple, au XVI<sup>e</sup> siècle, c'est en analysant des problèmes de jeux de dés que Cardano a fondé la théorie des probabilités. Plus récemment, la *Théorie des jeux* est même devenue une branche à part entière des mathématiques. Cependant, le but ici n'est pas de parler de l'approche mathématique des jeux, en tout cas pas au sens classique où l'on utilise les mathématiques pour découvrir des stratégies gagnantes. En effet, puisque ce dossier est dédié aux jeux et à l'enseignement, nous adopterons un point de vue complémentaire qui consiste plutôt à voir comment la culture des jeux (plus que le jeu lui-même dans ce cas) peut être utilisée comme support et illustrer les mathématiques, et donc, peut-être, servir à des fins pédagogiques<sup>(1)</sup>.

### Fort Boyard : le jeu des bâtonnets et l'arithmétique modulo 4

Notre premier exemple est issu du jeu télévisuel Fort Boyard. Dans l'une des épreuves, le ou la candidate est face à un maître des jeux. Entre eux deux se trouve un plateau avec 21 bâtonnets. À tour de rôle, chacun enlève un, deux ou trois bâtonnets. Celui qui enlève le dernier a perdu. La question est alors de savoir si l'un des deux joueurs a une stratégie gagnante, et si oui laquelle. La réponse est oui.

Commençons par nous placer dans le cas où il n'y aurait qu'un bâtonnet. Alors le jeu n'est pas très intéressant : le premier joueur perd puisqu'il n'a d'autre choix que de le prendre. Imaginons maintenant qu'il reste deux, trois ou quatre bâtonnets. Le premier joueur peut alors en prendre un, deux ou trois, et dans tous les cas, amener l'autre joueur dans une situation perdante. On dit alors que le premier joueur est gagnant. Si maintenant il y en a cinq, le premier joueur en prendra un, deux ou trois, et amènera son adversaire dans une position gagnante. Donc si son adversaire ne fait pas d'erreur, le premier joueur perd. En résumé, les situations à un ou cinq bâtonnets sont perdantes, tandis que les situations à deux, trois ou quatre sont gagnantes. Et on peut continuer : 6, 7, 8 sont gagnantes (car elles mènent à 5 qui est perdante), 9 est perdante, 10, 11, 12 sont gagnantes, 13 est perdante, etc. Maintenant qu'y a-t-il de commun entre 1, 5, 9, 13... ? Si on les divise par 4, il reste toujours 1. La recette des positions perdantes est alors (et si on est mathématicien, on va essayer de le démontrer) : « si le reste du nombre de bâtonnets divisé par 4 est 1, alors la position est perdante, sinon elle est gagnante. » Une recette bizarre ? Peut-être, mais ce jeu tout simple amène donc à considérer les nombres entiers d'une façon simplifiée : en ne regardant que leur reste dans une division par 4.

En fait, cette façon de compter en ramenant le compteur à 0 quand il est à 4 s'appelle l'arithmétique modulo 4. Elle a de grands avantages. En particulier il n'y plus que quatre nombres au lieu d'une infinité. Cela a l'air d'un gadget ? Peut-être, mais si on remplace 4 par un très grand nombre, ce gadget est alors au cœur de nos ordinateurs, de nos téléphones, et est la première étape pour sécuriser la plupart de nos échanges électroniques privés.

### Le monde de Pacman et la topologie des surfaces

Changeons de jeu pour découvrir d'autres mathématiques. Vous connaissez peut-être Pacman, héros d'un jeu d'arcade japonais à succès des années 1980. Mais dans quel monde vit-il ? Pacman vit sur un rectangle, avec des murs... mais ce rectangle a une propriété particulière : il y a des couloirs partant par la droite et qui mènent directement à gauche. Téléportation ? Pas nécessairement. Il faut se rappeler que sur notre Terre, partir loin à l'ouest peut vous amener... à l'est. Alors en est-il de même pour Pacman ? Pourquoi pas. Mais dans certaines variantes du jeu, il y a plus, à savoir des portes en haut qui mènent en bas (figure 1), ce qui n'est plus le cas sur Terre : le pôle Nord et le pôle Sud sont deux endroits bien différents.



Figure 1 - Une variante de Pacman dans laquelle les bords droit et gauche sont reliés par un passage et les bords haut et bas par deux passages.

En fait, ces cartes ne peuvent être dessinées sur une sphère sans créer des tunnels ou autres passages secrets. En revanche, si au lieu d'imaginer Pacman sur la Terre, on l'imagine sur ce qu'on appelle un tore, autrement dit la surface d'une bouée, on peut facilement dessiner la carte de Pacman, sans tunnel ni téléportation. Pacman nous aide alors à imaginer des mondes finis (comme notre Terre), mais bien différents (figure 2).

Science-fiction ? Pour les surfaces, si on veut, puisque nous savons que notre Terre ressemble à une sphère et pas à la surface d'une bouée. Mais si on s'interroge sur notre univers tridimensionnel et sa forme, peut-être pas tant que ça. En effet, il y a de sérieux indices qui laissent à penser que notre univers est fini (comme notre Terre l'est). Souvent on pense alors qu'il ressemble à une boule, avec un bord. Mais l'analogie avec la Terre peut nous interroger : pourquoi un bord ? On est alors amené à explorer toutes les formes possibles de mondes tridimensionnels [1], tout comme Pacman peut vivre dans un monde non sphérique. Et l'exploration de tous ses mondes possibles est un sujet de recherche encore extrêmement actif en mathématiques : c'est ce qu'on appelle la topologie.

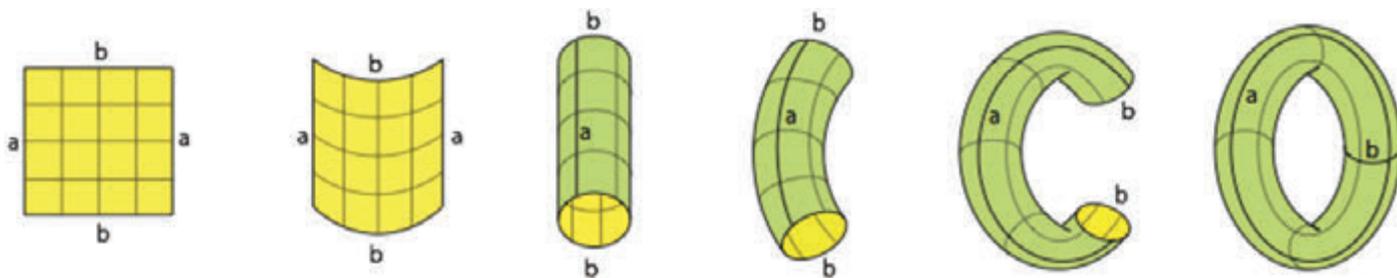


Figure 2 - Prendre un rectangle, le tordre pour recoller d'abord les bords verticaux, puis les bords horizontaux, permet d'obtenir ce que les mathématiciens appellent un tore, les gourmands un donut, et les enfants une bouée. Dans tous les cas, on peut y dessiner le monde de Pacman sans avoir recours à de la téléportation.

### Dobble ou la géométrie projective finie

Finissons ce petit tour avec une construction à rebours : non pas illustrer les maths par des jeux, mais utiliser des maths pour construire un jeu.

Notre dernier héros est le désormais populaire Dobble. C'est un petit jeu de cartes que l'on peut sortir à l'apéro. Sur les cartes il y a des symboles, huit par carte dans le jeu original. Le jeu a une propriété importante : deux cartes quelconques ont toujours un et un seul symbole en commun. La question est alors de savoir comment on a pu construire un tel jeu ?<sup>(2)</sup> [2-3]. Une analogie peut nous mettre sur la voie. Si on remplace le mot « carte » par « droite » et le mot « symbole » par « point », la propriété essentielle devient : « Deux droites quelconques ont toujours un et un seul point en commun. » On a alors l'impression de parler de géométrie et de droites dans le plan... Par exemple, si on commence avec neuf symboles en tout, si on place nos symboles (= points) sur une grille carrée de taille 3 par 3, et que l'on pose cette grille sur un tore (comme chez Pacman), on pourra alors dessiner les droites passant par deux points. Le fait de les avoir mis sur une grille carrée va alors assurer que chaque droite passe en fait par trois points. On aura alors douze droites (= cartes) en tout (faites-moi confiance ou regardez la *figure 3*), chacune contenant trois symboles. Deux cartes quelconques auront-elles toujours un symbole en commun ? Presque... En effet, les droites se coupent... sauf si elles sont parallèles. Et les parallèles existent encore chez Pacman. Que faire alors ? Revenir à la Renaissance, et aux traités de perspective pour se rappeler que deux droites parallèles se coupent... à l'infini. Pour notre jeu, on rajoute alors une droite à l'infini (donc une carte), et pour chaque ensemble de trois droites parallèles (c'est-à-dire trois cartes n'ayant aucun symbole commun deux à deux), on va rajouter un point d'intersection à l'infini, c'est-à-dire un symbole supplémentaire sur chacune de ces trois cartes. À la fin, on a obtenu un jeu avec treize cartes (les douze de départ plus la droite à l'infini), chacune ayant quatre symboles (les trois de départ plus le symbole à l'infini).

C'est sans doute rapide, mais on peut résumer en constatant que maths et jeux vont bien ensemble. Pourquoi ? Difficile à dire, mais comme les deux sont avant tout des créations abstraites de notre esprit humain, c'est peut-être pour cela qu'on peut se laisser emporter par les unes comme par les autres.

La journée « Sciences et jeux » m'a montré que de multiples initiatives très enthousiasmantes existent, en particulier de la part d'enseignants qui ont eux-mêmes une forte culture de jeu. Une deuxième idée très importante qui en est ressortie est qu'il est bien plus efficace pédagogiquement de faire créer un jeu par les apprenants que de les faire jouer.

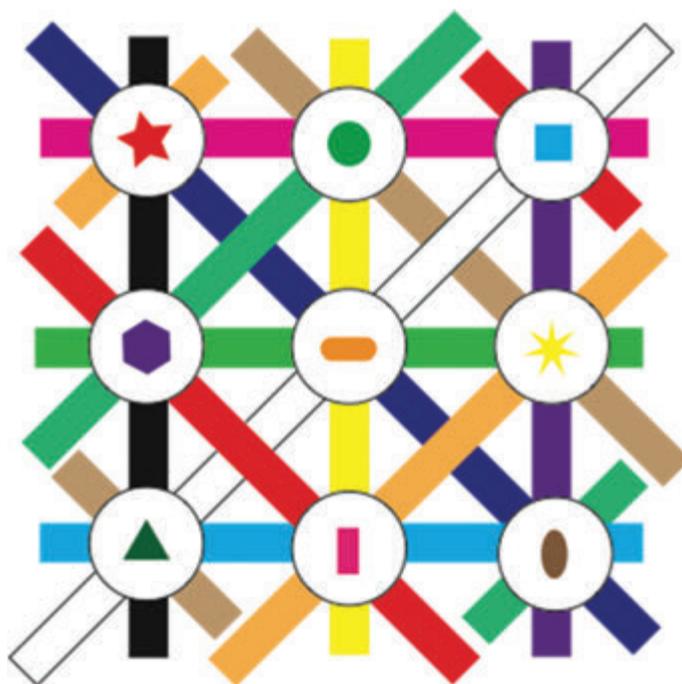


Figure 3.

Deux exemples ont illustré ces idées : une enseignante adaptant le célèbre « Timeline » en un « Sizeline » à faire créer par ses élèves, et un autre enseignant proposant à ses élèves de se scinder en plusieurs équipes afin de créer un « escape game » basé sur de la chimie pour les autres équipes. À l'inverse, il existe à mon avis une utilisation moins intéressante qui consiste à faire de faux jeux (pas spécialement ludiques, cf. « serious games ») et n'apporte souvent pas grand chose, à part du bruit.

<sup>(1)</sup> Ce point de vue a aussi l'avantage de mieux correspondre aux compétences de l'auteur qui, s'il est mathématicien et s'il adore jouer, n'est absolument pas spécialiste de la théorie mathématique des jeux.

<sup>(2)</sup> Il y a d'ailleurs un site Internet [2] qui propose de construire des versions personnalisées du jeu. C'est un outil de révision qui a déjà été testé par des professeurs et des étudiants ludophiles.

[1] Luminet J.-P., *L'Univers chiffonné*, Fayard, 2001.

[2] Bourrigan M., <http://images.math.cnrs.fr/Dobble-et-la-geometrie-finie.html>

[3] Un générateur de Dobble : <https://micetf.fr/symbole-commun>

**Pierre DEHORNOY**,  
maître de conférences en mathématiques, Université Grenoble Alpes, Institut Fourier.

\*[pierre.dehornoy@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:pierre.dehornoy@univ-grenoble-alpes.fr)

## La simulation en santé est-elle un jeu ?

Le jeu est une activité non imposée à laquelle on s'adonne pour se divertir, en tirer plaisir. Il s'agit d'une activité de loisir soumise à des règles conventionnelles comportant gagnant et perdant et où interviennent les qualités physiques ou intellectuelles, d'adresse, d'habileté ou le hasard. Chez les animaux, de même que chez l'Homme, le jeu joue un rôle important pour l'apprentissage.

Ses critères essentiels sont d'une part que l'on doit connaître le fait qu'il s'agisse d'un jeu (*jouer à cuisiner* diffère de *faire la cuisine*), et d'autre part que l'on décide librement d'entrer dans un jeu. Ces critères se retrouvent en général dans la simulation en santé si elle n'est pas évaluative ; celle-ci permet de faire pour la première fois un geste sur un mannequin et non plus chez un patient. Il existe différents types de simulation :

- en fonction de la technique utilisée : simulation basse ou haute-fidélité ;
- selon les professionnels : monoprofessionnel, pluriprofessionnel, ou multidisciplinaire ;
- selon le lieu où on la pratique : *in situ* si la simulation a lieu dans les locaux où l'on exerce habituellement et non dans un centre de simulation.

**La simulation haute-fidélité** utilise des mannequins électroniques guidés par un opérateur. Celui-ci modifie les paramètres vitaux des mannequins en fonction du scénario choisi. Une séance de simulation haute-fidélité comprend plusieurs phases : briefing de mise en situation, réalisation du scénario par les apprenants, débriefing, puis évaluation de la simulation et de son impact professionnel (voir *figure 1*). Le scénario doit être aussi réaliste que possible. Une aide cognitive électronique permet d'améliorer les performances techniques et non techniques de scénarios simulés [1]. Centré sur les objectifs pédagogiques, le débriefing est probablement la phase la plus éloignée de la notion de jeu.



Figure 1 - Les quatre phases de la simulation haute-fidélité.

Les enseignements par simulation ont permis d'améliorer l'état de santé des nouveau-nés après l'accouchement [2] (voir *figure 2*), ainsi que la mise en place et l'entretien des cathéters veineux centraux. Dans cette dernière, l'investissement d'un dollar US sur l'enseignement en simulation permettrait un retour de sept dollars [3].

Il est intéressant de s'interroger sur **les raisons de la performance** de ce type de pédagogie en santé. Il est couramment admis que la performance mnésique de la simulation avoisine 80 % contre 20 % pour l'enseignement « frontal ». La mémorisation fait appel à la mémoire à court terme, dite mémoire de travail, et qui est le passage obligé avant la mémoire à long terme. L'encodage permet de passer de la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme, qui est celle que l'on vise chez nos étudiants. Actuellement, on s'achemine vers le rôle central de l'expérience vécue pour l'encodage des informations. En effet, il existe trois facteurs essentiels qui président



Figure 2 - Simulateur nouveau-né développé dans le but de relever les défis de la formation en soins de réanimation néonatale. © S2210 Tory - Gaumard distribué par Medicaem.

à l'encodage : compréhension du sujet, réalisation concrète des gestes et expérience sensorielle. La simulation avec un débriefing de qualité répond à ces conditions.

En conclusion, la simulation pédagogique est efficace car elle répond à la plupart des critères du jeu, même si sa finalité est sérieuse.

Les auteurs remercient les enseignants et les techniciens du CLESS pour leur implication particulière en recherche pédagogique.

[1] Lelaidier R. *et al.*, Use of a hand-held digital cognitive aid in simulated crises: the MAX randomised controlled trial, *Br. J. Anaesth.*, 2017, 119, p. 1015.

[2] Rubio-Gurung S. *et al.*, In situ simulation training for neonatal resuscitation: a RCT, *Pediatrics*, 2014, 134, p. e790.

