

Séparation, par taille, des petites molécules

par Gérard Seroussi
(Waters Associates *)



La vitesse et le pouvoir séparateur de la chromatographie par perméation de gel (ou C.P.G.) ont considérablement augmenté depuis que l'on utilise des colonnes pré-remplies avec des phases à micrograins (1). La C.P.G. est le seul des quatre types de chromatographie liquide qui sépare les molécules en fonction de leurs différences de taille.

L'utilisation du μ -Styragel® a permis la séparation par taille des petites molécules, soit des molécules de poids inférieur ou égal à 1 500.

Ces récentes possibilités de la C.P.G. permettent aux chercheurs en synthèse organique ou produits naturels, d'analyser rapidement des mélanges complexes de petites molécules avec une approche tout à fait nouvelle. Ceci rend possibles entre autres :

- a. Une meilleure détection des composés mineurs avec une sensibilité 100 fois meilleure que celle donnée par les techniques analytiques de chromatographie liquide conventionnelles,
- b. Des séparations analytiques et semi-préparatives sur la même colonne,
- c. La séparation de composants très différents en polarité, sans nécessiter un gradient de solvant,
- d. Une récupération totale de l'échantillon,
- e. Une purification sans décomposition des molécules instables,
- f. Et un minimum de méthodes de développement.

* 14, avenue Georges-Clemenceau, 93350 Le Bourget.

(1) μ -Styragel® (Waters Associates).

Un temps très court est requis pour obtenir des séparations par C.P.G. à grande vitesse. A partir des informations déjà connues sur l'échantillon à analyser, il suffit pour obtenir ces séparations d'aborder le problème selon le canevas que nous allons développer. Ensuite en faisant varier certains paramètres on aboutit au meilleur résultat.

Choix du solvant

Le choix du solvant pour la séparation par taille des petites molécules par C.P.G. est remarquablement simple (tableau 1). Comme la C.P.G. est quasiment basée sur les différences de taille des molécules, le chromatographe peut choisir dans la gamme des solvants organiques, celui dans lequel l'échantillon à analyser est soluble *. Une bonne sensibilité est très importante dès lors qu'elle permet des injections de grandes quantités de produits pour un travail préparatif.

Volumes d'injections et concentration

La concentration de l'échantillon n'est limitée que par sa solubilité dans le solvant considéré.

Comme la réponse du détecteur est fonction de la concentration, il est évident que plus la concentration est forte, plus le volume d'injection nécessaire pour obtenir une réponse du détecteur est petit.

Les volumes d'injection peuvent varier de 1 μ l à 2 ml ou plus.

Choix de porosité

Pour choisir la porosité adéquate de la microphase de C.P.G., il faut comprendre la base du mécanisme de la séparation par C.P.G.

Les molécules plus petites que les pores les plus fins entreront dans presque tous les pores et auront de ce fait un temps de rétention long.

Les molécules plus grandes que les pores ne sont pas retenues et seront de ce fait éluées plus vite.

En résumé le temps de rétention est fonction du « chemin à parcourir » des molécules dans les pores.

* On peut amplifier la sensibilité des détecteurs pour analyser des traces en choisissant un solvant qui a un indice de réfraction très différent de l'échantillon à analyser. Pour plus de détails voir *L'actualité chimique de la S.C.F.* de septembre 1974, n° 7, p. 24; « La C.P.G. : une dimension nouvelle en synthèse organique et en analyse de produits naturels » du même auteur.

Tableau 1. Solvants les plus utilisés en C.P.G. pour petites molécules

Solvant	Point d'ébullition	Densité	Viscosité	Indice de réfraction
Chloroforme	61,2	1,489 ²⁰	0,57@57°	1,4476 ²⁰
Tétrahydrofurane	66	0,8892 ²⁰	0,51@25°	
Dioxane-1,4	101	1,0336 ²⁰	1,54@20°	1,4224 ²⁰
Dichlorométhane	40-41	1,335 ¹⁵	0,44@20°	1,3348 ¹⁵
Tétrachlorométhane	76,75	1,5942 ²⁰	0,97@20°	1,4664 ²⁰
Perchloréthylène	121	1,625 ²⁰		1,5029 ²⁵
Iso-octane	99,2	0,6918 ²⁰	0,54@20°	1,3915 ²⁰
Benzène	80,1	0,8787 ¹⁵	0,65@20°	1,5011 ²⁰

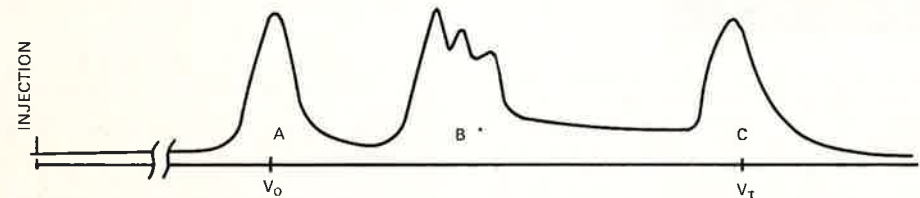
Cette prédictibilité offre par rapport aux autres modes de chromatographie liquide, un avantage certain puisque :

- a. Les grosses molécules éluent toujours les premières,
- b. Le volume d'élution de chaque molécule peut être calculé à partir d'une courbe de calibration pour un jeu de colonnes donné,
- c. La quantité maximum de solvant nécessaire pour éluer tous les composants de l'échantillon est égale à 2 volumes de colonnes.

Tableau 2

Poids moléculaires approximatifs des composés de l'échantillon	Porosité du μ -Styragel®
Inférieur à 700	100 Å
Entre 700 et 12 à 15 000	500 Å
Supérieur à 12 à 15 000	1 000 Å

Tableau 3



Tout l'échantillon est élué (V_0). Recommencer avec la porosité 1 000 Å.	Porosité adéquate. Il suffit maintenant de choisir son débit.	Tout l'échantillon est retenu (V_t). Recommencer avec la porosité 100 Å.
--	---	--

Quelques composés donnent une ébauche de séparation, les autres étant totalement exclus. Il faut là, 2 porosités. Refaire la séparation avec μ -Styragel® 500 Å, auquel on rajoute en série μ -Styragel® 1 000 Å.

Quelques composés donnent une ébauche de séparation, les autres étant totalement retenus. Il faut là 2 porosités. Refaire la séparation avec μ -Styragel® 500 Å, auquel on rajoute en série μ -Styragel® 100 Å.

