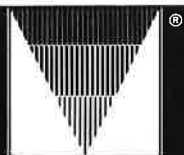


l'actualité chimique



13e Salon International avec Congrès
Analyse biochimique et instrumentale



Munich, du 5 au 8 mai 1992

Techniques d'analyse innovatrices pour:
la biologie, la biotechnologie, la biochimie,
la génétique, la technologie des gènes,
les diagnostics médicaux, la pharmacologie,
l'analyse de l'environnement,
l'analyse des denrées alimentaires,
l'analyse industrielle



A n a l y t i c a 9 2

Renseignements, cartes d'entrée, catalogues, vols spéciaux:

DH COMMUNICATION, 86, Rue de l'Amiral Roussin, 75 015 Paris, tél. (1) 48 42 02 62, télécopie (1) 48 42 04 20

Organisateur: Münchener Messe- und Ausstellungsgesellschaft mbH, Postfach 12 10 09, D-8000 München 12, tél. (89) 51 07-0, télex 5212 086 ameg d, télécopie (89) 51 07-177.

MESSE MÜNCHEN  INTERNATIONAL

SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE

=====

Collection "Dossiers pour l'enseignement de la chimie"

=====

. Nouveau

La nomenclature des stéréoisomères organiques par D. Plouin.

Ce fascicule comporte cinq chapitres : - A. lexique de stéréochimie dans lequel sont données quelques définitions,

- B. les règles séquentielles, règles qui permettent d'établir les configurations,

- C,D et E. dans lesquels sont fixées les règles de nomenclature des molécules chirales, des stéréoisomères éthyléniques et des stéréoisomères cycloalcaniques,

- F. dans lequel sont développées quelques notions sur les conformations.

Par ailleurs, il est tenu compte des recommandations pour l'écriture des noms en langue française, cela concerne essentiellement les indices de position et les affixes. 51 pages : 44FF. TTC franco port.

. Réédition (avec remise à jour) :

La nomenclature en chimie organique et inorganique par M. Bernard et D. Plouin

- La nomenclature en chimie organique : hydrocarbures saturés et insaturés, acycliques, cycliques et polycycliques, hétérocycliques ; fonctions oxygénées, azotées, soufrées ; composés organométalliques ; dérivés halogénés.

- La nomenclature en chimie inorganique : éléments, corps simples et composés, ions et radicaux, acides, sels, composés de coordination, composés non stoechiométriques.

De nombreux exemples sont traités. 74 pages : 45 FF TTC franco port.

Les commandes sont à adresser avec le chèque correspondant à la

Société Française de Chimie, 250,rue Saint-Jacques, 75005 Paris

- **Misconception on Pollution and the Causes of Cancer** **391**
B.N. Ames, L. Swirsky Gold

- **Tabac et cancers. Acquis et perspectives** **403**
M. Hubert-Habart, B. Kokel

- **Hydrures métalliques et liaisons multiples en chimie du phosphore** **418**
J.-P. Majoral

- **Gestion sur micro-ordinateur d'un fichier personnel de réactions en chimie organique** **422**
J. Weill-Raynal

- **A propos des notions d'élément et d'atome** **430**
R. Luft

- **Situation socio-économique des ingénieurs des grandes écoles de chimie en 1991** **436**
M. Ansart, A. Gay-Bellile

Enseignement

- **Check-list pour un enseignant ou les commandements d'un bon professeur** **441**
J.L. Sculfort

- **Bianca Tchoubar (1910-1990)** **444**
M. Charpentier-Morize

Informations générales **448**

Livres **455**

Table des annonceurs **460**

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Jean-Baptiste Donnet

RÉDACTEUR, CHEF DES INFORMATIONS
Thérèse Chaudron

**RELATIONS EXTÉRIEURES, PROMOTION
ET PUBLICITÉ**
Gérard Perreau

FABRICATION
Jacqueline Zundel

MEMBRES DU COMITÉ DE RÉDACTION

Jean-Baptiste Donnet
président de la SFC

Claude Jeanmart
secrétaire général de la SFC
Rhône-Poulenc

Gérard Perreau
secrétaire exécutif de la SFC

Jean-Claude Depezay
Paris V
(enseignement)

Jean-Paul Guetté
CNAM

André Picot
ICSN (Gif-sur-Yvette)
(sécurité)

Publication analysée par
Chemical Abstracts Service

ABONNEMENTS 1992 (6 numéros)

Membres de la SFC et de la SCI
Les membres des deux sociétés bénéficient
d'un prix d'abonnement préférentiel de 420 F
(TTC) à cette revue.

Non-membres
France 850 F (TTC)
Europe et autres pays 1 000 F
(envoi par avion + 280 F)
**Chèques au nom de la SFC, CCP 7078-60 U
Paris**

En vente uniquement au siège de la SFC

L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. : (1) 43.25.20.78.
Télécopie : (1) 43.25.87.63.





BIENVENUE DANS LE MONDE DE LA CHIMIE DU XXI^{ème} SIECLE

 **RHÔNE-POULENC**

Le XXI^{ème} siècle sera chimiste ou ne sera pas. Telle est notre conviction profonde, car la chimie, à l'origine de l'univers comme de notre cadre de vie construira aussi le monde de demain.

Les industries innovatrices, spatiales, électroniques, biotechnologiques, agro-alimentaires, pharmaceutiques, seront encore plus efficaces grâce aux progrès de la chimie.

C'est aussi la chimie qui contribuera à préserver le patrimoine commun en développant des technologies propres, des nouveaux procédés d'élimination de déchets et de recyclage.

Hommes et Femmes de RHÔNE-POULENC engagent chaque jour leur responsabilité et leur compétence pour que cette chimie, maîtrisée, contribue à préserver une certaine planète bleue.

RHÔNE-POULENC CHIMIE

Secteur Spécialités Chimiques et Secteur Intermédiaires Organiques et minéraux
25, Quai Paul Doumer 92408 COURBEVOIE - Tél. : 47.68.12.34 - Fax : 47.68.14.55

Bruce N. Ames
Lois Swirsky Gold

Misconceptions on Pollution and the Causes of Cancer*

The public has numerous misconceptions about the relationship between environmental pollution and human cancer. Underlying these misconceptions is an erroneous belief that nature is benign. In this article we highlight eight of these misconceptions and describe the scientific information that undermines each one.

1. Misconception No. 1 : Cancer Rates Are Soaring

According to the latest update from the National Cancer Institute (February 1988), "the age adjusted mortality rate for all cancers combined except lung cancer has been declining since 1950 for all individual age groups except 85 and above" [1]. That represents a 13-percent decrease overall, 44 000 deaths below expected, and a 0.1-percent increase in the over-85 group (unless otherwise noted, all statistics given in this article refer to the USA).

The types of cancer deaths that have been decreasing during this period are primarily stomach (by 75 percent, 37 000 deaths below expected), cervical (by 73 percent, 11 000 deaths below expected), uterine (by 60 percent, 9 000 deaths below expected), and rectal (by 65 percent, 13 000 deaths below expected). The types of cancer deaths that are increasing are primarily lung cancer (by 247 percent, 91 000 deaths above expected), which is due to smoking (as are 30 percent of all US cancer deaths), and non-Hodgkin's lymphoma (by 100 percent, 8 000 deaths above expected).

Changes in incidence rates and effects of treatment are also relevant in interpreting the changes in mortality rates [1, 2]. Incidence rates have been increasing for some types of cancer.

In their definitive study on cancer trends [2], Sir *Richard Doll* and *Richard Peto* point out that, although incidence rates are of interest, they should not be taken in isolation, because trends in the recorded incidence rates are biased by improvements in the level of registration and diagnosis. Even if particular types of cancer can be shown to be increasing or decreasing, establishing a causal relation among the many changing aspects of our lives is difficult [3-15]. There is no persuasive evidence that life in the modern industrial world has in general contributed to cancer deaths [2, 10, 13].

Cancer is fundamentally a degenerative disease of old age, although exogenous factors can increase cancer rates (e.g., cigarette smoking in humans) or decrease them (e.g., caloric restriction in rodents) [16-18]. For mammalian species, cumulative cancer risk increases with approximately the fourth power of age,

both in short-lived species such as rats and mice (about 30 % have cancer by the end of their 2-year life span) and in long-lived species such as humans (about 30 % have cancer by the end of their 85-year life span) [2, 13, 19-21].

Life expectancy is steadily increasing in the United States and other industrial countries. Infant mortality is decreasing. Although the statistics are less adequate on birth defects, there is no evidence that they are increasing. Conclusion : Americans, Japanese, and Western Europeans are healthier now than they have been in their history.

2. Misconception No. 2 : Cancer Risks to Humans Can Be Assessed by Testing Chemicals at High Doses in Rodents

Results from animal cancer tests, which are conducted at near toxic doses of the test chemical, cannot predict the cancer risk to humans at the usually low levels of human exposures. Knowledge of the mechanisms of carcinogenesis is necessary for prediction and is now progressing rapidly. Recent understanding of these mechanisms undermines many of the assumptions of current regulatory policy towards rodent carcinogens and necessitates a rethinking of the utility and meaning of routine animal cancer tests. The following summarizes our current understanding of these mechanisms and how they relate to animal cancer tests.

2.1. Mutagenesis Can Cause Cancer, and Normal Rates of Mutagenesis Are High

Mutagens cause cancer by mutating the DNA of cells in ways that cause cells to proliferate in an uncontrolled manner. It is generally agreed that several mutations are necessary to convert a normal cell into a cancer cell capable of uncontrolled growth

Division of Biochemistry and Molecular Biology and Lawrence Berkeley Laboratory, Barker Hall, University of California, Berkeley, CA 94720 (USA).

** The names of compounds in this article are not always in accordance with IUPAC nomenclature.*

Avec l'autorisation de Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 29 (1990) 1197-1208, VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1990.

[22, 23]. Mutagens are often assumed to be exogenous agents (coming from outside the body), such as synthetic chemicals ; however, many endogenous mutagens (coming from inside the body) are formed naturally during normal metabolic processes like oxygen utilization, which produces DNA-damaging oxidants. These oxidants are the same as those produced by radiation, which itself is an oxidative mutagen. Thus, in a sense, breathing oxygen is equivalent to irradiating the body. Normal metabolism causes chronic, oxidative DNA damage : we estimate that the number of oxidative hits to DNA per cell per day is about 100 000 in rats and 10 000 in humans [21, 24, 25]. Endogenous rates of DNA damage are thus so high that it may be difficult for exogenous mutagens to increase this damage significantly at the normal levels of human exposure. All mammals have numerous defenses to counter this damage, such as enzymes that repair damaged DNA [20, 21, 26]. Nevertheless, this damage appears to be a major contributor to aging and to many of the degenerative diseases associated with aging, including cancer.

2.2. Chronic Cell Division Increases Mutagenesis and Carcinogenesis

“Promoters” of carcinogenesis have been recognized for many years, but the concept of “promotion” and its role in carcinogenesis have been fuzzy compared to the concept of mutagenesis and its role in carcinogenesis. This is primarily because the mechanisms of carcinogenesis have in the past not been well understood. Cell division (cell proliferation) promotes carcinogenesis by increasing the vulnerability of the DNA to mutation. A dividing cell is much more at risk from mutagens (either endogenous or exogenous) than is a nondividing, quiescent cell [26-32]. Agents that cause chronic cell division are therefore indirectly mutagenic (and commonly carcinogenic) [28-33]. Saccharin, for example, is not itself a mutagen, but high doses of saccharin given to rodents cause sufficient cell division to be carcinogenic [32]. Low doses, however, would be expected to have no carcinogenic effect. Agents that cause chronic cell division (e.g., by irritation and inflammation of tissues) appear to be important in many of the known causes of human cancer : hepatitis B or C viruses or alcohol in liver cancer, high salt or *Helicobacter (Campylobacter)* bacteria in stomach cancer [34-43], hormones in breast cancer, papilloma virus in cervical cancer [44], asbestos or tobacco smoke in lung cancer [45], and excess animal fat and low calcium in colon cancer [46]. For the chemicals associated with occupational cancer, worker exposures usually have been at near-toxic doses that would be likely to cause cell proliferation.

2.3. Animal Cancer Tests Are Primarily Measuring the Effects of Massive Cell Division

Animal cancer tests of chemicals are conducted at near toxic, chronic doses - the maximum tolerated dose (MTD). (Such high doses are used in order to increase the sensitivity of the test to detect a carcinogenic effect among small numbers of animals, because the tests are very expensive to conduct). Such high doses often cause chronic cell death and a consequent chronic cell division of neighboring cells that replace the dead cells. Chronic dosing at the MTD can be thought of as chronic wounding, which is known to be both a promoter of carcinogenesis in animals and a risk factor for cancer in humans [31, 47-49]. Thus, by causing chronic cell division, a high percentage of all chemicals might be expected to be carcinogenic at chronic, near-toxic doses. This is exactly what is found (see Section 3). About half of all chemicals tested chronically at the MTD are carcinogens [3, 50-55]. The fact that about 40 % of rodent carcinogens are not mutagens is consistent with our understanding of the important role of cell division in carcinogenesis.

Although toxicity at or near the MTD often induces cell division, below a certain dose no such effect is observed. Therefore, if animal cancer tests are primarily measuring the effects of cell di-

vision, then the dose-response curve would be expected to curve steeply upward rather than be linear [3, 30-32, 56-58]. This means that a tenfold reduction in dose in a rodent experiment would produce much more than a tenfold reduction in cancer risk. This prediction is confirmed by several recent analyses [32, 59-61].

3. Misconception No. 3 : Most Carcinogens and Other Toxins Are Synthetic

About 99.99 % of all pesticides in the human diet are natural pesticides from plants [62]. All plants produce toxins to protect themselves against fungi, insects, and animal predators such as

TABLE I. - Forty-nine natural pesticides (and metabolites) in cabbage. See [a] for remarks on the numbered compounds.

<i>Glucosinolates</i>	4-methylsulfonylbutyl isothiocyanate
prop-2-en-1-yl glucosinolate (sinigrin, 1)	4-pentenyl isothiocyanate
3-methylthiopropyl glucosinolate	benzyl isothiocyanate
3-methylsulfinylpropyl glucosinolate	phenylethyl isothiocyanate
but-3-en-1-yl glucosinolate	<i>Cyanides</i>
2-hydroxy-but-3-en-1-yl glucosinolate	1-cyano-2,3-epithiopropene
4-methylthiobutyl glucosinolate	1-cyano-3,4-epithiobutane
4-methylsulfinylbutyl glucosinolate	1-cyano-3,4-epithiopentane
4-methylsulfonylbutyl glucosinolate	<i>threo</i> -1-cyano-2-hydroxy-3,4-epithiobutane
benzyl glucosinolate	<i>erythro</i> -1-cyano-2-hydroxy-3,4-epithiobutane
2-phenylethyl glucosinolate	2-phenylpropionitrile
propyl glucosinolate	allyl cyanide (6)
butyl glucosinolate	1-cyano-2-hydroxy-3-butene
<i>Indole glucosinolates and related indoles</i>	1-cyano-3(methylsulfinyl)propane
3-indolylmethyl glucosinolate (glucobrassicin)	1-cyano-4(methylsulfinyl)butane
1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate (neoglucobrassicin)	<i>Terpenes</i>
indole-3-carbinol (2)	menthol
indole-3-acetonitrile (3)	neomenthol
3,3'-diindolylmethane	isomenthol
<i>Isothiocyanates and goitrin</i>	carvone (7)
allyl isothiocyanate (4)	<i>Phenols</i>
3-methylthiopropyl isothiocyanate	2-methoxyphenol
3-methylsulfinylpropyl isothiocyanate	3-caffoylquinic acid (chlorogenic acid, 8)
3-butenyl isothiocyanate	4-caffoylquinic acid (9)
5-vinyloxazolidine-2-thione (goitrin, 5)	5-caffoylquinic acid (neochlorogenic acid, 10)
4-methylthiobutyl isothiocyanate	4- <i>p</i> -coumaroylquinic acid
4-methylsulfinylbutyl isothiocyanate	5- <i>p</i> -coumaroylquinic acid
	5-feruloylquinic acid

[a] *Clastogenicity* : Chlorogenic acid (8) [160] and allyl isothiocyanate (4) are positive [75]. Compound 8 and its metabolite caffeic acid are also mutagens [161-163], as is 4 [77]. *Carcinogenicity* : Allyl isothiocyanate (4) induced papillomas of the bladder in male rats (a neoplasm that is unusually rare in control rats) and was classified by the National Toxicology Program (NTP) as carcinogenic. There was no evidence of carcinogenicity in mice : however, NTP indicated “the mice probably did not receive the MTD” [164, 165]. Sinigrin (1 ; the glucosinolate, that is, thioglycoside of 4) is cocarcinogenic for the rat pancreas [166]. Carvone (7) is negative in mice [167]. Indoleacetonitrile (3) has been shown to form a carcinogen, nitrosoindoleacetonitrile, in the presence of nitrite [168]. Caffeic acid is a carcinogen [169, 170] and clastogen [160] and is a metabolite of its esters 8-10. *Metabolites* : Sinigrin (1) gives rise to 4 on eating raw cabbage (e.g., coleslaw) ; in cooked cabbage it also is metabolized to 6, which is untested. Indolecarbinol (2) forms dimers and trimers on ingestion, which mimic dioxin (TCDD) (see Section 4.2) [71]. *Occurrence* [65, 68, 124, 171], *Toxicology* : The mitogenic effects of 5 (which is goitrogenic) and various organic cyanides from cabbage suggest that they may be potential carcinogens [172, 173]. Aromatic cyanides related to those from cabbage have been shown to be mutagens and are metabolized to hydrogen cyanide and potentially mutagenic aldehydes [174].

man [62-71]. Tens of thousands of these natural pesticides have been discovered, and every species of plant contains its own set of different toxins, usually a few dozen. When plants are stressed or damaged (e.g., during a pest attack), they increase the levels of natural pesticides manifold, occasionally to levels that are acutely toxic to humans. We estimate that Americans eat about 1 500 mg per person per day of natural pesticides, which is 10 000 times more than they eat of synthetic pesticide residues [62]. The concentration of natural pesticides is usually measured in parts per million (ppm), rather than parts per billion (ppb), which is the usual concentration of synthetic pesticide residues or of water pollutants. We also estimate that a person ingests annually about 5 000 to 10 000 different natural pesticides and their breakdown products [62]. *Table I* lists 49 natural pesticides (and breakdown products) ingested on eating cabbage and indicates which ones have been tested for carcinogenicity or clastogenicity (the ability to break chromosomes). Lima beans contain a different array of 23 natural toxins that, in stressed plants, range in concentration from 0.2 to 33 parts per thousand fresh weight : none appears to have been tested for carcinogenicity or teratogenicity (the ability to cause birth defects) [66]. A large literature has examined the toxicity of many of these compounds to herbivorous animals, such as humans and domestic animals [63-68].

Surprisingly few plant toxins have been tested in animal cancer tests, but among those tested in at least one species, about half (27/52) are carcinogenic [62]. A search in plant foods for the presence of just these 27 natural-pesticide rodent carcinogens indicates that they occur naturally in the following foods (those at concentrations greater than 10 000 ppb of a single carcinogen are listed in italics) : *anise, apple, banana, basil, broccoli, Brussels sprouts, cabbage, cantaloupe, caraway, carrot, cauliflower, celery, cherry, cinnamon, cloves, cocoa, coffee (brewed), comfrey tea, dill, eggplant, endive, fennel, grapefruit juice, grape, honey, honeydew melon, horseradish, kale, lettuce, mace, mango, mushroom, mustard (brown), nutmeg, orange juice, parsley, parsnip, peach, pear, pepper (black), pineapple, plum, potato, radish, raspberry, rosemary, sage, sesame seeds (heated), strawberry, tarragon, thyme, and turnip (Table II).*

Thus, it is probable that almost every plant product in the supermarket contains natural carcinogens. The ppm levels of the known natural carcinogens in the above plants are commonly thousands of times higher than the ppb levels of man-made pesticides. The occurrence in the diet of natural pesticides that are rodent carcinogens should be interpreted cautiously. We need not be alarmed by the presence of low doses of synthetic toxins and a plethora of natural toxins in our food. As will be discussed in Section 5.1, humans are well protected against low doses of toxins by many layers of inducible, general defenses that do not distinguish between synthetic and natural toxins.

Dietary exposures to natural toxins are not necessarily of much relevance to human cancer. Indeed, a diet rich in fruit and vegetables is associated with lower cancer rates [72, 73]. This may be because anticarcinogenic vitamins and antioxidants come from plants [72, 73]. What is important in our analysis is that chronic exposures to natural rodent carcinogens may cast doubt on the relevance of far lower levels of exposures to synthetic rodent carcinogens.

3.1. Teratogens and Clastogens Are Common

It is also reasonable to assume that a sizable percentage of both natural and synthetic chemicals will be reproductive toxins at high doses because a high proportion of positives is reported for rodent teratogenicity tests. One-third of the 2 800 chemicals tested in laboratory animals have been shown to cause reproductive damage in the standard, high-dose protocol [74].

Results from other types of tests also indicate that the natural world should not be ignored and that positive results are commonly observed in high-dose tests. Ishidate *et al.* [75] reviewed experiments on the clastogenicity (chromosome breakage) of 951 chemicals in mammalian cell cultures. Of these 951 chemi-

cals, we identified 72 as natural plant pesticides. Among these, 48 % (35/72) were positive for clastogenicity in some or all tests. This is similar to the results of the remaining chemicals ; 53 % (467/879) were positive in some or all tests. Thus, about half of the chemicals tested - whether synthetic or natural - have been shown to break chromosomes at high dose. These in vitro experiments do not necessarily simulate in vivo conditions, and chromosome breakage is probably much less extensive in tissues of the body than in laboratory tissue cultures.

TABLE II. - Concentrations of some natural pesticides that are rodent carcinogens. 1 ppm = 1 000 ppb.