[3] Cohen E.R. *et al.*, Cost savings from reduced catheter-related bloodstream infection after simulation-based education for residents in a medical intensive care unit, *Simul. Healthc.*, 2010, 5, p. 98.

Jean-Jacques LEHOT<sup>1-3\*</sup>, professeur, Thomas RIMMELE<sup>1,3</sup>, Jean-Christophe CEJKA<sup>1,3</sup>, Christian BAUER<sup>1,3</sup>, Rodolphe LELAIDIER<sup>1,3</sup> et Marc LILOT<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>CLESS (Centre lyonnais d'enseignement par simulation en santé), Université Lyon 1.

<sup>2</sup>Health Services and Performance Research Lab, Université Lyon 1.

<sup>3</sup>Collège d'Anesthésie-Réanimation, Hospices Civils de Lyon.

\*jean-jacques.lehot@univ-lyon1.fr

## « Gamification » d'activités d'entraînement

### Retour d'expérience dans un cours de chimie générale

Depuis plusieurs années, l'enseignement supérieur est partie prenante du questionnement sur la pertinence pédagogique du jeu numérique mais se heurte au temps, à la complexité et au coût de développement qu'entraîne la création d'environnements narratifs, immersifs et de simulation. Une proposition alternative aux « serious games » immersifs, appelée « gamification » [1], consiste à appliquer des éléments et mécanismes du jeu à des situations et des contextes non ludiques en vue de générer chez l'étudiant-joueur différents bénéfices attribués à la pédagogie ludique [2]. L'application d'éléments dits de « gamification » à des activités d'entraînement permet notamment de concevoir des mini-jeux [3] centrés sur un concept à maîtriser. C'est précisément ce à quoi 223 étudiants bioingénieurs de première année de l'Université de Liège ont pris part en participant à « World of Chemistry » dans le cadre de leur cours de chimie générale.

#### « World of Chemistry » : un parcours ludique pour s'entraîner en chimie générale

« World of Chemistry » est un parcours ludique facultatif au développement peu coûteux, constitué de quatre mini-jeux et disponible dans la plateforme d'apprentissage Blackboard Learn<sup>(1)</sup> utilisée par les étudiants pour l'ensemble de leurs cours. Chaque mini-jeu du dispositif vise l'entraînement des étudiants par rapport à un point de matière de chimie générale différent, identifié par l'enseignant comme concept seuil [4] ou difficulté récurrente (voir *tableau I*). Ceux-ci sont la nomenclature des composés minéraux, la différence entre des conditions de réaction stœchiométrique et non stœchiométrique, la cinétique des réactions chimiques (*figure 1*) et la résolution de problèmes portant sur les équilibres chimiques. La « gamification » des activités d'entraînement constituant « World of Chemistry » vise à augmenter la motivation des étudiants à retravailler ces points de matière jugés par l'enseignant comme incontournables. Chacun des quatre mini-jeux est proposé aux étudiants à la suite des cours et travaux pratiques

Tableau I - « World of Chemistry » est constitué de quatre mini-jeux différents visant l'entraînement de concepts de chimie générale.

Nom du mini-jeu	Type de mini-jeu et concept ciblé
Chem run	Drill de <b>nomenclature</b> des composés minéraux
Clash of Chemists [5]	Création, attaque et défense d'analogies représentant la différence entre des <b>conditions de réaction stœchiométrique et non stœchiométrique</b>
Chemi Crush	Quiz « gamifié » sur la <b>cinétique chimique</b>
GeoChemCaching	Échange de résolutions fausses d'exercices sur les <b>équilibres chimiques</b> et corrections de ceux-ci



Figure 1 - Exemple d'exercice de chimie générale traité de manière ludique dans « Chemi Crush » (pour une meilleure visualisation des éléments de « gamification » déployés dans ce mini-jeu, voir [6]).

traitant des concepts cibles. Les étudiants-joueurs peuvent obtenir, par le biais de leur participation, des récompenses (vidéos, points bonus...) ainsi que des points permettant de générer le classement des meilleurs joueurs par jeu mais aussi un classement général intégrant la participation à tous les jeux. Les différentes caractéristiques des mini-jeux sont décrites dans le *tableau II*. Chacun s'est vu attribué un nom en lien avec le nom d'un mini-jeu commercial à succès dont étai(en)t issu(s) le(s) principe(s) de « gamification » exploité(s).

Tableau II - Les quatre mini-jeux présentent des caractéristiques bien distinctes.

Nom du mini-jeu	Modèles de mini-jeu	Principes de « gamification »	Outils de création
Chem run	Temple run 2048	« Pass or fail » Course contre le temps	Examen de la plateforme d'apprentissage <sup>(1)</sup>
Clash of Chemists	Clash of clans Cookie clicker	Création, défense, attaque Tentatives illimitées	Blog de la plateforme d'apprentissage <sup>(1)</sup>
Chemi Crush	Candy Crush Saga 4 images 1 mot	Niveaux, scores, classement, compte à rebours, indices	Site de création de quiz « gamifiés » <sup>(2)</sup>
GeoChemCaching	Hay Day Geocaching	Échange de ressources Geocaching	Boîte mail Google maps

Lors de la mise en place du dispositif en 2015, 171 étudiants sur les 223 inscrits au cours de chimie générale ont participé à au moins un mini-jeu du parcours, soit 76,7 % d'entre eux. À l'issue de l'examen du cours de chimie générale, un questionnaire d'évaluation de la perception (appréciation, utilité et utilisabilité) du dispositif « World of Chemistry » a été soumis à l'ensemble des étudiants. Parmi les répondants, 169 avaient participé à au moins un mini-jeu. Cette enquête a notamment permis de mettre en évidence que 82 % d'entre eux ont apprécié cette façon de fréquenter la matière et que 81 % conseilleraient aux futurs étudiants de participer aux mini-jeux.

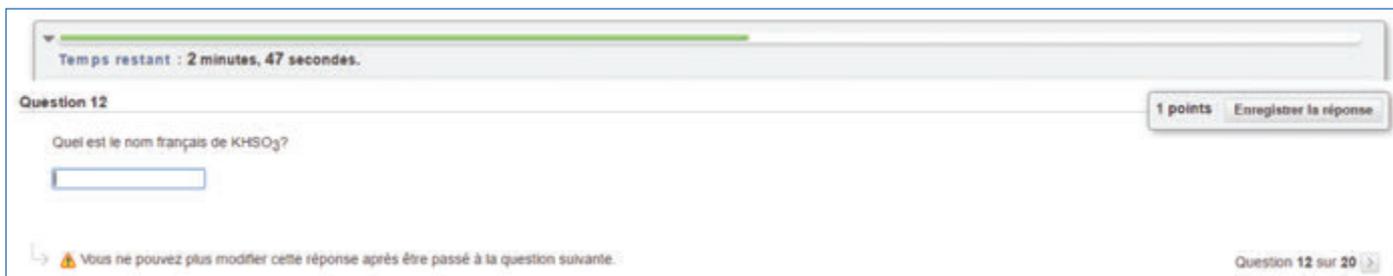


Figure 2 - Dans « Chem run », les joueurs sont amenés à répondre à des questions portant sur la nomenclature des composés minéraux. Ils doivent soit écrire en toutes lettres le nom correspondant à la formule donnée, soit indiquer la formule correspondant à un nom donné. L'attribution des points pour une bonne réponse est basée sur les mêmes critères que ceux de l'évaluation du cours : orthographe correcte, respect des majuscules et minuscules dans les symboles des éléments, emploi approprié de parenthèses.

En conclusion, on peut considérer que cette initiative pédagogique innovante est encourageante au regard du taux de participation des étudiants. De plus, même s'il a été conçu avec peu de moyens (la plateforme d'apprentissage et des outils numériques disponibles gratuitement), ce parcours ludique a globalement été apprécié par les étudiants y ayant participé. Il est cependant nécessaire de mettre en garde les enseignants qui souhaiteraient se lancer dans la création d'un tel parcours quant au fait que la gestion de celui-ci est chronophage puisque plusieurs options, comme par exemple l'actualisation des classements de joueurs, ne sont pas automatisées. Toutefois, il est important de noter que malgré l'existence de nombreux jeux en chimie dont certains sont gratuits et disponibles pour tous, l'avantage d'un tel dispositif, composé de mini-jeux créés et pensés par l'enseignant, est qu'il permet de travailler les concepts en total adéquation avec les exigences du cours enseigné.

(1) <http://uk.blackboard.com/about-us/index.aspx>

(2) <http://fr.quizity.com>

[1] Deterding S., Dixon D., Khaled R., Nacke L., From game design elements to gamefulness: defining "gamification", in *Proceedings of the 15<sup>th</sup> International Academic MindTrek Conference: Envisioning Future Media Environments*, A. Lugmayr, H. Franssila, C. Safran, I. Hammouda (eds), **2011**, ACM, New York, p. 9, doi: 10.1145/2181037.2181040.

[2] Mitchell A., Savill-Smith C., *The use of computer and video games for learning: a review of the literature*, Learning and Skills Development Agency, Londres, **2004**.

[3] Illanas A.I., Gallego F., Satorre R., Llorens F., Conceptual mini-games for learning, in *IATED International Technology, Education and Development Conference*, Valence, **2008**.

[4] Cousin G., An introduction to threshold concepts, *Planet*, **2006**, 17, p. 4, [www.tandfonline.com/doi/full/10.11120/plan.2006.00170004?scroll=top&needAccess=true](http://www.tandfonline.com/doi/full/10.11120/plan.2006.00170004?scroll=top&needAccess=true)

[5] le Maire N., Verpoorten D., Fauconnier M.-L., Colaux-Castillo C., Clash of Chemists: a gamified blog to master the concept of limiting reagent stoichiometry, *J. Chem. Educ.*, accepté pour publication.

[6] le Maire N., Dalcq A.-C., Colaux-Castillo C., Fauconnier M.-L., Verpoorten D., Gamification croissante d'un quiz de chimie : effets comparés sur la performance, la perception de compétence et l'état de flow, *Revue Internationale des Technologies en Pédagogie Universitaire*, **2017**, 14, p. 69, doi : 10.18162/ritpu-2017-v14n1-05.

L'auteur remercie ses (co-)promoteurs de thèse, Marie-Laure Fauconnier et Catherine Colaux (Gembloux Agro-Bio Tech, ULiège) et Dominique Verpoorten (IFRES, ULiège) pour leur encadrement et leur soutien dans la réalisation de ce travail.

**Nathalie LE MAIRE,**

doctorante à Gembloux Agro-Bio Tech, Université de Liège (Belgique).

\*[nlemaire@uliege.be](mailto:nlemaire@uliege.be)

**CHIMIE ET...**

**Une collection intelligente à vocation pédagogique à mettre en toutes les mains !!**

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

## Les capacités ludiques et pédagogiques des serious games

Les « serious games » sont aujourd'hui considérés comme de nouveaux moyens éducatifs, susceptibles de favoriser la motivation des nouvelles générations immergées dans l'usage des outils numériques. Leur domaine d'application est large : d'abord l'enseignement, mais aussi la formation professionnelle, la santé ou la communication. Le domaine de la chimie est également concerné avec, par exemple, le titre *Projet M2C* dont l'objectif était de faire découvrir les métiers de la chimie au travers d'une enquête policière [1].

Alors que les serious games suscitent aujourd'hui un large engouement, nous conduisons depuis plusieurs années des enquêtes sur l'usage de ces produits afin d'en évaluer l'appropriation potentielle [2]. En analysant leur cadre sociotechnique, nous constatons qu'ils sont diffusés pour la plupart gratuitement sur Internet et que leur financement repose sur le modèle du produit de commande. Les producteurs, de ce fait, sont bien souvent plus attachés à convaincre un commanditaire ou un consortium de commanditaires, qu'à satisfaire un utilisateur final dont la qualité de l'expérience est peu prise en compte.

C'est pour combler cette lacune que nous questionnons des publics étudiants, en situation d'usage, représentatifs des nouvelles générations ciblées. À ce jour, une cinquantaine de titres ont été analysés, avec pour objectif d'évaluer leurs qualités ludiques et pédagogiques. D'une façon générale, les résultats sont peu convaincants : les étudiants pensent que ce ne sont pas de vrais jeux ou que ce ne sont pas des jeux du tout. Ils sont aussi assez partagés sur leur efficacité éducative. Il est constaté que l'aspect scolaire est souvent survalorisé, que les ressources pédagogiques exploitent peu les capacités du multimédia et qu'elles sont souvent inadaptées aux objectifs.

Ces appréciations varient néanmoins grandement en fonction des produits. Nous constatons que la façon d'articuler jeu et « sérieux » est un enjeu principal dans la conception. Nous avons identifié quatre modèles principaux. Certains serious games proposent une modalité de séparation du jeu et du sérieux. Si les jeux peuvent séduire, les contenus « sérieux » sont évités par les utilisateurs. D'autres proposent des parcours interactifs évoquant les jeux d'aventure. Ces parcours étant souvent très guidés, les possibilités de choix sont limitées et la perception ludique est faible. Un autre modèle repose sur la résolution d'énigmes. S'il peut alors y avoir un enjeu motivant dans le plaisir de résoudre un mystère, les apports pédagogiques sont aléatoires et superficiels : les joueurs retiennent d'abord la façon par laquelle ils ont gagné.

### Une clé : l'articulation jeu/sérieux

C'est le modèle des jeux de gestion qui paraît présenter l'articulation la mieux réussie entre jeu et « sérieux ». Outre les biens connus jeux de gestion d'entreprise, nous pouvons inclure dans cette catégorie tous les programmes qui reposent sur les modalités de la simulation et proposent au joueur de maintenir des équilibres entre divers paramètres pour faire progresser un système. Ce type de jeux permet des mises



Le *Projet M2C*, un serious game pour découvrir les métiers de la chimie, avait été lancé par la Fondation de la Maison de la Chimie en 2011 à l'occasion de l'Année internationale de la chimie.

en situation concrètes et la prise de contrôle d'un univers en développement.

L'aspect ludique peut être fortement motivant par l'investissement créatif qu'il peut susciter (notamment lorsqu'il s'agit de construction) et la mesure immédiate des conséquences de ses choix au fur et à mesure du déroulement. Sur le plan pédagogique, s'il n'y a pas d'acquisition structurée de type scolaire classique, il y a un apprentissage par l'expérimentation. Le joueur avance par essais et erreurs, il affine progressivement sa maîtrise. Le jeu permet alors de s'initier à des mécanismes, à des processus. Il peut constituer un apport éducatif comparable aux traditionnels travaux pratiques.

Il s'agit là certainement de la contribution la plus efficace du jeu à la pédagogie. En effet, le jeu est pratique et action, il favorise l'immersion. Il est inadapté à un enseignement visant la réflexion théorique, la remise en question ou la distance critique. Il s'insère bien dans des apprentissages de type « informel » [3], reposant sur la capacité d'adaptation à un univers et à ses contraintes.

[1] [https://disciplines.ac-montpellier.fr/physique-chimie/sites/sciences-physiques/files/fichiers/pdf/communiqu%C3%A9\\_de\\_presse\\_m2c.pdf](https://disciplines.ac-montpellier.fr/physique-chimie/sites/sciences-physiques/files/fichiers/pdf/communiqu%C3%A9_de_presse_m2c.pdf)

[2] Voir les travaux sur : <https://ups-tlse.academia.edu/MichelLavigne>

[3] Brougère G., *Jouer/Apprendre*, Economica, 2005.

#### Pour aller plus loin

- Lavigne M., Les faiblesses ludiques et pédagogiques des serious games, in *Numérique & éducation : dispositifs, jeux, enjeux, hors jeux*, P. Bonfils, P. Dumas, L. Massou (dir.), Éditions universitaires de Lorraine, 2016, p. 71-82.

**Michel LAVIGNE**,  
maitre de conférences, Lara-Seppia, Université de Toulouse.

\*michel\_lavigne50@hotmail.com

### Enseigner la chimie au lycée

#### L'approche artistique et interdisciplinaire de Freddy Minc

**F**reddy Minc est co-récepteur du prix 2016 de la division Enseignement-Formation (DEF) de la Société Chimique de France, qui lui a été remis à l'occasion des JIREC 2016 (Journées de l'innovation et de la recherche pour l'enseignement de la chimie) à Lyon [1]. Cette distinction lui a été décernée en reconnaissance de sa contribution à l'attractivité de la chimie auprès des jeunes et du grand public.