Les composés sont très différents en taille, quelques-uns sont séparés, d'autres totalement retenus et le reste totalement exclu. Il faut là 3 porosités. Refaire la séparation avec μ -Styragel® 500 Å auquel on rajoute μ -Styragel® 1 000 Å et Styragel® 100 Å.

* La région B est la région de « perméation sélective ». Voir du même auteur : « La C.P.G., une dimension nouvelle en synthèse organique et en analyse de produits naturels », fig. 4, p. 25, *L'actualité chimique de la S.C.F.*, n° 7 de septembre 1974.

Choix du débit

Dès que la porosité adéquate a été trouvée, le débit doit être ajusté afin d'obtenir les pics les plus étroits, pour maximaliser la séparation.

L'écart entre des pics est normalement exprimée en nombre de plateaux théoriques (N) par unité de longueur.

Dans la C.P.G. hautement résolutive, ce nombre dépend du débit. Les figures 1 et 2 montrent de façon évidente que le nombre de plateaux théoriques augmente lorsque le débit diminue.

Le débit optimum pour une séparation se situe entre 1 et 1,5 ml/mn.

N peut être considérablement augmenté en choisissant un débit dans cette région optimum.

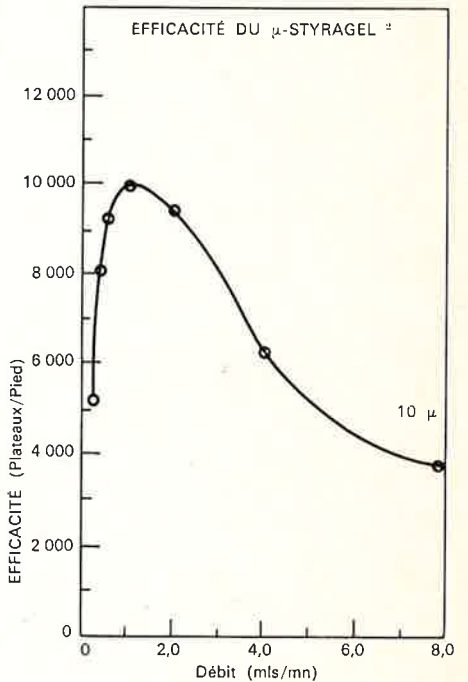


Figure 1.

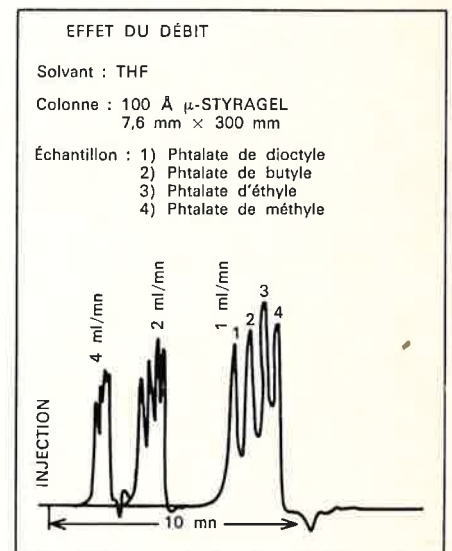


Figure 2.

Choix de la longueur de colonne

Avec la porosité adéquate et le débit optimum définis comme ci-dessus, le degré de séparation est dès lors directement relié à la longueur effective des colonnes.

La séparation des 4 composés indiqués dans la figure 2 est recommencée en augmentant la longueur des colonnes (figure 3) de 30 à 60 cm.

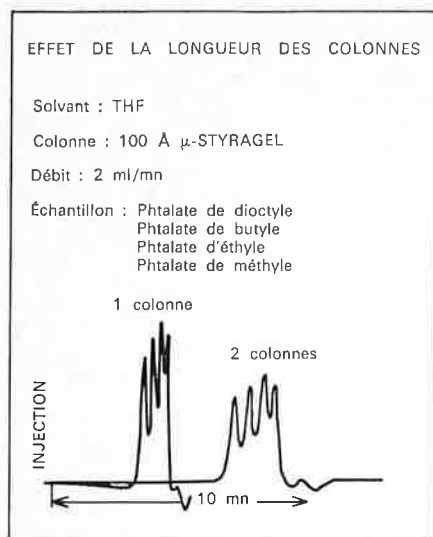


Figure 3.

En augmentant encore davantage la longueur des colonnes (120 cm, figure 4), le phtalate diméthylique et le phtalate diéthylque (figure 5) sont séparés de façon telle que l'on peut collecter les quatre composés avec un degré de pureté égal ou supérieur à 99 %.

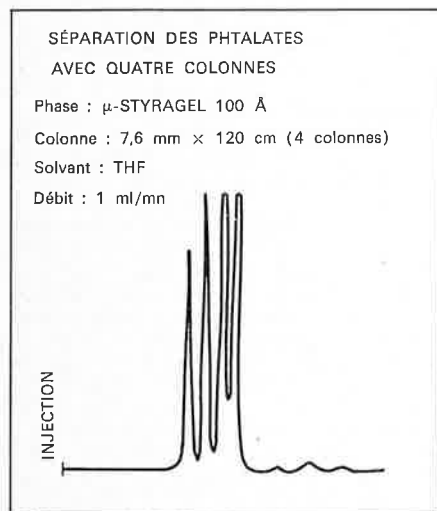


Figure 4.

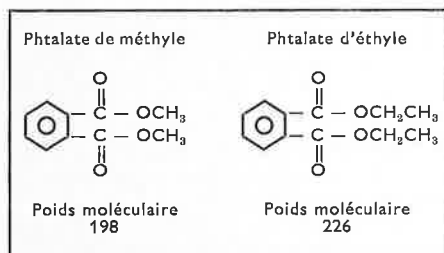


Figure 5.

La séparation en ligne de base des 4 composés est possible avec 180 cm de colonne (6 colonnes).

Colonnes en série

Pour séparer un mélange complexe de composés de poids moléculaires très polydispersés, il faut des porosités différentes. Les colonnes μ -Styragel® de porosités différentes peuvent facilement être reliées en série.

Dans ce cas, les colonnes doivent être placées par ordre de porosité décroissante. L'échantillon doit passer en premier dans la colonne de pores les plus grands. Ceci est particulièrement important pour un travail préparatif.

Recyclage

Un des principaux avantages de l'appareillage utilisé * réside dans la facilité de recyclage. Ceci devient particulièrement aigu lorsque une très bonne séparation de produits très similaires est importante.