Plant food	Rodent carcinogen	Concentration [ppm]	
Parsley	5-and 8-methoxypsoralen	14	
Parsnip, cooked		32	
Celery		0.8	
Celery, new cultivar		6.2	
Celery, stressed		25	
Mushroom, commercial	<i>p</i> -hydrazinobenzoate	11	
Mushroom, commercial	glutamyl- <i>p</i> -hydrazinobenzoate	42	
Cabbage	sinigrin 1 (allyl isothiocyanate, 4) [a]	35-590	
Collard greens		250-788	
Cauliflower		12-66	
Brussels sprouts		110-1 560	
Mustard (brown)		16 000-72 000	
Horseradish		4 500	
Orange juice	limonene	31	
Mango		40	
Pepper, black		8 000	
Basil	estragole	3 800	
Fennel		3 000	
Nutmeg	safrole	3 000	
Mace		10 000	
Pepper, black		100	
Pineapple	ethyl acrylate	0.07	
Sesame seeds (heated oil)	sesamol	75	
Cocoa	α -methylbenzyl alcohol	1.3	
Basil	benzyl acetate	82	
Jasmine tea		230	
Honey		15	
Coffee (roasted beans)	catechol	100	
Apple, carrot, celery, cherry, eggplant, endive, grapes, lettuce, pear, plum, potato	caffeic acid	> 1 000	
Absinthe, anise, basil, caraway, dill, marjoram, rosemary, sage, savory, tarragon, thyme			
Coffee (roasted beans)		1 800	
Apricot, cherry, peach, plum		chlorogenic acid 8 (caffeic acid) [b]	50-500
Coffee (roasted beans)			21 600
Apple, apricot, broccoli, brussels sprouts, cabbage, cherry, kale, peach, pear, plum	neochlorogenic acid 10 (caffeic acid) [b]	50-500	
Coffee (roasted beans)		11 600	

[a] Sinigrin (1) is a cocarcinogen [166] and is metabolized to the rodent carcinogen 4, although no adequate test has been done on 1 itself. The proportion of 1 converted into 4 or into allyl cyanide (6) depends on food preparation [123, 124, 171]. Chlorogenic acid (8) and neochlorogenic acid (10) are metabolized to the carcinogens caffeic acid and catechol (a metabolite of quinic acid), but have not been tested for carcinogenicity themselves. The clastogenicity and mutagenicity of the above compounds are discussed in *Table I*.

Of particular interest are the levels at which some of the carcinogenic plant toxins in *Table II* were clastogenic [75] :

(1) Allyl isothiocyanate (4) was clastogenic at a concentration of 0.0005 ppm, which is about 200 000 times less than the concentration of its glucosinolate, sinigrin (the parent compound 1), in cabbage. Allyl isothiocyanate (4) was among the most potent chemicals in the compendium [75] and is also effective at unusually low levels in transforming [76] and mutating animal cells [77]. (See also the discussion of cancer tests in the legend to Table I).

(2) Safrole was clastogenic at a concentration of about 100 ppm, which is 30 times less than the concentration in nutmeg, and roughly equal to the concentration in black pepper. The rodent carcinogens safrole and estragole, and a number of other related dietary natural pesticides that have not been tested in animal cancer tests, have been shown to produce DNA adducts (damaged DNA bases) in mice [78].

(3) Caffeic acid was clastogenic at a concentration of 260 and 500 ppm, which is less than its concentration in roasted coffee beans and close to its concentration in apples, lettuce, endive, and potato skin. Chlorogenic acid (8), a precursor of caffeic acid, was clastogenic at a concentration of 150 ppm, which is 100 times less than its concentration in roasted coffee beans and similar to its concentration in apples, pears, plums, peaches, cherries, and apricots. Chlorogenic acid (8) and its metabolite caffeic acid are also mutagens (Table I). The toxicity of coffee to the DNA in mammalian cells has been demonstrated [79].

3.2. Cooking Food

The cooking of food is also a major dietary source of potential rodent carcinogens. Cooking produces about 2 000 mg per person per day of mostly untested burnt material that contains many rodent carcinogens [3, 69, 70, 80-85]. Roasted coffee, for example, is known to contain about 825 volatile chemicals [69]. Only 22 have been tested, and 17 are rodent carcinogens [51-54]. In addition, roasted coffee also contains hundreds of nonvolatile chemicals : caffeic acid has been tested and is a carcinogen. With just these few chemicals tested, the carcinogens total 10 mg per cup of coffee (40 000 ppb). (There is some, but not sufficient evidence to conclude that coffee causes cancer in humans) [72, 80]. When proteins or amino acids are heated, certain mutagens known as heterocyclic amines are sometimes produced. Thus far, ten of these heterocyclic amines have been shown to be carcinogens in rodents, and many others are in the process of being isolated and tested [86, 87]. In addition, cooked food contains a plethora of other mutagens as well as rodent carcinogens (polycyclic hydrocarbons, furfural, and nitrosamines) [3, 69, 70, 80-85].

The total amount of browned and burnt material consumed per person in a typical day is at least several hundred times more than that inhaled in a day from severe outdoor air pollution [71]. Three mutagenic nitropyrenes present in diesel exhaust have now been shown to be rodent carcinogens [88], but the intake of these carcinogenic nitropyrenes has been estimated to be much higher from grilled chicken than from air pollution [86, 87, 89]. Gas flames generate NO_2 , which can form both carcinogenic nitropyrenes [3] and nitrosamines in foods that are cooked in gas ovens. Food cooked in gas ovens may be a major source of dietary nitropyrenes and nitrosamines.

3.3. Residues of Man-made Pesticides

By contrast, human exposures to man-made pesticide residues are minuscule. The Food and Drug Administration (FDA) assayed food for residues of the 200 synthetic compounds thought to be of greatest importance, including most synthetic pesticides and a few industrial chemicals [90]. The FDA estimates that the intake of these residues averages about 0.09 mg per person per day and other analyses are similar [91]. For compari-

son, we estimate that the intake of natural pesticides averages about 1 500 mg per person per day [62]. About half of the intake of synthetic residues is composed of four chemicals (ethylhexyl diphenyl phosphate, dicloran, malathion, and chlorpropham) [90] that were not carcinogenic in rodent tests [51, 92]. Thus, the intake of carcinogens from synthetic residues (0.05 mg a day, if one assumes that all the other residues are carcinogenic, which is unlikely) is extremely tiny relative to the background of natural substances ; this 0.05 mg intake is equivalent to about 60 ppb of synthetic residues in plant food consumed daily.

4. Misconception No. 4 : Synthetic Toxins Pose Greater Risks than Natural Toxins

The possible carcinogenic hazards from synthetic pesticides (at normal exposures) are minimal compared with the background hazards of nature's pesticides. Even though an overwhelming number of the chemicals that humans eat are natural, the natural world of chemicals has never been tested systematically. Synthetic chemicals account for 350 (82 %) of the 427 chemicals tested chronically at high doses in both rats and mice [3, 50-55]. Of the 77 natural chemicals tested, the proportion carcinogenic is about half (37/77), that is, similar to that of synthetic chemicals (212/350) [3, 50-54]. It is unlikely that the high proportion of carcinogens in rodent studies is due simply to selection of suspicious chemical structures : while some synthetic or natural chemicals were selected precisely because of suspect structures, most chemicals were selected because they were widely used industrially ; for example they were high-volume chemicals, pesticides, drugs, dyes, or food additives [50]. The natural world of chemicals has never been looked at systematically.

In recent years, we have tried to formulate a method of setting priorities among possible carcinogenic hazards [3]. The potencies of different carcinogens vary more than 10^7 - fold in rodent tests, and the comparison of possible hazards from various carcinogens ingested by humans must take this into account. We have analyzed animal cancer tests from our Carcinogenic Potency Database [51-54] and, for each chemical, have calculated the TD_{50} (Tumorigenic Dose 50), which is essentially the daily dose of the chemical estimated to give half of the animals tumors. We have constructed an index to rank possible carcinogenic hazards : first, we estimate a reasonable daily lifetime human exposure to each chemical and express that as milligrams (of the chemical) per kilogram of body weight. Then, that mg kg^{-1} human exposure is expressed as a percentage of the rodent TD_{50} dose (mg kg^{-1}) for each carcinogen. We call this percentage the HERP value (Human Exposure dose/Rodent Potency dose). Because rodent data are all calculated on the basis of lifetime exposure at the indicated daily dose rates [8, 51], the human exposure data are similarly expressed as lifelong daily exposure rates, even though the human exposure is likely to be less than daily for a lifetime (Table III).

The HERP values do not estimate human risk directly, because it is impossible to extrapolate to low doses (see Section 1), but they do offer a way of comparing possible hazards and thus of putting exposures into a relative context so that priorities can be more reasonably set. (Carcinogens clearly do not all work in the same way, and as we learn more about mechanisms, HERP comparisons can be refined, as can risk assessments). Our results suggest that alcohol at moderate doses should be high on our priority list for epidemiological studies on cancer. The HERP analysis further suggests that the possible carcinogenic hazard of synthetic chemicals that humans ingest from pesticide residues or water pollution appears to be trivial relative to the background of carcinogenic hazards from natural chemicals and chemicals formed by cooking food [3, 71, 93].

TABLE III. - Ranking possible carcinogenic hazards [a].

Possible hazard HERP [%] [b]	Daily human exposure	Carcinogen dose for a 70-kg human
<i>Environmental pollution</i>		
0.001*	Tap water, 1 liter	Chloroform, 83 µg (U.S. average)
0.004*	Well water, 1 liter contaminated (worst well in Silicon Valley, CA, USA)	Trichloroethylene (TCE), 2 800 µg
0.0004*	Well water, 1 liter contaminated (Woburn, MA, USA)	Trichloroethylene, 267 µg
0.0002*		Chloroform, 12 µg
0.0003*		Tetrachloroethylene (perc), 21 µg
0.008*	Swimming pool, 1 hour (for child)	Chloroform, 250 (average pool) µg
0.6	Conventional home air (14 h per day)	Formaldehyde, 598 µg
0.004		Benzene, 155 µg
2.1	Mobile home air (14 h per day)	Formaldehyde, 2.2 mg
<i>Pesticides and other residues [c]</i>		
0.0002*	PCBs : daily dietary intake	PCBs, 0.2 µg (U.S. average)
0.0003*	DDE/DDT : daily dietary intake	DDE, 2.2 µg (U.S. average)
0.0004	1,2-dibromoethane (EDB) : daily dietary intake (from grains and grain products)	EDB, 0.42 µg (U.S. average)
<i>Natural pesticides and dietary toxins</i>		
0.003	Bacon, cooked (100 g)	Dimethylnitrosamine 0.3 µg
0.006		Diethylnitrosamine, 0.1 µg
0.003	Sake (250 mL)	Urethane, 43 µg
0.03	Comfrey herb tea, 1 cup	Symphytine, 38 µg (750 µg pyrrolizidine alkaloids)
0.03	Peanut butter (32 g ; one sandwich)	Aflatoxin, 64 ng (U.S. average, 2 ppb)
0.06	Dried squid, broiled in gas oven (54 g)	Dimethylnitrosamine, 7.9 µg
0.07	Brown mustard (5 g)	Allyl isothiocyanate (4), 4.6 mg
0.1	Basil (1 g of dried leaf)	Estragole, 3.8 mg
0.1	Mushroom, one raw (15 g) (<i>Agaricus bisporus</i>)	Mixture of hydrazines, etc.
0.2	Natural root beer (12 oz ; 354 mL) (now banned)	Safrole, 6.6 mg
0.008	Beer, before 1979 (12 oz ; 354 mL)	Dimethylnitrosamine, 1 µg
2.8*	Beer (12 oz ; 254 mL)	Ethanol, 18 mL
4.7*	Wine (250 mL)	Ethanol, 30 mL
6.2	Comfrey-pepsin tablets (nine daily)	Comfrey root, 2 700 mg
1.3	Comfrey-pepsin tablets (nine daily)	Symphytine, 1.8 mg
<i>Food additives</i>		
0.0002	AF-2 : daily dietary intake before banning	AF-2 (furylfuramide), 4.8 µg
0.06*	Diet cola (12 oz ; 354 mL)	Saccharin, 95 mg
<i>Drugs</i>		
[0.3]	Phenacetin pill (average dose)	Phenacetin, 300 mg
[5.6]	Metronidazole (therapeutic dose)	Metronidazole, 2 000 mg
[14]	Isoniazid pill (prophylactic dose)	Isoniazid, 300 mg
16*	Phenobarbital, one sleeping pill	Phenobarbital, 60 mg
17*	Clofibrate (average daily dose)	Clofibrate, 2 000 mg
<i>Occupational exposure</i>		
5.8	Formaldehyde : Workers' average daily intake	Formaldehyde, 6.1 mg
141	EDB : Workers's daily intake (high exposure)	EDB, 150 mg

[a] We have tried to use average or reasonable daily intakes to facilitate comparisons [3]. In several cases, such as contaminated well water or factory exposure to EDB, this is difficult to determine, and we give the value for the worst exposure found. The calculations assume a daily dose for a lifetime ; where drugs are normally taken for only a short period, we have bracketed the HERP value. [b] The asterisk means that the HERP value is from carcinogens thought to be nongenotoxic. [c] PCBs = polychlorinated biphenyls, DDE = 1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethylene, DDT = 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)ethane.

4.1. Water Pollution

The possible hazards from carcinogens in contaminated well water in places like California's Santa Clara ("Silicon") Valley or Woburn, Massachusetts [94-99], should be compared with the possible hazards of ordinary tap water [3]. Of the 35 wells that were shut down in Santa Clara Valley because of a supposed carcinogenic hazard to humans (low traces of trichloroethylene), only two were of a possible hazard greater than ordinary tap water. Well water is not usually chlorinated and therefore lacks the 83 ppb of chloroform present in average chlorinated tap water in the US [3]. Water from the most polluted well in the Santa Clara Valley had a relative hazard that was orders of magnitude less than that for an equal volume of coffee, beer, or wine [3]. The consumption of tap water is only about one or two liters per day, and animal evidence [3] provides no good reason to expect that either the chloroform produced in water by chlorination or the current levels of synthetic pollutants in water would pose a significant carcinogenic hazard [3]. Natural arsenic appears to be the most significant carcinogen in both well water and tap water and is often present at quite high levels [100]. Arsenic is a known human carcinogen.

The trace amounts of chemicals found in polluted wells are likely to be a negligible cause of birth defects, in comparison to the background level of known teratogens such as alcohol. The important risk factors for birth defects and reproductive damage in humans are the age of the mother, her consumption of alcohol, her smoking habits, and her exposure to the rubella virus.

4.2. TCDD (Dioxin) Compared with Broccoli and Alcohol

Cabbage and broccoli contain a chemical whose break-down products bind to the body's Ah receptor, induce enzymes, and possibly cause cell division - just a does dioxin (TCDD), one of the most feared industrial contaminants. TCDD is of great public concern because it is carcinogenic and teratogenic in rodents at extremely low doses. The doses humans ingest, however, are far lower than the lowest doses that have been shown to cause cancer and reproductive damage in rodents.

TCDD exerts many or all of its harmful effects in mammalian cells through binding to the Ah receptor [101]. A wide variety of natural substances also bind to the Ah receptor (e.g., tryptophan oxidation products [102]) and, insofar as they have been examined, they have similar properties to TCDD. A cooked steak, for example, contains polycyclic hydrocarbons that bind to the Ah receptor and mimic TCDD. In addition, a variety of other plant substances in the diet also bind to the Ah receptor. Indole carbinol (2), for example, is present in large amounts in broccoli (500 ppm), cabbage [103], cauliflower, and other members of the *Brassica* family. At the pH of the stomach, 2 forms chemical structures (known as dimers and trimers) that induce the same set of detoxifying enzymes as TCDD [104-106]. Like TCDD, 2 protects against carcinogenesis when given *before* aflatoxin or other carcinogens [106-108]. However, when given *after* aflatoxin or other carcinogens, 2, like TCDD, stimulates carcinogenesis [105]. This stimulation of carcinogenesis has also been shown for cabbage itself [109]. These derivatives of 2 appear to be much more of a potential hazard than TCDD. The Environmental Protection Agency's human "reference dose" (formerly "acceptable dose limit") of TCDD is 6 femtograms per kilogram per day. This should be compared with 25 mg of 2 per 100 g of broccoli (one portion) (see also cabbage) [62, 103]. Although the affinity of the indole derivatives in binding to Ah receptors is less than that of TCDD by a factor of about 8 000, the effective dose to the Ah receptor from a portion of broccoli would be about 1 500 times higher than that of TCDD, taking into account another factor of 1 000 for the very long lifetime of TCDD in the body (several years) and assuming that the lifetime of the hydrophobic indole dimers is a short as one day. However, it is not clear whether, at the low doses of human exposure, *either* 2 or TCDD is hazardous. It seems likely that many more of these natural "dioxin simulators" will be discovered in the future.

If TCDD is compared with alcohol, it seems of minor interest as a teratogen or carcinogen. Alcohol is the most important known human chemical teratogen [72]. In contrast, there is no persuasive evidence that TCDD is either carcinogenic or teratogenic in humans, although it is both at near-toxic doses in rodents. If one compares the teratogenic potential of TCDD to that of alcohol for causing birth defects (after adjusting for their respective potency as determined in rodent tests), then a daily consumption of the EPA reference dose of TCDD (6 fg) would be equivalent in teratogenic potential to a daily consumption of alcohol from 1/3 000 000 of a beer. That is equivalent to drinking a single beer (15 g of ethanol) over a period of 8 000 years.

In humans alcoholic beverages are carcinogenic [110] as well as teratogenic. A comparison of the rodent carcinogenic potential of TCDD with that of alcohol (adjusting for the potency in rodents) shows that ingesting the TCDD reference dose of 6 fg per kilogram per day is equivalent to a man ingesting one beer every 345 years. Since the average consumption of alcohol in the United States is equivalent to more than one beer per person per day, and since five drinks a day are a carcinogenic risk in humans, the experimental evidence does not of itself seem to justify the great concern over TCDD at levels in the range of the reference dose.

5. Misconception No. 5 : The Toxicology of Man-made Chemicals Is Different from That of Natural Chemicals

It is often assumed that, because plants are part of human evolutionary history, whereas industrial chemicals are not, the mechanisms that animals have evolved to cope with the toxicity of natural chemicals will succeed in protecting them against natural chemicals, yet will fail to protect against synthetic chemicals : "For the first time in the history of the world, every human being is now subjected to contact with dangerous chemicals, from the moment of conception until death" (Rachel Carson : *Silent*

Spring, 1962). We find this assumption flawed for several reasons.

5.1. Defenses That Animals Have Evolved Are Mostly of a General Type

Since the number of natural chemicals that might have toxic effects is so large, general defenses offer protection not only against natural but also against synthetic chemicals, making humans well buffered against toxins [3, 7, 103, 111]. These defenses include the following :

- (1) The continuous shedding of cells exposed to toxins : the surface layers of the mouth, esophagus, stomach, intestine, colon, skin, and lungs are discarded every few days.
- (2) The induction of a wide variety of general detoxifying enzymes, such as antioxidant enzymes [20, 21, 112] or the glutathione transferases for detoxifying alkylating agents [113] : human cells that are exposed to small doses of an oxidant, such as radiation or hydrogen peroxide, induce antioxidant defenses and become more resistant to higher doses [114-118]. These defenses can be induced by both synthetic oxidants (e.g., the herbicide paraquat) and natural oxidants and are effective against both.
- (3) The active excretion of planar hydrophobic molecules (natural or synthetic) out of liver and intestinal cells [119].
- (4) DNA repair : this is effective against DNA adducts formed from both synthetic and natural chemicals and is inducible in response to DNA damage [26].
- (5) Animals' olfactory and gustatory perception of bitter, acrid, astringent, and pungent chemicals : these defenses warn against a wide range of toxins and could possibly be more effective in warning against some natural toxins that have been important in food toxicity during evolution than against some synthetic toxins. However, it seems likely that these stimuli are also general defenses and are monitoring particular structures correlated with toxicity ; some synthetic toxic compounds are also pungent, acrid, or astringent. Even though mustard, pepper, garlic, onions, etc., have some of these attributes, humans often ignore the warnings.

The fact that defenses are usually general, rather than specific for each chemical, makes good evolutionary sense. Predators of plants evolved general defenses against toxins presumably to be prepared to counter a diverse and everchanging array of plant toxins in an evolving world ; if a herbivore had defenses only against a set of specific toxins it would be at a great disadvantage in obtaining new plant foods when favored plant foods became scarce or evolved new toxins.

5.2. Various Natural Toxins, Some of Which Have Been Present throughout Vertebrate Evolutionary History, Nevertheless Cause Cancer in Vertebrates

Mold aflatoxins, for example, have been shown to cause cancer in trout, rats, mice, monkeys, and, possibly, humans [3, 110]. Eleven mold toxins have been reported to be carcinogenic [103] and nineteen mold toxins have been shown to be clastogenic [75]. Many of the common elements are carcinogenic (e.g., salts of lead, cadmium, beryllium, nickel, chromium, selenium, and arsenic) or clastogenic [75] at high doses, despite their presence throughout evolution.

Furthermore, epidemiological studies from various parts of the world show that certain natural chemicals in food may be carcinogenic risks to humans : the chewing of betel nuts with tobacco around the world has been correlated with oral cancer [110, 120]. The phorbol esters present in the Euphorbiaceae, some of which are used as folk remedies or herb teas, are potent mitogens (inducers of cell proliferation) that are thought to be a cause of

nasopharyngeal cancer in China and esophageal cancer in Curacao [121, 122]. Pyrrolizidine toxins are mutagens that are found in comfrey tea, various herbal medicines, and some foods; they are hepatocarcinogens in rats and may cause liver cirrhosis and other pathologies in humans [120].

Plants have been evolving and refining their chemical weapons for at least 500 million years and incur large fitness costs in producing these chemicals. If these chemicals were not effective in deterring predators, plants would not have been naturally selected to produce them.

5.3. Humans Have Not Had Time to Evolve into a "Toxic Harmony" with All of the Plants in Their Diet

Indeed, very few of the plants that humans eat would have been present in an African hunter-gatherer's diet. The human diet has changed drastically in the last few thousand years, and people are eating many recently introduced plants that their ancestors did not, for example, coffee, cocoa, tea, potatoes, tomatoes, corn, avocados, mangoes, olives, and kiwi fruit. In addition, cruciferous vegetables such as cabbage, broccoli, kale, cauliflower, and mustard were used in ancient times "primarily for medicinal purposes" and were spread as foods across Europe only in the Middle Ages [123, 124]. Natural selection works far too slowly for humans to have evolved specific resistance to the food toxins in these newly introduced plants.

5.4. Poisoning from Plant Toxins in the Milk of Foraging Animals Was Quite Common in Previous Centuries

In nonindustrial societies, cow or goat milk and other ingested dairy products were contaminated by the natural toxins from plants that were eaten by foraging animals, because toxins that are absorbed through the animal's gut are often secreted in the milk. Since the plants foraged by cows vary from place to place and are usually inedible for human consumption, the plant toxins that are secreted in the milk are, in general, not toxins to which humans could have easily adapted. Abraham Lincoln's mother, for example, died from drinking cow's milk that had been contaminated with toxins from the snakeroot plant [125]. When cows and goats forage on lupine, their offspring may have teratogenic abnormalities, such as "crooked calf" syndrome caused by the anagyrine in lupine [126-128]. Such significant amounts of these teratogens can be transferred to the animals' milk that drinking the milk during pregnancy is teratogenic for humans [126-128]: in one rural California family, a baby boy, a litter of puppies, and goat kids all had a "crooked" bone birth defect. The pregnant woman and the pregnant dog had both been drinking milk obtained from family goats that had been foraging on lupine, the main forage in winter [126-128].