Quinze années d'enseignement en zone d'éducation prioritaire l'ont conduit à enseigner différemment, son objectif étant de susciter l'intérêt des élèves pour la chimie. Au fil du temps, il a construit une pédagogie autour de la couleur, avec une approche artistique et interdisciplinaire. Trois piliers ont nourri son travail : un atelier scientifique et technique, un enseignement par projet en section sciences et technologies de laboratoire (STL), et l'animation de stages de formation dans des musées scientifiques et culturels auprès d'enseignants de toutes disciplines et de différents niveaux.

Dans ce qui suit, au travers d'un entretien, Freddy Minc précise son approche originale de l'enseignement de la chimie. Le lecteur en quête de démarches expérimentales en lien avec la couleur pourra consulter ses travaux cités ci-après ou d'autres références mêlant chimie et art [2-3].

**En vous décernant son prix, la DEF a voulu mettre en avant votre approche artistique et interdisciplinaire de l'enseignement de la chimie. Pouvez-vous nous en dire plus sur l'origine de votre démarche ?**

Après deux ans d'enseignement en classe de seconde et en terminale STI (sciences et technologie industrielle), section génie des matériaux, je constate en 2004 que la chimie passionne les élèves. Ils s'impatientent de la prochaine séance de travaux pratiques, avec l'appétence de comprendre des phénomènes qui les surprennent. Pourtant, ils ont une réticence à poursuivre leurs études en chimie ; les parents sont inquiets, méfiants, la chimie ne leur semble pas être une voie de réussite, ni une orientation professionnelle envisageable. Il me paraît alors nécessaire de tenter d'enrayer cette défiance de la chimie.

Jeune étudiant, en séance de laboratoire, j'étais fasciné par les changements de couleurs lors de dosages volumétriques, la paillasse irradiée de teintes liées aux différentes formes prédominantes des indicateurs colorés. J'ai toujours associé chimie et couleurs, et cet attrait pour les colorants et les pigments est à l'origine de mes études scientifiques.

Cette passion, j'ai eu envie de la transmettre en zone d'éducation prioritaire, au lycée Galilée de Gennevilliers. Les placards étaient remplis de verrerie de toutes formes, de centaines de produits chimiques : tout était là pour concrétiser un travail sur la couleur.

La couleur est un fil conducteur depuis 2004 : en peinture avec des pigments, en transparence, ou en teinture avec des colorants. Les élèves s'approprient l'espace du lycée, décorent le hall et leur salle de travaux pratiques.

**En 2004, vous créez votre premier atelier scientifique et technique (AST) « Arômes, couleurs et matières », avec le soutien de la délégation académique aux arts et à la culture (DAAC) et du rectorat de Versailles. Quels sont le principe et les bénéfices en termes de pédagogie de ce type d'atelier ?**

Cet atelier scientifique est un espace de création et d'expérimentations ; c'est un lieu d'échange entre les lycéens des voies générale, technologique et professionnelle. La responsabilisation des élèves est la clé de son fonctionnement. Ils sont autonomes dans le choix des thèmes, construisent chaque année le plan de financement de leurs projets ambitieux, participent à des concours scientifiques, travaillent en équipe et communiquent sur leurs travaux auprès des parents et des autres élèves.

Lors de la première édition, six élèves s'inscrivent à l'atelier ; ils sont motivés et dévoués. Nous allons dans les trois collèges de Gennevilliers pour rencontrer tous les élèves de 3<sup>e</sup>. Ils se retrouvent devant des classes qu'ils ne connaissent que depuis cinq minutes et doivent convaincre. La chimie est une science passionnante et a un haut potentiel d'attractivité. Les jeunes collégiens sont bluffés par les lycéens. Ces derniers communiquent sur les expériences présentées : la phase d'observation, le questionnement, puis l'interprétation. Ils parlent ensuite aux élèves de leur orientation et des options scientifiques du lycée Galilée. Ces enseignements de seconde laissent du temps aux élèves pour acquérir des notions à travers une approche expérimentale. C'est ce temps au laboratoire qui construit solidement les savoirs et ancre dans la durée la passion pour cette discipline.

Après l'attractivité des transformations colorées proposées aux élèves, il s'agit d'écarter toute ambiguïté car il n'y a rien de magique dans tout cela. Par des concepts macroscopiques et microscopiques, la chimie explique ce qui les a émerveillés. Le défi pédagogique consiste à leur donner envie de poursuivre sans les décourager, sans les perdre, en approfondissant le champ des connaissances.

**D'année en année, les projets de l'atelier sont devenus de plus en plus ambitieux (voir encadré). Petit à petit, ils ont été intégrés dans vos enseignements en section sciences et technologies de laboratoire (STL). D'où vous sont venues vos inspirations pour les thèmes ? Qu'est-ce que ces expériences ont apporté à vos élèves ?**

Effectivement, les ateliers scientifiques fonctionnaient d'abord en dehors des heures de cours et sur la base du volontariat des élèves. Progressivement, j'ai intégré une partie de ces ateliers sur le temps des séances de laboratoire des élèves de STL-CLPI<sup>(a)</sup>. Depuis 2012 et les nouveaux programmes de STL-SPCL<sup>(a)</sup> faisant une large part au projet en classe de 1<sup>ère</sup>, ils font désormais partie intégrante de mon enseignement auprès de ces classes.

L'art est une source d'inspiration. Cette passion pour les couleurs évoquée plus haut est enracinée dans mes origines.

## Projets 2005-2015

2005

« Cartes postales » [10]

Photographies de mélanges polyphasiques multicolores (ici un séparateur de Pauly aux airs de girafe)



2006

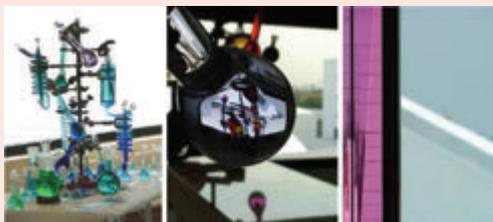
« Lycée Galilée » [11]

« Paysages de verre » [12]

« Couleurs et transparences » [13]

Récupération de verreries de chimie

Détournement d'objets à des fins artistiques



2007

Concours « Faites de la Science » [6]

Hommage à Mendeleïev : réalisation d'une classification périodique dont les éléments sont peints avec des peintures élaborées par les élèves à partir de pigments naturels et synthétiques (en collaboration avec P. Baly, professeur de SVT)

1<sup>er</sup> prix de l'Académie de Versailles puis prix de la Société Chimique de France lors de la finale nationale

Accueil des championnats de France de rugby [14]

Maillots de la section sportive floqués avec les quinze premiers éléments de la classification ; les joueurs font la couverture de L'Actualité Chimique en septembre 2007



2008

« Rouge », 1<sup>ère</sup> STL CLPI

Extraction du rouge garance et de l'ocre rouge puis création de toiles de peinture avec des élèves de CE1



2008-2009

Exposition « Kémia » (chimie en arabe) sur le langage et l'écriture permettant d'approfondir les trésors artistiques arabo-andalou [4]. Écriture des éléments chimiques en calligraphie arabe. Art du zellige [15] (en collaboration avec M. Lazouni, professeur de physique-chimie, et M. Abadie, professeur de mathématiques) Trophée AFDET [16] des lycées technologiques des Hauts-de-Seine



2010

« Jardin pédagogique » [17] (lycée/collège et écoles)

Culture de plantes tinctoriales et aromatiques sur le toit du lycée en friche et construction d'une serre pour y développer des cultures du pastel et de la gaude



2011

« 200 ans de chimie » [18]

Réalisation d'une fresque de 10 m de long avec quelques grands personnages de la chimie de 1811 à 2011 (2011, Année internationale de la chimie). Interprétation d'une pièce de théâtre par les élèves de 1<sup>ère</sup> STL du lycée Galilée et de BTS chimiste du lycée Pierre-Gilles de Gennes (en collaboration avec X. Bataille, professeur de chimie)



2013

« Henné et brou de noix »

Extraction de la juglone du brou de noix et de la lawsone des feuilles de henné

Inspiration des tableaux de Pierre Soulages



2014

« Les Galiléens » [7]

Hommage aux soldats de la Grande Guerre à travers l'étude de l'évolution des couleurs et des matériaux de leurs tenues de combat (en collaboration avec L. Vouzelaud, professeur d'histoire et géographie)

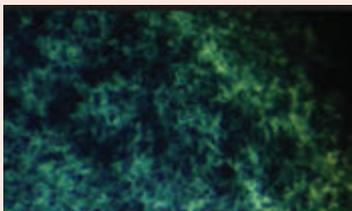
Partenariat avec le Palais de la découverte et la manufacture des Gobelins pour répondre à la question : comment fixer des colorants sur des fibres textiles ? [8-9]



2015

« Indigo Blue » [19-20]

Réalisation d'un film avec le réalisateur mexicain J. Rivera (échelle macroscopique) et l'artiste parisienne G. Anhoury (échelle microscopique)



Mon père, originaire de Varsovie, était couturier, et ma mère, née à Casablanca, vendait des tissus. Je pense avoir en commun avec mes élèves cet attachement culturel. Avec « Kémia » (2008) [4], les élèves de Gennevilliers ont ainsi redécouvert leur univers artistique et, à travers une exposition sur les pavages inspirés de la mosquée de Fez, ont rendu hommage à un travail géométrique exceptionnel.

Les thèmes traités sont également le fruit de mes rencontres et de mon implication au Palais de la découverte. Ce que je propose est une approche des sciences différente de celle classiquement délivrée. L'art constitue le point de départ d'un dialogue autour de la chimie. L'objectif est de faire acquérir aux élèves les compétences du *Bulletin officiel* [5] : développer les savoir-être, créer du lien social, valoriser l'aventure humaine, s'ouvrir sur le monde extérieur, solliciter des partenariats scientifiques, culturels. Les lycéens sont *responsabilisés, travaillent en équipe et apprennent à communiquer* auprès des jeunes. Les bons élèves s'y sont retrouvés, mais également d'autres dont les résultats scolaires étaient plus faibles, lesquels ont montré des qualités de meneurs avérées. Les élèves gardent un « bon » souvenir de la chimie. Ces projets sont aussi une *source de récompense et de valorisation* (voir encadré). La classification périodique réalisée en 2007 a été achetée par le Palais de la découverte [6] et est suspendue dans l'une de ses salles sur les matières colorantes.

**Parmi toutes vos actions, pourriez-vous nous en détailler une en mettant l'accent sur les notions de chimie enseignées, en précisant si possible le bénéfice tiré par vos élèves par rapport à un enseignement des mêmes notions de façon plus classique et l'intérêt de la relation chimie-art ?**

Le projet le plus abouti sur tous les points est celui que nous avons mené en 2014 pour rendre hommage aux combattants

de la Première Guerre mondiale [7-9]. Le point de départ était centré autour de l'évolution de la couleur des uniformes des soldats de 1914 à 1918. Dans le *Bulletin officiel* de la classe de 1<sup>ère</sup> STL-SPCL, le projet compte normalement pour un tiers de l'année. Dans le cas présent, il a servi de fil rouge tout au long de l'année, permettant l'acquisition des différentes compétences attendues [8]. Le sujet se prêtait bien à l'appropriation des aspects « synthèse », « extraction » et « analyse » du programme.

Un projet ne doit pas être scénarisé. Démarré avec une visite à la manufacture des Gobelins où le principe de la teinture des écheveaux de laines par des mélanges de trois colorants a été présenté aux élèves par Francis Trivier, ce projet a dévié sous leur impulsion vers la réalisation d'une gamme d'environ 250 teintes reproductibles et de peintures de soldats en grandeur nature. Les élèves se sont répartis le travail par groupes. Ils ont dû faire preuve d'organisation (réalisation de commandes, travail préalable de bibliographie...).

Pour le rendu final, une exposition dans les locaux du lycée et la réalisation d'un journal spécial édité par Prisma Presse, plusieurs disciplines ont été mises à contribution : l'histoire-géographie pour les notes explicatives accompagnant les peintures des soldats, la physique pour les couleurs et leur perception, les sciences de la vie et de la Terre (SVT) pour l'extraction des colorants à partir de plantes, le français avec des études de textes autour de la guerre ainsi que l'allemand. Des élèves en bac pro sont également intervenus, avec leur enseignante en arts appliqués, pour la réalisation de paysages en noir et blanc autour des soldats, inspirés du dessinateur Jacques Tardi. Au total, plus de cent élèves ont participé au projet. Certains des élèves de classe de 1<sup>ère</sup> STL-SPCL ont valorisé cette expérience l'année suivante dans le cadre de leur épreuve de PTA (projet technologique accompagné), à fort coefficient.

**Avez-vous de nouveaux projets en cours ?**

Je ne souhaite pas reprendre d'anciens projets. Ma motivation repose sur le fait d'aborder des domaines que je ne connais pas. S'agissant de 2017-2018, nous avons obtenu le financement d'un PEAC (parcours d'éducation artistique et culturelle) intitulé « Mécanismes réactionnels » qui implique 90 élèves de trois classes : 1<sup>ère</sup> STL, BTS Métiers de la chimie 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> années. La réalisation d'expériences chimiques sera filmée (échelle macroscopique) et leurs mécanismes (échelle microscopique) explicités au travers de chorégraphies. Pour ce dernier aspect, nous avons obtenu l'ouverture d'un atelier de danse encadré par deux chorégraphes ainsi que d'un atelier de musique intitulé « Jeunes talents », au cours duquel les élèves écrivent des musiques et des textes. Le spectacle final sera présenté en juillet 2019 à Paris.

**Depuis 2005, toutes les expérimentations et les réalisations menées avec l'atelier de chimie et les élèves de section STL ont été partagées avec des professeurs dans le cadre de stages inscrits aux plans académiques de formation de Paris, Créteil et Versailles (voir tableau). Quels sont les objectifs de formation de ces différents stages ? Qu'est-ce qui les différencie les uns des autres ?**

L'objectif du premier stage, « Couleurs et matières pour une remédiation et un travail interdisciplinaire », était de proposer des expériences de chimie étonnantes et colorées afin de déclencher l'intérêt pour la discipline en début de séance de cours, en salle de laboratoire ou lors de fêtes de la science.

Stages de formation	
2005-2008	« Couleurs et matières pour une remédiation et un travail interdisciplinaire » (au Palais de la découverte)
2008-2014	« Pavages et calligraphie » (au Palais de la découverte et à l'Institut du monde arabe)
2012-2018	« Chimie artistique au collège et au lycée » (au lycée Galilée de Gennevilliers)
2015-2018	« Teinture : entre fibres et couleurs » (au Palais de la découverte et au musée d'art et d'histoire du judaïsme)
2016-2018	« La chimie au château » (au Palais de la découverte et au château de Versailles)
2017-2018	« Couleurs des céramiques : l'épreuve du feu » (au Palais de la découverte et à la Cité de la céramique)

La particularité de cette approche était que toutes les expériences permettaient d'illustrer une ou plusieurs notions des programmes de collèges et de lycée.

Le second stage, « Pavages et calligraphie », avait également une dimension culturelle. L'objectif était de promouvoir la démarche de projet dans une approche interdisciplinaire et partenariale. Autour de l'art du pavage et de la calligraphie, s'entrecroisent la chimie, les mathématiques, la SVT, l'histoire des arts et les arts plastiques. Des professeurs de toutes les disciplines et des documentalistes se sont retrouvés pendant deux jours sur deux lieux ; l'approche n'est pas disciplinaire, elle est globale et centrée autour des arts.

L'objectif de « Chimie artistique au collège et au lycée » est d'enseigner la chimie sous l'angle de la couleur et de la matière : la chimie se met au service de créations artistiques. Dans une approche interdisciplinaire, les professeurs créent des peintures à partir du matériau brut. Les pigments synthétiques sont organiques, inorganiques et organométalliques. Les sources tinctoriales sont animales, végétales et minérales.

Enfin, le stage « Teinture : entre fibres et couleurs » permet aux professeurs de toutes disciplines de réaliser des teintures de fibres naturelles et synthétiques avec différentes familles de colorants. Les participants explorent l'approche de la symbolique des couleurs dans le judaïsme à travers la découverte des collections de textiles liturgiques, puis appréhendent les politiques d'acquisition, de conservation et de restauration des pièces textiles du musée à travers la préservation et restitution des couleurs.