En repassant les produits partiellement séparés à travers tout le système (pompe, colonnes et détecteurs) autant de fois qu'il faut pour obtenir la séparation voulue, on dispose de milliers de plateaux théoriques supplémentaires, et ce avec une perte de charge réduite à celle d'une colonne. Dans ce système de C.P.G., c'est comme si on mettait une pompe entre chaque colonne, tout en étant informé par les détecteurs de ce qui se passe à chaque passage. Le recyclage augmente la longueur effective des colonnes, sans dépenses supplémentaires.

En outre on évite les problèmes inhérents à l'addition de colonnes (pertes de charges...). Le recyclage permet : une minimisation du prix des colonnes; une utilisation d'un nombre minimum de colonnes; une réduction de la montée en pression; une diminution du coût des solvants (ceux-ci étant réutilisés); la possibilité de résoudre de nouveaux problèmes sans avoir à acquérir des colonnes additionnelles. Les meilleurs résultats en recyclage sont obtenus avec des colonnes de même porosité.

Les quatre passages en recyclage de la séparation ci-dessous illustrent les avantages de cette technique, surtout si les 2 détecteurs (U.V. et R.I.) sont utilisés.

Un échantillon supposé pur de diméthyl-2,3 naphthalène dissous dans le THF est chromatographié. Le réfractomètre différentiel indique seulement 2 pics (un pour le diméthyl-2,3 naphthalène et un pour le THF). Cependant le détecteur U.V. révèle 2 impuretés.

Après le quatrième passage, ces impuretés sont suffisamment séparées du diméthyl-2,3 naphthalène, pour collecter ce produit dans sa forme ultrapure.

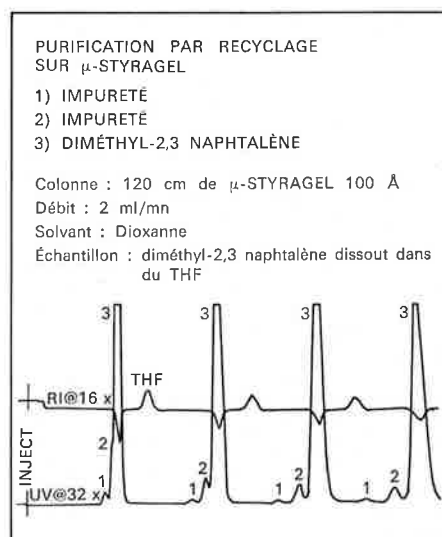


Figure 6. Cette séparation qui a demandé 4 passages en recyclage aurait nécessité sans recyclage 480 cm de colonne!

Ainsi avec le recyclage, le prix des colonnes est réduit de 75 %. Les consommations de solvant, et par voie de conséquence les coûts du solvant, sont réduits de 75 % en appliquant cette technique. Pour des séparations encore plus difficiles, où le nombre de passages est nécessairement plus grand, les coûts sont encore plus réduits.

* Appareils Waters.

Colonnes et appareillages

Le fait de réduire le diamètre des particules avec une homosphéricité plus ou moins 1μ ($9 \mu \pm 1 \mu$ soit entre 8 et 10μ) a considérablement augmenté le nombre de plateaux théoriques que l'on obtient. D'autres considérations sont importantes comme le diamètre de la colonne et le remplissage de celle-ci.

μ -Styragel® se compose donc de particules comprises entre 8 et 10μ dans une colonne de 7,6 mm de diamètre intérieur.

Le diamètre de colonne a été déterminé en tenant compte qu'il permet : de réduire les pertes de charge, de minimiser les effets de paroi, de rendre possibles des séparations analytiques et préparatives.

Même avec un diamètre intérieur de 7,6 mm ces colonnes nécessitent un appareillage capable de travailler de façon fiable et sûre à de hautes pressions, pressions qui résultent du haut débit.

La chromatographie par perméation de gel à haut pouvoir séparateur nécessite :

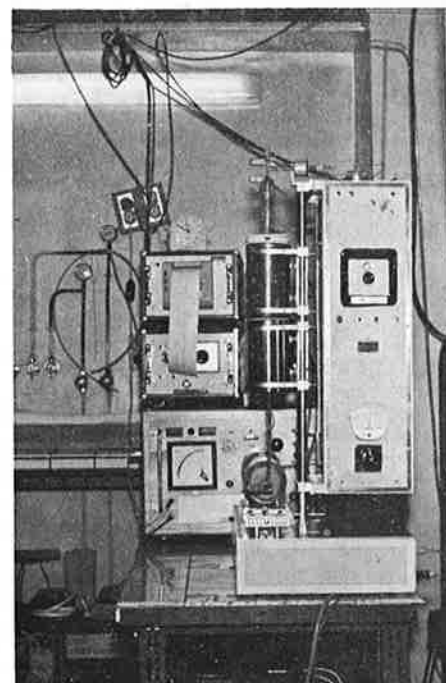
Un système de pompage à débit constant extrêmement reproductible,

Un système d'injection sans arrêt de pression capable d'injecter du microlitre au millilitre à des pressions pouvant aller jusqu'à 420 bars,

Un réfractomètre différentiel à déflexion optique, véritable détecteur universel, stable à des débits supérieurs à 1 ml/mn.

La performance optimale du μ -Styragel® dépend de son utilisation dans un système qui ne compromettrait pas son efficacité. Un tel système pourrait être composé d'une pompe type M 6000 et d'un injecteur universel type U6K montés sur un appareil de chromatographie liquide Waters type ALC/GPC 202/R 401.

Microdoseur automatique d'oxygène dans les composés organiques



Un nouvel appareil de microdosage de l'oxygène dans les composés organiques a été mis au point dans un Département de recherche du Service central de micro-analyse du Centre National de la Recherche Scientifique.

La nécessité de faire face à la demande croissante de microanalyses a conduit les microanalystes à recourir à l'automatisme.

Dans cette perspective, une première étape, en ce qui concerne le microdosage de l'oxygène dans les composés organiques, a été le remplacement du titrage iodométrique de l'oxyde de carbone, dans la méthode classique d'Unterzaucher, par un dosage coulométrique automatique du dioxyde de carbone, représentant stœchiométriquement l'oxygène contenu dans le prélèvement du composé soumis à l'analyse.

Le dioxyde de carbone est formé au cours du traitement préliminaire (minéralisation) de la matière organique prélevée; cette opération de base de tout microdosage élémentaire exigeait, jusqu'à présent, de fréquentes interventions du microanalyste, ce qui limitait, de ce fait, le degré d'automatisation de l'appareil.