5.5. Anticarcinogenic Chemicals in the Diet May Help to Protect Humans Equally Well against Synthetic and Natural Carcinogens

Although plants contain anticarcinogenic chemicals (e.g., antioxidants) that may protect against carcinogens [129, 130], these anticarcinogens *do not distinguish* whether carcinogens are synthetic or natural in origin.

5.6. Although Synergism between Synthetic Carcinogens Could Multiply Hazards, This Is Also True of Natural Chemicals

Natural chemicals are by far the major source of chemicals in the diet.

5.7. Although the Synthetic Pesticide DDT Bioconcentrates in the Food Chain Due to Its Unusual Fat Solubility, Natural Toxins Can Also Bioconcentrate

DDT is often viewed as the typically dangerous synthetic pesticide because it persists for years; it was representative of a class of chlorinated pesticides. Natural pesticides, however, also bioconcentrate if fat-soluble: the teratogens solanine (and its aglycone solanidine) and chaconine, for example, are found in the tissues of potato eaters [131-133]. Although DDT was unusual with respect to bioconcentration, it was remarkably nontoxic to mammals, saved millions of lives, and has not been shown to cause harm to humans [134]. To a large extent DDT, the first major synthetic insecticide, replaced lead arsenate, a major carcinogenic pesticide used before the modern era; lead arsenate is even more persistent than DDT. When the undesirable bioconcentration and persistence of DDT and its lethal effects on some birds were recognized, it was prudently phased out and less persistent chemicals were developed to replace it. Examples of these newer chemicals are the synthetic pyrethroids that disrupt the same sodium channel in insects as DDT [135], are degraded rapidly in the environment, and can often be used at a concentration as low as a few grams per acre.

6. Misconception No. 6 : Storks Bring Babies and Pollution Causes Cancer and Birth Defects

The number of storks in Europe has been decreasing for decades. At the same time, the European birth rate also has been decreasing. We would be foolish to accept this high correlation [136] as evidence that storks bring babies. The science of epidemiology tries to sort out the meaningful correlations from the numerous chance correlations. That is, epidemiology attempts to determine correlations that may indicate cause and effect. However, it is not easy to obtain persuasive cause-and-effect evidence by epidemiological methods, because of inherent methodological difficulties [10]. There are many sources of bias in observational data, and chance variation is also important. For example, because there are so many different types of cancer and birth defects, by chance alone one might expect some of them to occur at a high frequency in a small community here and there. Toxicology provides evidence that can help us decide whether an observed correlation might be causal or accidental.

There is no persuasive evidence from epidemiology or toxicology that pollution is a significant cause of birth defects or cancer. For example, the epidemiological studies of the Love Canal toxic waste dump in Niagara Falls, New York, or of dioxin in Agent Orange [137, 138], or of pollutants produced by the refineries in Contra Costa County, California [139, 140], or of the contaminants in the wells of Silicon Valley [141] or Woburn, Massachusetts [94-99], or of the nowbanned pesticide DDT, provide no persuasive evidence that pollution was the cause of human cancer in any of these well-publicized exposures. At Love Canal, where people were living next to a toxic waste dump, the epidemiological evidence for an effect on public health is equivocal. Analyses of the toxicology data on many of these cases suggest that the amounts of the chemicals involved were much too low relative to the background of naturally occurring carcinogens and carcinogens from cooking food to be credible sources of increased cancer in humans [3]. With respect to birth defects, a comparative analysis of teratogens using a HERP-type index, which would express the human exposure level as a percentage of the dose level known to cause reproductive damage in rodents, would be of interest. Such an analysis has not been done in a systematic way.

Environmental exposures to industrial chemical pollutants are thousands of times lower than some occupational exposures to these same agents [3, 8]. Thus, if ppb levels of these pollutants

were causing cancer or birth defects, one might expect to see an effect in the workplace. So far, however, epidemiological studies on these chemicals do not suggest an association with cancer [142].

Historically, for chemicals that have been shown to increase cancer in the workplace, exposures were at high levels. For example, in California the levels of the fumigant ethylene dibromide (EDB) that workers were allowed to breathe in were once shockingly high [3]. We testified in 1981 that our calculations showed that the workers were allowed to breathe in a dose higher than the dose that gave half of the test rats cancer. California lowered the permissible worker exposure more than a hundredfold. Despite the fact that the epidemiology on EDB in highly exposed workers does not show any significant effect, the uncertainties of our knowledge make it important to have strict rules about workers, because they can be exposed chronically to extremely high doses.

7. Misconception No. 7 : Trade-offs Are Not Necessary in Eliminating Pesticides

Since no plot of land is immune to attack by insects, plants need chemical defenses - either natural or synthetic - in order to survive pest attack. "It has been suggested that one consequence of crop plant domestication is the deliberate or inadvertent selection for reduced levels of secondary compounds that are distasteful or toxic. Insofar as many of these chemicals are involved in the defense of plants against their enemies, the reduction due to artificial selection in these defenses may account at least in part for the increased susceptibility of crop plants to herbivores and pathogens..." [143]. Thus, there is a trade-off between natural pesticides and man-made pesticides.

Cultivated plant foods commonly contain fewer natural toxins than do their wild counterparts. For example, the wild potato, the progenitor of cultivated strains of potato, has a glycoalkaloid content about three times that of cultivated strains and is more toxic [144, 145]. The leaves of the wild cabbage (the progenitor of cabbage, broccoli, and cauliflower) contain about twice as many glucosinolates as cultivated cabbage [146]. The wild bean contains about three times as many cyanogenic glucosides as does the cultivated bean [147]. Similar reductions in toxicity through agriculture have been reported in lettuce, lima bean, mango, and cassava [65].

One consequence of disproportionate concern about synthetic pesticide residues is that some plant breeders are currently developing plants that are more insect-resistant and, thus, higher in natural toxins. Two recent cases illustrate the potential hazards of this approach to pest control.

(1) When a major grower introduced a new variety of highly insect-resistant celery into commerce, a flurry of complaints were made to the Centers for Disease Control from all over the country, because people who handled the celery developed rashes when they were subsequently exposed to sunlight. Some detective work found that the pest-resistant celery contained 6 200 ppb of carcinogenic (and mutagenic) psoralens instead of the 800 ppb present in normal celery (Table II) [64, 103, 148, 149]. It is not known whether other natural pesticides in the celery were increased as well. The celery is still on the market.

(2) A new potato, developed at a cost of millions of dollars, had to be withdrawn from the market because of its acute toxicity to humans when grown under particular soil conditions - a consequence of higher levels of the natural toxins solanine and chaconine. Solanine and chaconine inhibit cholinesterase, thereby blocking nerve transmission, and are known rodent teratogens. They were widely introduced into the world diet about 400 years ago with the dissemination of the potato from the Andes. Total toxins are present in normal potatoes at a level of 15 mg per 200-g potato (75 ppm), which is less than a tenfold safety margin

from the measurably toxic daily dose level for humans [144]. Neither solanine nor chaconine has been tested for carcinogenicity. In contrast, the cholinesterase inhibitor malathion, the main synthetic organophosphate pesticide residue in our diet (0.006 mg per day), has been tested and is not a carcinogen in rats or mice. Common cultivars of plants differ widely in the level of particular natural toxins (Table II) [103], and other factors in the plant also play a part in pest resistance. Breeding or genetic engineering can be used to increase or decrease specific chemicals or other factors.

Certain cultivated crops have become popular in developing countries because they thrive without costly synthetic pesticides. However, the trade-offs of cultivating some of these naturally pest-resistant crops are that they are highly toxic and require extensive processing to detoxify them. For example, cassava root, a major food crop in Africa and South America, is quite resistant to pests and disease; however, it contains cyanide at such high levels that only a laborious process of washing, grinding, fermenting, and heating can make it edible; ataxia due to chronic cyanide poisoning is endemic in many of the cassava-eating areas of Africa [150]. In one part of India, the pest-resistant grain *Lathyrus sativus* is cultivated to make some types of dahl. Its seeds contain the neurotoxin β -N-oxalylaminoalanine, which causes a crippling nervous system disorder, neurolathyrism [151].

As an alternative to synthetic pesticides, it is legal for "organic farmers" to use the natural pesticides from one plant species against pests that attack a different plant species: for example, rotenone (which Indians used to poison fish) or the pyrethrins from chrysanthemum plants. These naturally derived pesticides have not been tested as extensively for carcinogenicity (rotenone is negative, however), mutagenicity, or teratogenicity as have synthetic pesticides; therefore, their safety compared to synthetically derived pesticides should not be prematurely assumed.

There is a tendency for nonscientists to think of *chemicals* as being only synthetic and to characterize synthetic chemicals as toxic, as if every natural chemical were not also toxic at some dose. Even a recent National Research Council report [152] states: "Advances in classical plant breeding... offer some promise for nonchemical pest control in the future. Nonchemical approaches will be encouraged by tolerance revocations..." The report was concerned with pesticide residues in tomatoes, but ignored the natural pesticides in tomatoes. Tomatine, one of the natural toxins in tomatoes, is a recent chemical, too, since it was introduced to the world diet from Peru 400 years ago. Neither tomatine nor its aglycone, tomatidine, an antifungal steroidlike molecule, has been tested in rodent cancer bioassays. Tomatine is present at 36 mg per 100-g tomato (360 ppm), a concentration that is much closer to the acutely toxic level in humans than are the concentrations of man-made pesticide residues [144].

Efforts to prevent hypothetical carcinogenic risks of 1 in a million could be counterproductive if the risks of the alternatives are worse. For example, Alar was withdrawn from the market after the EPA proposed cancellation hearings on it and after the Natural Resources Defense Council (NRDC) went to the media to get the process accelerated [93]. However, we incur various risks by withdrawing Alar, and these risks should be addressed. Alar is a growth regulator that delays ripening of apples so that they do not drop prematurely, and it also delays overripening in storage. Alar plays a role in reducing pesticide use on some types of apples, particularly in the Northeast [153]. Without Alar, the danger of fruit fall from the pests known as leafminers is greater, and more pesticides are required to control pests. When fruit falls prematurely, pests on the apples remain in the orchard to attack the crop the next summer, and more pesticides must be used. Since Alar produces healthier apples that stay on the trees, Alar-treated fruit is less susceptible to molds. Therefore, it is likely that the amounts and variety of mold toxins present in apple juice (e.g., patulin [154-157]) will be higher in juice made from untreated apples. The carcinogenicity of patulin has not been adequately examined [158]. Another trade-off of eliminating Alar is decreasing the availability of domestically grown,

fresh apples throughout the year and increasing the price of apples, which might lead consumers to substitute less healthy foods.

Synthetic pesticides have markedly lowered the cost of plant food, thus promoting increased consumption. Eating more fruits and vegetables, and less fat, may be the best way to lower risks of cancer and heart disease (other than giving up smoking).

8. Misconception No. 8 : Technology Is Harmful to Public Health

Modern technologies are almost always replacing older, more hazardous technologies. Billions of pounds of trichloroethylene (TCE), one of the most important nonflammable, industrial solvents, and perchloroethylene (perc), the main drycleaning solvent in the United States, are used because they are low in toxicity and are not flammable. Chlorinated solvents replaced flammable solvents in industry and in dry cleaning ; this was a major advance in fire safety, with a minor trade-off in an occasional ppb contamination in water.

Eliminating a carcinogen may have unwanted effects. For example, 1,2-dibromoethane (ethylene dibromide, EDB), the main fumigant in the United States before it was banned in 1984, was present in trivial amounts (about 0.4 ppb) in our food : the average daily intake was a possible carcinogenic hazard, about one-tenth that of the aflatoxin in the average peanut butter sandwich, itself a minimal possible hazard (Table III) [3]. It is possible that the elimination of EDB fumigation will result in greater insect infestation and contamination of grain by carcinogen-producing molds. This would result in a reduction in public health, not an advance, and would greatly increase costs. Furthermore, alternative fumigants to replace EDB do not appear satisfactory and may be more hazardous and expensive.

Similarly, modern synthetic pesticides replaced more hazardous substances, such as lead arsenate, one of the major pesticides before the modern era. Lead and arsenic are both natural, highly toxic, and carcinogenic. Pesticides have increased crop yields and have brought down the price of foods, a major public health advance. Each new generation of synthetic pesticides is more environmentally and toxicologically benign.

Every living thing and every industry "pollutes" to some extent. The fact that scientists have developed methods to measure part per billion levels of chemicals and are developing methods to measure parts per trillion, makes us more aware of toxicity, but does not mean that exposure to toxins is necessarily increasing or that detected chemicals are causing human disease. Minimizing pollution is clearly desirable for other reasons, but is a separate issue from cancer prevention ; getting the most pollution reduction for the lowest economic cost is, of course, important [159].

Focusing on minor rather than major health risks is counterproductive. If we divert too much of our attention to traces of pollution as a public health concern we do not improve public health - and, in the confusion, the important hazards may be neglected : for example, smoking (400 000 deaths per year), alcohol (100 000 deaths per year), eating unbalanced diets such as too much saturated fat and cholesterol and too few fruits and vegetables), AIDS, radioactive radon released from the soil into homes, and high-dose occupational exposures to chemicals.

It is the inexorable progress of modern technology and scientific research that is likely to lead to a decrease in cancer death rates, a decrease in the incidence of birth defects, and an increase in the average human life span.

This work was supported by the National Cancer Institute (Outstanding Investigator Grant CA39910), by the National Institute of Environmental Health Sciences Center (Grant ES01896), and by the U.S. Environmental Protection Agency (Grant No. DE-AC03-76SF00098). This article has been partially adapted from

Refs. [3, 62, 103] and the following references : B.N. Ames, "What Are the Major Carcinogens in the Etiology of Human Cancer ? Environmental Pollution, Natural Carcinogens, and the Causes of Human Cancer : Six Errors" (in V.T. De Vita, Jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg (Eds.) : Important Advances in Oncology 1989, Lippincott, Philadelphia 1989, pp. 237-247) ; B.N. Ames, L.S. Gold : "Dietary Carcinogens, Environmental Pollution, and Cancer : Some Misconceptions" (*Med. Oncol. Tumor Pharmacother*, 1990), 7, 69-85.

References

- [1] National Cancer Institute : 1987 Annu. Cancer Statistics Rev. Including Cancer Trends, 1950-1985, NIH Publ. No. 88-2789, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, 1988.
- [2] R. Doll, R. Peto : *The Causes of Cancer*, Oxford Univ. Press, Oxford, 1981.
- [3] B.N. Ames, R. Magaw, L.S. Gold, *Science (Washington D.C.)*, 1987, 236, 271-280.
- [4] B.N. Ames, R. Magaw, L.S. Gold, *Science (Washington D.C.)*, 1987, 237, 235.
- [5] B.N. Ames, R. Magaw, L.S. Gold, *Science (Washington D.C.)*, 1987, 237, 1283-1284.
- [6] B.N. Ames, R. Magaw, L.S. Gold, *Science (Washington D.C.)*, 1987, 237, 1399-1400.
- [7] B.N. Ames, L.S. Gold, *Science (Washington D.C.)*, 1987, 238, 1634.
- [8] L.S. Gold, G.M. Backman, N.K. Hooper, R. Peto, *Environ. Health Perspect.*, 1987, 76, 211-219.
- [9] B.N. Ames, L.S. Gold, *Science (Washington D.C.)*, 1988, 240, 1045-1047.
- [10] J. Higginson, *Cancer Res.*, 1988, 48, 1381-1389.
- [11] B.E. Henderson, R. Ross, L. Bernstein, *Cancer Res.*, 1988, 48, 246-253.
- [12] M. Lipkin, *Cancer Res.*, 1988, 48, 235-245.
- [13] R. Peto in A.D. Woodhead, C.J. Shellabarger, V. Pond, A. Hollaender (Eds.) : *Assessment of Risk from Low-Level Exposure to Radiation and Chemicals*, Plenum, New York, 1985, pp. 3-16.
- [14] C.S. Yang, H.L. Newmark, *CRC Crit. Rev. Oncol./Hematol.*, 1987, 7, 267-287.
- [15] B.C. Pence, F. Buddingh, *Carcinogenesis (London)*, 1988, 9, 187-190.
- [16] R. Holliday, *Bio Essays*, 1989, 10, 125-127.
- [17] F. Roe : *Toxicological Aspects of Food*, Elsevier, Amsterdam, 1987, 72, pp. 59-72.
- [18] E. Lok, F.W. Scott, R. Mongeau, E.A. Nera, S. Malcolm, D.B. Clayton, *Cancer Lett.*, 1990, 51, 67-73.
- [19] R. Peto, S.E. Parish, R.G. Gray in A. Likhachev, V. Anisimov, R. Montesano (Eds.) : *Age-Related Factors in Carcinogenesis*, IARC Sci. Publ., No. 58, Lyon, 1985, pp. 43-53.
- [20] B.N. Ames, *Environ. Mol. Mutagen.*, 1989, 14, 66-77.
- [21] B.N. Ames, *Free Radical Res. Commun.*, 1989, 7, 121-128.
- [22] R.A. Weinberg : *Oncogenes and the Molecular Origins of Cancer*, Cold Spring Harbor Lab., Cold Spring Harbor, 1990.
- [23] R.A. Weinberg, *Cancer Res.*, 1989, 49, 3713.
- [24] C.G. Fraga, M.K. Shigenaga, J.-W. Park, P. Degan, B.N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 4533-4537.
- [25] M.K. Shigenaga, C.J. Gimeno, B.N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 9697-9701.
- [26] B.E. Butterworth, T. Smith-Oliver, L. Earle, D.J. Loury, R.D. White, D.J. Doolittle, P.K. Working, R.C. Cattley, R. Jirtle, G. Michalopoulos, S. Strom, *Cancer Res.*, 1989, 49, 1075-1084.
- [27] C. Tong, M. Fazio, G.M. Williams, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, 77, 7377-7389.
- [28] H.C. Pitot, T.L. Goldsworthy, S. Moran, W. Kennan, H.P. Glauert, R.R. Maronpot, H.A. Campbell, *Carcinogenesis (London)*, 1987, 8, 1491-1499.
- [29] E. Farber, *Environ. Health Perspect.*, 1987, 75, 65-70.
- [30] B.E. Butterworth, T. Slaga (Eds.) : *Chemically Induced Cell Proliferation : Implications for Risk Assessment*, Wiley-Liss, New York, 1991.