Deux nouveaux stages sont venus s'ajouter à cette liste en 2017 : « La chimie au château », en collaboration avec le château de Versailles, et « Couleur des céramiques : l'épreuve du feu », avec la Manufacture de Sèvres, Cité de la céramique.

### **En tant qu'enseignant fort de riches expériences en matière de pédagogie par projets, quel message pourriez-vous adresser à vos jeunes collègues débutant dans ce métier ?**

Contrairement à certaines idées reçues, être enseignant n'a rien d'un métier répétitif dont on se lasse dans le temps. Bien au contraire, c'est un espace de création sans limite. Les élèves sont chaque année plein d'imagination, d'énergie ; ils ont cette envie d'apprendre qui constitue la richesse de ce métier. Leur enthousiasme, leur curiosité ont nourri au fil du temps ma passion pour l'enseignement. Je leur dédie ce prix de la Société Chimique de France.

Propos recueillis par Franck LAUNAY, professeur à la Faculté des Sciences et Ingénierie de Sorbonne Université, secrétaire du Bureau de la division Enseignement-Formation de la SCF, membre du Comité de rédaction de L'Actualité Chimique.

<sup>a</sup> CLPI : chimie de laboratoire et de procédés industriels ; SPCL : sciences physiques et chimiques en laboratoire.

[1] Numéro spécial « Chimie(s) et vérité(s), une vision inhabituelle de la chimie enseignée », K. Fajerberg, T. Hamaide, J. Randon (coord.), *L'Act. Chim.*, **2017**, 415 (en accès libre sur [www.lactualitechimie.org/numero/415](http://www.lactualitechimie.org/numero/415)).

[2] Jacobsen E.K., JCE Resources for chemistry and art, *J. Chem. Ed.*, **2001**, 78, p. 1316.

[3] Kafetzopoulos C., Spyrellis N., Lymperopoulou-Karakoti A., The chemistry of art and the art of chemistry, *J. Chem. Ed.*, **2006**, 83, p. 1484.

[4] Atelier de chimie *Kémia*, **2008** (<http://atelierdechimie.free.fr/kemia.htm>).

[5] Enseignement de sciences physiques et chimiques en laboratoire de la série sciences et technologies de laboratoire - classe terminale, *Bulletin officiel* spécial n°8, 13 oct. **2011** ([www.education.gouv.fr/pid285/bulletin\\_officiel.html?cid\\_bo=57629](http://www.education.gouv.fr/pid285/bulletin_officiel.html?cid_bo=57629)).

[6] Atelier de chimie *Concours Faites de la science*, **2007** (<http://atelierdechimie.free.fr/faitedelascience.htm>).

[7] Vigier M., Pinard L., Un projet exemplaire, *Les Galiléens*, **2014**, p. 2 ([http://eduscol.education.fr/rnchimie/jirec/jirec2015\\_journal\\_les\\_galileens\\_minc.pdf](http://eduscol.education.fr/rnchimie/jirec/jirec2015_journal_les_galileens_minc.pdf)).

[8] Minc F., *Le projet en 1<sup>ère</sup> STL-SPCL*, Atelier au JIREC **2015** ([http://eduscol.education.fr/rnchimie/jirec/jirec2015\\_le\\_projet\\_en\\_premiere\\_stl\\_spl\\_minc.pdf](http://eduscol.education.fr/rnchimie/jirec/jirec2015_le_projet_en_premiere_stl_spl_minc.pdf)).

[9] Minc F., Couleurs et matières autour d'une pédagogie innovante, *L'Act. Chim.*, **2016**, 407, p. 46 ([www.lactualitechimie.org/Couleurs-et-matieres-autour-d-une-pedagogie-innovante](http://www.lactualitechimie.org/Couleurs-et-matieres-autour-d-une-pedagogie-innovante)).

[10] Atelier de chimie *Cartes postales*, **2005** (<http://atelierdechimie.free.fr/christiane.htm>).

[11] Atelier de chimie *Lycée Galilée*, **2005** (<http://atelierdechimie.free.fr/lycee%20galilee.htm>).

[12] Atelier de chimie *Paysages de verre*, **2006** (<http://atelierdechimie.free.fr/expo.htm>).

[13] Atelier de chimie *Couleurs et transparences*, **2006** (<http://atelierdechimie.free.fr/couleur.html>).

[14] Atelier de chimie *Championnats de France de rugby*, **2007** (<http://atelierdechimie.free.fr/rugby-chimie0.htm>).

[15] Atelier de chimie *Arts et pavages*, **2009** (<http://atelierdechimie.free.fr/art-pavages.htm>).

[16] AFDET, Association française pour le développement de l'enseignement technique, [www.afdet.org](http://www.afdet.org)

[17] Atelier de chimie *Jardin pédagogique*, **2010** (<http://atelierdechimie.free.fr/jardin.html>).

[18] Atelier de chimie *200 ans de chimie*, **2011** (<http://atelierdechimie.free.fr/200ans.html>).

[19] Minc F., Rivera J., Anhoury G., *Indigo Blue*, **2015** (<https://www.youtube.com/watch?v=yPDHcBPIYXQ>).

[20] Minc F., *Indigo Blue*, Atelier au JIREC **2015** ([http://eduscol.education.fr/rnchimie/jirec/jirec2015\\_indigo\\_blue\\_minc.pdf](http://eduscol.education.fr/rnchimie/jirec/jirec2015_indigo_blue_minc.pdf)).

**Freddy MINC**,  
professeur agrégé hors classe en BTS chimiste  
et en CPGE ATS Bio au lycée Galilée de  
Gennevilliers.

\*[freddy.minc@ac-versailles.fr](mailto:freddy.minc@ac-versailles.fr)



## Hilaire de Chardonnet (1839-1924) et l'aventure de la soie artificielle

**Résumé** L'aventure de la soie artificielle a suivi celle de la soie naturelle et précédé celle des textiles synthétiques modernes. Trois procédés ont été développés, le premier arrivé au stade industriel étant celui de la « soie Chardonnet ». Son inventeur, le comte Hilaire de Chardonnet, était originaire de Besançon où il fit construire la première usine de production. Plusieurs excellents articles concernant la soie artificielle ayant déjà été publiés, cet article privilégie l'aspect biographique de ce polytechnicien, excellent chimiste mais malheureusement bien piètre financier, qui termina sa vie ruiné. C'est son aventure qui est présentée ici.

**Mots-clés** Chardonnet, soie artificielle, rayonne, nitrocellulose.

**Abstract** Hilaire de Chardonnet (1839-1924) and the adventure of artificial silk

The artificial silk adventure begins after the natural silk story, and is followed by the synthetic textiles story. Three different processes have been developed, the first to reach the industrial level being the "Chardonnet silk". Its inventor, Earl Hilaire de Chardonnet, was a native of Besançon (France) where he had the first artificial silk industrial factory built. Many excellent articles concerning artificial silk have already been published. Therefore, it has been decided to emphasise the biographic aspect of the subject, convinced that Chardonnet's character was interesting enough. Issued from the famous Parisian École Polytechnique, excellent chemist but poor financier, he ended his life ruined. Here is the story of his life.

**Keywords** Chardonnet, artificial silk, rayon, nitrocellulose.

Septembre 1965. Dans le cadre des activités que l'on n'appelait pas encore « intégration » mais simplement « bizutage », les étudiants de l'Institut de Chimie de Besançon (ICB) se prosternent devant un grand monument à la gloire du comte Hilaire de Chardonnet, inventeur de la soie artificielle (figure 1). On distingue en bas-relief deux personnages féminins représentant la Science et l'Industrie, ainsi qu'une branche de feuillage, une cornue, des tubes à essais. Un portrait de Chardonnet surmonte le tout. C'est ma première rencontre avec la soie artificielle, alors que l'usine Rhodiaceta toute proche tourne à plein, héritière d'une longue histoire. Mais la soie a depuis longtemps laissé place aux fibres polyester et polyamide.

Mais qui est donc ce Chardonnet, de son vrai nom Louis-Marie-Hilaire Bernigaud, comte de Chardonnet de Grange, dont la renommée est portée à la fois par la Franche-Comté, la Bourgogne (deux régions aujourd'hui réunies) et la Région Rhône-Alpes ?

### Chardonnet : comte, loyaliste et scientifique

#### Chardonnet comte

Chardonnet porte le titre de comte, son grand-père, Louis-Marie-Hilaire Bernigaud, ayant été anobli en 1816 par Louis XVIII. Il est riche, la famille originaire de Lyon ayant, par mariages successifs dans la région de Chalon-sur-Saône-Charolles, augmenté régulièrement son patrimoine. La Franche-Comté entre dans les possessions des Bernigaud lorsque le père d'Hilaire se marie avec Christine Pautenet de Vereux qui apporte en dot des possessions en Haute-Saône et à Besançon. C'est ainsi qu'Hilaire naît dans cette ville le 1<sup>er</sup> mai 1839, dans l'hôtel particulier Petit de Marivat appartenant à son père [1].

#### Chardonnet légitimiste

La famille Bernigaud a toujours été royaliste, et légitimiste de surcroît. Ils défendent la branche aînée des Bourbons



Figure 1 - Monument à la gloire du comte Hilaire de Chardonnet (architecte Maurice Boutterin), érigé en 1936 à Besançon, et buste de Chardonnet (copie agrandie de l'original sculpté par sa fille Anne) (photos de l'auteur, DR).

représentée en France par le comte de Chambord, alors exilé au château de Frohsdorf (Autriche), et par Charles de Bourbon (Don Carlos), prétendant au trône d'Espagne. Ces deux personnages seront des proches d'Hilaire. Il deviendra ordonnance du comte et passera son voyage de noces... à Frohsdorf en 1866. Don Carlos rendra visite plusieurs fois à la famille Chardonnet à Besançon entre 1867 et 1872.

Le comte de Chardonnet participe à la troisième guerre carliste, entre 1872 et 1876 ; il est officier de liaison de Don Carlos auprès du comte de Chambord et sert de pourvoyeur d'armes, achetées en Angleterre et acheminées jusqu'en Espagne. Il y laisse au passage une première partie de sa fortune et vend une de ses propriétés dans le Bugey.

Il abandonne la politique au début des années 1880 : les guerres carlistes sont perdues, le comte de Chambord décède en 1883. Chardonnet racontera ultérieurement sa vision de la troisième guerre carliste dans les *Comptes rendus* de l'Académie des sciences de Besançon [2].

### Chardonnet scientifique

Natif de Besançon, il y fera toutes ses études jusqu'à l'université. Il bénéficie d'une instruction privée donnée par son père et d'autres professeurs et dispose d'une préceptrice, Anna Hohenleiter, issue de la petite bourgeoisie allemande [1].

À l'université, il suit les cours d'Henry Rézal (appartenant à une grande lignée de polytechniciens) en mécanique et de Joseph Loir (beau-frère de Louis Pasteur) en chimie [3]. Le doyen de la Faculté des sciences, Charles Person, était un spécialiste de la thermochimie, succédant à ce poste à Henri Sainte-Claire Deville (professeur de chimie et doyen de 1845 à 1851), bien connu pour ses travaux en électrochimie (fabrication de l'aluminium) mais aussi dans le domaine des équilibres chimiques [4]. Chardonnet s'en souviendra, ainsi que des expériences alors toutes récentes de Marcellin Berthelot et Léon Péan de Saint-Gilles sur l'équilibre estérification-hydrolyse, au moment de mettre au point la méthode de fabrication de la soie artificielle (voir encadré 1).

Il intègre ensuite l'École Polytechnique en 1859 alors qu'il n'a fréquenté aucune école préparatoire. Appelé à embrasser une carrière de fonctionnaire à sa sortie de l'école en 1861, il refuse de servir l'État de Napoléon III (légitimiste toujours !) et n'intègre pas l'École des Ponts et Chaussées à laquelle il avait été admis.

Au cours de sa carrière, Chardonnet bénéficiera d'une reconnaissance constante de la part de ses pairs et de la Nation : membre de l'Académie des sciences, belles-lettres et arts de Besançon en 1884, membre de la Légion d'honneur (chevalier en 1890, officier en 1923), membre de l'Institut en 1919 (Académie des sciences).

## Cellulose et soie artificielle

### Une idée germe

La maladie des vers à soie, la pébrine, créée en 1865 un véritable problème économique, les larves importées d'Orient mourant par milliers. C'est à deux comtois qu'échoit la responsabilité de trouver une solution à ce désastre. Jean-Baptiste Dumas, chimiste et homme politique, confie à Louis Pasteur (que Dumas a eu comme élève) la mission d'enrayer l'épidémie.

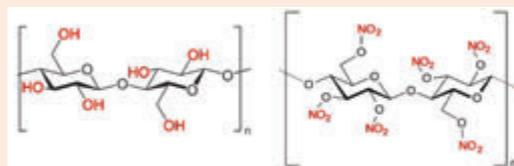
De son côté, le comte de Chambord demande à Chardonnet de faire de même. Ce dernier part pour le Bugey, près de Crémieu au château du Vernay de Charette, chez le baron Ferdinand de Ruolz où l'on élève des vers à soie. Le baron est

### Encadré 1

## Le procédé Chardonnet en quatre étapes

### 1. Nitration

L'action de l'acide nitrique sur la cellulose de coton donne la nitrocellulose. Ce composé est soluble dans plusieurs solvants. C'est une réaction d'estérification et non de nitration. Elle est donc équilibrée, ce qui a son importance.



Cellulose et nitrocellulose : on voit que chaque motif possède six possibilités d'estérification, soit au maximum 14 % d'azote (représentation actuelle des molécules).

**2. Dissolution** dans un bain d'alcool et d'éther qui donne le collodion. Si la nitration est insuffisante, la nitrocellulose est insoluble ; si la nitration est trop avancée, le produit devient très explosif et le fil est moins résistant. La teneur en azote doit être comprise entre 10 et 12,5 % pour que la solubilité soit suffisante. La nitrocellulose à 14 %, nitrée au maximum, insoluble et explosive, constitue le coton-poudre ou fulmicoton. La matière première, même bien dosée, reste toujours dangereuse. Ainsi la première usine de soie artificielle, à Besançon, subira trois accidents (incendies et explosion) en quelques mois, ce qui ne facilitera pas le démarrage de cette industrie.

**3. Filage** par passage dans une filière

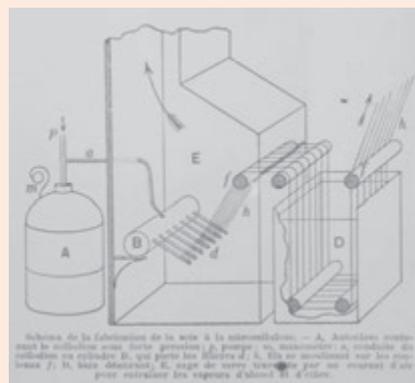
La solution passe à travers les petits orifices (de diamètre compris entre 1 et 1,6 mm) laissés par les capillaires en verre qui sont de fabrication complexe et fabriqués à la main [10] (voir figure ci-dessous). Chardonnet lui-même en fabriquera un grand nombre, en particulier pour sa première usine à Besançon. À travers la filière, les fibres sont obligées de s'aligner. Les brins se chevauchant, les surfaces en regard augmentent, ce qui permet leur adhésion par forces de faible énergie. L'ordonnement des brins donne la solidité et l'aspect soyeux à la fibre.

Joseph Martinet, professeur à la faculté des sciences de Besançon, saura détailler avec précision cette étape de la fabrication au cours de l'inauguration d'une exposition dans cette même ville en 1951 : « La transformation de la matière chimique chaotique en une fibre dont les molécules sont ordonnées n'est pas une opération banale » [11].

### 4. Dénitration

Il faut *a minima* éliminer l'acide en excès par centrifugation. Chardonnet se rendra compte par la suite que, pour des raisons d'inflammabilité, on a intérêt à dénitrer complètement la nitrocellulose qui reviendra donc à son état initial. On centrifuge en ajoutant de l'eau ou de l'acide nitrique dilué pour déplacer l'équilibre estérification  $\rightleftharpoons$  hydrolyse.

La soie dénitrée est moins solide mais moins inflammable et plus chatoyante.



Le premier dispositif de fabrication de la soie Chardonnet (1889) (*Revue encyclopédique – Le Larousse mensuel*).

le cousin de Henri de Ruolz, personnage haut en couleurs, inventeur du dépôt galvanique de l'or et de l'argent, compositeur ami de Gaetano Donizetti et honoré par Alexandre Dumas [5]. Ce premier contact avec les vers à soie aiguise la curiosité du savant, qui va dès lors réfléchir à la manière de fabriquer le fil en imitant les larves du bombyx. Le raisonnement est simple : les vers à soie se nourrissant de cellulose, il choisit comme matière première cette fibre naturelle dans l'espoir de rééditer en laboratoire l'exploit réalisé quotidiennement dans les magnaneries.