La méthode mise en œuvre, dans le microdoseur ici décrit, comporte la pyrolyse automatique, de principe classique, du prélèvement analytique, à 900-1 000 °C, sous courant d'azote purifié, suivie de la réduction des gaz de pyrolyse sur charbon amorphe à 1 120 °C; l'oxyde de carbone obtenu, débarrassé des composés gênants, est oxydé en dioxyde de carbone qui est finalement titré par acidimétrie coulométrique automatique. La « minéralisation » (pyrolyse) s'effectue de façon entièrement automatique dès l'instant où l'opérateur dépose le récipient (microgodet ouvert ou scellé) contenant le prélèvement analytique pesé, dans le dispositif d'introduction de l'appareil de minéralisation. Cette introduction se fait par chute, ce qui implique que le dispositif soit vertical. Afin d'éviter de compliquer exagérément et inutilement l'appareil, il convient de ne pas séparer les différentes phases de la minéralisation qui visent à combiner tout l'oxygène présent dans le prélèvement analytique sous forme d'oxyde de carbone.

C'est pourquoi l'appareil de minéralisation comprend un tube *vertical* de pyrolyse et de réduction dont la partie supérieure, portée à 950-1 000 °C, constitue la chambre de pyrolyse et dont la partie inférieure, garnie de charbon amorphe à 1 120 °C, permet d'assurer la réduction des gaz de pyrolyse. La position verticale de la garniture de charbon amorphe est particulièrement favorable car elle empêche la formation, en son sein, de chemins préférentiels de passage des gaz, pendant la durée de son usage, grâce à son tassement sous le double effet de son propre poids et de la pression gazeuse; il en résulte que la quantité de charbon employé peut être limitée à environ 2,5 g et, corrélativement, la durée des déterminations réduite à des temps très courts.

En contrepartie, il faut éviter l'inconvénient du tassement mécanique supplémentaire qui serait provoqué par la chute répétée des récipients des prélèvements analytiques, directement sur la garniture de charbon de réduction, car elle pourrait être à l'origine, en cet endroit, du bouchage rapide du tube, par graphitisation et colmatage du charbon de pyrolyse qui s'y forme. Un deuxième inconvénient serait la contamination de la garniture de charbon de réduction par les impuretés apportées par les résidus de pyrolyse des produits analysés.

Afin de pallier ces deux inconvénients, un « tube collecteur » pénètre coaxialement dans le premier où il joue le double rôle de collecteur des récipients de prélèvements et de chambre de pyrolyse. Le tube collecteur communique, d'une part, avec le tube de « pyrolyse et de réduction » par des orifices appropriés, situés à son extrémité inférieure et, d'autre part, en amont, avec le dispositif d'introduction automatique des récipients de prélèvements.

L'appareil de minéralisation, dans sa version normale, comporte un dispositif d'introduction qui ne permet pas le stockage de plusieurs prélèvements analytiques pesés; il peut, cependant recevoir un distributeur

à magasin qui confère au microdoseur une autonomie de plusieurs dizaines de prélèvements.

Outre sa simplicité, l'originalité et le grand intérêt du distributeur à magasin est de permettre à l'opérateur d'intervenir, à tout moment, sans perturber le déroulement des analyses; c'est ainsi, par exemple, qu'il est possible de tester la bonne marche de l'appareil en incluant, dans une série d'analyses, celle d'une substance de référence non prévue dans le programme initial.

Le microdoseur, constitué par l'association de l'appareil de minéralisation et d'un coulomètre automatique à impulsions, permet d'effectuer le microdosage automatique de l'oxygène dans les composés organiques solides, liquides, stables ou instables (en utilisant des récipients de prélèvements appropriés).

Le domaine des prélèvements analytiques couvre tant la décimilligrammanalyse que la milligrammanalyse; dans l'un ou l'autre cas, les résultats de dosage de l'oxygène conservent une égale précision et les limites inférieures des teneurs dosables restent identiques.

Le temps d'une analyse est variable (minimum : 4 minutes); il est fixé par l'opérateur avant toute série d'analyses.

Le microdoseur automatique d'oxygène est particulièrement fiable : il fonctionne depuis plus d'un an, sans aucune défaillance, au Service Central de Microanalyse.

Il est actuellement fabriqué et mis sur le marché par la Société Eraly (67, rue André-Lebourblanc, 78950 Noisy-le-Roi), sous contrat avec l'A.N.V.A.R.

Revêtement en platine selon un nouveau procédé

Le Service de recherches sur les métaux de la Degussa de Francfort-sur-le-Main a mis récemment au point un procédé à haute température permettant de recouvrir des métaux ou du graphite de couches de platine ductiles dotées d'un bon pouvoir adhésif et d'une épaisseur allant jusqu'à environ 80 microns. Des pièces soumises à un tel traitement ont été présentées pour la première fois à l'Achema 1973.

Les procédés d'électrolyse traditionnels imposent des limites au revêtement en platine du titane et d'autres métaux à haut point de fusion. Des inclusions d'oxyde ou une couche d'oxyde continue entre la couche de platine et le métal de base limitent l'adhérence. En conséquence, il n'avait pas été possible jusqu'à présent ou il n'avait été possible qu'au prix de travaux techniques considérables de déposer par électrolyse des couches d'une épaisseur supérieure à 2,5 microns.

Le nouveau procédé à haute température de la Degussa permet d'appliquer rapidement et sans aucun problème des couches beaucoup plus épaisses de platine sur le titane, tantale, niobium, molybdène, tungstène, cuivre, aciers, nickel, graphite et de nombreux alliages.

Une chimie très subtile : celle de la plongée sous-marine

Quoi de plus inoffensif que l'air que nous respirons ?

Et pourtant ! Même l'air le plus pur, prélevé dans les plus hautes montagnes, serait absolument inutilisable pour un travailleur sous-marin évoluant à grande profondeur, en raison tout simplement des fortes pressions qui y règnent.

On sait en effet que lorsqu'un homme

se trouve dans un milieu où la pression est supérieure à la normale, il est nécessaire de lui fournir un « air » qui soit à la même pression, puisque ses poumons sont en contact permanent avec l'extérieur. A partir d'une certaine profondeur, il n'est plus possible d'utiliser de l'air, c'est-à-dire 21 % d'oxygène et 78 % d'azote. L'oxygène, élément vital par excellence, devient toxique lorsqu'il est inhalé en excès; c'est ce qui se produit lorsque sa pression augmente sous l'effet de la pression ambiante. Ainsi, on a calculé qu'à 100 m de profondeur, où la pression ambiante est de 11 atmosphères, la teneur en oxygène du mélange respiratoire doit être maintenue à 2 % pour pouvoir être respiré par des aquanauts travaillant en eau libre.