- [31] B.N. Ames, L.S. Gold, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, *87*, 7772-7776.
- [32] S.M. Cohen, L.B. Ellwein, *Science (Washington D.C.)*, **1990**, *249*, 1007-1011.
- [33] H.A. Dunsford, S. Sell, F.V. Chisari, *Cancer Res.*, **1990**, *50*, 3400-3407.
- [34] J.V. Joossens, J. Geboers, *Nutr. Cancer*, **1981**, *2*, 250-261.
- [35] C. Furihata, Y. Sato, M. Hosaka, T. Matsushima, F. Furukawa, M. Takahashi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1984**, *121*, 1027-1032.
- [36] A.J. Tuyns, *Nutr. Cancer*, **1988**, *11*, 229-232.
- [37] J.-B. Lu, Y.-M. Qin, *Int. J. Epidemiol.*, **1987**, *16*, 171-176.
- [38] C. Furihata, K. Sudo, T. Matsushima, *Carcinogenesis (London)*, **1990**, *10*, 2135-2137.
- [39] D. Coggon, D.J.P. Barker, R.B. Cole, M. Nelson, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, **1989**, *81*, 1178-1182.
- [40] G. Charnley, S.R. Tannenbaum, *Cancer Res.*, **1985**, *45*, 5608-5616.
- [41] T. Karube, H. Katayama, K. Takemoto, S. Watanabe, *Jpn. J. Cancer Res.*, **1989**, *80*, 698-701.
- [42] B.J. Rathbone, R.V. Heatley (Eds.): *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease*, Blackwell, Oxford, **1989**.
- [43] M.J. Blaser (Ed.): *Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease*, Igaku/Shoin, New York, **1989**.
- [44] R. Peto, H. zur Hausen (Eds.): *Banbury Rep. 21, Viral Etiology of Cervical Cancer*, Cold Spring Harbor Lab., New York, **1986**.
- [45] J. Petruska, J.P. Marsh, E. Kagan, B.T. Mossman, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1988**, *137*, 403.
- [46] H.L. Newmark, M. Lipkin, N. Maheshwari, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, *82*, 491-496.
- [47] H.B. Demopoulos, D.D. Pietronigro, E.S. Flamm, M.L. Seligman, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **1980**, *3*, 273-303.
- [48] A. Templeton, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, **1980**, *3*, 387-397.
- [49] J.G. Lewis, D.O. Adams, *Environ. Health Perspect.*, **1987**, *76*, 19-27.
- [50] L.S. Gold, L. Bernstein, R. Magaw, T.H. Slone, *Environ. Health Perspect.*, **1989**, *81*, 211-219.
- [51] L.S. Gold, C.B. Sawyer, R. Magaw, G.M. Backman, M. de Veciana, R. Levinson, N.K. Hooper, W.R. Havender, L. Bernstein, R. Peto, M.C. Pike, B.N. Ames, *Environ. Health Perspect.*, **1984**, *58*, 9-319.
- [52] L.S. Gold, M. de Veciana, G.M. Backman, R. Magaw, P. Lopipero, M. Smith, M. Blumenthal, R. Levinson, J. Gerson, L. Bernstein, B.N. Ames, *Environ. Health Perspect.*, **1986**, *67*, 161-200.
- [53] L.S. Gold, T.H. Slone, G.M. Backman, R. Magaw, M. Da Costa, P. Lopipero, M. Blumenthal, B.N. Ames, *Environ. Health Perspect.*, **1987**, *74*, 237-329.
- [54] L.S. Gold, T.H. Slone, G.M. Backman, S. Eisenberg, M. Da Costa, M. Wong, N.B. Manley, L. Rohrbach, B.N. Ames, *Environ. Health Perspect.*, **1990**, *84*, 215-285.
- [55] L.S. Gold, T.H. Slone, L. Bernstein, *Environ. Health Perspect.*, **1989**, *79*, 259-272.
- [56] D.G. Hoel, J.K. Haseman, M.D. Hogan, J. Huff, E.E. McConnell, *Carcinogenesis (London)*, **1988**, *9*, 2045-2052.
- [57] D.G. Hoel, C.J. Portier, unpublished.
- [58] J.A. Swenberg, F.C. Richardson, J.A. Boucheron, F.H. Deal, S.A. Belinsky, M. Charbonneau, B.G. Short, *Environ. Health Perspect.*, **1987**, *76*, 57-63.
- [59] R. Peto, R. Gray, P. Brantom, P. Grasso, *Cancer Res.*, **1991**, in press.
- [60] R. Peto, R. Gray, P. Brantom, P. Grasso, *Cancer Res.*, **1991**, in press.
- [61] R. Gray, R. Peto, P. Brantom, P. Grasso, *Cancer Res.*, **1991**, in press.
- [62] B.N. Ames, M. Profet, L.S. Gold, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, *87*, 7777-7781.
- [63] D.H. Janzen, *Annu. Mo. Bot. Gard.*, **1977**, *64*, 706-736.
- [64] R.C. Beier in G.W. Ware (Ed.): *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Springer, New York, **1990**, pp. 47-137.
- [65] G.A. Rosenthal, D.H. Janzen (Eds.): *Herbivores: Their Interaction With Secondary Plant Metabolites*, Academic Press, New York, **1979**.
- [66] M.B. Green, P.A. Hedin (Eds.): *Natural Resistance of Plants to Pests: Roles of Allelochemicals (ACS Symp. Ser., 1986, 296)*.
- [67] H.D. VanEtten, D.E. Matthews, P.S. Matthews, *Annu. Rev. Phytopathol.*, **1989**, *27*, 143-165.
- [68] D.H. Watson (Ed.): *Natural Toxicants in Food*, VCH, Weinheim, **1987**.
- [69] H. Maarse, C.A. Visscher (Eds.): *Volatile Compounds in Foods, Vol. I, II, III*, TNO-CIVO Food Anal. Inst., Zeist, The Netherlands, **1989**.
- [70] J. Stofberg, F. Grundschober, *Perfum. Flavor.*, **1987**, *12*, 27.
- [71] B.N. Ames, *Science (Washington D.C.)*, **1983**, *221*, 1256-1264.
- [72] National Research Council: *Diet and Health, Implications for Reducing Chronic Disease Risk*, NAS, Washington D.C., USA, **1989**.
- [73] National Research Council: *Diet, Nutrition, and Cancer*, NAS, Washington D.C., USA, **1982**.
- [74] J.L. Schardein, B.A. Schwetz, M.F. Kenal, *Environ. Health Perspect.*, **1985**, *61*, 55.
- [75] M. Ishidate, Jr., M.C. Harnois, T. Sofuni, *Mutat. Res.*, **1988**, *195*, 151-213.
- [76] A. Kasamaki, T. Yasuhara, S. Urasawa, *J. Toxicol. Sci.*, **1987**, *12*, 383-396.
- [77] D.B. McGregor, A. Brown, P. Cattanch, I. Edwards, D. McBride, C. Riach, W.J. Caspary, *Environ. Mol. Mutagen.*, **1988**, *12*, 85-154.
- [78] K. Randerath, E. Randerath, H.P. Agrawal, R.C. Gupta, M.E. Schurdak, V. Reddy, *Environ. Health Perspect.*, **1985**, *62*, 57-65.
- [79] J.D. Tucker, R.T. Taylor, M.L. Christensen, C.L. Strout, M.L. Hanna, *Mutagenesis*, **1989**, *4*, 343-348.
- [80] R.J. Clarke, R. Macrae (Eds.): *Coffee, Vol. 1-3*, Elsevier, New York, **1988**.
- [81] C. Furihata, T. Matsushima, *Annu. Rev. Nutr.*, **1986**, *6*, 67-94.
- [82] T. Sugimura, *Mutat. Res.*, **1988**, *205*, 33-39.
- [83] S. Takayama, Y. Nakatsuru, S. Sato, *Gann.*, **1987**, *78*, 1068-1072.
- [84] B. Beije, L. Möller, *Mutat. Res.*, **1988**, *196*, 177-209.
- [85] *Dietary Mutagens (Environ. Health Perspect., 1986, 67, special issue)*.
- [86] T. Sugimura, S. Sato, H. Ohgaki, S. Takayama, M. Nagao, K. Wakabayashi in I. Knudsen (Eds.): *Genetic Toxicology of the Diet*, Liss., New York, **1986**, pp. 85-107.
- [87] T. Sugimura, *Science (Washington D.C.)*, **1986**, *233*, 312-318.
- [88] H. Ohgaki, H. Hasegawa, T. Kato, C. Negishi, S. Sato, T. Sugimura, *Cancer Lett.*, **1985**, *26*, 239.
- [89] T. Kinouchi, H. Tsutsui, Y. Ohnishi, *Mutat. Res.*, **1986**, *171*, 105.
- [90] E.L. Gunderson, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **1988**, *71*, 1200-1209.
- [91] H.N. Nigg, R.C. Beier, O. Carter, C. Chaisson, C. Franklin, L. Lavy, R. Lewis, P. Lombardo, J.F. McCarthy, K. Maddy, M. Moses, D. Norris, C. Peck, K. Skinner, R.G. Tardiff in S. Baker, C. Wilkinson (Eds.): *Pesticides: Health Effects*, Princeton Univ. Press, Princeton, NJ, USA, **1990**.
- [92] J. Treon, F. Dutra, F. Cleveland, *AMA Arch. Ind. Health*, **1953**, *8*, 170-184.
- [93] B.N. Ames, L.S. Gold, *Science (Washington D.C.)*, **1989**, *244*, 243-244.
- [94] S.W. Lagakos, B.J. Wessen, M. Zelen, *J. Am. Stat. Assoc.*, **1986**, *81*, 583.
- [95] B. MacMahon, *J. Am. Stat. Assoc.*, **1986**, *81*, 597.
- [96] R.L. Prentice, *J. Am. Stat. Assoc.*, **1986**, *81*, 600.
- [97] S.H. Swan, J.M. Robbins, *J. Am. Stat. Assoc.*, **1986**, *81*, 604.
- [98] A.S. Whittemore, *J. Am. Stat. Assoc.*, **1986**, *81*, 609.
- [99] S.W. Lagakos, B.J. Wessen, M. Zelen, *J. Am. Stat. Assoc.*, **1986**, *81*, 611.

- [100] A.H. Smith, C. Hopenhayn-Rich, M. Bates, H. Goeden, I. Hertz, H. Allen, R. Wood, M. Kosnett, M. Smith, unpublished.
- [101] J.C. Knuston, A. Poland, *Cell*, **1982**, *30*, 225-234.
- [102] A. Rannug, U. Rannug, H.S. Rosenkranz, L. Winqvist, R. Westerholm, E. Agurell, A.-K. Grafstrom, *J. Biol. Chem.*, **1987**, *262*, 15422-15427.
- [103] B.N. Ames, M. Profet, L.S. Gold, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, *87*, 7782-7786.
- [104] C.A. Bradfield, L.F. Bjeldanes, *J. Agric. Food Chem.*, **1987**, *35*, 46-49.
- [105] C.A. Bradfield, L.F. Bjeldanes, *J. Toxicol. Environ. Health*, **1987**, *21*, 311-323.
- [106] J.J. Michnovicz, H.L. Bradlow, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, *82*, 947-949.
- [107] R.H. Dashwood, D.N. Arbogast, A.T. Fong, J.D. Hendricks, G.S. Bailey, *Carcinogenesis (London)*, **1988**, *9*, 427-432.
- [108] G.S. Bailey, J.D. Hendricks, D.W. Shelton J.E. Nixon, N.E. Pawlowski, *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, **1987**, *78*, 931-934.
- [109] D.F. Birt, J.C. Pelling, P.M. Pour, M.G. Tibbels, L. Schweickert, E. Bresnick, *Carcinogenesis (London)*, **1987**, *8*, 913-917.
- [110] *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans : Overall Evaluations of Carcinogenicity, An Updating of IARC Monogr. Vol. 1-44, Suppl. 7*, IARC, Lyon, France, **1988**.
- [111] W.B. Jakoby (Ed.) : *Enzymatic Basis of Detoxification, Vol. I, II*, Academic Press, New York, **1980**.
- [112] G. Storz, L.A. Tartaglia, B.N. Ames, *Science (Washington D.C.)*, **1990**, *248*, 189-194.
- [113] B. Mannervik, U.H. Danielson, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, **1988**, *23*, 283-337.
- [114] S. Wolff, V. Afzal, J.K. Wiencke, G. Olivieri, A. Michaeli, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.*, **1988**, *53*, 39-48.
- [115] R.S. Yalow in M.E. Burns (Ed.) : *Low-Level Radioactive Waste Regulation : Science, Politics, and Fear*, Lewis, Chelsea, **1988**, pp. 239-259.
- [116] S. Wolff, G. Olivieri, V. Afzal in A.T. Natarajan, G. Obe (Eds.) : *Chromosomal Aberrations : Basic and Applied Aspects*, Springer, New York, **1989**.
- [117] L. Cai, S. Liu, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.*, **1990**, *58*, 187-194.
- [118] S. Wolff, J.K. Wiencke, V. Afzal, J. Youngblom, F. Cortés, K.F. Baverstock, J.W. Stather (Eds.) : *Low Dose Radiation : Biological Bases of Risk Assessment*, Taylor & Francis, London, **1989**.
- [119] W.D. Klohs, R.W. Steinkampf, *Cancer Res.*, **1988**, *48*, 3025-3030.
- [120] I. Hirono (Ed.) : *Naturally Occurring Carcinogens of Plant Origin : Toxicology, Pathology and Biochemistry, Bioactive Molecules, Vol. 2*, Elsevier, Amsterdam, **1987**.
- [121] T. Hirayama, Y. Ito, *Prev. Med.*, **1981**, *10*, 614-622.
- [122] E. Hecker, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **1981**, *99*, 103-124.
- [123] G.R. Fenwick, R.K. Heaney, W.J. Mullin, *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **1983**, *18*, 123-201.
- [124] R. McDanell, A.E.M. McLean, A.B. Hanley, G.R. Fenwick, *Food Chem. Toxicol.*, **1988**, *26*, 59-70.
- [125] R.C. Beier, J.O. Norman in W.C. Keller, V.R. Beasley, J.F. Robens (Eds.) : *Public Health Significance of Natural Food Toxicants in Animal Feeds, Veterinary and Human Toxicology*, in press.
- [126] W.W. Kilgore, D.G. Crosby, A.L. Craigmill, N.K. Poppen, *Calif. Agric.*, **1981**, *35*, 6.
- [127] D.G. Crosby, *Chem. Eng. News*, **1983**, *61*, No. 15, p. 37.
- [128] C.D. Warren, *Chem. Eng. News*, **1983**, *61*, No. 24, p. 88.
- [129] L.W. Wattenberg, *Proc. Nutr. Soc.*, **1991**, *49*, 173-183.
- [130] Y. Kuroda, D.M. Shankel, M.D. Waters (Eds.) : *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms II*, Plenum, New York, **1990**.
- [131] J.A. Matthew, M.R.A. Morgan, R. Mc Nerney, H. W.-S. Chan, D.T. Coxon, *Food Chem. Toxicol.*, **1983**, *21*, 637-640.
- [132] M.H. Harvey, B.A. Morris, M. McMillan, V. Marks, *Hum. Toxicol.*, **1985**, *4*, 503-512.
- [133] W.D.B. Claringbold, J.D. Few, J.H. Renwick, *Xenobiotica*, **1982**, *12*, 293-302.
- [134] T.H. Jukes, *Naturwissenschaften*, **1974**, *61*, 6-16.
- [135] T.A. Miller, V.L. Salgado in J.P. Leahey (Ed.) : *The Pyrethroid Insecticides*, Taylor & Francis, London, **1985**, pp. 43-97.
- [136] H. Sies, *Nature (London)*, **1988**, *332*, 495.
- [137] G.D. Lathrop, S.G. Machado, P.G. Karrison, W.D. Grubbs, W.F. Thomas, W.H. Wolfe, J.E. Michalek, J.C. Miner, M.R. Peterson, R.W. Ogerskok : *Air Force Health Study : Epidemiologic Investigation of Health Effects in Air Force Personnel Following Exposure to Herbicides. First Follow-Up Examination Results*, U.S. Air Force, Brooks Air Force Base, TX, USA, **1987**.
- [138] M. Gough : *Dioxin, Agent Orange : The Facts*, Plenum, New York, **1986**.
- [139] D.F. Austin, V. Nelson, B. Swain, L. Johnson, S. Lum, P. Flessel : *Epidemiological Study fo the Incidence of Cancer as Related to Industrial Emissions in Contra Costa County, CA*, NTIS Publ. No. PB84-199785, Washington, D.C., USA, **1984**.
- [140] A.H. Smith, K. Waller : *Air Pollution and Cancer Incidence in Contra Costa County : Review and Recommendations*, Contra Costa County Dep. Health Serv., CA, USA, **1985**.
- [141] Epidemiological Studies and Services Section : *Pregnancy Outcome in Santa Clara County, 1980-1985*, Calif. Dep. Health Serv., Berkeley, CA, USA, **1988**.
- [142] *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans : Overall Evaluations of Carcinogenicity, An Updating of IARC Monogr., Vol. 1-42, Suppl. 7*, IARC, Lyon, France, **1987**.
- [143] M.R. Berenbaum, A.R. Zangerl, J.K. Nitao, *Phytochemistry*, **1984**, *23*, 1809-1810.
- [144] S.J. Jadhav, R.P. Sharma, D.K. Salunkhe, *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **1981**, *9*, 21-104.
- [145] P.E. Schmiediche, J.G. Hawkes, C.M. Ochoa, *Euphytica*, **1980**, *29*, 685-704.
- [146] R.F. Mithen, B.G. Lewis, R.K. Heaney, G.R. Fenwick, *Phytochemistry*, **1987**, *26*, 1969-1973.
- [147] B. Lucas, A. Sotelo, *Nutr. Rep. Int.*, **1984**, *29*, 711-719.
- [148] S.F. Berkley, A.W. Hightower, R.C. Beier, D.W. Fleming, C.D. Brokopp, G.W. Ivie, C.V. Broome, *Ann. Intern. Med.*, **1986**, *105*, 351-355.
- [149] P.J. Seligman, C.G.T. Mathias, M.A. O'Malley, R.C. Beier, L.J. Fehrs, W.S. Serrill, W.E. Halperin, *Arch. Dermatol.*, **1987**, *123*, 1478-1482.
- [150] R. Cooke, J. Cock, *New Sci.*, **1989**, *122*, 63-68.
- [151] K.S. Jayaraman, *Nature (London)*, **1989**, *339*, 495.
- [152] National Research Council Board on Agriculture : *Regulating Pesticides in Food*, NAS, Washington, D.C., USA, **1987**.
- [153] R.J. Prokopy : *Fruit Notes 53*, Univ. Mass. Coop. Ext., Amherst, **1988**, p. 7.
- [154] C.F. Jelinek, A.E. Pohland, G.E. Wood, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **1989**, *72*, 225.
- [155] D.M. Wilson in J.V. Rodricks (Ed.) : *Mycotoxins and Other Fungal Related Food Problems*, ACS, Washington, D.C., USA, **1976**, pp. 90-109.
- [156] G.M. Ware, C.W. Thorpe, A.E. Pohland, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **1974**, *57*, 1111.
- [157] J.L. Wheeler, M.A. Harrison, P.E. Koehler, *J. Food Sci.*, **1987**, *52*, 479.
- [158] *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans : Some Naturally Occurring and Synthetic Food Components, Furocoumarins and Ultraviolet Radiation, Vol. 40*, IARC, Lyon, France, **1986**, pp. 83-98.
- [159] A.S. Blinder : *Hard Heads, Soft Hearts*, Addison-Wesley, Reading, MA, USA, **1987**.
- [160] H.F. Stich, M.P. Rosin, C.H. Wu, W.D. Powrie, *Mutat. Res.*, **1981**, *90*, 201-212.
- [161] R.R. Ariza, G. Dorado, M. Barbancho, C. Pueyo, *Mutat. Res.*, **1988**, *201*, 89-96.
- [162] V.A. Fung, T.P. Cameron, T.J. Hughes, P.E. Kirby, V.C. Dunkel, *Mutat. Res.*, **1988**, *204*, 219-228.
- [163] A.F. Hanham, B.P. Dunn, H.F. Stich, *Mutat. Res.*, **1983**, *116*, 333-339.

- [164] *Carcinogenesis Bioassay of Allyl Isothiocyanate (CAS No. 57-06-7) in F344/N Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Study)*, *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 234*, NIH Publ. No. 83-1790, Research Triangle Park, N.C., USA, 1982.
- [165] J.E. Huff, S.L. Eustis, J.K. Haseman, *Cancer Metastasis Rev.*, 1989, 8, 1-21.
- [166] M.A. Morse, C.-X. Wang, S.G. Amin, S.S. Hecht, F.-L. Chung, *Carcinogenesis (London)*, 1988, 9, 1891-1895.
- [167] *Draft Technical Report : Toxicology and Carcinogenesis Studies of d-Carvone in B6C3F₁ Mice and Toxicology Studies in F344/N Rats*, *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 381*, NIH Publ. No. 90-2836, Research Triangle Park, N.C., USA, 1989.
- [168] K. Wakabayashi, M. Suzuki, T. Sugimura, M. Nagao, *Proc. 48th Annu. Meet. Jpn. Cancer Assoc.* (Nagoya, October 1989), Abstr. No. 284.
- [169] N. Ito, M. Hirose, *Gann*, 1987, 78, 1011-1026.
- [170] M. Hirose, S. Fukushima, T. Shirai, R. Hasegawa, T. Kato, H. Tanaka, E. Asakawa, N. Ito, *Gann.*, 1990, 81, 207-212.
- [171] C.H. VanEtten, H.L. Tookey in G.A. Rosenthal, D.H. Janzen (Eds.) : *Herbivores : Their Interaction with Secondary Plant Metabolites*, Academic Press, New York, 1979, pp. 471-500.
- [172] K. Nishie, M.E. Daxenbichler, *Food Cosmet. Toxicol.*, 1980, 18, 159-172.
- [173] K. Nishie, M.E. Daxenbichler, *Food Chem. Toxicol.*, 1982, 20, 279-280.
- [174] I.M. Villasenor, C.Y. Lim-Sylianco, F. Dayrit, *Mutat. Res.*, 1989, 224, 209-212.

Michel Hubert-Habart*
Bruno Kokel*

Tabac et cancers. Acquis et perspectives

Introduction

A lui seul responsable de plus de 30 % des décès par cancers, le tabac, notamment sous forme de cigarettes, est sans conteste la plus importante des causes connues de cancérisation chez l'Homme. En particulier, il est à l'origine de 90 % des cancers du poumon, ce qui correspond pour la France à environ 15 000 décès par an [1, 2, 3]. En matière de lutte contre les maladies cancéreuses, son élimination de nos habitudes de vie aurait, par conséquent, un impact extrêmement important sur la morbidité et la mortalité par cancers, pour ne mentionner que ce seul effet nocif du tabagisme, et il n'est pas étonnant que la lutte anti-tabac soit devenue l'une des préoccupations prioritaires des organismes de santé dans beaucoup de pays dont la France [4, 5].

Les arguments scientifiques qui incriminent le tabac proviennent de travaux réalisés au cours des cinquante à soixante dernières années. Couvrant des domaines d'appréhension des phénomènes allant de l'étude des molécules à celle des populations, ces travaux font appel à une très grande diversité de moyens conceptuels et méthodologiques modernes.

De nombreuses données épidémiologiques, biologiques et chimiques sont à l'origine de la démonstration et de l'évaluation du pouvoir cancérogène du tabac.

Données épidémiologiques

Toutes les études épidémiologiques concernant le tabac montrent qu'il existe une relation causale entre l'usage de la cigarette, de la pipe et du cigare et les cancers du poumon, du larynx, de la cavité buccale, de l'œsophage et de la vessie, et une corrélation entre l'usage de la cigarette et les cancers du pancréas et, probablement du col utérin. Ces études montrent, par ailleurs, que le taux de mortalité par cancer du poumon est proportionnel au nombre de cigarettes fumées par jour, à la durée de l'habitude tabagique et, dans une certaine mesure, au degré d'inhalation de la fumée.

La majorité des cancers du poumon provoqués par le tabac sont dus, en France, à l'usage de la cigarette. Ainsi, par rapport aux non-fumeurs, les risques de mourir d'un cancer bronchique sont multipliés par 9 pour les fumeurs de cigarettes et seulement par 2,9 et 2,5 pour les fumeurs de cigares et de pipes respectivement [6]. Cependant, en ce qui concerne les cancers de la bouche, du pharynx et de l'œsophage, à quantité égale de tabac fumé, toutes ces catégories de fumeurs encourent les mêmes risques.

L'emploi du tabac non brûlé, consommé sous forme de chique et de prise, est associé à l'apparition des cancers de la cavité buccale et du pharynx.

Bien que plus difficile à établir, le risque de cancérisation des poumons chez les non-fumeurs exposés à la fumée de cigarette a aussi pu être démontré.

Il a été clairement établi que le tabac n'a pas que des effets cancérogènes sur les fumeurs. En fait, ces derniers ont une espérance de vie plus courte et des problèmes de santé plus fréquents que les non-fumeurs et ceci est d'autant plus vrai que leur consommation est plus grande. Ainsi, le tabac contribue au développement des maladies cardiovasculaires, intensifiant notamment les risques de mort par accidents coronariens et augmente la fréquence des maladies respiratoires comme l'asthme, l'emphysème, la pneumonie, la bronchite chronique, la grippe, etc. Il accroît, par ailleurs, la fréquence des cirrhoses du foie, par ses effets conjugués avec l'alcool, ainsi que celle des ulcères de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum. Il est, en outre, particulièrement nocif pour la santé du fœtus des femmes qui fument pendant la grossesse.

Ces relations entre la consommation de tabac et les multiples problèmes de santé qu'elle provoque ont été démontrées au moyen des méthodes modernes de l'épidémiologie qui a su tirer profit de cette vaste expérience inconsciente d'intoxication vécue par de larges fractions de populations. Les preuves incontestables qu'elles apportent n'en rendent que plus pathétiques les mises en garde plus anciennes, mais isolées, de cliniciens dont les diagnostics laissaient déjà entrevoir les origines tabagiques d'un certain nombre de maladies [7].

Outre la mise en évidence de l'effet cancérogène global du tabac et la détermination des localisations tumorales les plus fréquemment observées à cause de son utilisation, l'ensemble des travaux épidémiologiques concernant la relation tabac-cancers a permis de retrouver la plupart des circonstances qui favorisent la manifestation des effets cancérogènes des composés et des mélanges chimiques. Celles-ci sont habituellement établies chez l'animal, avec lequel on peut faire varier facilement les conditions d'exposition. C'est ainsi qu'il apparaît, dans ce phénomène de cancérisation humaine, une dimension génétique et des interventions exogènes.