Mais Chardonnet ne se contentera pas seulement de la cellulose, il essaiera tout ce qui peut être filé, du verre au sérum sanguin, avant de se fixer sur le collodion [6]. En fait, la soie naturelle et la soie artificielle seront chimiquement très différentes. La soie naturelle est constituée de deux protéines, la *fibroïne* et la *séricine*, cette dernière substance voisine du collagène et appelée *grès* agissant comme une colle. Le produit artificiel obtenu par voie chimique est constitué de nitrocellulose, voire de cellulose pure. C'est le travail sur les propriétés physiques des fibres qui rend ces deux composés aussi voisins dans l'éclat et la douceur.

Au cours de son séjour, Chardonnet n'aura pas trouvé de solution à l'épidémie mais aura démarré sa réflexion sur la fabrication de la soie artificielle. Ruolz lui aura donné également l'idée de créer un laboratoire dans sa propre demeure à Besançon. Enfin, il y aura rencontré Marie-Antoinette Camille de Ruolz-Montchal, fille du baron, qui deviendra sa femme l'année suivante.

Pasteur quant à lui enrayera l'épidémie en sélectionnant les cocons sains et en les séparant des cocons malades.

Alessandro Baricco a raconté de manière romancée cet épisode dramatique de la vie des soieries dans son livre intitulé simplement *Soie* [7].

### La mise au point du procédé

Chardonnet voyage entre ses différents lieux de résidence et travaille à Gergy (en Saône-et-Loire), à Charette (dans le Bugey, propriété acquise par son mariage avec Camille de Ruoltz), à Paris où plusieurs laboratoires lui sont grands ouverts, et à Besançon où il dispose de trois lieux : à la Faculté des sciences, chez le photographe Boname et chez lui dans l'hôtel Petit de Marivat.

Pour fabriquer un fil, le produit de départ doit être liquide ou pâteux. Or la cellulose est insoluble dans l'eau et dans la majorité des solvants usuels, et ne peut être fondue. Il faut donc fabriquer un dérivé soluble qui passera à la filière. Le procédé comporte quatre étapes dont aucune n'est simple à mettre au point [8-10] (voir encadré 1). L'ensemble de ces essais, réalisés pour la plupart à Gergy, sera suivi par Alfred, le frère cadet du comte.

Il apparaît donc que la soie artificielle de Chardonnet est constituée de cellulose pure, ordonnée par le passage en filière. La nitration n'est qu'une étape du procédé.

Chardonnet présente ses premiers fils de soie à l'Exposition universelle de Paris en 1889, inaugurée par le président Sadi Carnot, polytechnicien lui aussi. C'est un brillant succès et Chardonnet obtient un Grand Prix.

## Création de la première usine à Besançon

### Les Alsaciens de Besançon

L'occupation allemande en Alsace a eu pour conséquence l'installation en Franche-Comté de différents personnages qui



Figure 2 - Le laboratoire de l'usine des Prés de Vaux, avant 1900. Au premier plan : Adolphe Trincano (Fonds Demoment, © Bibliothèque d'étude et de conservation de Besançon).

ont joué un rôle clé dans le choix de Besançon comme lieu d'implantation de l'usine de soie artificielle de Chardonnet.

En 1889, s'est tenue, à la « Taverne Alsacienne », une réunion décisive des Alsaciens de Besançon. Adolphe Trincano, ex-directeur des filatures Herzog à Colmar, expulsé par les Allemands pour ses prises de position, y rencontre en particulier Joseph-Adrien Nicklès, issu d'une dynastie strasbourgeoise de pharmaciens qu'on retrouvera aussi à Nancy, et Jean-Baptiste Weibel, industriel propriétaire d'une usine de pâte à bois à Kaysersberg (Haut-Rhin), qui avait décidé d'établir une papeterie sur le territoire français dès 1881. Trincano s'entend vanter la soie du bisontin Chardonnet et décide de rencontrer l'inventeur, ce qu'il fait séance tenante en « montant » à Paris à l'Exposition universelle. Weibel lui assure que sa papeterie, établie au bord du Doubs, aux Prés de Vaux, à l'entrée de Besançon, peut fournir la cellulose nécessaire. Chardonnet, qui hésitait entre Gergy et Lyon, est convaincu. L'usine s'installera à Besançon.

### L'usine des Prés de Vaux

La Société pour la fabrication de la soie Chardonnet est créée en décembre 1890, et Chardonnet détient la moitié des actions. Les premières fabrications démarrent en 1892, mais de nombreux problèmes en entacheront le bon fonctionnement : stabilité des collodions, dénitrification incomplète, veinage à la teinture, rupture de fils, inflammabilité, etc. [1, 6]. Trincano (figure 2), rappelé à l'aide en 1894, rédige un rapport critique : « Votre usine nous produit l'effet de l'organisation hypothétique d'une ligne de chemin de fer construite, agencée, exploitée pour transporter tous les jours d'ici Marseille deux ou trois voyageurs par trains de dix voitures ! Vous en aurez supporté tous les frais ! [...] On a voulu tout de suite grand. On a été imprudent, alors qu'il fallait être circonspect. Mais, malgré tout, votre œuvre s'est affirmée, et vous restez maître de son avenir, en tant qu'industrie ! » [1].

Les difficultés dureront jusqu'en 1900. Mais d'une année sur l'autre, la production pourra être très déficitaire puis extrêmement rentable. Ce fonctionnement en dents de scie, associé au développement des autres procédés de fabrication de la soie artificielle (voir encadré 2), plus rentables et moins dangereux, amènera le rachat de la société par le groupe CTA (Compagnie des Textiles Artificiels) en 1912. On passera alors au procédé viscosé, dont la fabrication ne commencera qu'après la guerre, en 1919.

## Encadré 2

### Les différents types de « rayonne »

Outre le procédé Chardonnet, deux autres procédés ont vu le jour auxquels on peut rajouter la fabrication de la soie acétate [8-10]. Toutes les fibres à base de cellulose modifiée sont aujourd'hui appelées « rayonne ».

#### Procédé viscosé

Mis en production industrielle en 1904, ce procédé a supplanté la soie Chardonnet dès les années 1910-1920 car moins coûteux (utilisation de pâte de bois et non de cellulose pure, réactifs bon marché).

Il consiste à attaquer la cellulose par la soude caustique. On la traite alors par le sulfure de carbone. Il se forme du xanthate de cellulose, soluble dans les solutions alcalines en donnant une solution très visqueuse (d'où le nom du procédé) qui passe à la filière. La cellulose est ensuite régénérable facilement par traitement acide.

#### Procédé au cuivre

Les débuts industriels de ce procédé datent de 1897. La cellulose est traitée par une liqueur cupro-ammoniacale. Le collodion obtenu est filé dans de l'eau chaude. Un traitement acide élimine l'oxyde de cuivre ammoniacal et durcit la fibre. Cette soie est connue sous le nom de « soie Bemberg », et aujourd'hui commercialisée également sous celui de « soie cupro ».

#### Procédé acétate

Le premier brevet date de 1894, mais la production ne démarrera qu'en 1920, en particulier à cause de difficultés de teinture de la fibre.

On traite la cellulose par l'anhydride acétique à chaud. Le collodion est filé après dissolution dans l'acétone. Il y a ensuite une étape de « rétrogradation » pour ajuster le taux d'estérification à la valeur désirée.

Ce polymère reprend de l'intérêt de nos jours grâce à sa biodégradabilité. De manière générale, les celluloses modifiées sont l'objet d'études variées, en particulier dans leur incorporation dans des matériaux composites (voir par exemple [13]).

*Remarque de l'auteur : tous les produits dérivés de la cellulose sont inflammables. Habitant Saint-Louis (Haut-Rhin), à côté de Bâle, je me souviens personnellement avoir vu avec terreur, alors que j'étais tout petit, l'usine Cellonite brûler à plusieurs reprises. Je croyais à chaque fois que la fin du monde était arrivée !*

C'est le début, dans le secteur textile, des grands regroupements. Le mouvement continuera : en 1936, création de la société Givet-Izieux, dont l'usine de Besançon fait alors partie, puis en 1952, rachat par le groupe Rhône-Poulenc et création de l'usine Rhodiacta, qui fabrique les fibres polyester (Tergal) et polyamides (Nylon). En 1965, le site compte jusqu'à 3 200 personnes. Mais pour des raisons économiques, le groupe décide de fermer l'usine en 1982 (figure 3).

Le site de Rhodiacta, déserté depuis cette date, revendu plusieurs fois, commence seulement sa réhabilitation en 2016, après que la Ville de Besançon eut enfin obtenu la possibilité de rachat – pour un euro symbolique – qu'elle demandait depuis de nombreuses années à la société immobilière qui en était propriétaire. La friche industrielle a été filmée en 2015 par le réalisateur Marc Perroud et diffusée dans un documentaire de France 3 [12].

### Autres travaux scientifiques

Chardonnet a publié en 1918 un résumé de ses activités scientifiques [14] en vue de son élection dans la section des « Applications de la science à l'industrie » de l'Académie des sciences l'année suivante.



Figure 3 - Le site des Près de Vaux : vue prise de la Citadelle (2008, domaine public).

Outre les 48 brevets ou certificats d'addition aux brevets sur la soie artificielle que Chardonnet a déposés, le premier en novembre 1884, d'autres prises d'intérêt concerneront un moteur destiné à l'aviation naissante (1898 puis 1901), un fil d'acier remplaçant le caoutchouc dans les pneumatiques (vers 1910), ou encore une poudre sans fumée destinée à l'armée.

Avant de commencer ses recherches sur la soie, Chardonnet s'est intéressé à plusieurs sujets touchant à l'optique, et plus généralement aux ondes électromagnétiques. Étudiant les ultraviolets et leur pénétration dans l'œil, il se demande si le fait de ne pas voir les « rayons chimiques » provient d'une opacité du cristallin ou d'un manque de sensibilité de la rétine. Ses expérimentations portent sur différentes espèces animales, en particulier les rapaces. Il montre que la première hypothèse est la bonne, ce qu'il vérifie auprès de personnes opérées de la cataracte. Il le vérifie également sur lui-même lorsqu'en 1902, il subit cette opération et voit alors pendant quelques mois le blanc teinté de bleu.

Un autre sujet d'étude concerne la photographie dans l'obscurité. Il utilise encore la lumière ultraviolette (en supprimant toutes les radiations visibles) et obtient des photos dans le noir. À l'occasion de ces recherches, Chardonnet, ayant besoin d'un réseau de Rowland, difficile à trouver, en fait la demande au bureau central météorologique de Paris. Ayant essuyé un refus, il s'adresse directement à Henry Rowland à Baltimore, qui lui expédie séance tenante !

Chardonnet travaille aussi avec les Bisontins Antoine Lumière et le photographe Boname qui lui prête son laboratoire. Il manipule ainsi le collodion, future substance de base de la soie artificielle.

Plus tard, il s'intéresse à la mécanique et conçoit, entre autres, un châssis d'automobile à quatre roues motrices et directrices et un moteur d'avion à vapeur, très léger, qui remporte la Médaille d'argent à l'Exposition de 1900 [15].

### Chardonnet meurt ruiné

On l'a dit, Louis-Marie-Hilaire Bernigaud, comte de Chardonnet, est riche. Mais c'est d'abord un passionné. Passionné en politique, légitimiste, il perd une partie de sa fortune en soutenant le comte de Chambord et Don Carlos jusque dans la guerre carliste. Passionné de science et de technique, il travaille d'arrache-pied pendant plus de trente ans pour mettre au point tout le processus de fabrication de la soie artificielle dite « soie Chardonnet ». Mauvais financier et probablement

victime de malversations dont il n'est pas responsable, il engloutit le reste de sa fortune dans cette aventure, d'autant que l'usine de Besançon n'est pas la seule dans laquelle il investit. Ainsi voient le jour les filatures de Fismes dans la Marne, de Spreitenbach en Suisse (1894), de Sarvar en Hongrie (1904)... En 1921, à plus de 80 ans, il s'occupe encore du démarrage de l'usine de Rennes. Son frère Alfred ne cesse de lui demander de vendre ses brevets et de profiter de la vie, rien n'y fait. Il vend successivement sa propriété de Gergy, le Petit Bois à Saint-Julien (également en Saône-et-Loire), des propriétés à Vitreux (Jura) et... le domaine de Chardonnet, toujours en Saône-et-Loire. Sans oublier la vente des bijoux de sa femme Camille et de toutes ses actions, ainsi que de celles de sa fille Anne.

Un soyeux lyonnais, François Férier (co-fondateur des soieries Bianchini-Férier), rendant visite au comte âgé et sans le sou à Paris, remarque sa gêne et alerte le milieu de la soie artificielle par l'intermédiaire des industriels Bernheim et Gillet : « Vous n'allez pas laisser mourir dans la misère l'inventeur de la soie artificielle ! » [1]. Il fut alors décidé qu'une pension de 100 000 francs serait versée au comte par les différentes sociétés de soie artificielle, ce qui lui permit une fin de vie plus honorable. D'après une source personnelle (communication orale SL, 2015), la pension en question aurait résulté de la cotisation des ouvriers de la soie lyonnais. Cela reste à vérifier...

L'aventure a poursuivi Chardonnet jusque dans sa tombe : il meurt le 11 mars 1924, et son cercueil doit être rapatrié selon ses vœux au caveau des Ruolz au Châtelard, tout près de Lyon. Mais par suite de litiges portant sur la propriété du terrain (le domaine avait été vendu), le caveau n'est pas accessible. Chardonnet n'y sera transporté que le 11 mars 1925, soit un an jour pour jour après son décès [16] !

## Que retenir de Chardonnet ?

Auguste Demoment, dont les deux parents avaient travaillé pour Chardonnet en personne, en a témoigné dans une biographie. Écrite dans les années 1950, cette biographie très documentée est partielle, l'admiration pour le comte, fervent catholique et royaliste, étant omniprésente. Demoment y décrit un être pétri de bonté, soucieux de toutes et tous. Cela peut paraître surprenant, la louange s'adressant à un créateur d'entreprise. De plus, bien avant la célèbre grève de Rhodiaceta à Besançon en 1967, il y avait eu des grèves très dures à l'usine des Prés de Vaux, notamment en 1908 [17]. Or il faut rappeler que Chardonnet n'a jamais dirigé ses usines dont il n'était même pas propriétaire. Il a d'ailleurs été interdit d'entrée aux Prés de Vaux par deux fois, étant rendu responsable de tous les maux qui affectaient l'usine. Lors de son passage assez long comme conseiller municipal et maire du village de Charette, dans l'Isère, il semble avoir laissé une image plutôt positive.

D'autre part, Charles Tillon (CGTU), chargé de l'entretien des machines à l'usine de Rennes, écrira dans ses mémoires : « Dans cette usine poudrière, une atmosphère méphitique, imprégnée de vapeurs formées à l'instant de la transmutation du collodion en soie intoxiquait les ouvrières » [18]. Et pourtant Tillon, qui n'a que très peu de respect pour la plupart de ses patrons, vénère littéralement le comte de Chardonnet. Le 8 avril 1924, il rédigea ainsi son article nécrologique dans *La Bretagne communiste* : « L'inventeur de la soie artificielle est mort. Ceux qui à Rennes ont travaillé avec Chardonnet regretteront ce vieillard qui, à plus de 80 ans, cherchait encore avec

acharnement à perfectionner une machine que les sales combines des profiteurs de son intelligence ne lui ont pas permis de sauver » [17].

Sur le plan scientifique, si Chardonnet n'a inventé ni la nitrocellulose ni le filage, il a eu le très grand mérite d'allier toutes ces techniques et d'apporter les améliorations à chaque étape d'un nouveau procédé jusqu'à la réalisation de ce grand projet industriel de la fabrication de la soie artificielle. Il a mené à bien toutes les étapes, de la recherche à la réalisation, en passant par ce qu'on appelle aujourd'hui la recherche et développement (R & D), et déposé de nombreux brevets en plusieurs domaines. C'est donc avec juste raison qu'il est considéré, ainsi que l'affirme le monument à sa gloire qui a ouvert cet article, comme « l'inventeur de la soie artificielle ».