Ne suffirait-il pas dès lors d'augmenter de façon correspondante le pourcentage d'azote ? Non, car l'azote en excès se révèle lui aussi toxique, ou du moins très gênant. Il provoque, dès 40 m de profondeur, des phénomènes de narcose, accompagnés d'euphorie : la fameuse « ivresse des profondeurs ». Ainsi, l'azote et l'air comprimé ne peuvent en aucun cas être utilisés au-delà de 70 à 80 m de profondeur.

C'est là que les chimistes viennent au secours des plongeurs, en leur proposant des solutions de remplacement : l'hélium, notamment. On utilise ce gaz rare, pour jouer le rôle de l'azote et diluer l'oxygène. Grâce à ce nouveau mélange, les progrès de la plongée profonde ont été décisifs : c'est grâce à lui que des plongeurs travaillent désormais couramment jusqu'à 150 m de profondeur, parfois même jusqu'à 250 m pour des expériences de pointe. C'est avec lui aussi que se sont poursuivies les expériences en caisson, jusqu'à des profondeurs de plus de 600 m.

A ce stade, on doit déplorer certains troubles produits par l'hélium : c'est le célèbre « syndrome nerveux des hautes pressions ». L'effet excitant que ce gaz semble produire sous fortes pressions, affecte considérablement le système nerveux central. Certains spécialistes pensent d'ailleurs que la pression à elle seule pourrait être partiellement responsable de ces troubles, cela indépendamment de la nature du gaz utilisé. L'hélium présente hélas un autre inconvénient, dû à son faible pouvoir d'isolation thermique. Le mélange gazeux doit être chauffé à près de 40 °C avant d'être inhalé, si l'on ne veut pas que le plongeur souffre de cette déperdition calorifique.

Enfin, il convient encore de mentionner le célèbre effet « Donald Duck » de l'hélium : le fonctionnement des cordes vocales est altéré, et la voix humaine est fortement déformée, au point de ressembler à celle du petit canard des dessins-animés ! Ce qui la rend tout à fait inintelligible, et qui a nécessité la mise au point des appareils spéciaux de « redressement » !

Outre l'hélium, on a également pensé à l'hydrogène. Les résultats restent cependant équivoques; si certaines expériences avec des animaux ont réussi, d'autres ont échoué et ont même permis de soupçonner une certaine toxicité. En outre, le maniement du mélange oxygène-hydrogène exige une grande prudence, car il peut exploser lorsque sa teneur en oxygène dépasse 4 %...

Alors que les chimistes poursuivent leurs recherches dans l'espoir de permettre à l'homme de plonger de plus en plus profond avec un minimum de risques, une information récente a pu surprendre, dans la mesure où elle paraît constituer un retour en arrière. Un chercheur de la Duke University (U.S.A.), Peter Bennett, vient de proposer d'utiliser comme gaz... l'azote ! Selon lui, il suffirait d'ajuster la teneur du mélange en équilibrant l'azote avec de l'hélium. Ces deux gaz, assure-t-il, compenseraient mutuellement leurs effets respectifs !

L'avenir dira si ce mélange à trois compo-

sants chimiques (oxygène-azote-hélium) constitue un progrès décisif dans le domaine de la chimie de la plongée.

François Noiret.

Chiennes et chattes pourront « prendre la pilule »

10 000 chiots et chatons naissent chaque heure. Pour enrayer cette surpopulation galopante, divers produits anti-conceptionnels sont déjà sur le marché, notamment aux États-Unis où ils connaissent des succès divers.

Les dernières recherches en cours sont faites en commun par des chimistes et des spécialistes de l'alimentation des chats et des chiens. A l'avenir, les pâtées pourraient contenir une dose minime de mibolone, un stéroïde synthétique empêchant la gestation. Ainsi, les animaux prendraient leur « pilule » quotidiennement sans s'en rendre compte, tout au moins en ce qui concerne les chiennes; pour les chattes, plus regardantes quant à leur nourriture, on ne sait pas encore si elles accepteraient sans autre cette alimentation anti-chats.

Les premiers essais sont satisfaisants; les autorités américaines devraient donner l'an prochain déjà l'autorisation de mettre ce nouveau produit anti-conceptionnel en vente libre, ce qui devrait réduire le nombre des bêtards et celui des bêtes abandonnées.

La recherche chimique suisse explore les richesses de la mer

Une entreprise chimique bâloise (Hoffmann-La Roche) a mis récemment en service un centre de recherches à Sydney (Australie). Il abrite les laboratoires nécessaires à une discipline nouvelle : la « pharmacologie de la mer ». On y étudiera le matériel biologique (plantes et animaux) recueilli dans l'océan sur la « grande barrière Riff » pour examiner l'emploi qui pourrait en être fait dans l'industrie pharmaceutique.

Si l'on sait depuis longtemps que neuf dixièmes des végétaux et animaux peuplant la planète vivent sous l'eau, ce n'est que récemment que l'exploration de ces ressources et l'examen de leurs caractéristiques chimiques ont commencé, sitôt que les techniques de plongée se sont perfectionnées au point de permettre à des hommes-grenouille de travailler à des profondeurs de 20 à 30 m pendant une heure.

Dans ces investigations sous-marines, on prend garde de limiter les prélèvements pour ne pas perturber l'équilibre écologique de la mer. On n'emporte que les quantités d'animaux et de plantes suffisant à leur examen biologique et chimique. Si l'une des substances s'avère intéressante pour une application médicale, on s'efforce d'en faire la synthèse chimique, dans les laboratoires de Bâle notamment; ceci permettra alors de reproduire les éléments chimiques actifs utiles sans détruire la faune et la flore aquatiques.

Entrepris dès avant la mise en service des bâtiments du centre de recherches de Sydney, les premiers travaux de l'Institut ont déjà fourni d'intéressants résultats. On a pu isoler de nombreuses substances antibactérielles contenues dans des algues. Le venin de certains escargots de mer s'est avéré susceptible de fournir un produit pour des anesthésies locales. Des toxines trouvées dans des organismes (des protéines et des peptines toxiques) pourraient être utilisées pour accroître la résistance du muscle cardiaque. Enfin, on a aussi isolé quelques substances dont on pense qu'elles pourraient peut-être rendre service dans la lutte contre le cancer.