Dimension génétique

A quantité égale de cigarettes consommées, tous les fumeurs ne meurent pas forcément d'un cancer du poumon. Certains ne manifestent aucune pathologie apparente, bien que les capacités physiologiques des fumeurs, respiratoires notamment, soient toujours endommagées. D'autres sont atteints de cancers situés ailleurs qu'aux poumons, d'autres de maladies cardio-vasculaires ou d'emphysème, etc. Cette dispersion des risques est expliquée en partie par les différences observées au niveau de la façon de

fumer, qui est propre à chaque fumeur et qui est caractérisée par la fréquence des "bouffées", le degré d'inhalation de la fumée, etc., et de l'environnement qui peut être à l'origine d'expositions à divers autres cancérogènes et agressions. Tous ces éléments peuvent influencer sur les phénomènes d'initiation, de promotion et de progression tumorales, d'invasions métastatiques, etc. Cependant, sans que l'on connaisse précisément la part de l'acquis génétique qui détermine la tendance des fumeurs à être atteint de tel ou tel cancer ou de toute autre maladie liée au tabagisme, il apparaît déjà très clairement que, dans ces situations d'interactions entre facteurs endogènes et exogènes, les êtres humains sont génétiquement suffisamment hétérogènes pour encourir des risques très dissemblables lorsqu'ils sont exposés à un même cancérogène, en l'occurrence la fumée de tabac [8]. Cette hétérogénéité s'exprime, entre autres, par une abondance interindividuelle plus ou moins grande au niveau des différents tissus, d'enzymes de métabolisation capables de transformer certains composés en leurs métabolites cancérogènes ou d'éliminer ces derniers plus ou moins rapidement.

Facteurs exogènes

Aspect quantitatif

Les risques de cancérisation des poumons augmentent avec le nombre de cigarettes fumées, la durée et la précocité de l'habitude. Ils dépendent aussi de la façon de fumer et ils sont d'autant plus grands que les bouffées sont plus fréquentes, que l'inhalation de la fumée est plus profonde, que le temps pendant lequel la cigarette est maintenue à la bouche entre les bouffées est plus grand, etc.

Les personnes qui cessent de fumer bénéficient cependant d'un avantage supérieur à celui que pourrait laisser prévoir la simple proportionnalité entre la durée de l'habitude et le risque d'être atteint de ce type de cancer. Ainsi, par rapport à un non-fumeur, ce risque serait augmenté de 100 pour 100 000 pour un fumeur moyen qui se serait arrêté de fumer pendant une période de 15 ans, après avoir fumé pendant 30 ans. Il serait cinq fois supérieur s'il ne s'était pas arrêté de fumer [9]. Cette constatation est tout à fait encourageante pour les fumeurs qui décident de cesser de fumer. Elle donne, en outre, quelques indications sur les mécanismes de la cancérogenèse tabagique en suggérant que l'effet cancérogène dominant de la fumée de cigarette serait plutôt un effet promoteur qu'un effet initiateur. C'est-à-dire que certains constituants non cancérogènes (promoteurs) interviendraient de façon prépondérante en intensifiant, à la longue, les effets cancérogènes de composés présents dans les fumées tabagiques (initiateurs) mais en quantités trop faibles pour provoquer, à eux seuls, une transformation tumorale.

L'hypothèse selon laquelle la cancérisation des poumons par la fumée de cigarette serait essentiellement génétique et que l'habitude de fumer ne serait qu'un facteur d'accompagnement fortuit, sorte de trait psychologique étranger à toute prédisposition génétique, ne résiste pas au fait que l'on constate réellement une diminution de la fréquence des cancers du poumon chez les fumeurs qui s'arrêtent de fumer mais qui conservent bien entendu leurs caractéristiques génétiques. De même, le taux de cancérisation des poumons, plus faible chez ceux qui fument des cigarettes dont la fumée est plus pauvre en goudron, souligne l'importance de ce facteur exogène même si, par ailleurs, une prédisposition génétique y rend plus sensibles certains fumeurs.

Aspect qualitatif

A quantité égale de tabac consommé, les fumeurs de cigarettes sont plus exposés à la cancérisation des poumons que ceux qui ne fument que la pipe ou le cigare. Cette différence est due, essentiellement, au fait que ces derniers inhalent moins de fumée que les premiers. Ce constat a parfois conduit les fumeurs de cigarettes à ne plus fumer que la pipe ou le cigare. Il a malheu-

reusement été montré que les fumeurs de cigarettes qui se mettent à fumer la pipe ou le cigare, ont, en général, tendance à conserver leurs habitudes en ce qui concerne l'inhalation de la fumée. Par contre, il semble bien qu'à nombre égal de cigarettes fumées, les fumeurs habitués de longue date à fumer et la cigarette et la pipe encourrent moins de risques que ceux qui ne fument que des cigarettes. Ceci pourrait s'expliquer par le fait, précisément, que ces derniers inhalent plus intensément la fumée que les autres [10].

Le risque de cancérisation des poumons est proportionnel à la quantité globale de "goudron" produite par la combustion des cigarettes. Cette relation, bien établie par expérimentation sur animaux de laboratoire, est désormais vérifiable chez l'homme. La sélection des tabacs, de nouvelles techniques de fabrication et de conditionnement, l'emploi de filtres, l'augmentation de la porosité du papier, etc. ont permis d'offrir aux consommateurs des cigarettes allégées en goudron. Le succès de celles-ci, dans certains pays, se traduit par une diminution de la cancérisation des poumons qui est, compte tenu du recul, déjà observable. Il est clair, par exemple, que les cancers du poumon sont moins fréquents chez les fumeurs de cigarettes à filtre que chez ceux qui fument des cigarettes sans filtre. En réalité, le filtre intervient moins comme un moyen de retenir sélectivement les produits nocifs de la fumée, que comme un moyen de diminuer globalement la fraction solide du condensat de la fumée aspirée.

A quantité égale de cigarettes fumées, la fréquence des cancers du poumon est environ deux fois plus élevée chez les fumeurs de tabac brun que chez les fumeurs de tabac blond, bien que les rendements en goudrons de ces deux types de tabacs soient comparables [11]. En fait, la différence viendrait de ce que les goudrons de tabac brun contiennent plus de phénols et d'acides organiques que les autres. Les actions irritantes, promotrices et/ou cocancérogènes de ces catégories de composés pourraient rendre compte de l'effet cancérogène plus accentué des goudrons de tabac brun, lequel a d'ailleurs été observé expérimentalement sur animaux de laboratoire.

Temps de latence

Les pathologies cancéreuses dues au tabac n'apparaissent généralement chez l'Homme que lorsque l'habitude de fumer a déjà duré plusieurs décades. Ainsi, l'augmentation de la fréquence des cancers du poumon, qui est actuellement constatée dans certains pays, correspond à l'accroissement de leur consommation en cigarettes au cours des années cinquante. C'est le cas, par exemple, de certains états de l'Amérique du Nord où la mortalité par cancer du poumon chez les femmes est devenue plus élevée que celle par cancer du sein, situation qui correspond en fait, à l'accroissement de leur consommation de cigarettes après la seconde guerre mondiale [12]. Pour la même raison, on doit s'attendre à une très forte augmentation du nombre des cancers du poumon dans les pays en voie de développement où la vente de cigarettes riches en goudron s'est intensifiée du fait de l'absence de réglementation concernant la prévention et la protection en santé publique [13].

Synergie et cancers

Des effets de synergie entre les actions cancérogènes de la fumée de tabac et d'autres composés ont pu être clairement établis. Le cas des effets conjugués de l'amiante et de la fumée de cigarette, qui augmentent notablement les risques de cancérisation des poumons, et celui de l'alcool et du tabac, concernant les risques de cancérisation de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage, sont, à cet égard, tout à fait significatifs.

Ainsi, par rapport à une population témoin constituée de non-fumeurs non exposés à l'amiante, les risques de cancérisation des poumons, encourus par les non-fumeurs exposés à l'amiante sont multipliés par 5 alors que ces risques sont multipliés par 50 pour les fumeurs exposés à l'amiante [14] (tableau I).

TABLEAU I. - Association tabac-amiante.
Mortalité par cancer bronchique [14].

	Taux ¹	Excès	RR ²
Non-fumeurs non exposés à l'amiante	11		1
Non-fumeurs exposés à l'amiante	58	47	5
Fumeurs non exposés à l'amiante	123	112	11
Fumeurs exposés à l'amiante	601	590	53

¹ Taux standardisés par 100 000.

² RR : risques relatifs.

En ce qui concerne la synergie tabac-alcool, par rapport à une population témoin constituée de personnes fumant moins de 10 cigarettes par jour et consommant journalièrement 1/2 litre de vin ordinaire, soit environ 40 g d'alcool, les risques de cancérisation de l'œsophage encourus par des personnes qui doublent leur consommation de cigarettes sans augmenter celle d'alcool sont multipliés par 5. Ces risques sont multipliés par 44 si ces personnes doublent simultanément leur consommation journalière d'alcool et de cigarettes [15] (tableau II).

TABLEAU II. - Relation tabac-alcool : risque relatif de développer un cancer de l'œsophage, selon la consommation de tabac et d'alcool [15].

Consommation moyenne par jour		risque relatif
alcool pur en grammes(*)	cigarettes	
40	moins de 10	1,0
	10 à 20	3,4
	plus de 20	5,1
80	moins de 10	7,3
	10 à 20	8,4
	plus de 20	12,3
plus de 80	moins de 10	18,0
	10 à 20	19,9
	plus de 20	44,4

(*) 40 g d'alcool pur correspondent à environ 500 mL de vin ordinaire, 800 mL de bière, 200 mL d'apéritif, 100 mL de pastis, de cognac, de calvados, de whisky, de gin, etc.

Un effet synergique de cancérisation des poumons est aussi observé chez les fumeurs qui travaillent dans des mines d'uranium et sont, par conséquent, exposés simultanément aux rayonnements du radon et de ses produits de filiation radioactifs [16].

Les effets conjugués de cancérogènes d'origines différentes ne sont pas toujours aussi nettement perçus que dans les cas du tabac, de l'amiante, de l'alcool et du radon. Il est probable, cependant, qu'ils jouent un rôle déterminant dans l'étiologie des cancers chez l'Homme [17].

L'action cancérogène du tabac non brûlé, consommé sous forme de prise et de chique, a également été démontrée, tant sur la base d'observations cliniques isolées que sur celle d'études épidémiologiques de portée plus générale [18]. En Inde, par exemple, où la coutume qui consiste à mâcher des mélanges constitués entre autre de tabac est très répandue, les cancers de la bouche représentent 40 % de tous les cancers. En réalité, depuis l'observation, il y a un peu plus de deux cents ans, que le cancer des narines était anormalement fréquent chez les priseurs, la relation qui existe entre les cancers de la cavité orale et l'usage du tabac non brûlé a été maintes fois confirmée.

Données biologiques

Un certain nombre de caractéristiques biologiques, signes indicatifs de potentialités mutagènes et cancérogènes comme, par exemple, la présence d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes sanguins, l'action mutagène des urines et l'élévation des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes et les cellules de la moelle osseuse, ont été observées chez les fumeurs de cigarettes, de cigares et de pipes. Il a été souligné, par ailleurs, que l'apparition d'échanges de chromatides sœurs dans les cellules somatiques des fumeurs de cigarettes est d'autant plus marquée que la consommation de ces derniers est plus importante et que la teneur en goudrons du tabac fumé est plus grande. Ces phénomènes traduisent la présence, dans les tissus et les fluides des fumeurs, d'un taux de substances mitogènes, mutagènes et/ou clastogènes, plus grand que dans ceux des non-fumeurs, et suggèrent la mise en place chez les premiers, d'un état favorable au déclenchement et au développement progressif de pathologies tumorales.

D'autres effets physiologiques de la fumée de cigarette sont susceptibles de favoriser l'apparition de maladies cancéreuses. Ce sont entre autres :

- l'inhibition de l'activité mucociliaire de l'appareil respiratoire qui assure normalement le rejet des matières particulaires et l'absorption de constituants de la phase gazeuse. En fait, certaines substances irritantes et toxiques de la fumée ont pour effet de gêner les battements des cils de la muqueuse respiratoire qui sont ainsi ralentis ou arrêtés chez les grands fumeurs,
- l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium alvéolaire,
- les changements structuraux et fonctionnels des macrophages alvéolaires,
- l'atteinte des défenses immunitaires.

Inhalation

Le degré d'inhalation de la fumée de tabac peut être apprécié objectivement par dosage, dans le sang, la salive ou l'urine, de marqueurs tels que la nicotine et son métabolite principal la cotinine, la carboxyhémoglobine, comme indicateur d'absorption d'oxyde de carbone, et les thiocyanates comme témoins d'exposition à l'acide cyanhydrique. Ainsi, par exemple :

- les dosages de carboxyhémoglobine, qui permettent d'apprécier les quantités d'oxyde de carbone absorbées par les fumeurs, ont conduit à la conclusion que, à quantité égale de tabac consommé, les fumeurs de pipes et de cigares inhalent généralement moins de fumée et par conséquent moins d'oxyde de carbone que les fumeurs de cigarettes ;

- les taux moyens de nicotine et de cotinine dans les urines, la salive et le plasma des fumeurs passifs, c'est-à-dire des non-fumeurs exposés à la fumée de tabac, sont de l'ordre de 0,1 à 1,0 % de ceux qui sont généralement observés chez les fumeurs.

Le dosage de ces marqueurs a permis, aussi, de démontrer que les fumeurs habitués aux cigarettes riches en goudron et en nicotine qui se mettent à fumer des cigarettes dites "allégées", c'est-à-dire moins riches en goudron et en nicotine, ou des cigarettes munies d'un filtre, ont tendance, par un processus automatique de "compensation", à inhaler davantage la fumée. Ainsi, sans toutefois atteindre le même degré d'exposition qu'auparavant, ces fumeurs ne bénéficient pas totalement des diminutions de concentrations en composés toxiques de ces cigarettes allégées. Ce fait est particulièrement évident en ce qui concerne l'absorption d'oxyde de carbone qui peut être évaluée par dosage de la carboxyhémoglobine [19, 20].

Le degré d'inhalation de la fumée dépend essentiellement de la dépendance du fumeur à la nicotine. Il est conditionné par divers facteurs tels que le pH de la fumée et le type de tabac utilisé. En effet, la nicotine est plus facilement absorbée par les muqueuses à pH alcalin qu'à pH acide. Elle pénètre donc plus facilement ces dernières lorsqu'elle est véhiculée par la fumée provenant de la combustion de tabac brun qui est plus alcalin que le tabac blond. Généralement, les fumeurs de tabac blond inhalent plus la fumée que les fumeurs de tabac brun, mais d'autres paramètres comme

le tassage du tabac, la richesse de ce dernier en nicotine et en goudrons, la ventilation, la présence ou non de filtres sur les cigarettes, la façon de fumer, etc. interviennent aussi sur le degré d'inhalation.

Capacités métabolisantes

Les capacités individuelles des fumeurs et des non-fumeurs à métaboliser certains composés, parmi lesquels des constituants de la fumée de cigarette, ont été comparées. Ainsi, par rapport aux fumeurs sains, les fumeurs atteints d'un cancer du poumon métabolisent plus facilement et plus intensément la débrisoquine (schéma 1) qui est un médicament utilisé contre l'hypertension. Ces différences, qui correspondent à des acquis génétiques et qui se manifestent par une production enzymatique spécifique plus ou moins importante, montrent qu'une susceptibilité génétique plus grande à la cancérisation des poumons semble bien intervenir [21, 22, 23].

De même, des niveaux plus importants d'arylhdroxylase, qui est l'une des oxydases monofonctionnelles des microsomes, sont plus fréquemment observés chez les fumeurs atteints d'un cancer du poumon que chez les autres fumeurs.

Après ingestion de nitrate et de proline (schéma 1), les urines de fumeurs contiennent des taux de N-nitrosoproline plus élevés que celles des non-fumeurs. Ceci signifie que la capacité des fumeurs à former des nitrosamines, à partir des amines, nitrates et nitrites absorbés via la fumée de tabac et l'alimentation, est plus grande que celle des non-fumeurs, et qu'ils sont, par conséquent, plus exposés que ces derniers à ce type de cancérogènes néoformés dont les effets s'ajoutent à ceux des nitrosamines déjà présentes dans le tabac.



SCHÉMA 1. -

Il est difficile, actuellement, d'apprécier dans le détail le jeu des interactions entre ce déterminisme génétique, que certains types d'excès de capacités métabolisantes permettent de singulariser, et l'un des facteurs étiologiques majeurs du cancer des poumons qu'est la fumée de cigarette. Cependant, la possibilité de définir des groupes à risques aggravés, que de telles études permettent d'envisager, devrait faciliter la focalisation des efforts de prévention vers ceux qui sont le plus menacés. Il est bien entendu, cependant, que la meilleure des préventions reste encore l'élimination des habitudes tabagiques.

Expériences biologiques chez l'animal

L'un des obstacles majeurs à surmonter, lorsqu'on passe de l'Homme à l'animal de laboratoire pour étudier le phénomène de cancérisation par le tabac et ses produits de combustion, est que les animaux ne fument pas volontairement et qu'il faut les maintenir dans des atmosphères saturées en fumée de tabac. Cette situation ne reproduit qu'imparfaitement les conditions d'exposition des fumeurs. De plus, les rongeurs respirent par le nez, et leur appareil respiratoire est différent de celui de l'Homme, ce qui change le profil d'introduction et de répartition des composants de la fumée par rapport à ce qui se passe réellement chez les fumeurs actifs ou passifs.

En dépit de ces difficultés, de nombreuses expériences par inhalation de fumées ou de leurs fractions, par injection ou par badiageonnage avec des extraits tabagiques, ont été réalisées chez la souris, le rat, le hamster, le lapin, le chien, etc. Il a ainsi été montré que :

- la fumée de cigarette provoque la formation de tumeurs bénignes et malignes du larynx chez le hamster doré syrien et des tumeurs du poumon chez le rat et la souris,

- la phase gazeuse de la fumée de cigarette induit la formation de tumeurs épithéliales bénignes (adénomes) et des cancers du poumon (adénocarcinomes) chez la souris,

- la phase particulaire de la fumée de cigarette, de cigare et de pipe provoque la cancérisation de la peau chez la souris et le lapin, du tissu conjonctif chez le rat et de l'épithélium cervical chez la souris.

Ces évaluations expérimentales ont permis de comparer les effets tumorigènes des produits de fractionnement de la fumée de tabac et, progressivement, de déterminer, parmi les familles chimiques et les molécules qui la composent, celles qui sont responsables de son action cancérogène et même de préciser le rôle de chacune de celles-ci comme initiateur et/ou promoteur et/ou cocancérogène dans le processus de cancérisation. C'est sur la base d'études de ce type, réalisées systématiquement, qu'il a été démontré que les effets cancérogènes de la fumée de tabac sont dus, essentiellement, à sa fraction particulaire [24].

Ceci a eu pour conséquence logique la fabrication et la mise sur le marché, de cigarettes dites légères, c'est-à-dire produisant des fumées appauvries en goudron et en nicotine et, donc, supposées être moins nocives pour les fumeurs. Cette initiative n'est cependant pas sans créer des difficultés. En effet, les cigarettes appauvries en goudron et en nicotine conduisent, le plus souvent, les utilisateurs à inhaler davantage de fumée et, si la diminution du pouvoir cancérogène de cette dernière, telle qu'elle est constatée par les essais biologiques au laboratoire, est une indication intéressante, elle ne garantit pas qu'une diminution identique pourra aussi être obtenue chez les fumeurs. Par ailleurs, la seule diminution du pouvoir cancérogène de la fumée ne prend pas en compte toutes les autres pathologies qu'elle crée ou favorise.

Le pouvoir cancérogène des tabacs non brûlés utilisés sous forme de prise et de chique, et celui de leurs sous-fractions, a aussi été étudié et évalué par des expériences sur animaux de laboratoire. Bien qu'aucune de ces études n'ait donné de résultat aussi net que les études correspondantes réalisées sur la fumée de cigarette et ses constituants, les observations faites à propos des propriétés clastogènes et mutagènes de ces tabacs correspondent bien aux données épidémiologiques et aux analyses chimiques qui prouvent leur caractère cancérogène.

Comme chez l'Homme, un certain nombre d'effets biologiques réversibles, dont les effets cancérogènes liés aux propriétés toxiques de la fumée de tabac, ont été observés chez les animaux de laboratoire. Les plus caractéristiques de ces effets sont, entre autres :

- la décroissance du taux de prise de poids,
- l'augmentation du taux sanguin de carboxyhémoglobine,
- les variations dans la composition enzymatique du tissu pulmonaire,
- l'accroissement du nombre de macrophages et de cellules polymorphonucléaires,
- l'altération des fonctions pulmonaires,
- l'augmentation de l'hyperplasie épithéliale des bronchioles, des alvéoles, du larynx et de la trachée,
- l'apparition d'emphysème et de fibrose des tissus pulmonaires chez le chien,
- la perturbation du système reproductif,
- la diminution des défenses immunitaires,
- etc.

Transformation cellulaire

L'évaluation du pouvoir cancérogène des composés chimiques est classiquement effectuée par expérimentation sur des animaux de laboratoire qui sont comparés à des animaux témoins, c'est-à-dire des animaux qui n'ont pas été traités par les substances à tester. Une alternative consiste à utiliser des cellules en culture. On montre, éventuellement, que les cellules qui ont été en contact avec la substance à étudier sont devenues cancéreuses par mise

en évidence, après comparaison avec des cellules de référence, de changements intervenus dans leurs aspects morphologiques, caryotypiques, etc., changements qui sont caractéristiques de la transformation maligne. Celle-ci peut être confirmée par greffe chez l'animal syngénique où ces cellules provoqueront la formation d'une tumeur maligne alors que les cellules témoins seront sans effet.

Les études sur cellules en culture des produits tabagiques ont montré que le condensat de la fumée de tabac induit la transformation de cellules humaines, de rats, de souris, de hamsters, etc., et que les goudrons correspondants ou les fractions de goudrons, utilisés tels quels ou en combinaison avec des cancérigènes connus ou des extraits de tabac, rendent ces cellules capables de provoquer, lorsqu'elles sont greffées chez l'animal, la formation de tumeurs malignes. Par ailleurs, des hamsters exposés, pendant leur gestation, à des condensats de fumée de cigarettes produisent des fœtus dont les cellules sont plus sensibles à la transformation maligne spontanée *in vitro* que les cellules témoins, ce qui suggère la possibilité d'effets cancérigènes transplacentaires des produits tabagiques [25].

Activité mutagène

Compte tenu de ce qui est actuellement connu, d'un point de vue clinique et expérimental, le processus de cancérisation serait une succession d'étapes appelées initiation, promotion, progression, développement tumoral et invasion métastatique.

L'initiation est la première étape de la cancérisation d'un organisme, d'un tissu ou d'une cellule. Elle serait provoquée par contact de ces derniers avec un cancérigène et se traduirait par un changement transmissible dans leurs capacités d'expressions phénotypiques. On peut d'ailleurs caractériser l'existence de cette étape, en montrant que l'ADN de cellules exposées à un cancérigène chimique, par exemple, est substitué par ce cancérigène ou ses métabolites.