*L'auteur remercie Marie-Claire Waille, conservateur de la bibliothèque, et Bastien Fiori, urbaniste à la Ville de Besançon, pour leur aide dans la recherche de documents, Marc Perroud et Joseph Pinard, pour le temps qu'ils lui ont consacré, et son ami Bernard Montfort, toujours présent et de bon conseil.*

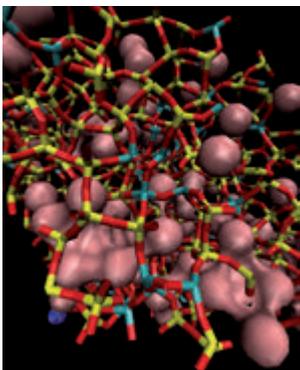
- [1] Demoment A., *Un grand inventeur, le comte de Chardonnet*, La Colombe, **1953**.
- [2] de Chardonnet H., *Souvenirs de la guerre carliste, Comptes rendus de l'Académie des sciences de Besançon*, **1897**, p. 191.
- [3] Huguet F., Noguès B., *Les chaires des facultés de lettres et de sciences en France au XIX<sup>e</sup> siècle*, juin **2011**, [http://facultes19.ish-lyon.cnrs.fr/prof\\_facultes\\_1808\\_1880.php](http://facultes19.ish-lyon.cnrs.fr/prof_facultes_1808_1880.php) (consulté le 27/05/2017).
- [4] Ganaras K., Dumon A., *La construction du concept d'équilibre chimique, L'Act. Chim.*, **2003**, 266, p. 38.
- [5] Buldrini Y., *L'or, l'argent... et l'opéra! Hommage au comte Henri de Ruolz, Forum Opéra*, **2008**, [www.forumopera.com/v1/dossiers/ruolz\\_sommaire.html](http://www.forumopera.com/v1/dossiers/ruolz_sommaire.html) (pdf consulté le 01/06/2017).
- [6] Bertrand G., *Les découvertes scientifiques du comte de Chardonnet et l'invention de la soie artificielle*, **1936**, [www.academie-sciences.fr/pdf/eloges/chardonnet\\_notice.pdf](http://www.academie-sciences.fr/pdf/eloges/chardonnet_notice.pdf) (consulté le 28/05/2017).
- [7] Baricco A., *Soie*, Gallimard, **2001**.
- [8] Foltzer J., *La soie artificielle et sa fabrication*, H. Desforges, Paris, **1909**.
- [9] de Leeuw H., *Les soies artificielles : technologie chimique et physique*, C. Béranger, Paris, Liège, **1932**.
- [10] [www.hilairedetchardonnet.fr/IMG/pdf/scdf\\_hilaire.pdf](http://www.hilairedetchardonnet.fr/IMG/pdf/scdf_hilaire.pdf). Plusieurs articles très détaillés de la Société Chimique de France, dont celui-ci sur la soie Chardonnet. Articles de Jean-Marie Michel, sous le titre général *Contribution à l'histoire industrielle des polymères en France* ([www.societechimiquedefrance.fr/Premiere-partie-Les-polymeres-avant-Staudinger.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/Premiere-partie-Les-polymeres-avant-Staudinger.html)).
- [11] Martinet J., *Allocution au cours du déjeuner d'inauguration de l'exposition « Rétrospective du Comte de Chardonnet, 60 ans de rayonne à Besançon »*, **1951**. Document dactylographié conservé dans le fonds d'archives R.P. Demoment. Cote 15 Z, archives de la bibliothèque de Besançon. Ce fonds contient un grand nombre de documents originaux, manuscrits ou dactylographiés, collectés par Auguste Demoment et cédés ensuite à la Ville de Besançon.
- [12] Perroud M., *Tant que les murs tiennent* (52 min, 16/9 HD), © France Télévision, Vie des Hauts Production, **2016** : documentaire sur la friche industrielle Rhodiaceta à Besançon, diffusé le 4 avril 2016 sur France 3 Franche-Comté.
- [13] Ly E.H.B., *Nouveaux matériaux composites thermoformables à base de fibres de cellulose*, Thèse, Institut National Polytechnique de Grenoble, **2008**, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00268828/document> (consulté le 01/06/2017).
- [14] de Chardonnet H., *Notice sur les travaux scientifiques du comte de Chardonnet*, Gauthier-Villars, Paris, **1918**, p. 30.
- [15] Arçay G., *Quelques points peu connus de l'histoire de la soie artificielle*, in *Mémoires de la société d'émulation du Doubs*, 10<sup>e</sup> série, Besançon, **1936**, p. 279.
- [16] Steimlé R.H., *Francs-Comtois célèbres et moins connus*, L'Harmattan, **2014**, p. 196.
- [17] Pinard J., *Rebelles et révolté(s)*, Éditions Cêtre, Besançon, **2003**, p. 27.
- [18] Tillon C., *On chantait Rouge. Mémoires pour l'histoire d'un ouvrier breton devenu révolutionnaire professionnel, chef de guerre et ministre*, Robert Laffont, **1977**.

**Serge LUNEAU**,  
professeur honoraire de chimie à l'Université de Franche-Comté,  
Besançon.

\* [s.luneau@free.fr](mailto:s.luneau@free.fr)

## Recherche et développement

### Des verres pas si désordonnés



© Le Losq - Neuville.

Obtenus par trempe rapide, les verres adoptent la structure désorganisée du liquide à l'instant de sa transition liquide-verre. Une équipe internationale menée par des chercheurs de l'Institut de Physique du Globe de Paris (CNRS/Université Sorbonne Paris cité) en collaboration avec le laboratoire « Conditions Extrêmes et Matériaux : Haute Température et Irradiation » (CNRS/Université d'Orléans), l'Université de Cambridge et l'Aberystwyth University, viennent cependant de montrer qu'à l'échelle nanométrique, les verres présentent un réseau relativement ordonné fait d'atomes d'oxygène liés à des atomes de silicium et d'aluminium affectant grandement leurs propriétés [1]. En comparant expériences et simulations de dynamique moléculaire mettant en jeu des milliers d'atomes, ils ont visualisé la dynamique des liquides parents et la structure des verres obtenus. Contrôler la présence et la quantité de tels nano-arrangements pourrait permettre de modifier les propriétés des verres, et donc de produire de nouveaux verres plus résistants à la fracture mais aussi à la corrosion chimique, ouvrant le champ à d'innombrables applications industrielles. Ces résultats peuvent également jouer un grand rôle dans l'étude des propriétés des magmas et des laves afin de comprendre les mécanismes précurseurs des éruptions volcaniques.

• Source : CNRS, 8/12/17.

[1] Le Losq C. *et al.*, Percolation channels: a universal idea to describe the atomic structure and dynamics of glasses and melts, *Scientific Reports*, 2017, 7, doi : 10.1038/s41598-017-16741-3.

### Aide à la reprise d'activité après un congé maternité

Confortée par le succès de sa précédente campagne, la Fondation de la Maison de la Chimie offre de nouveau à des jeunes femmes, docteurs en chimie, enseignantes universitaires ou chercheuses titulaires, et qui ont interrompu pendant plusieurs mois leurs activités de recherche au laboratoire en raison d'un congé pour maternité, de les aider lors de la reprise de leurs travaux scientifiques dans un souci d'équité concernant la progression de leurs projets par rapport à leurs collègues qui ont poursuivi continuellement leurs activités de recherche. Pour cela, et sous réserve de l'accord de l'autorité compétente de leur établissement d'affectation, la Fondation offre de mettre à leur disposition pendant un an les moyens de recruter un(e) jeune chercheur(euse) postdoctorant(e) choisi(e) par elles. Les dossiers de candidature, à soumettre auprès de la Fondation **avant le 15 avril 2018**, sont réservés aux chercheuses dont la date de reprise d'activité est comprise entre le 1<sup>er</sup> décembre 2017 et le 1<sup>er</sup> septembre 2019.

• [http://actions.maisondelachimie.com/emploi\\_docteurs.html](http://actions.maisondelachimie.com/emploi_docteurs.html)

## Bourses France Pour les Femmes et la Science

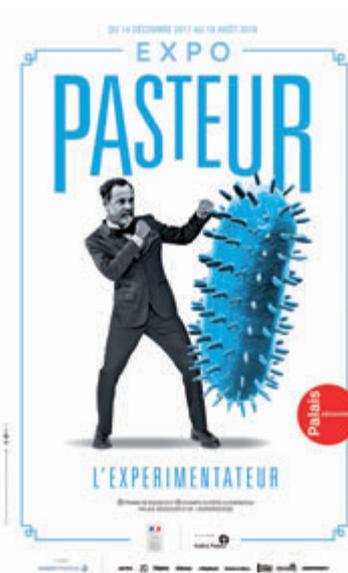
La Fondation L'Oréal, en partenariat avec l'UNESCO et l'Académie des sciences, a lancé son appel à candidatures pour 2018. Deux cents jeunes femmes ont ainsi bénéficié d'une bourse depuis la création en 2007 de ce programme qui a pour objet de révéler et récompenser de jeunes chercheuses talentueuses. En 2018, la Fondation L'Oréal remettra 30 bourses, de 15 000 € pour les doctorantes et de 20 000 € pour les postdoctorantes.

• **Date limite de dépôt des candidatures : 4 avril 2018.**

Pour en savoir plus et s'inscrire en ligne : [www.forwomeninscience.com](http://www.forwomeninscience.com)

## Chimie et société

### « Pasteur, l'expérimentateur »



Le découvreur du vaccin contre la rage, celui qui dévoila le monde des microbes et qui donna son nom au fameux procédé de pasteurisation, était chimiste. Louis Pasteur (1822-1895) a déployé toute la puissance expérimentale de sa discipline d'origine au profit de domaines scientifiques *a priori* hors de son champ : biologie, médecine vétérinaire et humaine. Le Palais de la découverte lui consacre une

exposition, réalisée en collaboration avec l'Institut Pasteur, qui replace, à travers un parcours historique et thématique, les recherches de Pasteur dans le contexte de leur époque. Cet événement est également au sommaire du numéro de janvier-février de *Découverte* [1], la revue du Palais, avec un article qui revient sur l'œuvre et les intuitions prédictives de Pasteur.

• **Jusqu'au 18 août 2018, Palais de la découverte (Paris 8<sup>e</sup>).**

[www.palais-decouverte.fr/fr/au-programme/expositions-temporaires/pasteur-lexperimentateur](http://www.palais-decouverte.fr/fr/au-programme/expositions-temporaires/pasteur-lexperimentateur)

[1] *Découverte* n° 414, 5 €, [www.palais-decouverte.fr/fr/ressources/revue-decouverte](http://www.palais-decouverte.fr/fr/ressources/revue-decouverte)

### Rencontres « Sciences et Citoyens »

Depuis 27 ans, le CNRS organise ses rendez-vous annuels de réflexion et d'échanges destinés en priorité aux jeunes lycéens, étudiants et apprentis de 18 à 25 ans. Placées sous l'égide d'un comité scientifique composé de chercheurs de différentes disciplines présidé par Philippe Garrigues, vice-président de la Société Chimique de France, ces rencontres proposent des ateliers thématiques liés à des sujets de société, pour cette édition « Environnement contaminé... contamination de l'homme » et « Fake science, fake news » notamment.

• **Rendez-vous le 28 mars 2018 à Caen, Lyon et Marseille.**

Inscription gratuite, [www.sciencesetcitoyens.fr](http://www.sciencesetcitoyens.fr)



## Les perturbateurs endocriniens Comment affectent-ils notre santé au quotidien ?

D. Caro, R. Slama

238 p., 17 €

Éditions Quæ, 2017

Co-écrit par un médecin nutritionniste et un spécialiste de la question, ce livre est avant tout destiné au grand public. « *Ne pas affoler mais comprendre* » écrit Michel Cymes dans une préface, tel est bien l'objectif de cet ouvrage. Sans jamais céder au catastrophisme, il se veut avant tout un guide, en particulier pour les femmes enceintes et les jeunes enfants particulièrement sensibles à ces perturbateurs, sans oublier les travailleurs exposés. D'un format agréable et d'une lecture aisée, le livre s'articule en cinq grands chapitres donnant tout d'abord une information générale sur ce que sont les perturbateurs endocriniens (PE). Leurs effets délétères dans le domaine de la santé sont ensuite pointés du doigt, ces PE étant considérés comme responsables de maladies chroniques (obésité, diabète, cancers) qui sont en progression inquiétante, sans toutefois omettre la responsabilité d'autres facteurs comme la sédentarité ou la malbouffe, et pour le cancer, le tabac. Inquiétant également, leur rôle, plus que probable, sur le développement cérébral des enfants, avec un taux de prévalence de l'autisme, des troubles de déficit de l'attention en forte augmentation, impliquant une interaction de PE comme les PCB et probablement le bisphénol A avec la thyroïde.

Suit une information sur les mesures prises pour la protection du citoyen, au niveau des organismes publics (gouvernement, agences) pour la surveillance de la santé, de l'alimentation, de l'environnement. Selon les auteurs, des études de biosurveillance pour évaluer le niveau de contamination de la population sont indispensables. Didactiques et pratiques, sont ensuite prodigués des conseils pour faire face à ce danger latent, avec en toile de fond une projection dans l'avenir.

Les aspects réglementaires et politiques sont également analysés, permettant de comprendre les louvoisements de la Commission européenne en ce qui concerne la définition de ces composés. *In fine*, s'adressant à nos autorités de tutelle, les auteurs préconisent

un certain nombre de mesures à prendre pour approfondir nos connaissances en la matière. Mieux comprendre certains effets de ces PE qui sont encore imprécis ne peut se faire, selon eux, qu'au travers de grandes études épidémiologiques comme il en existe déjà (cf. étude de cohorte Elfe).

En conclusion, je recommande vivement la lecture de ce livre à tous ceux qui souhaitent s'informer le plus objectivement possible sur un sujet qui reste matière à débat.

**Claude Monneret**



## Apprendre à étudier Guide à l'usage des étudiants en sciences et en ingénierie

R. Tormey, C. Hardebolle

132 p., 18,50 €

Presses polytechniques et  
universitaires romandes, 2017

Est-il possible de donner des conseils pour apprendre à étudier, en ces temps moroses pour l'enseignement des sciences ? Cet essai répond oui et donne des pistes intéressantes à exploiter.

Il est structuré en huit chapitres qualifiés d'habitudes : 1. planifier ses différents temps d'étude ; 2. prendre des notes de façon utile ; 3. être méthodique dans la résolution des exercices ; 4. apprendre de ses erreurs ; 5. réviser ses cours de manière efficace ; 6. trouver de l'aide quand on ne comprend pas quelque chose ; 7. gérer le stress et la pression ; et 8. passer en revue ses habitudes d'apprentissage et vérifier qu'elles fonctionnent pour soi.

Chacun de ces chapitres commence par un diagnostic personnel que peut faire l'étudiant suivi d'une analyse du thème traité se reposant très souvent sur des études citées (la bibliographie listée en fin d'ouvrage est à exploiter aussi) et se termine par des activités concrètes à mettre en œuvre. Il a été rédigé de façon à s'adapter à différents types d'enseignement : l'approche traditionnelle (cours magistral, TD d'applications, évaluations « à l'ancienne ») prévaut mais l'approche par résolution de problème est traitée aussi, trop peu peut-être mais à l'image de son utilisation dans l'enseignement post-bac. La partie sur l'art de la prise de note et notamment la façon de structurer ses notes de cours (p. 24-26, suivies d'exemples) est une piste à creuser. Pour la résolution d'exercices, la méthode indiquée dans le tableau p. 45 reposant sur le tétraptique analyser-lister-résoudre-vérifier est aussi à exploiter. Ce livre regorge d'astuces et de conseils pertinents ; c'est un ouvrage que je me permettrais de

## 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° 1000 (janvier 2018) : Le BUP fête son millième numéro**

- À la mémoire de Gérard Férey, par la rédaction de l'UdPPC.
- Le BUP fête son millième numéro, par G. Dupuis et V. Parbelle.
- La pédagogie d'investigation et l'enquête PISA 2015, par P. Léna.
- Enseignement des sciences physiques au lycée en série S et poursuite dans le supérieur, par P. Boissé.
- Les rapports mathématiques/physique au lycée : quelques généralités et une expérience concrète, par J. Treiner.
- Évolution des programmes de physique en classes de seconde générale, première et terminale scientifiques de 1966 à 2010, par G. Bouyrie.
- Comment le caractère dual, macroscopique-microscopique, de la chimie s'incarne-t-il dans son enseignement ? : réflexions autour des modèles et du langage, par I. Kermen.
- L'Union internationale de chimie pure et appliquée : une dame presque centenaire, par D. Fauque.
- Comment financer correctement la recherche fondamentale en France ?, par B. Meunier.
- Le théâtre de science : affinités électives, par E. Bouchaud.
- Les sciences questionnées, les sciences renouvelées, par S. Abiteboul et V. Peugeot.
- Photosynthèse artificielle : transformer le Soleil en carburants, par M. Fontecave et T. Fontecave.
- Des poupées russes à la Reine rouge, par C. Amatore.
- Apprendre la chimie avec les orbitales : OrbiMol, une boîte à outils pédagogique, par P. Chaquin, F. Fuster et F. Volatron.
- Par-delà la synthèse : l'auto-organisation, par J.-M. Lehn.