Des usines à algues bleues pourraient fournir l'énergie de l'avenir

L'unanimité s'est faite chez la plupart des spécialistes : l'énergie de l'avenir appartient très probablement à l'hydrogène, combustible inépuisable et non polluant... lorsqu'on pourra le produire en quantités suffisantes à moindres coûts qu'aujourd'hui. Outre l'énergie atomique et le soleil, sur lesquels on fonde de grands espoirs, une algue bleue (*Anabaena cylindrica*) sera peut-être demain au cœur d'usines de production d'hydrogène grâce à l'intervention de microorganismes. Cette plante est facilement cultivable à la lumière du jour, dans un air enrichi d'anhydride carbonique. Plonge-t-on ces cultures d'algues dans une atmosphère artificiellement saturée d'argon pur ou faite d'un mélange d'argon et d'oxygène, les voilà qui se mettent à dissocier l'eau où elles se trouvent en oxygène d'une part et en hydrogène d'autre part. Pour l'heure, l'efficacité de cette technique n'est pas considérable, mais les experts se penchent sur la découverte des chercheurs américains Benemann et Weare, pensant qu'ils pourront peut-être en tirer parti ou s'en inspirer pour la production industrielle de l'hydrogène.

Les substances chimiques ne seraient pas spontanément cancérogènes

Lors des récentes journées des Prix Nobel de Chimie à Lindau (Lac de Constance), le professeur Melvin Calvin, de Berkeley (U.S.A.), a révélé qu'il étudie depuis un certain temps les principales substances que l'on dit provoquer le cancer. Il a constaté que toutes les substances chimiques qu'il a examinées ne sont pas cancérogènes en soi. Par contre, elles provoquent dans les cellules certaines modifications de structure à la faveur desquelles le cancer peut s'établir, la maladie proprement dite étant le fait d'un virus. Des années d'études et de recherches seront encore nécessaires pour pouvoir tirer les conclusions de cette observation d'extrême importance.

La voie est ouverte aux chimistes pour produire de l'insuline synthétique

Des millions d'êtres humains seraient condamnés à la souffrance et à une mort prématurée, si l'insuline ne venait à leur secours. Pour tenir sa maladie en échec, le diabétique n'a besoin que d'un seul gramme d'insuline par an; mais pas moins de 50 pancréas de bovins doivent être traités selon un procédé pharmacologique très compliqué pour obtenir cet unique gramme d'insuline!

C'est vers la fin des années cinquante que les chimistes entreprirent des recherches en vue de synthétiser l'insuline. Mais il fallut attendre 1963 pour parvenir à un premier succès : c'est alors que le directeur de l'Institut de recherches sur la laine d'Aix-la-Chapelle, Helmut Zahn, réussit pour la première fois à fabriquer de l'insuline en laboratoire. Peu après, on annonçait des résultats analogues aux États-Unis et en Chine.

Enfin, des chercheurs travaillant en République Fédérale d'Allemagne ont pu faire un pas décisif vers la synthèse industrielle, il y a de cela quelques mois seulement, mais d'ici la mise en vente de l'insuline synthétique sur le marché des médicaments, il faudra sans doute patienter encore plusieurs années.

Si les chercheurs qui tentaient la synthèse de l'insuline se heurtèrent à de nombreuses difficultés, c'est avant tout du fait de la structure compliquée de cette molécule. Ainsi, le biochimiste anglais et Prix Nobel Frederick Sanger travailla pendant plus de 10 ans avant de pouvoir publier en 1955 la structure chimique de la molécule d'insuline. Celle-ci, formée de 777 atomes, comprend entre autres composants des acides aminés, qui se laissent relativement aisément réunir en chaînes. Mais, pour produire de l'insuline synthétique, ces éléments doivent être assemblés dans un ordre bien déterminé, et c'est là une des difficultés majeures que rencontre le biochimiste.

La véritable percée ne fut possible que le jour où les savants découvrirent comment la nature « fabrique » l'insuline et qu'ils réussirent, ensuite, à bâtir cette molécule selon une méthode moins compliquée que celle appliquée par la nature...

La synthèse technique en grand de l'insuline n'est toutefois pas encore chose acquise; le chemin est long et parsemé d'obstacles, qui va des essais en laboratoire conduits à leur terme jusqu'à la production et à la mise en vente de la substance finie. Par bonheur, en l'occurrence, l'industrie n'est pas pressée puisque, pour le moment, on trouve encore assez d'insuline naturelle, et ce à des prix relativement avantageux. D'ici vingt ans cependant, l'insuline naturelle ne suffira plus pour le traitement des diabétiques, dont le nombre va sans cesse croissant. On aura alors besoin de l'insuline synthétique, et d'ici là, l'industrie pharmaceutique l'aura mise au point.

La terrible onchocercose sera combattue par des insecticides

Sept pays africains, la Côte d'Ivoire, le Dahomey, le Ghana, la Haute-Volta, le Mali, le Niger et le Togo, se sont unis pour entreprendre en commun, le plus grand programme de santé publique qui ait jamais été élaboré. Le programme vise à résoudre le problème de l'onchocercose, maladie parasitaire qui affecte au moins 20 millions de personnes et peut provoquer la cécité. Le programme couvrira dans le bassin de la Volta un territoire de 700 000 km², soit environ la superficie du Royaume-Uni et de la France réunis; exécuté par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il durera 20 ans et coûtera 120 millions de dollars.

L'onchocercose est causée par un ver, *Onchocerca volvulus*, transmis à l'homme par une petite mouche appelée Simulie. Actuellement, le seul moyen de combattre la maladie consiste à détruire ou à réduire suffisamment les populations de l'insecte vecteur dans les gîtes larvaires. Ceux-ci peuvent être aisément repérés, car les simules ne pondent leurs œufs que dans les zones rapides des cours d'eau.

Avec des hélicoptères ou des avions, on effectue des épandages d'insecticides biodégradables en amont des gîtes larvaires. Utilisés à des doses très faibles, les insecticides détruisent les larves, même sur de grandes distances en aval, et n'exercent que des effets secondaires minimes sur la végétation, les poissons et les autres organismes vivants.

La transmission intense de la maladie le long des cours d'eau a forcé les habitants à abandonner les vallées fertiles. Les populations se sont réfugiées sur les plateaux, où le surpeuplement et la surexploitation des terres contribuent d'année en année à faire baisser la production agricole. L'onchocercose a donc des conséquences socio-économiques extrêmement graves, et il est devenu de plus en plus urgent de remettre en valeur des vallées

fertiles qui sont actuellement désertes et improductives.