La prolifération de la cellule "initiée", c'est-à-dire de la cellule contenant l'ADN altéré chimiquement, conduirait à un clone constitué de cellules susceptibles de franchir une succession d'événements rares et aléatoires qui transformeraient certaines d'entre elles en cellules cancéreuses. Entre l'état initial et l'état cancéreux interviennent au moins deux autres étapes appelées "promotion" et "progression", où des facteurs chimiques exogènes peuvent aussi jouer un rôle déterminant. On ne connaît pas très bien ce qui se passe lors de ces deux étapes, si ce n'est qu'elles sont favorisées par des événements biologiques tels que l'accélération de la division cellulaire, l'inhibition ou l'activation de certains systèmes enzymatiques, etc., souvent déclenchés par l'intervention de composés, ou de mélanges connus sous le nom de "promoteurs", "cocancérigènes", "agents de différenciation", etc. Cette évolution de la cellule, depuis l'initiation jusqu'à la cancérisation, se traduit, entre autres, par une accumulation de mutations en particulier au niveau des oncogènes et des antioncogènes ou gènes suppresseurs.

Ce que l'on connaît le mieux, actuellement, c'est l'initiation, phénomène qui est interprété à partir de l'idée, très bien documentée d'un point de vue expérimental, qu'une altération, directe ou indirecte, du matériel génétique que constitue l'ADN est indispensable à son déclenchement. D'un point de vue chimique, cela nécessite que les composés dits cancérigènes, ou leurs métabolites soient des réactifs électrophiles capables de se fixer sur les sites nucléophiles de l'ADN cellulaire par liaison covalente. Une multitude de travaux rendent parfaitement compte de ce phénomène et, pour beaucoup de cancérigènes chimiques, on connaît maintenant la nature de ces métabolites actifs et les caractéristiques de leur fixation sur les acides nucléiques tels que : sites, intensité et durée, etc. On commence même à savoir distinguer parmi ces substitutions celles qui, en raison de leur localisation, seraient à l'origine du phénomène de cancérisation.

Mutagenèse, cancérogenèse et métabolisation

Le mécanisme de cette première étape ou initiation focalise d'emblée l'attention sur les activités mutagènes et, d'une façon

plus générale, sur la capacité de modifier le contenu du message génétique que nécessite l'amorce de la cancérisation. L'idée que toute substance cancérigène doit être mutagène s'est donc imposée progressivement et, plutôt que de rechercher a priori ses éventuelles propriétés cancérigènes en essayant d'obtenir des tumeurs chez les animaux, ce qui est long et coûteux, il s'est avéré plus simple et plus rapide d'en évaluer, dans un premier temps, les "capacités initiatrices" par la recherche de propriétés mutagènes. A cet effet, plus d'une centaine de techniques sont actuellement disponibles. Elles reposent sur l'évaluation du taux d'apparition ou de disparition d'un marqueur génétique dans des cultures de cellules procaryotes et eucaryotes simples ou de cellules de rongeurs.

Les mesures rapides des propriétés mutagènes ne reflètent cependant pas fidèlement la situation des composés dans leurs relations avec un organisme de mammifère. En effet, les cellules isolées n'ont pas, entre autres, le même pouvoir de métabolisation vis-à-vis des composés exogènes que les cellules des mammifères *in situ*. Ce handicap est généralement compensé par addition, aux milieux de culture utilisés, de systèmes enzymatiques qui peuvent être fournis par des extraits de foie ou par des couches nourricières de cellules. Cependant, ces enzymes métabolisent les composés étudiés selon des équilibres et une répartition qui diffèrent de ceux qui existent chez l'Homme. Il faut aussi garder présent à l'esprit le fait que la complexité et l'organisation du matériel génétique dans les cellules de mammifères sont très différentes de celles des cellules des êtres biologiques plus rudimentaires. C'est le cas, en particulier, pour les possibilités de réparation enzymatique de l'ADN modifié.

Malgré ces réserves, dont il convient de tenir compte lors de l'interprétation des phénomènes de mutagenèse chez l'Homme, l'emploi systématique de ces techniques permet actuellement de définir rapidement, pour des systèmes donnés, les capacités mutagènes d'un composé et de faire un tri entre les substances qui sont mutagènes et celles qui ne le sont pas.

Test de Ames

L'étude systématique des propriétés mutagènes de la fumée de tabac et de ses fractions par le test de Ames, qui consiste à utiliser des souches de *Salmonella typhimurium* hypersensibles aux mutagènes, est particulièrement instructive. Ce test permet d'apprécier rapidement et facilement les propriétés génotoxiques d'un composé et de donner une idée approximative de ses potentialités cancérigènes.

En ce qui concerne les produits tabagiques, le test de Ames a montré que :

- la fumée de tabac, comme ses constituants particuliers isolés par filtration de l'air ambiant de salles enfumées, sont mutagènes, en particulier chez *Salmonella typhimurium* TA 1538 et TA 98, en présence de systèmes métabolisants ;
- dans les mêmes conditions expérimentales, sauf pour les condensats de fumée provenant de cigarettes surchargées en nitrates, qui ne nécessitent pas la présence d'enzymes de métabolisation pour manifester leurs propriétés mutagènes, tous les condensats de fumée de tabac sont mutagènes ;
- l'action mutagène des condensats de fumée provient essentiellement des fractions basiques. Celle de la fraction acide est plus faible, tandis que celle de la fraction neutre est pratiquement nulle ;
- à poids égal, des condensats de fumée d'origines différentes ont le même pouvoir mutagène, quelle que soit la teneur en goudron des fumées correspondantes ;
- à poids égal de condensats de fumée, le pouvoir mutagène chez *Salmonella typhimurium* diminue lorsqu'on passe du cigare, à la cigarette et à la pipe ;
- les fractions de condensats de fumée de cigarette les plus mutagènes chez *Salmonella typhimurium* ne sont pas les plus cancérigènes de la peau chez la souris, mais sont les plus actives dans les expériences de transformation de cellules de mammifères en culture ;

- les extraits de particules recueillies sur filtre et provenant de locaux dont l'atmosphère est surchargée en fumée de cigarettes sont plus mutagènes que les extraits correspondants provenant de l'air urbain ou de locaux chauffés par un feu de cheminée.

Il a été souligné, d'autre part, que ni le benzo(a)pyrène, ni les dérivés N-nitrosés présents dans les condensats de fumée de tabac ne pouvaient, à eux seuls, rendre compte des actions mutagènes de ces condensats. La quantité totale d'azote contenu dans les protéines et dans les dérivés azotés solubles y est, par contre, corrélée. Il est vraisemblable que l'action mutagène enregistrée pour les condensats de cigarette est liée plus particulièrement à la pyrolyse des acides aminés et des protéines dont on sait qu'elle conduit à des dérivés très fortement mutagènes [26], et que l'action cancérogène serait essentiellement due à d'autres agents.

Autres tests

En dehors de la mesure d'effets mutagènes déterminés, il existe d'autres moyens de caractériser des changements de structure de l'ADN causés par des agents exogènes. Parmi ceux-ci, hormis l'observation directe de cassures chromosomiques, les plus couramment utilisés sont l'induction d'échanges de chromatides sœurs et la formation de micronoyaux. L'induction d'échanges de chromatides sœurs est l'indication d'événements survenant dans l'ADN plutôt qu'un indice d'effets mutagènes subits par celui-ci. La formation de micronoyaux, quant à lui, révèle qu'il y a cassures chromosomiques mais ne donne pas la possibilité de détecter ces dernières dans leur totalité.

Pour ce qui est du tabac et de ses produits de combustion, des effets cytogénétiques, autres que ceux mis en évidence par le test de Ames, ont été observés [27]. Ainsi :

- la fumée de cigarette induit des recombinaisons mitotiques et des mutations génétiques chez la levure. La phase gazeuse de la fumée de cigarette, également active sur la levure, augmente l'échange de chromatides sœurs dans les cellules de la moëlle osseuse de rongeur ;
- les condensats de fumées sont mutagènes chez les bactéries. Ils sont responsables de mutations, d'échanges de chromatides sœurs et de transformations *in vitro* dans les cellules de rongeurs, des mutations et des échanges de chromatides sœurs observés dans des cultures de cellules de mammifères, et de mutations létales récessives liées aux chromosomes sexuels chez la drosophile ;
- la fumée de cigarette et des extraits du matériel particulaire, récupérée sur filtres dans des salles contenant de la fumée de cigarette, sont mutagènes chez les bactéries. Ces extraits provoquent aussi des échanges de chromatides sœurs dans des cellules d'ovaires de hamster chinois en culture ;
- l'urine de rat et de babouin exposés à la fumée de cigarette est mutagène chez les bactéries ;
- les capacités de réparation de l'ADN de cellules de souris et de lymphocytes humains, exposés *in vitro* à la fumée de cigarette, sont notablement diminuées ;
- le liquide amniotique des femmes qui fument pendant la grossesse est plus mutagène que celui des femmes qui ne fument pas ;
- des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs et l'induction de micronoyaux ont été observés dans les lymphocytes du sang périphérique des fumeurs.

Tabac non brûlé et effets cytogénétiques

Le tabac non brûlé produit aussi des effets cytogénétiques. Ainsi, par exemple, les extraits de tabac à priser et à mâcher sont mutagènes sur certaines souches de bactéries et de levures, transforment des cellules animales et humaines en culture et provoquent la formation de micronoyaux dans les cellules de moëlle osseuse chez la souris et des échanges de chromatides sœurs des lymphocytes humains en culture.

La mise en évidence des effets génotoxiques des tabacs à mâcher et à priser ou de leurs extraits recoupe de façon convaincante, ce qui est clairement établi par ailleurs, à savoir, la grande fré-

quence des cancers de la bouche dans les pays où l'usage de ces tabacs est le plus répandu et la présence, dans ces derniers, de nitrosamines spécifiques cancérogènes.

Dérèglements biochimiques

Des désordres biochimiques causés par la fumée de cigarette et qui peuvent être à l'origine des changements fonctionnels liés aux pathologies tabagiques ont été relevés chez l'animal et chez l'Homme. Ainsi, dans le tissu pulmonaire d'animaux exposés à la fumée de cigarette, on observe en particulier :

- une augmentation de la synthèse d'ADN, du taux de guanosine monophosphate cyclique (GMP cyclique) et du métabolisme du glucose ;
- une diminution de l'intensité de métabolisation de la prostaglandine E2 ;
- un déséquilibre dans le métabolisme de l'acide arachidonique qui se manifeste par un excès de thromboxane et un défaut de prostaglandine G12 ou prostacycline.

La fumée de cigarette est une source majeure d'oxydants et de radicaux libres. Elle induit des changements dans l'activité des monooxygénases microsomiales dépendantes du cytochrome P-450 et des enzymes qui leur sont associées, intensifiant ainsi les différences déjà existantes qui correspondent aux acquis génétiques et qui varient d'un individu à l'autre. Ces effets conduisent à des modifications du métabolisme de certains cancérogènes dont le taux de fixation sur les macromolécules cellulaires peut ainsi s'accroître. Il a été montré, par ailleurs, que la réparation de l'ADN est inhibée chez la souris traitée par la fumée de cigarette.

La plupart de ces changements ont aussi été observés chez les fumeurs et les personnes exposées à la fumée de tabac.

Altération de l'ADN chez l'Homme

La cancérisation implique que le matériel génétique ait été modifié au niveau moléculaire. Ceci est maintenant observable directement sur le matériel cellulaire des tissus, en particulier par la technique de postmarquage au ³²P. Cette méthode permet, à partir de quantité d'ADN de l'ordre de 10 microgrammes, de détecter quantitativement des adduits aromatiques et/ou volumineux, avec une sensibilité pouvant atteindre 1 adduit pour dix milliards de nucléotides ce qui correspond à environ 1 molécule par cellule [28].

Grâce à ces moyens d'analyse particulièrement efficaces, une relation entre le degré de fixation *in vivo* des composants du tabac sur l'ADN des tissus humains et la quantité de tabac fumé a pu être établie. On sait notamment que :

- la quantité d'adduits formés sur l'ADN des tissus pulmonaires humains est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées et à la durée de l'habitude tabagique [29, 30] ;
- l'ADN du placenta des femmes qui fument pendant la grossesse est spécifiquement substitué par certains métabolites des composants de la fumée de cigarette. La quantité d'adduits formés est proportionnelle au nombre de cigarettes fumées et inversement corrélée avec le poids de l'enfant à la naissance [31].

C'est donc à l'échelle moléculaire que l'on peut, désormais, déterminer l'impact d'une habitude tabagique et apprécier le degré d'initiation du processus de cancérisation dans un tissu donné. Ceci témoigne du progrès qui a été réalisé, depuis les premières observations de médecins qui notaient que leurs patients atteints d'un cancer du poumon étaient, le plus souvent, des fumeurs.

Données chimiques

Composition du tabac

Le tabac est une plante de la famille des Solanacées, du genre *Nicotiana* et d'espèce *tabacum*, qui a été introduite officiellement en France par Jean Nicot à la fin du seizième siècle.

La feuille de tabac, ainsi que le tabac livré à la consommation sous forme de cigarette, de cigare, de pipe, de prise ou de chique, sont constitués essentiellement, de glucides (environ 50 %), dont la cellulose, l'amidon et divers sucres, d'acides organiques (environ 10 %), de composés azotés (environ 10 % dont 0,4 à 4 % de nicotine), de polyphénols, de composés minéraux, d'isoprénoïdes et de résines incluant des terpénoïdes, des phytostérols, des polyènes, des paraffines, des lipides et des esters. Certains des alcaloïdes et isoprénoïdes présents dans le tabac sont spécifiques de cette plante.

Composition de la fumée de tabac

La fumée de tabac est un aérosol constitué de gaz, de vapeur d'eau et de microgouttelettes de diamètre compris entre 0,1 et 1,0 micron à la concentration de plusieurs milliards par mL.

La taille des particules qui peuvent endommager les poumons est comprise entre 0,25 et 3,0 microns. En deçà de cette dimension, elles sont rarement retenues par les poumons. Au-delà, elles restent dans les parties supérieures des voies respiratoires sans atteindre les bronches. Par conséquent, de toutes les particules qui se trouvent dans la fumée de tabac, celles dont le diamètre est compris entre 0,25 et 1,0 micron sont les plus dangereuses.

Pour l'expérimentation, la fumée est produite dans des conditions standards, c'est-à-dire que des lots homogènes de tabac sont brûlés dans des machines automatisées qui assurent une bonne reproductibilité en ce qui concerne les volumes et les quantités des produits recueillis. La fumée est constituée d'une phase gazeuse et d'une phase particulaire. La phase gazeuse est elle-même souvent fractionnée en éléments condensables et en éléments non condensables par refroidissement dans l'air liquide.

La fraction particulaire brute, recueillie dans le piège de la machine à fumer, est appelée "condensat" ou condensat brut de fumée. Elle est appelée "goudron", ou condensat de fumée anhydre et exempt de nicotine, lorsqu'elle est débarrassée de son eau et de sa nicotine.

La quantité de goudron recueilli par combustion d'une cigarette varie entre 0,9 et 50 mg. Cette variation est fonction des conditions de combustion et de condensation, et des caractéristiques de la cigarette, c'est-à-dire de son poids, de sa longueur, de la présence ou non de filtre, de la porosité du papier et de la nature du tabac, etc.

La fumée de tabac est constituée d'azote (50 à 60 %), d'oxygène (10 à 15 %), de gaz carbonique (8 à 14 %), d'oxyde de carbone (3 à 6 %), de matières particulaires humides (4 à 9 %) et, en quantités plus faibles, d'hydrogène, d'argon, de méthane, d'hydrocarbures volatils, d'aldéhydes, de cétones, de cyanure d'hydrogène (acide cyanhydrique) et de vapeur d'eau.

Il est évident qu'un grand nombre de facteurs sont susceptibles de modifier, qualitativement et quantitativement, la composition de la fumée avant que celle-ci n'atteigne les voies aérodigestives supérieures et les poumons des fumeurs. Parmi ces facteurs, il faut citer, en particulier, la façon dont est fumée la cigarette, qui peut varier très fortement d'un individu à un autre, au niveau de l'aspiration, de l'inhalation, de la fréquence des bouffées, du temps de présence de la cigarette à la bouche, etc. Les caractéristiques techniques de la cigarette, comme, notamment, le taux de tassage du tabac, la présence ou non de filtre, leur composition, leur porosité, etc. interviennent aussi.

La teneur de la fumée de cigarette en composants analysables en routine, dans des conditions standards de combustion sur machine, de caractérisation et de dosage, et les risques relatifs d'exposition des fumeurs sont maintenant connus pour toutes les cigarettes actuellement sur le marché. Ceci concerne tout particulièrement les constituants les plus nocifs comme la nicotine et les goudrons [2, 32, 33] (tableau III).

TABLEAU III. - Teneurs en goudron et nicotine de quelques cigarettes consommées en France [33].

	nicotine (mg/cig.)	goudron (mg/cig.)
Royal ultra légères	0,10	0,9
Philip Morris ultralights	0,13	0,9
Peter Stuyvesant ultra mild (souple)	0,13	1,1
Peter Stuyvesant ultra mild (rigide)	0,14	1,4
Craven ultra légère	0,21	2,0
Gallia	0,28	5,8
Gauloises filtre	0,72	12,3
Marlboro (paquet rigide)	1,13	15,3
Gitanes	1,31	20,6
Gauloises	1,35	28,2
Players Navy Cut	1,73	20,7
Pall Mall	1,77	25,5
Job spéciale	1,86	33,1
Gitane maïs	2,68	48,4
Boyards maïs	2,78	50,1

La fumée provenant de la combustion d'une cigarette, sous l'effet de l'aspiration du fumeur, constitue le courant de fumée centrale. Celle qui est produite par la combustion lente, ou couvée, du tabac, entre les aspirations du fumeur, constitue le courant de fumée latérale. Ces deux types de fumée n'ont pas la même composition chimique. On conçoit facilement que la composition de la fumée du courant central varie en fonction de l'épaisseur de tabac qu'elle traverse et qui joue donc un rôle de filtre. Ceci justifie l'une des recommandations de certains spécialistes de la santé qui proposaient une façon moins "dangereuse" de fumer en invitant les fumeurs à abandonner les mégots très longs.

Courant de fumée centrale

Par combustion, le tabac est soumis à des réactions de pyrolyse et, à l'exception des plus stables qui ne subissent aucune transformation et sont distillés tels quels, la plupart de ses constituants sont impliqués dans des réactions d'oxydation, de déshydrogénation, de cracking, de réarrangement et de condensation aboutissant à la formation d'une multitude de composés dont certains possèdent des propriétés toxiques.

Les phases gazeuse et particulaire de la fumée de tabac ont été soumises à des fractionnements de plus en plus poussés qui ont permis la caractérisation et le dosage de plus de 3 800 composés.

En ce qui concerne les relations qui existent entre les propriétés cancérigènes du tabac et la composition chimique de sa fumée, il est important d'insister sur le fait que cette dernière renferme divers types de molécules qui peuvent intervenir de différentes façons dans le processus de cancérisation chez l'Homme.

Composés cancérigènes

Les fumées de tabac contiennent du benzène, du 4-aminodiphényle, du 2-aminonaphtalène, du chlorure de vinyle, des composés de l'arsenic et du chrome hexavalent et du polonium 210, qui sont bien connus pour leurs propriétés cancérigènes chez l'animal et chez l'Homme.

Un certain nombre d'autres molécules, également présentes dans les fumées tabagiques, sont très fortement cancérigènes chez l'animal et sont, en conséquence, considérées comme l'étant très certainement chez l'Homme. Parmi ces composés, on trouve :

- des hydrocarbures polycycliques aromatiques (schéma 2) : benzo(a)anthracène, benzo(b)fluoranthène, benzo(j)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène, benzo(a)pyrène, dibenzo(a,h)anthracène, dibenzo(a,e)pyrène,

dibenzo(a,h)pyrène, dibenzo(a,i)pyrène, dibenzo(a,l)pyrène, indéno(1,2,3-c,d)pyrène et 5-méthylchrysène ;

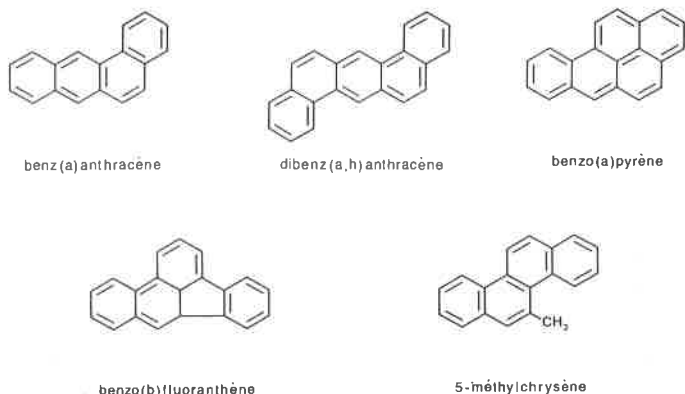


SCHÉMA 2. -

- des hydrocarbures polycycliques azotés (schéma 3) : dibenzo(a,h)acridine, dibenzo(a,j)acridine, 7-H-dibenzo(c,g)carbazole ;

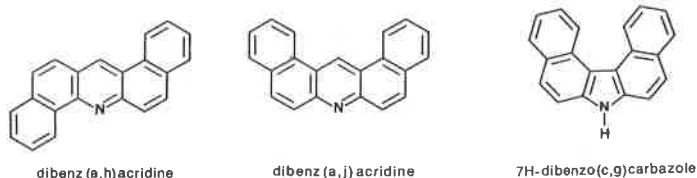


SCHÉMA 3. -

- des nitrosamines : 4-méthylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone, N'-nitrosornicotine, N-nitrosodiméthylamine, N-nitrosodiéthylamine, N-nitroso-N-méthyléthylamine, N-nitrosodiéthanolamine, N-nitrosopyrrolidine, N-nitrosopipéridine, N-nitrosodi-n-butylamine, N-nitrosodi-n-propylamine ;

- des dérivés de structures diverses : acrylonitrile, o-anisidine, cadmium, dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) formaldéhyde, 1,1-diméthylhydrazine, hydrazine, nickel, 2-nitropropane, o-toluidine, uréthane.

Phase gazeuse

Plus de 400 composés ont été détectés dans la phase gazeuse de la fumée de cigarette qui représente 92 % du poids total de cette fumée. On y trouve, entre autres, de l'azote (environ 58 %), de l'oxygène (environ 12 %), du gaz carbonique (environ 13 %) et de l'oxyde de carbone (3,5 %).