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

conseiller aux collègues enseignants pour dispenser de judicieux conseils aux élèves et étudiants. Concluons en disant que ce livre répond avant tout à la question « apprendre à être plus efficace dans le passage des examens », ce qui équivaut à associer « étudier » à « être évalué », ce qui est un peu réducteur. À quand un autre volume sur « apprendre à enseigner », voire sur « pourquoi apprendre à étudier » ?

**Xavier Bataille**



**Les papilles du chimiste**  
Saveurs et parfums en cuisine  
et  
**Le petit chimiste gourmand**  
en cuisine (2<sup>e</sup> éd.)

R. Haumont  
224 p., 16,90 € et 144 p., 13,90 €  
Dunod, 2017 et 2016

Le premier ouvrage se présente sous la forme d'un dictionnaire de mots utilisés en cuisine et regroupés en quatre grands chapitres : du bon sens... au bon goût, les notes de tête, créations de nouvelles saveurs, et du goût des textures... aux saveurs du temps.

Les expressions d'usage courant telles que le nez du vin, une note salée, le goût du sang, le goût du bouchon, un goût de réchauffé, la moutarde me monte au nez, j'en salive, la bouche en feu, mettre du beurre dans les épinards, ça sent les pieds... sont interprétées dans des encarts très pédagogiques en des termes chimiques simples à comprendre. Quelques mises au point reviennent sur des idées fausses, par exemple les quatre zones des saveurs de la langue ou l'importance de la géométrie des molécules plutôt que la nature des fonctions pour les parfums culinaires. Les commentaires sur les réactions de Maillard sont détaillés en des termes simples tout comme la présentation des différents types de fermentation. L'introduction du pH par la preuve par dix est certes amusante mais efficace.

Citons parmi les points négatifs : l'utilisation d'une nomenclature des composés organiques obsolète, quelques représentations graphiques maladroites dans la présentation, des imprécisions sur l'emploi de certains termes (pression partielle, azéotrope, osmose, état supercritique, liaison hydrogène, chiralité, insaturation structurale).

Une liste de dix références simples d'accès et un index d'environ 250 mots terminent le livre, et en annexe, l'auteur présente dix recettes « créatives ».

Bref, un ouvrage pour le grand public mais aussi pour des illustrations de cours de chimie. Et en conclusion, un article de

*L'Actualité Chimique*\* pourra compléter la lecture de cet ouvrage !

*Le petit chimiste gourmand en cuisine* est quant à lui destiné à un plus jeune public. Les trente expériences de l'édition précédente ont été revues. Chacune est décrite sur le même plan : durée, ingrédients et mode opératoire, un encart d'explications chimiques, et des variations gourmandes terminant chaque exemple. Les expériences proposées sont faciles à faire dans une cuisine, et les explications chimiques indiquées sont très accessibles au grand public, y compris pour la réaction de Maillard.

Même s'il y a parfois quelques maladresses de langage comme dans *Les papilles du chimiste* : gouttes à la place de bulles, sursaturation à la place de surconcentration, dm<sup>3</sup> à la place de L, ou quelques oublis d'échelles sur les graphiques présentés, l'ouvrage est très agréable à lire et illustre un bel exemple d'application de phénomènes chimiques dans un univers de produits tous naturels !

**Jean-Pierre Foulon**

\* Chéron J.B., Golebiowski J., Antonczak S., Briand L., Fiorucci S., *Ces molécules qui éveillent nos papilles*, *L'Act. Chim.*, 2017, 416, p. 11.



**Les enseignants de la Faculté**  
**des sciences de Nancy**  
et de ses instituts  
**Dictionnaire biographique**  
(1854-1918)

L. Rollet, E. Bolmont, F. Birck,  
J.-R. Cussenot (eds)  
600 p., 30 €

PUN, Éditions Universitaires de Lorraine, 2017

Le titre est trompeur ; il s'agit bien plus qu'un simple dictionnaire biographique, car le dictionnaire proprement dit est précédé de deux importants et intéressants chapitres d'intérêt général.

L'ouvrage s'ouvre sur un important chapitre signé Françoise Birck intitulé « La Faculté des sciences de Nancy et ses instituts (1854-1914) ». L'auteure commence par rappeler les tergiversations des divers gouvernements qui ont suivi la Révolution française et la création tardive, en 1854, d'une faculté des sciences et d'une faculté des lettres à Nancy. La nouvelle faculté se voit dotée de quatre chaires en mathématique, physique, chimie et histoire naturelle. Les débuts sont difficiles, en particulier quant au recrutement d'étudiants. Mais dès lors, les professeurs portent un intérêt particulier à l'activité économique régionale et complètent leurs enseignements fondamentaux par des cours sur la technologie des principales industries de la région qui attirent essentiellement des

auditeurs libres. L'évolution se fera en créant des cours du soir pour les professionnels.

La chute du Second Empire et l'annexion de l'Alsace-Lorraine change radicalement la donne. La Faculté de médecine et l'École de pharmacie de Strasbourg sont transférées à Nancy, qui entre temps avait été dotée d'une Faculté de droit, conduisant à une Université de plein exercice. Une dynamique nouvelle se fait jour, d'autant plus que la Troisième République incite les facultés à plus d'autonomie. Albin Haller, maître de conférences puis professeur, élabore un projet de formation destiné à rattraper le retard de compétitivité de l'industrie chimique française. En 1883, la Faculté des sciences propose un projet original d'Institut chimique au ministère, qui l'accepte en 1885. Un bâtiment fonctionnel est construit, avec des laboratoires offrant 80 places, et l'année 1889-1890 voit arriver les premiers étudiants. Albin Haller crée le diplôme de chimiste pour les étudiants n'ayant pas les titres requis pour entreprendre un cursus de licence, et la création du doctorat d'université permet l'accès à une formation de qualité à de nombreux candidats.

Le ton était donné et d'autres créations suivront. L'Institut d'électrochimie permet le développement de la chimie physique et la création de la première chaire française de cette spécialité (P.-Th. Muller). Viennent ensuite l'Institut d'électrotechnique, auquel s'adjoindra la mécanique, l'Institut agricole, l'Institut de géologie, l'École de brasserie et l'École de laiterie. Le maître mot est alors « l'union des sciences et de l'industrie » et il continuera après la Première Guerre mondiale par la création de l'École des Mines à la demande de l'industrie locale. Ces initiatives seront suivies par d'autres facultés des sciences et serviront de modèles pour les futures ENSI. Cette histoire est à prendre en compte pour replacer certaines bibliographies dans leur contexte très particulier.

Dans le chapitre suivant, Laurent Rollet et Étienne Bolmont placent l'initiative de ce dictionnaire dans le cadre des travaux du Laboratoire d'histoire des sciences et de philosophie – Archives Henri Poincaré de l'Université de Lorraine, et en présentent les objectifs ainsi que la méthodologie suivie pour sa réalisation.

Viennent ensuite les 160 fiches biographiques relatives à toutes les personnes ayant participé à l'enseignement de la Faculté, depuis le chargé de cours ou de TP jusqu'au titulaire de chaire. Il faut signaler le caractère exemplaire de ces fiches, très détaillées et accompagnées d'une abondante bibliographie. Cet ouvrage est incontestablement d'un grand intérêt, en particulier pour l'historien qui y trouvera de précieuses informations sur des scientifiques de renom, dont certains qui n'ont fait qu'une courte partie de leur carrière à Nancy font malgré tout l'objet d'un traitement exhaustif. Par ailleurs, nos contemporains comprendront mieux ce qu'était la vie d'une université de province à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.

**Jean-Louis Rivail**

# Agenda

13-14 mars 2018

## L'épigénétique dans la réponse du vivant aux facteurs environnementaux

Romainville

[www.adebiotech.org/epig](http://www.adebiotech.org/epig)

19-22 mars 2018

## PBP world meeting

Pharmaceutics, biopharmaceutics and pharmaceutical technology

Grenade (Espagne)

[www.worldmeeting.org](http://www.worldmeeting.org)

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)

28-29 mars 2018

## Mesure solutions expo 2018

Salon des spécialistes de la mesure

Lyon

[www.mesures-solutions-expo.fr](http://www.mesures-solutions-expo.fr)

13 avril 2018

## Journée des fluides supercritiques

Versailles

<https://www.isipca.fr/evenements/journee-fluides-supercritiques>

16-18 avril 2018

## 9<sup>e</sup> Journées franco-italiennes de chimie

Gênes (Italie)

[www.journee-chimie-paca.fr](http://www.journee-chimie-paca.fr)

20 avril 2018

## 1<sup>st</sup> MGMCS

Main group metal chemistry symposium

Rennes

<https://mgmcs.sciencesconf.org>

26-27 avril 2018

## JPFSA 2018

2<sup>e</sup> Journées pratiques francophones de sciences analytiques

Marrakech (Maroc)

[www.jpfsa.org](http://www.jpfsa.org)

10-12 mai 2018

## EuCheMS Bunsentagung 2018

117<sup>th</sup> General Assembly of the German Bunsen Society for Physical Chemistry Hanovre (Allemagne)

[www.euchems.eu/events/bunsentagung-2018-117th-general-assembly-german-bunsen-society-physical-chemistry](http://www.euchems.eu/events/bunsentagung-2018-117th-general-assembly-german-bunsen-society-physical-chemistry)

16-17 mai 2018

## Future of formulations in cosmetics

Barcelone (Espagne)

[www.wplgroup.com/aci/event/future-of-formulations-in-cosmetics](http://www.wplgroup.com/aci/event/future-of-formulations-in-cosmetics)

21-24 mai 2018

## 21<sup>th</sup> Microencapsulation industrial convention

Montréal (Canada)

<http://bioencapsulation.net/2018-Montreal-Microencapsulation-Industrial-Convention/>

21-25 mai 2018

## GECOM-CONCOORD

Chimie organométallique et chimie de coordination

Longeville-sur-Mer

<http://gecomconcoord2018.univ-nantes.fr/accueil.php>

22-25 mai 2018

## Chimie et biotechnologie

27<sup>e</sup> Colloque du club Biocatalyse en synthèse organique (CBSO)

Guidel

<https://cbso2018.sciencesconf.org>

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>

29-31 mai 2018

## 8<sup>th</sup> Meeting of electrochemistry in nanoscience

Electrochemistry for nano & nano for electrochemistry

Nancy

[www.elecnano.fr](http://www.elecnano.fr)

30-31 mai 2018

## M2I

Matériaux innovants et intelligents

Paris

<https://m2i.vimeet.events>

3-6 juin 2018

## GPE 2018

6<sup>th</sup> International congress on green process engineering

Toulouse

<http://inpact.inp-toulouse.fr/GPE2018>

4-7 juin 2018

## IIS 2018

13<sup>th</sup> International symposium on the synthesis and applications of isotopes and isotopically labelled compounds

Prague (Rép. Tchèque)

[www.iis-prague2018.cz](http://www.iis-prague2018.cz)

4-8 juin 2018

## SPEA 10

10<sup>th</sup> European meeting on solar chemistry and photocatalysis: environmental applications

Almeria (Espagne)

[www.spea10.com](http://www.spea10.com)

4-8 juin 2018

## Spectr'Atom 2018

Pau

[www.spectratom.fr](http://www.spectratom.fr)

10-14 juin 2018

## ISOS 2018

XLIII « A. Corbella » international summer school on organic synthesis

Gargnano (Italie)

[www.corbellasummerschool.unimi.it](http://www.corbellasummerschool.unimi.it)

14-15 juin 2018

## Helsinki chemicals forum 2018

Helsinki (Finlande)

<http://helsinkichemicalsforum.messukeskus.com>

17-20 juin 2018

## ECOFR 2018

EuCHEMS conference on organic free radicals

Marseille

<https://euchems2018.sciencesconf.org>



De gauche à droite : Roselyne Messal, Cécile Carret, Gilberte Chambaud (présidente de la SCF), Minh-Thu Dinh-Audouin et Séverine Bléneau-Serdel.

En ce début d'année, le Bureau de la SCF a souhaité mettre à l'honneur les permanents de l'équipe ayant au moins dix années d'ancienneté dans la société : Roselyne Messal, secrétaire de rédaction de *L'Actualité Chimique* depuis 1997, Séverine Bléneau-Serdel, rédactrice en chef adjointe depuis 2000, Cécile Carret, secrétaire de la SCF depuis 2006, et Minh-Thu Dinh-Audouin, journaliste de la SCF depuis 2008. Le Bureau a remis un « cristal » à chacune d'entre elles (ornant leurs cous sur la photo) le 17 janvier dernier pour symboliser la reconnaissance de leur travail et leur fidélité. Il s'agit d'une initiative que nous souhaitons vivement pérenniser dans le futur.

**Le Bureau de la SCF**

## Prix des divisions 2017

### Chimie industrielle

#### • Corinne Versini et Louis-Dominique Kauffmann



Le prix est attribué à deux chercheurs de la société Genes'Ink\* (17 salariés, Rousset, Bouches-du-Rhône). Créée en 2010, elle est spécialisée dans la conception et la fabrication de nano-

particules inorganiques intégrées à des formulations d'encre fonctionnelles basées sur des technologies qu'ils ont brevetées. Corinne Versini, co-fondatrice de Genes'Ink, identifie les besoins du marché et les opportunités de développement en orientant les programmes de R & D. Louis-Dominique Kauffmann travaille à la mise au point de produits et procédés originaux extrapolables à l'échelle industrielle.

D'une façon générale, Genes'ink travaille dans les nanotechnologies dédiées à l'électronique imprimée. Elle développe des procédés de fabrication de nanoparticules inorganiques ayant des propriétés électroniques conductrices ou semi-conductrices, permettant leur utilisation dans les domaines du photovoltaïque organique (OPV) et des LED organiques (OLED). Ces systèmes sont fabriqués par des techniques d'impression. Plusieurs brevets ont été déposés revendiquant des formulations originales d'encre à base de nanoparticules d'oxydes de zinc, d'argent ou de tungstène.

L'innovation apportée par les deux chercheurs est de produire directement les encres en phase liquide à partir des précurseurs et de réaliser les extrapolations industrielles. Ainsi, les nanoparticules d'argent qu'ils obtiennent ont une température de fusion inférieure à 100 °C alors que l'argent massif fond à 960 °C. Ceci permet d'imprimer des substrats plastiques (sensibles à la chaleur) avec leur encre d'argent en ouvrant le champ au développement de l'électronique flexible.

Les nanoparticules ZnO et WO<sub>3</sub> jouent le rôle de transporteurs d'électrons dans des photodiodes utilisées pour les OLED et le photovoltaïque organique.

Une première unité pilote a été réalisée en 2017, permettant à Genes'Ink d'être la première société à posséder une ligne de fabrication à base de nanoparticules d'oxyde métallique pour le marché de l'électronique imprimée qui est en plein développement. L'étape industrielle suivra en 2019, accompagnée d'un essor significatif de la société.

\*[www.genesink.com](http://www.genesink.com)

## Prix des sections régionales 2017

### Prix de thèse SCF Aquitaine

#### • Ariane Peyret



Les copolymères à blocs amphiphiles peuvent s'auto-assembler sous forme de vésicules, appelées polymersomes. Ces vésicules ont été développées et étudiées depuis de nombreuses années, notamment pour l'encapsulation et la délivrance contrôlée de médicaments.