Les premières opérations de traitement aux insecticides intéresseront une partie de la Côte d'Ivoire, du Ghana, de la Haute-Volta et du Mali. En 1975-1976, elles seront étendues au reste du Ghana et de la Haute-Volta. A partir de 1976, la région du programme sera traitée dans son ensemble, y compris le nord du Dahomey, le sud-ouest du Niger et le nord du Togo.

Un « tapis chimique » pour lutter contre les cyclones?

Ils portent de charmants prénoms féminins, mais ils n'en sont pas moins terribles : les cyclones causent chaque année pour des millions de dégâts, le plus récent en date étant « Fifi » qui a fait des ravages catastrophiques au Honduras.

Bien qu'il soit désormais possible de les prévoir suffisamment à l'avance, aucune méthode vraiment efficace ne permet encore ni d'éviter qu'ils se produisent ni d'en réduire la puissance dévastatrice. Le « procédé-miracle » qui consistait à « semer » l'œil des cyclones à l'aide de iode d'argent a connu des fortunes diverses. Si, dans un cas au moins, il a permis de réduire la force des vents d'environ 30 %, il est arrivé aussi qu'il rende le cyclone encore plus furieux.

Les spécialistes conservent l'espoir de venir un jour à bout de ces phénomènes naturels grâce à la chimie. Il semble en effet qu'une fine couche d'une substance chimique répandue à la surface de la mer permette de réduire de près de 50 % l'agressivité des cyclones ou des ouragans ! C'est ce qui ressort de tests effectués récemment par des chercheurs de l'Agence Américaine pour l'Océan et l'Atmosphère (N.O.A.A.). Les ouragans puisent leur énergie à la surface de la mer grâce à son évaporation : si l'on parvenait à réduire ou à supprimer cette évaporation, la puissance des ouragans s'en trouverait d'autant diminuée, voire tout simplement supprimée !

Au terme des essais qui ont été effectués au large de la Floride, et au cours desquels de très nombreuses substances chimiques ont pu être expérimentées, le produit le plus efficace s'est révélé être un mélange d'acide linoléique, d'alcool de polyvinyle et de dérivés d'acétate de polyvinyle.

A partir d'avions et de bateaux, une mince couche de ce liquide a été répandue sur l'Océan, qui s'est très vite étendue sur une surface de près de 2,5 km². Cette sorte de « tapis chimique » formait une grande tache sombre sur l'Océan brillant. Les spécialistes constatèrent que les vagues, dont la hauteur habituelle variait entre 30 et 60 cm, étaient fortement « adoucies » dans la zone de l'expérience. A tel point que l'énergie qu'elles déployaient était réduite, d'après les mesures, à 54 % de sa puissance avant l'épandage du produit chimique.

Les chercheurs de la N.O.A.A. reconnaissent qu'il faudra encore procéder à d'autres tests, notamment dans les régions où la mer est plus agitée, avant d'affirmer qu'ils détiennent la clé du problème ; il n'en reste pas moins que ce procédé paraît très prometteur.

François Noiret.

Une hormone synthétique permettrait l'hibernation des cosmonautes

Le phénomène de l'hibernation conduit certains animaux à s'endormir pendant la

mauvaise saison. Ce serait là l'effet d'une hormone que viennent d'identifier deux professeurs américains de la Faculté de médecine de Maywood (Illinois, U.S.A.). Pour vérifier leur hypothèse, ces chercheurs préparèrent du sérum obtenu à partir d'animaux en état d'hibernation et l'injectèrent à des bêtes parfaitement éveillées... qui ne tardèrent pas à s'endormir.

Les recherches se poursuivent car cette hormone, dont la chimie pourrait peut-être faire la synthèse, pourrait être de grande utilité ; on songe en particulier aux services qu'elle pourrait rendre pour les vols interstellaires. L'économie de nourriture et d'air respirable dans les vaisseaux spatiaux serait considérable si les cosmonautes pouvaient « hiberner » pendant les vols à longue distance prévus pour durer plusieurs semaines.

Pour limiter les incendies de forêts

Durant l'été 1974, les incendies de forêts, dans les pays méditerranéens notamment, ont été moins vastes et dramatiques qu'auparavant. Cela tient à l'utilisation nouvelle d'un produit à base de phosphates ammoniacaux. Cette poudre fine, instantanément dispersée et soluble dans l'eau douce ou salée, permet de construire une barrière infranchissable à la flamme. Les premières applications de ce produit ont montré qu'il avait une remarquable efficacité.

Les prix des produits chimiques ont « flambé » dans toute l'Europe

C'est dans toute l'Europe que les prix des produits chimiques ont « flambé » au cours de ces derniers mois. Entre le 1^{er} trimestre 1973 et le 1^{er} trimestre 1974, les divers indices des prix ont enregistré les progressions suivantes : Angleterre : + 16,2 %, République Fédérale d'Allemagne : + 16,5 %, Suisse : + 19,9 %, France : + 24 %, Suède : + 29 %, Italie : + 43,7 %.

Ces hausses sont partout imputables au renchérissement des matières premières, notamment pétrochimiques, et à la hausse des coûts de production.

Nouvelles des Communautés européennes

Travailleurs du plastique : attention !

Depuis 1970, on a dénombré un certain nombre de décès par cancer du foie chez des travailleurs employés dans les industries productrices de polychlorure de vinyle (P.V.C.), matériau de base important pour la fabrication d'objets en matière plastique. Actuellement, l'industrie du P.V.C. emploie 30 000 personnes en Europe, occupe la deuxième place dans la production de matières plastiques et connaît une expansion rapide de 10 % par an. En 1973, la Communauté a produit plus de 3 millions de tonnes de P.V.C., destinées essentiellement à la fabrication de tubes et tuyaux (27 % de la production de P.V.C.), de câbles électriques (10 %), de revêtements pour le sol et de structures pour bâtiments (18 %), de vêtements et chaussures (9 %), de feuilles d'emballages et de bouteilles plastiques (18 %), etc.

Le P.V.C. est fabriqué à partir du chlorure de vinyle, particulièrement toxique, qui doit notamment, au cours de sa transformation,

être placé sous pression dans des autoclaves. Ce sont principalement les ouvriers chargés de nettoyer ces cuves qui ont été affectés par des cancers du foie (on a dénombré 25 décès à l'heure actuelle, dont 14 aux États-Unis). La toxicité du produit est maintenant établie, et la relation de cause à effet certaine. Depuis cette découverte, en 1970, des précautions ont été prises dans l'industrie pour réduire fortement les niveaux d'exposition [les concentrations sont passées de quelques milliers à une centaine de parties par millions (p.p.m.)]. Au niveau du consommateur, c'est-à-dire de l'utilisateur de produits manufacturés en P.V.C. (on pense immédiatement aux emballages plastiques des produits alimentaires) la dose résiduelle de gaz toxique n'est plus que de quelques millièmes de p.p.m., et ne pose donc aucun problème.