Parmi les molécules ou familles de molécules qui ont un rôle majeur dans les pathologies provoquées par le tabac, et plus particulièrement les pathologies cancéreuses, on trouve : l'oxyde de carbone, des oxydes d'azote, l'ammoniac et des amines, des amides, des imides, des lactames, le cyanure d'hydrogène, des aldéhydes, des cétones, des isoprénoïdes, des phytostérols, des hydrocarbures polycycliques aromatiques, des alcaloïdes dont la nicotine, des composés hétérocycliques azotés de structures diverses, des phénols, des anhydrides d'acide, des lactones, et des composés inorganiques.

L'oxyde de carbone

La toxicité de l'oxyde de carbone est bien connue [34]. Il est en particulier responsable de l'hypoxémie chez les fumeurs et des effets toxiques de la fumée de cigarette sur le fœtus. Pour ces raisons, des essais de diminution du taux d'oxyde de carbone dans

la fumée de cigarette, par l'emploi de filtres perforés, ont été effectués. Ces filtres permettent la dilution par l'air, de la fumée aspirée. Cependant, les fortes diminutions en oxyde de carbone qui sont enregistrées sur les machines à fumer avec des cigarettes possédant des filtres perforés ne correspondent pas à celles dont pourraient bénéficier le fumeur qui a fréquemment tendance à inhaler davantage de fumée, par "compensation instinctive", et/ou à bloquer souvent inconsciemment, avec ses doigts ou avec ses lèvres, les trous d'aération du filtre.

Les oxydes d'azote

Ils se présentent sous forme d'oxyde de diazote ou protoxyde d'azote (N_2O), d'oxyde d'azote (NO) et de dioxyde d'azote (NO_2) et proviennent des nitrates et des composés azotés que renferme le tabac. Il a été établi, expérimentalement, que l'oxyde d'azote et le dioxyde d'azote sont à l'origine de la formation des N-nitrosamines qui sont souvent très fortement cancérigènes.

L'ammoniac et les amines volatiles

L'ammoniac, qui est l'un des constituants majeurs de la fumée de tabac, provient de la réduction des oxydes d'azote dans le cône de combustion.

Des amines aliphatiques et surtout alicycliques, des dérivés du pyrrole (pyrrolidine), de la pyridine (pipéridine) ainsi que la pyrazine ont aussi été détectés dans les fumées tabagiques. Ces amines peuvent réagir avec les oxydes d'azote et former les N-nitrosamines correspondantes.

Le cyanure d'hydrogène

Le cyanure d'hydrogène, plus connu sous le nom d'acide cyanhydrique, est certainement l'un des composés les plus toxiques présents dans la phase gazeuse de la fumée de tabac et absorbés par les fumeurs. Il est formé à partir des acides aminés, par réaction avec les nitrates. Son taux est plus faible dans le courant de fumée latérale que dans le courant fumée centrale. Le cyanure d'hydrogène, inhalé par le fumeur, est rapidement métabolisé au niveau de la salive et, secondairement, du foie où il forme des thiocyanates lesquels catalysent la formation des N-nitrosamines. La présence des thiocyanates dans la salive, le sang et les urines est utilisée comme indicateur de pénétration et du degré d'inhalation de la fumée.

Les aldéhydes et les cétones

Les aldéhydes et les cétones volatiles présents dans les fumées proviennent d'un transfert direct du tabac, ou sont formés à partir de polysaccharides, de pectines, de protéines, etc. Plusieurs de ces composés, notamment le formaldéhyde, l'acroléine (acrylaldéhyde, prop-2-énal) et l'aldéhyde crotonique (but-2-énal), sont des poisons ciliaires et ont donc pour effet essentiel de favoriser indirectement l'action cancérigène des fumées de tabac. Le formaldéhyde est, par ailleurs, connu pour ses effets cancérigènes des voies nasales chez le rat.

Autres composés

D'autres substances cancérigènes comme le benzène, l'hydrazine, l'uréthane (carbamate d'éthyle), le 2-nitropropane et le chlorure de vinyle sont aussi présents dans les fumées de tabac.

Phase liquide et particulaire

Isoprénoïdes

Les isoprénoïdes sont des composés responsables de l'arôme naturel des tabacs. Des centaines d'entre eux sont présents dans plusieurs sous-fractions neutres de la fumée, lesquelles ont des actions cancérigènes initiatrices et promotrices sur la peau chez la souris (schéma 4).

La pyrolyse de fractions d'extraits de tabac contenant des isoprénoïdes et enrichies expérimentalement en solanésol, qui est un isoprénoïde acyclique, conduit à la formation d'hydrocarbures aromatiques polycycliques en quantités dépassant celles qui sont obtenues par pyrolyse des fractions non enrichies en solanésol.

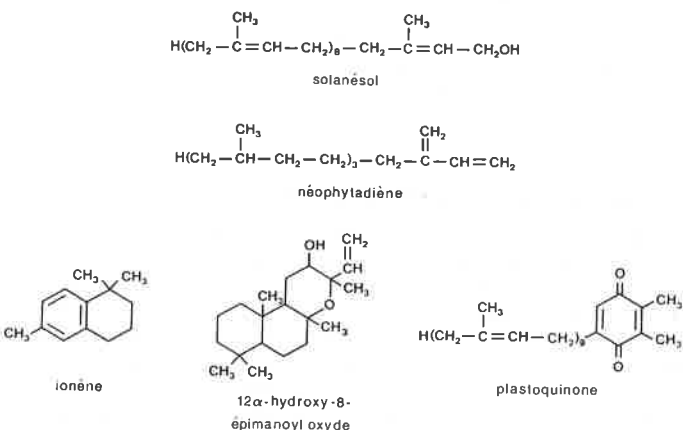


SCHÉMA 4. -

Les phytostérols

Les phytostérols sont aussi des précurseurs spécifiques des hydrocarbures polycycliques aromatiques. Ils sont contenus dans la phase particulière des fumées de tabac et, en particulier, dans ses sous-fractions les plus cancérigènes de la peau chez la souris (schéma 5).

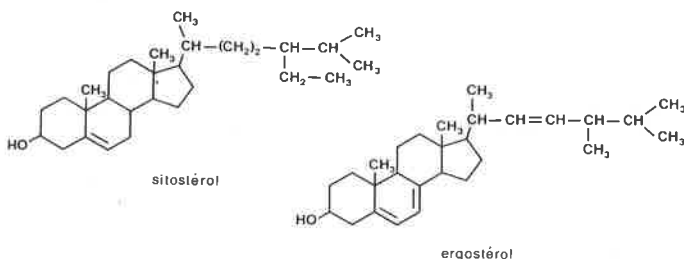


SCHÉMA 5. -

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques proviennent de la pyrolyse de nombreuses substances organiques entrant dans la composition du tabac. La combustion de ce dernier, vers 850-900 °C, provoque la formation, par craquage, de petites molécules intermédiaires de types radicalaire ou acétylénique qui se recombinent en formant des hydrocarbures polycycliques condensés aromatiques. Certains constituants du tabac sont particulièrement propices à la pyroformation de ces hydrocarbures. C'est le cas, notamment, de certains isoprénoïdes et phytostérols. Cependant, la pyrolyse de matières organiques comme la cellulose, le papier, etc. produit aussi de petites quantités d'hydrocarbures cancérigènes.

Composés polycycliques hétéroazotés

Les alcaloïdes du tabac, dont la nicotine, de même que certains acides aminés, sont des matières premières privilégiées pour la pyroformation de composés polycycliques hétéroazotés. Parmi ces derniers, la dibenzo(a,h)acridine et la dibenzo(a,j)acridine (schéma 3), sont cancérigènes, alors que d'autres sont fortement mutagènes et/ou comutagènes chez la bactérie *Salmonella typhimurium*.

Phénols

Les fractions légèrement acides du condensat de fumée de cigarette renferment plus de 200 phénols dont des pyrocatechols. Ces

fractions agissent comme mélanges promoteurs et cocancérigènes de la peau chez la souris. On sait maintenant, à propos des effets cancérigènes de la fumée de cigarette, que les monophénols interviennent surtout comme promoteurs, alors que les catéchols sont plutôt des cocancérigènes.

Anhydrides d'acide

Parmi les anhydrides d'acide présents dans les fumées de tabac, les anhydrides maléique et succinique ainsi que leurs dérivés N-alkylés provoquent la formation de tumeurs locales chez le rat.

Lactones

Les fumées de cigarettes renferment environ 80 lactones, parmi lesquelles la γ -butyrolactone (tétrahydrofura-2-one) et la coumarine. Beaucoup de ces composés ont des propriétés alkylantes, et quelques-uns sont connus pour leurs actions cancérigènes chez l'animal. La coumarine est cancérigène chez le rat par ingestion.

Amines non volatiles

Plus de 200 amines ont été identifiées dans la fumée de tabac. Les propriétés cancérigènes de deux d'entre elles, le 2-aminonaphtalène (β -naphthylamine) et le 4-aminodiphényle, sont bien établies.

Amides, imides et lactames

De nombreux types d'amides, d'imides et de lactames, sont véhiculés par la fumée de cigarette. Il est important de souligner que les amides secondaires peuvent être transformés en N-nitrosamides cancérigènes soit pendant la combustion du tabac soit *in vivo*.

Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont les composés qui sont les responsables majeurs de l'attrait des fumeurs pour le tabac. Sous leurs formes consommables, les tabacs contiennent essentiellement de la nicotine dont 60 % est transportée telle quelle par les courants de fumée centrale et latérale. La nicotine représente 85 à 90 % des alcaloïdes totaux. Le reste est constitué de neuf autres alcaloïdes de structure pyridinique : la cotinine qui est le principal dérivé d'oxydation enzymatique de la nicotine, la nicotine-N'-oxyde, la normicotine, la myosmine, la normicotyrine, la nicotrine, l'anabesine, l'anatabine et le 2,3'-bipyridyle (schéma 6). Les fumées inhalées par les fumeurs contiennent de 0,1 à 4 mg de nicotine base et/ou protonée, par cigarette. Leur concentration en nicotine base, qui augmente avec la basicité du tabac, varie de 0,05 à 2 mg par cigarette à pH 8. On sait que la nicotine base est absorbée plus facilement que la nicotine protonée et qu'elle est donc plus toxique que cette dernière.

Ce sont ces alcaloïdes, et en particulier la nicotine, qui sont responsables de l'impression de manque ressentie par les consommateurs de tabac et qui les empêche généralement de s'arrêter de fumer, de chiquer ou de priser. A cause de leurs propriétés pharmacologiques, les alcaloïdes sont aussi à l'origine ou coresponsables des nombreuses pathologies cardiovasculaires fréquemment observées chez les fumeurs [35].

Nitrosamines

Les alcaloïdes présents dans la plante de tabac sont convertibles en nitrosamines au cours des divers traitements qui transforment le tabac brut en tabac consommable (schéma 7). Ces nitrosamines sont spécifiques du tabac et subsistent au cours de la combustion de ce dernier. Ce sont les composés les plus abondants parmi tous ceux qui sont responsables de l'action cancérigène de la fumée de cigarette. Les quantités dans lesquelles elles se trouvent dans les tabacs à chiquer et à priser sont largement suffisantes pour rendre compte des effets cancérigènes qui sont observés chez les utilisateurs de ces types de tabac.

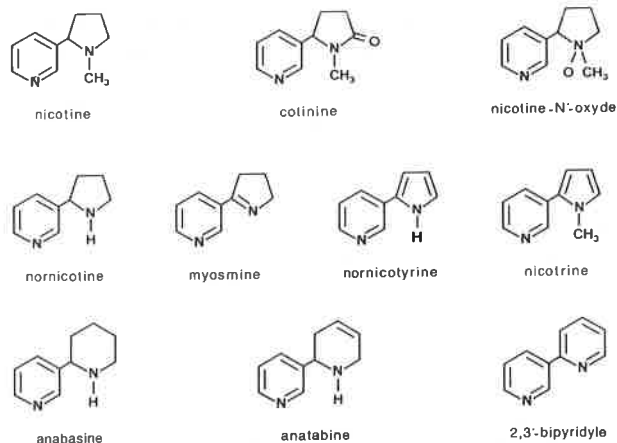


SCHÉMA 6. -

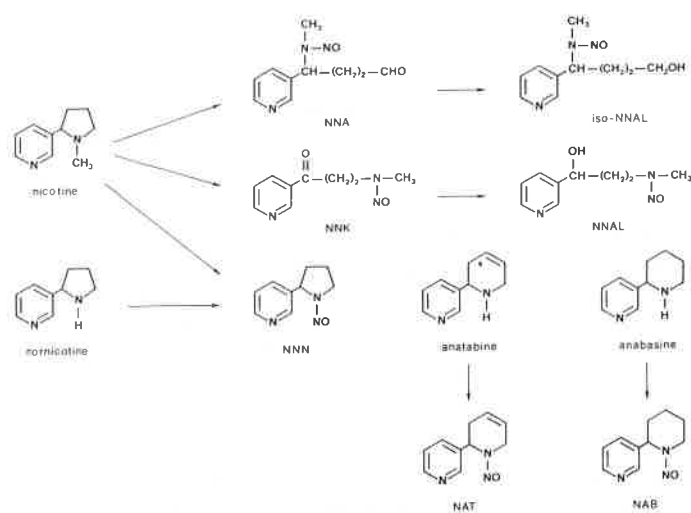


SCHÉMA 7. - NNA : 4-(méthylnitrosoamino)-4-(3-pyridyl)-butanal ; iso-NNAL : 4-(méthylnitrosoamino)-4-(3-pyridyl)-butanol ; NNK : 4-(méthylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ; NNAL : 4-(méthylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol ; NNN : N'-nitrosoronicotine ; NAT : N'-nitrosoanatabine ; NAB : N'-nitrosoanabasine.

D'autres nitrosamines, qui ne proviennent pas de la nitrosation des alcaloïdes, sont formées au cours de la combustion du tabac par réaction entre la créatine, des amines et des protéines avec les oxydes d'azote présents dans la phase gazeuse de la fumée. Les quantités de nitrosamines formées dans ces conditions sont proportionnelles aux teneurs en nitrates des tabacs.

Composés inorganiques

Les constituants inorganiques du tabac proviennent des sols, des engrais, des produits utilisés pour le traitement de la plante, des pluies, etc., et plus de vingt éléments minéraux ont été caractérisés dans les fumées tabagiques. Parmi eux, d'après le Centre International de Recherche sur la Cancer (CIRC), l'arsenic, le nickel, le chrome et certains de leurs dérivés sont considérés comme cancérigènes chez l'Homme, le cadmium comme probablement cancérigène chez l'Homme et les molécules contenant du cobalt comme cancérigène chez les animaux de laboratoire.

Les taux de cadmium, qui augmentent dans le foie et les poumons des fumeurs en fonction du nombre total de cigarettes fumées, sont caractéristiques des effets d'accumulation des composés toxiques dus aux habitudes tabagiques. Les composés de l'arsenic trivalent et pentavalent sont reconnus cancérigènes chez l'Homme et sont d'excellents promoteurs de cancérogenèse (poumons, peau, etc.).

Radioéléments

Le tabac et sa fumée contiennent des éléments radioactifs parmi lesquels le radium 226, le radium 228, le thorium 228, le polonium 210, qui émet à lui seul 99 % des rayonnements alpha, etc. Le tabac contient, par ailleurs, du potassium 40, élément émetteur de rayonnement bêta. Le radon 220 et ses produits de filiation sont des éléments radioactifs naturels qui peuvent s'accumuler à l'intérieur des bâtiments peu ventilés, en particulier lorsque ceux-ci sont situés à proximité de certains terrains miniers. Il a été montré que les particules de la fumée de tabac peuvent fixer ces éléments radioactifs et favoriser ainsi leur pénétration dans les poumons.

Produits de manufacture

Avant d'être proposée à la consommation, la plante de tabac brut est soumise à divers traitements qui ont pour but de modifier sa composition, ses propriétés physiques, son arôme, etc. Ces opérations nécessitent l'utilisation d'un certain nombre de produits chimiques qui sont parfois de nature à favoriser, directement ou indirectement, la cancérisation chez l'Homme. Ainsi, par exemple, l'addition de glycérol utilisé comme humectant peut faciliter, dans le cas du tabac à fumer, la formation d'acroléine qui est, on le sait, un agent ciliotoxique et cancérigène en expérimentation animale. Le jus de réglisse qui est parfois employé pour humecter et/ou modifier l'arôme du tabac, améliore la qualité de la combustion de ce dernier. Cependant, il contient environ 25 % de glycyrrhizine qui est un glycoside triterpénoïde, source de phénols et d'un certain nombre d'autres irritants chimiques, mais surtout d'hydrocarbures polycycliques aromatiques cancérigènes (schéma 8).

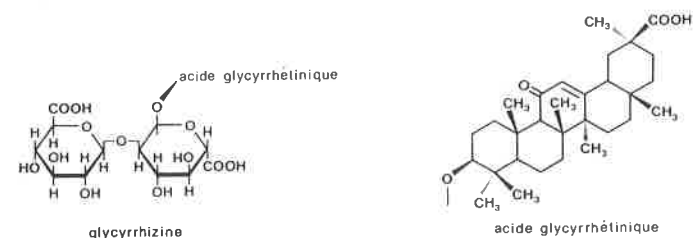


SCHÉMA 8. -

Courant de fumée latérale

Les courants de fumée centrale et latérale de la fumée de cigarette n'ont pas la même composition chimique. Ceci est dû, pour une grande part, aux conditions de température et d'oxygénation dans lesquelles ces deux types de fumées sont produits au cours de la combustion du tabac. En effet, alors que la première est majoritairement formée au moment où le fumeur "tire" sur le tabac allumé, c'est-à-dire lorsque la combustion est attisée par un excès d'air et que la température du cône de combustion atteint 880 à 990 °C, la seconde l'est, pour l'essentiel, entre les aspirations du fumeur, c'est-à-dire lorsque la combustion n'est pas attisée par un excès d'air et que la température du cône de combustion n'est que de 600 °C environ.

Environ 400 des 3 800 composés déjà caractérisés dans la fumée centrale de cigarette l'ont aussi été dans le courant de fumée latérale. Celui-ci, par rapport au courant de fumée centrale, contient, entre autres, cinq fois plus d'oxyde de carbone, trois fois plus de goudron et de nicotine, quatre fois plus de benzo(a)pyrène et trente fois plus d'amines aromatiques. Les nitrosamines y sont aussi plus abondantes. La fumée latérale est donc très toxique, bien qu'elle soit plus fortement diluée par l'air ambiant que la fumée du courant central inhalée directement par le fumeur. Elle n'en demeure pas moins dangereuse et un sujet de préoccupation légitime, en particulier pour les "fumeurs passifs", c'est-à-dire pour les non fumeurs qui y sont exposés involontairement.

Aspect quantitatif

En fonction de leur origine, des procédés utilisés pour leur transformation, de leur conditionnement, de la façon dont ils sont consommés et des habitudes des consommateurs, les tabacs contiennent et/ou produisent des quantités variées de matières toxiques, et ont donc des effets différents selon les utilisateurs.

Si l'action cancérigène du tabac et de sa fumée dépend de la nature des matériaux qui les constituent, la complexité de ces derniers est telle qu'il est impossible de distinguer les apports spécifiques de chacun d'eux dans le processus de cancérisation et, a fortiori, leur intensité relative. La superposition des actions mutagènes, mitogènes, cancérigènes, irritantes, promotrices, cocancérigènes, inductrices de voies de métabolisation favorables à la cancérisation, immunosuppressives, etc. sont à prendre en compte si l'on considère les effets attribués à chacun des agents toxiques présents dans les tabacs.

L'aspect répétitif et prolongé de l'agression des tissus des voies aérodigestives supérieures et des poumons, notamment, par les mélanges de ces composés toxiques et de leurs métabolites, crée une situation exceptionnelle pratiquement inimitable compte tenu des moyens actuels de l'expérimentation biologique.

Une sélection sévère des variétés de tabac, le choix des méthodes de culture et des procédés de fabrication, le conditionnement des cigarettes livrées à la consommation comme, par exemple, l'addition de filtres et l'utilisation de papier perforé, etc. font que certains types de cigarettes dites "légères" produisent moins de goudron et de nicotine que d'autres. Bien que les fumeurs essayent inconsciemment de compenser ces teneurs plus faibles en goudron et en nicotine en inhalant plus de fumée, l'usage des cigarettes "légères" permet quand même de diminuer partiellement les risques de cancérisation. Il faut, cependant, bien reconnaître que, puisque de telles cigarettes favorisent l'absorption de plus de fumée, elles favorisent aussi celle de quantités plus importantes de gaz toxiques qui ne sont pas piégés par les filtres.

Le cas du benzo(a)pyrène

Le benzo(a)pyrène [36], qui est un hydrocarbure polycyclique aromatique fortement cancérigène, est quasiment omniprésent dans l'environnement. Il est souvent considéré comme l'archétype des hydrocarbures polycycliques cancérigènes et les techniques utilisées pour sa détection et son analyse sont tout à fait maîtrisées.

Le dosage systématique du benzo(a)pyrène dans les diverses situations où il se forme, au cours des combustions domestiques et industrielles notamment, a parfois conduit à des comparaisons par trop réductionnistes sur les risques cancérigènes relatifs correspondants lesquelles ont souvent été commentées de façon exagérée dans la presse. Ainsi par exemple, indiquer qu'il peut se former 29 microgrammes de benzo(a)pyrène par kilogramme de viande de porc grillée sur charbon de bois ou par la combustion de 700 cigarettes de teneur moyenne en benzo(a)pyrène, est objectif. Interpréter ces chiffres, en insinuant que les risques encourus par la consommation de 1 kilogramme de porc grillé sur charbon de bois ou par celle de 700 cigarettes sont équivalents, serait par contre, tout à fait abusif.

Les teneurs en benzo(a)pyrène de l'air ambiant dans les lieux publics sont de l'ordre de 22 et de 3 nanogrammes par mètre cube, selon que ces lieux sont ou non autorisés aux fumeurs. Si ces chiffres donnent une indication du taux d'exposition passive à la fumée de tabac, mesurée dans des conditions standard, ils ne permettent pas, par contre, d'indexer avec précision les risques cancérigènes encourus par les non-fumeurs qui respirent l'air pollué par la fumée de tabac par simple comparaison avec les quantités de benzo(a)pyrène inhalées par les fumeurs. Il est tout à fait clair à cet égard que le benzo(a)pyrène qui est présent dans l'une des sous-fractions neutres du condensat de la fumée de cigarette ne peut, à lui seul, rendre compte des propriétés cancérigènes initiatrices particulièrement marquées qui caractérisent cette sous-fraction et, a fortiori, des propriétés cancérigènes des fumées de tabac considérées dans leur ensemble.