Depuis quelques temps, elles connaissent des applications dans le domaine du biomimétisme cellulaire. Plus robustes que leurs analogues lipidiques (liposomes), les avantages à utiliser les polymersomes comme mimes synthétiques de cellules biologiques ne sont plus à démontrer. Ainsi, des structures compartimentées à base de polymères ont été développées comme mimes structurels de cellules. Ces systèmes ont été utilisés comme bioréacteurs, avec la réalisation de réactions chimiques ou enzymatiques en cascade en milieu confiné. Toutefois, l'un des obstacles qu'il reste à franchir est de trouver des moyens simples et efficaces pour déclencher la réaction au sein de ces systèmes.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent les travaux de la thèse d'Ariane Peyret intitulée « Vésicules polymères compartimentées : vers un biomimétisme structurel et fonctionnel » (Laboratoire LCPO, UMR 5629, sous l'encadrement de Sébastien Lecommandoux). Une membrane synthétique asymétrique à base de lipide et polymère a été développée et la méthode d'émulsion-centrifugation a été utilisée pour produire des systèmes compartimentés biomimétiques. De plus, deux approches différentes ont été étudiées pour provoquer la libération contrôlée d'espèces encapsulées, l'une utilisant la température et l'autre la pression osmotique. Enfin, des études de co-encapsulation de cellules synthétiques (polymersomes) et biologiques au sein de milieux 3D ont été réalisées dans le but d'évaluer leur compatibilité et la possibilité de les co-cultiver.

## L'organocatalyse énantiosélective : moderne, efficace et propre

L'organocatalyse désigne l'accélération de réactions chimiques par l'ajout d'une quantité substœchiométrique d'un composé organique qui ne contient aucun atome de métal. Elle s'inscrit dans le vaste domaine de recherche de la catalyse longtemps dominé par la catalyse enzymatique et la catalyse organométallique. Il est important de souligner que la catalyse organique est un des outils du chimiste organicien depuis plus d'un siècle [1], l'expression « catalyseur organique » ayant été utilisée pour la première fois par Ostwald en 1901 [2]. Il faudra néanmoins attendre les années 2000 pour que l'organocatalyse suscite un vif intérêt au sein de la communauté scientifique et que le nombre de publications augmente de façon exponentielle [3]. D'une manière générale, la toxicité réduite, le faible coût et la grande stabilité des catalyseurs organiques sont les raisons principales de cet engouement. Finalement, diverses transformations chimiques et notamment leurs versions énantiosélectives, irréalisables par des approches plus traditionnelles, sont devenues accessibles grâce au développement de l'organocatalyse.

### État de l'art

Les organocatalyseurs sont souvent regroupés par caractère acido-basique. On distingue ainsi les bases et les acides de Lewis, les bases et les acides de Brønsted [4]. Une autre classification est possible selon les différents modes d'action : la catalyse par l'intermédiaire d'énamines, d'ions iminiums, de carbènes, l'activation par liaisons hydrogène, la catalyse SOMO (« single occupied molecular orbital ») et la catalyse par l'intermédiaire du contre-ion [5]. Les principaux modes sont détaillés ci-après.

### Catalyse par l'intermédiaire d'énamines

Ce type de catalyse est mis en jeu lors de réactions de fonctionnalisation en  $\alpha$  de composés carbonylés. Dans le mécanisme proposé (figure 1a), le catalyseur **A**, une amine primaire ou secondaire, réagit avec le composé carbonylé pour former un ion iminium **B**, qui tautomérise en énamine **C**. Après réaction avec un électrophile, un nouvel ion iminium **D** est formé. L'hydrolyse de ce dernier permet de récupérer le

produit et de régénérer le catalyseur. La force motrice de cette réaction est la formation d'un intermédiaire énamine fortement nucléophile.

Diverses transformations chimiques utilisent l'énamine en tant que nucléophile, comme par exemple les réactions de Michael, de Mannich ou les aldolisations. Elle peut également jouer le rôle de diénophile dans les réactions de cycloaddition de type Diels-Alder. Ainsi, de nombreux catalyseurs chiraux ont été développés afin d'étudier et d'améliorer l'efficacité et la sélectivité de ces transformations (figure 1b) [6]. Chaque catalyseur étant efficace pour une réaction donnée, il est difficile de les comparer. Cependant, une telle comparaison peut être faite pour deux d'entre eux, dans une réaction de cycloaddition [3+2] entre une nitroène (vert) et un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé (rouge, figure 2) [7].

### Catalyse par l'intermédiaire d'ions iminiums

La réaction réversible entre des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés et des amines chirales conduit à la formation d'ions iminiums, caractérisés par un niveau d'énergie d'orbitale moléculaire la plus basse vacante (LUMO) plus faible que dans les composés initiaux. Ceci entraîne une augmentation du caractère électrophile des ions iminiums générés, qui peuvent alors réagir dans des réactions de cycloadditions et d'additions conjuguées [7].

### Activation par liaisons hydrogène

La liaison hydrogène est une interaction attractive entre le doublet libre d'un atome fortement électronégatif (N, S, O...) et un atome d'hydrogène lié de façon covalente à un atome donneur d'électrons (également fortement électronégatif). D'un point de vue énergétique, la liaison hydrogène est comprise entre les liaisons covalentes et les interactions de van der Waals (10-65 kJ/mol). Elle joue un rôle central dans les processus biologiques et détermine la structure ainsi que les propriétés de nombreuses molécules biologiques, comme par exemple la double hélice d'ADN. Dans la catalyse par l'intermédiaire d'énamines, certains catalyseurs (par exemple la proline) utilisent une liaison hydrogène pour diriger l'électrophile. D'autres, de type diols ou thiourées, sont capables d'activer une fonction

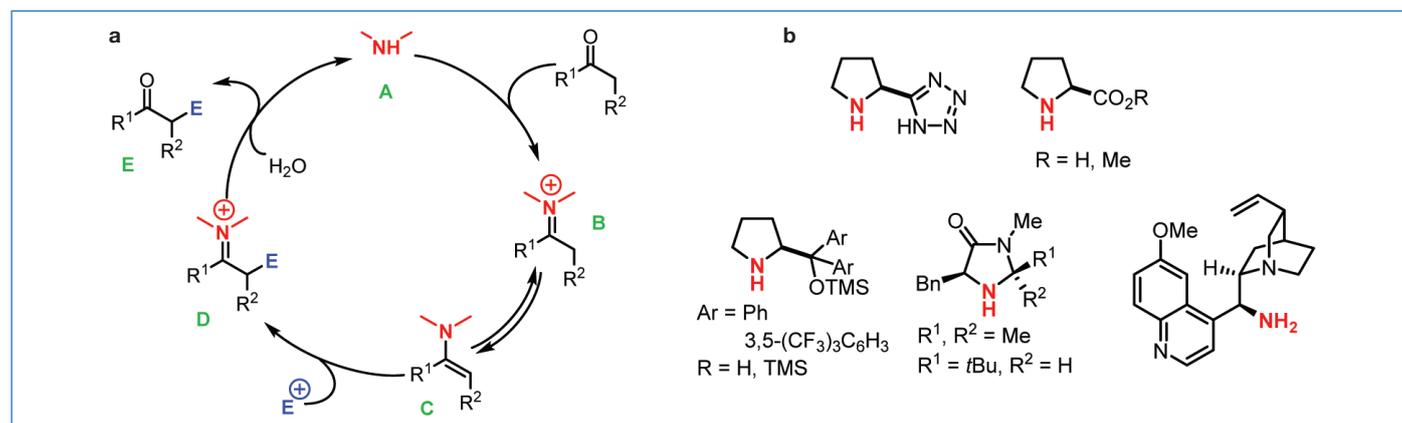


Figure 1 - a) Mécanisme de réaction avec un intermédiaire énamine. b) Exemples de catalyseurs chiraux impliquant une énamine.

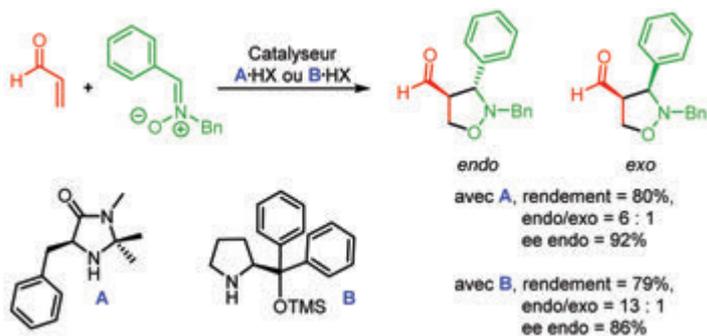


Figure 2 - Comparaison de deux catalyseurs pour une cycloaddition [3+2] énantiosélective.

carbonyle et ainsi d'augmenter son électrophilie (figure 3). Dans le cas de l'emploi d'un catalyseur chiral, un environnement chiral sera apporté à proximité de la fonction activée, permettant alors une induction de l'asymétrie au cours de la réaction chimique.

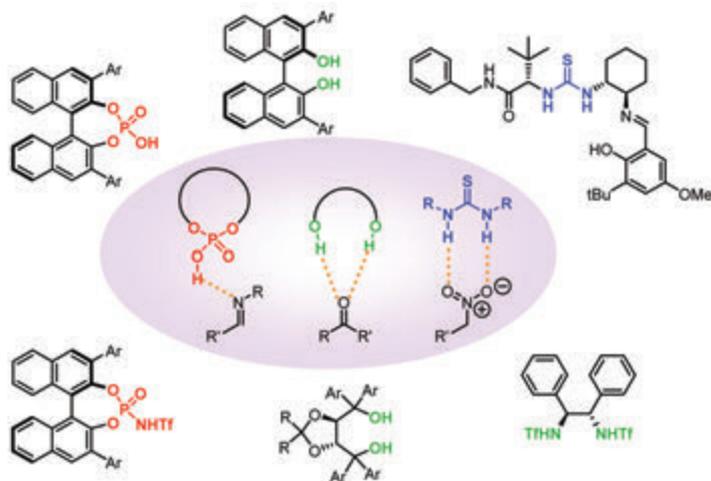


Figure 3 - Mode d'activation par liaison hydrogène et catalyseurs chiraux développés.

Finalement, la catalyse par liaison hydrogène s'est illustrée durant ces dix dernières années comme une stratégie efficace pour une grande variété de transformations, allant des cycloadditions aux réactions dites classiques de chimie organique, telles que les réactions de Michael, de Mannich, de Henry, de Morita-Baylis-Hillman [8].

Notre équipe à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN-CNRS) a contribué au développement de transformations énantiosélectives catalysées par des acides de Brønsted de type acides phosphoriques chiraux. Elle s'est intéressée en particulier à la réactivité des imines. Ainsi, diverses réactions énantiosélectives de cycloadditions [4+2] ont été mises au point impliquant une grande variété de diénophiles, comme des ène-carbamates ou des ène-urées (A, B et C, figure 4) [9]. Très récemment, une version intramoléculaire de cette réaction a été développée de manière à obtenir des structures polycycliques complexes de type octahydroacridines, utilisées contre les maladies coronariennes (D, figure 4) [10]. L'avantage majeur de ce dernier procédé vient du fait qu'aucune étape de purification n'est nécessaire. En effet, le composé désiré est directement isolé par simple filtration du milieu réactionnel et présente une très haute pureté. Ainsi, la facilité de mise

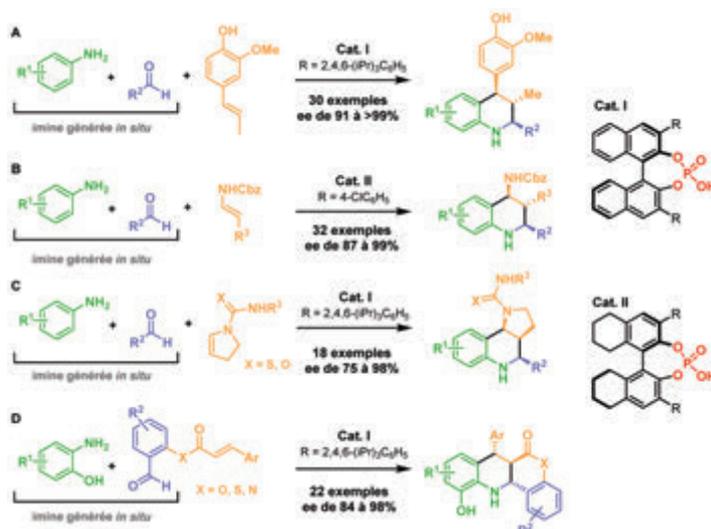


Figure 4 - Réactions de cycloadditions [4+2] énantiosélectives développées par notre groupe, catalysées par des acides phosphoriques chiraux.

en œuvre de cette nouvelle réaction et les excellents résultats obtenus en font un outil facilement applicable dans toute l'industrie pharmaceutique. Parmi ses applications, on peut citer : le (S)-baclofène, un antagoniste des récepteurs GABA utilisé dans le traitement de la spasticité [11] ; le (R)-rolipram, un antidépresseur [11] ; la (R)-fluméquine et la (R)-lévofloxacine, qui présentent une activité antibactérienne envers un large spectre de bactéries [12] ; et la (+)-galipinine, qui possède une activité antipaludique sur *Plasmodium falciparum* pour les souches résistantes à la chloroquine [13].

Les chimistes organiciens souhaitant développer des stratégies plus propres pour l'environnement ont porté une attention tout particulière à la catalyse par les molécules organiques. Devenu un outil de choix en synthèse organique, l'organocatalyse évolue rapidement et s'inscrit parfaitement dans le cadre d'une chimie moderne, efficace et respectueuse de l'environnement. Elle est désormais indispensable pour la synthèse de produits naturels et pharmaceutiques [14].

- [1] Eder U., Sauer G., Wiechert R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, p. 496; Hajos Z.G., Parrish D.R., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, p. 1615.
- [2] Ostwald W. *Physikalische Zeitschrift*, **1901**, 3, p. 313.
- [3] Ahrendt K.A., Borths C.J., MacMillan D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, p. 4243.
- [4] Seayad J., List B., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, p. 719.
- [5] Abbasov M.E., Romo D., *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, 31, p. 1318.
- [6] Mukherjee S., Yang J.W., Hoffmann S., List B., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, p. 5471.
- [7] Erkkilä A., Majander I., Pihko P.M., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, p. 5416.
- [8] Akiyama T., Mori K., *Chem. Rev.*, **2015**, 115, p. 9277; Parmar D., Sugiono E., Raja S., Rueping M., *Chem. Rev.*, **2014**, 114, p. 9047; Parmar D., Sugiono E., Raja S., Rueping M., *Chem. Rev.*, **2017**, 117, p. 10608.
- [9] He L., Bekkaye M., Retailleau P., Masson G., *Org. Lett.*, **2012**, 14, p. 3158; Liu H., Dagousset G., Masson G., Retailleau P., Zhu J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 4598; Dagousset G., Zhu J., Masson G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, p. 14804; Dagousset G., Retailleau P., Masson G., Zhu J., *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, p. 5869.
- [10] Jarrige L., Blanchard F., Masson G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 10573.
- [11] Lubkoll J., Wennemers H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, p. 6841.
- [12] Rueping M., Stoeckel M., Sugiono E., Theissmann T., *Tetrahedron*, **2010**, 66, p. 6565.
- [13] Rueping M., Antonchick A.P., Theissmann T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 3683.
- [14] Merad J., Lalli C., Maury J., Bernadat G., Masson G., *Chem. Eur. J.*, **2017**, doi: 10.1002/chem.201703556.

Cette fiche a été réalisée par **Lucie JARRIGE**, doctorante, et **Géraldine MASSON**, directrice de recherche au CNRS (Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, geraldine.masson@cnrs.fr).

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

# LE BASSIN DE LACQ <sup>(64)</sup>

## LE LIEU IDÉAL POUR RÉUSSIR VOTRE PROJET INDUSTRIEL



GROUPEMENT  
D'INTÉRÊT  
PUBLIC

SÉCURITÉ  
RECHERCHE  
PRODUCTION  
DÉVELOPPEMENT  
MUTUALISATION

✓ **4 plates-formes**  
classées **SEVESO II**

✓ **7 pôles industriels**

✓ **1 pôle incubateur** dédié  
aux projets en chimie  
et nouveaux matériaux

+ d'infos sur  
**chemparc.com**

Tél. : +33 (0)5 59 05 30 50  
contact@chemparc.com

# 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

SCF 18

La Société Chimique de France organise son congrès national des sessions thématiques dont une « Chimie et Vivant »

1<sup>er</sup> mars 2018 : Nouvelle date limite pour la soumission de résumés



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