La toxicité du P.V.C. concerne donc surtout la médecine du travail. C'est pourquoi la Commission européenne a réuni les 17 et 18 septembre une centaine de médecins spécialistes des maladies professionnelles. En ouvrant le séminaire, M. Shanks, directeur général auprès de la Commission européenne, a rappelé qu'un des objectifs de la politique sociale de la Communauté est de protéger les travailleurs sur les lieux de travail. Dans le cas des travailleurs employés dans les usines fabriquant le P.V.C., le problème de la prévention est essentiel et des niveaux d'exposition non dangereux pour la santé doivent être définis. Cette détermination rigoureuse est d'autant plus indispensable que les dégâts occasionnés à l'organisme ne peuvent être constatés que longtemps après l'exposition (une dizaine d'années). Après deux jours de débats et d'échanges d'informations, les participants au séminaire ont mis l'accent sur un certain nombre d'idées et de principes qui devraient donner une orientation aux actions à mener dans ce domaine :

a. Le remplacement du P.V.C. par un produit non toxique pourrait éventuellement être envisagé. Mais cette substitution demanderait des délais très longs et entraînerait des perturbations importantes dans toutes les industries pour lesquelles le P.V.C. est un élément clé.

b. La production du P.V.C. doit être conduite dans des conditions améliorées. Les efforts considérables déjà entrepris par les industries depuis quelques années montrent qu'il s'agit d'un problème technologique qui peut être résolu de façon satisfaisante, bien qu'il semble qu'un niveau « d'exposition nul » ne soit pas réalisable.

c. La notion de dose admissible a été controversée par certains participants. On peut cependant définir un niveau d'incidence « humainement » perceptible : les chiffres de 10 à 25 p.p.m. ont été avancés, certains proposent 1 p.p.m., voire zéro.

d. Une surveillance permanente et très rigoureuse des postes de travail exposés doit être mise en place et les travailleurs concernés doivent être suivis individuellement sur le plan biologique.

e. Les informations de nature épidémiologique disponibles dans plusieurs pays, et notamment aux États-Unis, doivent être exploitées pour définir les paramètres qui permettront d'établir une prévention médicale optimale.

A partir des conclusions de ce séminaire, la Commission européenne s'efforcera d'encourager un échange d'informations et une concertation entre les spécialistes des différents pays, afin d'améliorer les systèmes de prévention.

Réglementation communautaire pour la vente de certaines substances en préparations dangereuses

A la suite de découvertes récentes, des substances chimiques connues sous le

nom de diphényles polychlorés (P.C.B.) se sont avérées susceptibles d'être dangereuses pour la santé humaine et pour l'environnement. On a découvert des traces de ces produits dans des poissons et dans des oiseaux sauvages empoisonnés; des poulets ont été contaminés par des P.C.B. contenus dans des emballages en matière plastique; à la suite d'un accident au Japon dans une usine de pasteurisation d'huile, des êtres humains ont été intoxiqués par ce produit; enfin, actuellement, on peut parfois constater la présence de P.C.B. dans le lait de vache provenant des traitements herbicides ou de silos de stockage; on trouve également des traces de ce produit dans certains emballages de produits alimentaires, par suite de l'utilisation de papier à reproduire dans la fabrication de pâte à papier. Pour ces raisons, une limitation de la mise sur le marché et de l'emploi des P.C.B. est nécessaire et la Commission européenne vient de proposer au Conseil de ministres de la Communauté d'adopter une directive visant à contrôler la vente de ce produit, qui ne pourrait être mis sur le marché qu'à des fins d'analyse et de recherche (exception faite pour certaines catégories d'isolants, d'agents de refroidissement qui ne peuvent pas représenter de danger pour la santé et l'environnement. Rappelons que des dispositions communautaires ont déjà été prises à l'initiative de la Commission européenne pour régler de façon uniforme dans toute la Communauté la classification, l'emballage

et l'étiquetage des substances et préparations dangereuses qui peuvent causer un préjudice à l'homme ou à l'environnement.

Le coût d'une centrale nucléaire

Selon les informations dont dispose la Commission européenne le coût d'une centrale nucléaire de 1 000 MW varie d'un pays à l'autre, en fonction des modes de calcul de prix et des conditions du marché, entre 250 et 350 millions d'unités de compte (1 unité de compte = environ 1 dollar). Les investissements à consentir au cours des prochaines années seront donc considérables, puisqu'il est prévu que l'énergie nucléaire fournira une part de plus en plus importante de l'électricité d'origine thermique. Selon les dernières estimations de la Commission européenne, ces pourcentages devraient évoluer de la façon suivante : 11 % en 1975, 24 % en 1980, 48 % en 1985.

Pollution et sidérurgie

Dans les usines sidérurgiques modernes, il est possible de ramener la consommation d'eau à 2 ou 3 m³ par tonne d'acier, alors qu'elle atteignait 70 m³ en 1953. De même, les matières en suspension et le fer rejetés par une usine atteignaient 40 000 à 50 000 kg par jour et sont tombées actuellement à 1 000 ou 2 000 kg par jour. Mais des efforts doivent encore être entrepris et

des investissements considérables doivent encore être consentis pour lutter contre le bruit, la pollution de l'air et de l'eau dont la sidérurgie est responsable. C'est ce qui ressort notamment des journées d'information « Qualité de l'environnement et sidérurgie » organisées par la Commission européenne les 24 et 25 septembre à Luxembourg.

Les crayons feutres sont-ils tératogènes?

Certains pays de la Communauté fabriquent et commercialisent des crayons feutre à teneur élevée (40 à 50 %) en fornamide. Un important producteur de fornamide mentionne dans la fiche technique de vente relative au fornamide que ce produit peut avoir un effet tératogène, c'est-à-dire qu'il peut induire des malformations au niveau du fœtus. La Commission européenne n'a pas connaissance de troubles ou d'accidents survenus dans la population par suite de l'utilisation normale de crayons feutre. La Commission européenne estime donc qu'au point de vue toxicologique, il ne s'agit pas d'un problème urgent nécessitant une décision immédiate. Il convient cependant de discuter ce problème de manière scientifique afin de dissiper les inquiétudes qui pourraient subsister. La Commission européenne suivra donc attentivement les résultats des travaux en cours et se réserve, en fonction de ces résultats, d'intervenir dans le cadre de ses compétences.