On entend parfois dire que c'est le papier qui est responsable des propriétés cancérigènes de la fumée de cigarette. Il est vrai que le papier à cigarette tassé, brûlé vers 800-900 °C, c'est-à-dire à des températures voisines de celles qui sont enregistrées dans le cône de combustion de la cigarette, produit des quantités de benzo(a)pyrène de l'ordre de cent fois supérieures à celles qui sont formées par la combustion d'un même poids de cigarettes. Il a cependant été démontré que :

- le papier à cigarette brûlé expérimentalement en couche mince ne produit pas de benzo(a)pyrène ;

- dans le cas de la combustion d'une cigarette, la contribution du papier situé en surface, à la pyroformation du benzo(a)pyrène, est pratiquement nulle ;

- le benzo(a)pyrène ne peut être considéré que comme un indicateur qualitatif de la présence des hydrocarbures polycycliques aromatiques condensés cancérigènes, dont les taux dans la fumée varient en fonction des nombreux paramètres qui interviennent dans la combustion en anoxie des composés organiques en général ;

- les hydrocarbures polycycliques aromatiques condensés ne sont pas les seuls composés organiques responsables des propriétés cancérigènes des mélanges provenant de la combustion du tabac. Ces derniers contiennent, en effet, d'autres substances cancérigènes que l'on ne trouve pas dans les produits de combustion du papier.

Les études relatives à la cancérogenèse due au tabac ont contribué, de façon exemplaire, à mieux comprendre le phénomène de cancérisation, tout en suggérant les moyens de le prévenir. Les conséquences de l'habitude tabagique pour la santé sont multiples et interpellent toujours les scientifiques, qui poursuivent leurs recherches sur les relations tabac-cancers avec des nouveaux moyens d'appréhension, et les étendent à d'autres domaines, parmi lesquels, par exemple, la psychodépendance et la dépendance pharmacologique des produits tabagiques.

Bilan épidémiologique

Toutes les études épidémiologiques montrent qu'il existe une relation étroite entre la consommation de cigarettes et la mortalité par cancer du poumon. Cette relation est si bien établie qu'il est devenu possible, désormais, par simple comptabilité de la consommation de tabac d'une population, de prévoir pour celle-ci quel sera le nombre de décès par cancers tabagiques quelque vingt à trente ans plus tard. Ainsi, dès 1970, il était prévu, qu'à partir de 1988, en raison de la forte augmentation de leur consommation en cigarettes, le nombre de décès par cancer du poumon chez les femmes américaines deviendrait supérieur au nombre de décès par cancer du sein lequel avait toujours été, pour elles, la cause la plus fréquente de mortalité par cancer [37]. Cette prévision qui s'est, en fait, avérée exacte témoigne, dans une certaine mesure, de la faillite des efforts réalisés aux Etats-Unis en ce qui concerne la lutte contre le tabagisme, même si cette dernière s'est révélée efficace par ailleurs, en particulier pour ce qui est de la consommation globale en tabac. Actuellement, en effet, 30 % seulement des américains fument, contre 40 % en 1964, et si cette tendance se maintient, seulement 20 % d'entre eux fumeront encore en l'an 2000. Il est aussi prévu que la mortalité par cancer du poumon aux Etats-Unis, entre les années 2023 et 2027, devrait décroître globalement d'environ 20 % et passer de 73 à 43 hommes mais de 30,8 à 38,8 femmes par 100 000 habitants [38].

Depuis un certain nombre d'années, la vente des cigarettes dans les pays en voie de développement s'est intensifiée, le plus souvent en faveur des catégories de cigarettes plus riches en goudron que celles dont la vente est autorisée dans la plupart des pays développés. Les cigarettes actuellement vendues en Chine, où le nombre des cancers du poumon a doublé entre 1963 et 1975, en Inde et aux Philippines par exemple, produisent encore de 21 à 33 mg de goudron contre moins de 15 mg seulement pour celles qui sont légalement permises dans les pays industrialisés. Il est très vraisemblable que les pays les plus vulnérables à la création

de nouveaux marchés par l'industrie internationale du tabac, verront s'accroître rapidement leur taux de mortalité par cancers tabagiques, comme cela a été le cas dans les pays riches et industrialisés, il y a plusieurs décades.

A cet égard, il est intéressant de noter l'évolution de la situation vis-à-vis du tabagisme dans divers pays en comparant les changements dans les taux moyens annuels de leur consommation de cigarettes entre les années 1974 et 1984 [39]. Ces taux ont augmenté en Egypte (+ 8,7 %), en Chine (+ 6,2 %), au Kenya (+ 3,9 %) et en Inde (+ 2,9 %) et diminué aux Pays-Bas (- 3,3 %), en Grande Bretagne (- 3,1 %), et en Norvège (- 1,6 %). Par contre, aucun progrès vraiment marquant n'est enregistré en Australie (+ 0,9 %), au Brésil (+ 1,6 %), aux Etats-Unis (0 %), en France (+ 0,6 %), en Italie (+ 1,6 %), au Mexique (+ 1%) et en URSS (+ 0,8 %). Pour ces derniers pays, dans la mesure où les cigarettes sont moins riches en goudron et munies de filtres, il est possible d'espérer une décroissance de l'incidence des cancers, mais pas forcément des autres pathologies liées au tabac.

La meilleure connaissance des dommages dus au tabac, comme, par exemple, le fait de savoir que les enfants dont les deux parents fument auront plus tendance à fumer lorsqu'ils deviendront adultes que les enfants de parents non-fumeurs, contribue à la mise en place de moyens de prévention du tabagisme.

La poursuite, par ailleurs, de recherches dans un certain nombre de domaines devrait permettre de confirmer des relations tabac-cancers qui ne sont encore que suspectées, comme celles par exemple, qui associent les cancers hématopoïétiques à la consommation de cigarettes [40].

La dépendance à la nicotine

Le sevrage tabagique n'est pas une entreprise facile et seulement 25 % des fumeurs qui essayent de s'arrêter définitivement de fumer y parviennent [41]. La nicotine est l'un des facteurs pharmacologiques de la dépendance au tabac. Cependant, le mécanisme du déclenchement de cette dernière comme l'importance relative des interventions psychologiques dans ce phénomène échappent encore à une compréhension tout à fait satisfaisante.

Le tabac "dénicotiné" et les produits de remplacement comme le foin, les feuilles de laitue et d'épinard, etc., qui ne contiennent pas de nicotine, ne peuvent éliminer l'impression de manque que ressentent les fumeurs. Par la dépendance qu'elle provoque, la nicotine est responsable du maintien de la consommation massive du tabac et fait que l'habitude tabagique doit être considérée comme une toxicomanie similaire, dans ses manifestations comportementales et pharmacologiques, à celle qui est due à des drogues plus "dures" comme la morphine, la cocaïne et l'éthanol chez les consommateurs d'opium, d'extraits de coca et de boissons alcoolisées respectivement.

La nicotine et son action

La nicotine est le composé pharmacologiquement le plus actif du tabac. Elle est rapidement absorbée, soit par les poumons dans le cas de la cigarette, de la pipe et du cigare, soit par le tissu conjonctif de la bouche et du nez dans le cas du tabac mâché ou prisé. Elle est alors extraite par les capillaires alvéolaires ou d'autres tissus de contact, et entre dans le circuit sanguin. Au cours d'un cycle complet, un quart de la nicotine inhalée via la fumée de tabac passe à travers les capillaires cérébraux et franchit facilement la barrière hématoencéphalique pour atteindre le cerveau où elle réagit aussitôt avec des récepteurs nicotiniques spécifiques, ce qui explique ses effets rapides sur le système nerveux central, dès l'inhalation d'une bouffée de fumée. Le reste est distribué dans les autres parties de l'organisme.

Dans le cerveau, elle agit sur les synapses cholinergiques. Elle libère différentes amines biogéniques dont les catécholamines, elle stimule les récepteurs de la zone qui déclenche les vomissements, et produit une activité électrocorticale. Une grande diversité d'hormones de l'hypophyse et de l'hypothalamus sont impli-

quées dans son action. Les effets de la nicotine sur les centres associatifs du cerveau sont encore insuffisamment explorés, mais ils pourraient être d'une grande importance pour interpréter l'usage et l'attrait des produits du tabac.

La nicotine se fixe sur les récepteurs cholinergiques de l'aorte et de la carotide et produit la stimulation réflexe des centres respiratoires et cardiaques dans le tronc cérébral, la décontraction des muscles du squelette et des effets cardiovasculaires et endocriniens. Elle stimule les ganglions autonomes, active le tractus gastro-intestinal et libère l'adrénaline des médullo-surrénales et des catécholamines des terminaisons nerveuses et des cellules chromaffines. Ceci se traduit par des effets tels que mydriase, tachycardie, vasoconstriction et dilatation des bronchioles, diminution de la motilité gastro-intestinale, glycolyse, etc. L'étude expérimentale de son mécanisme d'action montre que la nicotine administrée par ingestion ou par injection ne supprime pas totalement l'envie de fumer et les effets incomplets obtenus par voie intraveineuse ou via des cigarettes de feuilles de laitue ou de chewing-gums contenant de la nicotine interrogent encore sur le rôle particulier de cette dernière dans la fumée de tabac.

Toxicité de la nicotine

La nicotine peut être mortelle quand elle est absorbée sans précaution. Des cas d'empoisonnements ont été observés lors d'ingestions accidentelles ou de pénétration par la peau d'insecticides à base de nicotine, et chez des enfants qui avaient avalé du tabac ou des extraits concentrés de tabac. Une légère intoxication se manifeste souvent chez les fumeurs débutants, chez les ouvriers non fumeurs employés à la récolte du tabac ou chez les mâcheurs de gommes contenant de la nicotine, mais la tolérance à cette dernière s'établit rapidement. Ses effets toxiques à long terme correspondent à sa dispersion rapide dans l'organisme et à sa fixation sur les récepteurs nicotiniques. Elle contribue incontestablement à la mise en place des effets nocifs de la fumée de cigarette, ne serait-ce que par l'assuétude qu'elle crée. Elle intervient plus directement dans l'apparition des maladies cardiovasculaires, de l'hypertension, des désordres de la reproduction, des cancers, par l'intermédiaire de ses dérivés nitrosaminés, et des troubles gastro-intestinaux. L'emploi limité de la nicotine comme aide à l'arrêt des habitudes tabagiques est cependant considéré comme bénéfique, puisque ses propres effets délétères sont moins importants que ceux de la fumée de cigarette.

Aide au sevrage tabagique

Les fumeurs qui essaient d'abandonner leurs habitudes tabagiques sont aussi l'objet d'attentions particulières de la part du corps médical et des scientifiques. Les aides qui leur sont actuellement offertes font appel, entre autres, à l'acupuncture, l'auriculothérapie, la mésothérapie, l'homéopathie, la psychothérapie, l'hypnose et l'autohypnose, le thermalisme et la thalassothérapie.

Une autre approche au problème du sevrage tabagique consiste à utiliser des substituts du tabac [42]. Des cigarettes "sans tabac", constituées de tussilage, d'épinard, de foin, de feuilles de laitue, de diverses fibres, etc. ont été mises sur le marché, mais sans grand succès. Elles présentent, en fait, l'inconvénient d'être mal acceptées, de produire parfois plus d'hydrocarbures polycycliques condensés que le tabac lui-même et de former aussi de l'oxyde de carbone et des substances irritantes. Des cigarettes constituées de mélanges de tabac et d'ersatz, chargés en nicotine ou non, ont également été utilisées.

Doubles dépendances

La reconnaissance du caractère toxicomaniaque du tabagisme a conduit à l'exploration de moyens d'assistances pour y échapper.

Beaucoup de fumeurs, bien qu'ils connaissent la nocivité du tabac, ne peuvent s'arrêter de fumer ou, s'ils s'arrêtent, récidivent à plus ou moins brève échéance. Cette situation est créée

par un phénomène de double dépendance, psychologique et pharmacologique, dont l'intensité varie selon les individus.

La dépendance psychologique est mesurable par l'utilisation de tests psychométriques qui permettent de déceler une anxiété latente, une tendance dépressive, etc., justifiant l'éventuel recours à divers sédatifs, anxiolytiques et antidépresseurs pour appuyer le soutien psychologique qui intervient dans la cure.

La dépendance pharmacologique n'est pas exclusivement liée à la quantité de tabac fumé. A nombre égal de cigarettes fumées par jour, cette dépendance varie selon les individus. La façon de fumer, qui fait intervenir le nombre et la durée des aspirations de la fumée, la profondeur de l'inhalation, la longueur du mégot, etc., est plus significative, mais ne rend pas entièrement compte de ces différences individuelles.

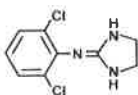
Si le nombre de cigarettes consommées demeure statistiquement corrélé à l'importance des effets cliniques observés dans une large population, pour un fumeur donné, la difficulté de s'arrêter dépend davantage de la façon dont il fume et de sa propre sensibilité, héritée ou induite, c'est-à-dire d'éléments qui ne sont encore connus que partiellement.

La dépendance pharmacologique est maintenant quantifiable de façon satisfaisante par le test de Fagerström, qui consiste en un questionnaire dont les réponses, précisément, correspondent bien aux résultats obtenus par dosages de marqueurs physiques objectifs tels que l'oxyde de carbone de l'air expiré, la cotinine et les thiocyanates dans les urines, le sérum et la salive [43]. A partir d'un questionnaire très simple, qui peut être rempli en moins de deux minutes par le fumeur, celui-ci est défini comme peu dépendant, dépendant, fortement dépendant et très fortement dépendant. Ce qui est remarquable, c'est que, dans des études de sevrage tabagique où n'avaient pas été utilisés des substances de remplacement de la nicotine, les fumeurs classés fortement et très fortement dépendants par le test de Fagerström se sont effectivement révélés être les plus réfractaires au sevrage [44].

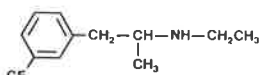
Deux médicaments de compensation ont jusqu'à présent fait la preuve de leur efficacité dans des études en double insu. Ce sont la clonidine (schéma 9), déjà utilisée dans le sevrage alcoolique et héroïnique, et la nicotine elle-même, employée sous forme de gomme à mâcher, ou de timbre. Ces composés permettent aux fumeurs de se dégager en quelques semaines des dépendances psychologiques et gestuelles, avant d'éliminer progressivement, la dépendance pharmacologique.

Charge pondérale et sevrage

L'une des conséquences du sevrage tabagique est de provoquer une augmentation de poids qui peut atteindre plus de dix kilogrammes chez certaines personnes [45]. Cette situation provient du fait que les habitudes tabagiques diminuent généralement l'appétit et augmentent les dépenses énergétiques. Cette menace d'embonpoint est décourageante, en particulier pour les femmes, mais divers moyens pour la prévenir sont disponibles. Parmi ces derniers, on peut citer, par exemple, les régimes alimentaires, la pratique d'activités physiques et, éventuellement, l'utilisation de désaccoutumants comme la nicotine et de médicaments tel que la dexfenfluramine (N-éthyl-alpha-méthyl-3-(trifluorométhyl)-(s)-benzèneéthanamine (schéma 9), qui est un anorexigène régularisant la surconsommation d'hydrates de carbone. Ces composés ont aussi la propriété d'augmenter les dépenses énergétiques [46, 47].



clonidine



dexfenfluramine

SCHÉMA 9. -

Conclusion

L'utilisation de techniques particulièrement efficaces a permis de mesurer avec précision l'ampleur des ravages causés par le tabagisme, véritable fléau qui provoque, en France, la mort prématurée de plus de 70 000 personnes par an.

Il n'est pas douteux que l'effort pour assister ceux qui désirent s'arrêter de fumer va s'accroître et se diversifier, et qu'il mènera à des protocoles de sevrage de plus en plus efficaces. Il restera alors à mieux atteindre la catégorie des fumeurs qui sont le moins sensibles aux campagnes d'éducation pour la santé.

Des progrès sont attendus aussi dans le domaine des relations possibles entre les risques de cancérisation et les états psychologiques défavorables. On sait déjà que l'humeur dépressive ainsi que les habitudes tabagiques ont des effets négatifs sur l'immunité cellulaire. Or, il a été montré récemment qu'il existe une relation très marquée entre l'humeur dépressive et le risque de cancérisation chez les fumeurs, relation qui n'est pas observable ou qui est à la limite de la signification statistique chez les non-fumeurs [48].

Ce travail important concernant les relations tabac-cancers, et qui a fait appel à tous les moyens modernes d'investigation scientifique dans des champs les plus variés de la connaissance, suscite quelques réflexions.

Les démarches ont été progressives et logiques. Tout d'abord, les preuves de l'indéniable nocivité du tabac, surtout en terme de risques cancérogènes, ont été accumulées. Puis, les éventuels moyens d'amoinrir ces risques, faute de pouvoir les éliminer totalement, ont été recherchés. La seule solution raisonnable qui s'est alors imposée est qu'il vaudrait mieux supprimer le tabac de nos habitudes de vie. Comment y parvenir est l'objet des démarches scientifiques actuelles.

La quantité et la diversité des travaux réalisés sont étonnantes, mais cet effort s'explique par son enjeu : la santé de l'Homme, et le fait qu'ils ont bénéficié de crédits importants provenant d'organismes publics et privés.

Sur le plan de la connaissance, cette exceptionnelle soumission de populations importantes aux effets du tabac, mélange exogène très cancérogène, a permis une accumulation d'observations uniques et riches d'enseignements sur le phénomène de cancérogenèse chez l'Homme. On ne peut plus désormais rechercher d'éventuels nouveaux facteurs cancérogènes en épidémiologie sans prendre en compte l'aspect de la consommation tabagique, tant il est important comme cause déterminante ou complémentaire du déclenchement de la cancérisation.

Bibliographie

Pour des raisons pratiques, très peu de références bibliographiques ont été citées dans le texte ci-dessus. Elles ont été choisies parmi les milliers d'articles traitant du tabac, du tabagisme et de la relation tabac-santé, actuellement disponibles dans la littérature et facilement accessibles dans les ouvrages et/ou répertoires bibliographiques suivants :

a - *Bibliography on Smoking and Health* (revue bibliographique annuelle, depuis 1965), The Technical Center, Office on Smoking and Health, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control ; Park Building, room 116, 5600 Fishers Lane, Rockville, Maryland, États-Unis.

b - *The Health Consequences of Smoking* (Série de rapports annuels du secrétaire américain de la Santé), Superintendent of documents, Government Printing Office, Washington DC, 20402-9325, États-Unis.

c - *Tobacco and Tobacco Smoke Studies in Experimental Carcinogenesis*, E.L. Wynder and D. Hoffman, Academic Press, New York and London, 1967, 730 pages.

d - *Les tests biologiques appliqués à l'étude de la fumée du tabac*, C. Izard et C. Liberman, SEITA, Service de Recherche des Etudes et de l'Équipement, 53, quai d'Orsay, 75007 Paris, 1972, 141 pages.

e - *Le tabac*, A. Chevalier et H.F. Emmanuel, 1948, 126 pages ; *Le tabagisme*, J.F. Lemaire, 1980, 127 pages ; *Le tabac*, C. Izard et J. Chouteau, 1982, 127 pages ; Collection "Que sais-je ?", Presse Universitaire de France.

f - *Tobacco habits other than smoking, betel-quid and areca-nut chewing, and some related nitrosamines*, IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, volume 37, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1985, 291 pages.

g - *Tobacco smoking*, IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human, volume 38, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1986, 421 pages.

Références

[1] Cachin Y., *Le simple fait de renoncer à fumer réduirait d'environ 1/3 la mortalité due au cancer*, dans : "La lutte contre le cancer en France. Perspectives - Propositions". Rapport au ministre des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale et au secrétaire d'État chargé de la Santé, La Documentation Française, Paris, 1986, 83.

[2] Hirsch A., Hill C., Tassin J.P., Pechabrier M., *Lutter contre le tabagisme*. Propositions au ministère délégué chargé de la Santé et de la Famille, La Documentation Française, Collection des rapports officiels, septembre 1987, 279 pages.

[3] Tubiana M., Dissuader dès l'école, in : "Tabac, le bon sens fait son chemin", *Vivre* (Journal de la Ligue Nationale Contre le Cancer), 1990, 267, 3.

[4] Greenwald P., Sondik E.J., eds., *Cancer control objectives for the nation 1985-2000*, NCI Monographs n° 2, 1986 ; NIH Publication n° 86-2880, 105 pages.

[5] Europe against cancer, a program of the EEC, *International Cancer News*, Oct. 1987, 8, 9-10.

[6] Hill C., Benhamou S., Flamant R., Prévention des cancers et lutte antitabac, *Bulletin du Cancer*, 1989, 72(2), 115-125.

[7] En 1936, Ochner et De Bakey, chirurgiens à la Nouvelle-Orléans, notaient que presque tous les cancéreux pulmonaires qu'ils avaient l'occasion d'opérer étaient des fumeurs de cigarettes ; cité dans : *Les tests biologiques appliqués à l'étude de la fumée du tabac*, Izard C. et Liberman C., Service de Recherche de la Direction des Études et de l'Équipement (53, quai d'Orsay, Paris 7°), 1972, 1.

[8] Minna J.D., Battery J.F., Birrer M.J., Cuttita F., Greve J.D., Gazdar A.F., Ihde D.C., Johnson B.E., Kaye F., Krystal G.W., Lebacqz A.M., Linnoila I.R., Muishine J.L., Nau M.N., Sausville E.A., Schutte J., Trepel J.B., *Genetic change involved in the pathogenesis of human lung cancer*, in : "Accomplishment in Cancer Research, 1987". General Motors Cancer Research Foundation (Fortner J.G., Rhoads J.E., eds.), J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1987, 155-184.

[9] Hill C., Tabac et santé, *Revue du Praticien*, 1989, 25, 2250-2251.

[10] Mc Turner J.A., Sillet P.W., Mc Nicol M.W., The inhaling habits of pipe and cigar smokers, *World Smoking and Health, an American Cancer Society Journal*, 1979, 4(3), 35-37.

[11] Benhamou S., Benhamou E., Tirmarche M., Flamant R., Lung cancer and use of cigarettes : a french case-control study, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1985, 74, 1169-1175.

[12] Jacobson B., Amos A., Aghim, World no tobacco day : a challenge for women's health, *World Smoking and Health, an American Cancer Society Journal*, 1989, 14(2), 9-10.

[13] Le Rapport du Comité OMS d'experts de la lutte antitabac : La lutte contre l'épidémie de tabagisme. Série des rapports techniques 636. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1969, 16.

[14] Hammond E.C., Selikoff I.J., Seidman H., Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1979, 330, 473-490.

[15] Tuyns A.J., Péquignot G., Jensen O.M., Le cancer de l'œsophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. Des risques qui se multiplient, *Bulletin du Cancer*, 1977, 64, 45-60.

[16] IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Man-made fibres and Radon*. Volume 43, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1988, 173-259.

[17] Brugère J., *Interaction du tabac et d'autres facteurs cancérigènes*, Communication à la Société Française de Recherche sur la Maladie Tabagique, Janvier 1990, Paris (sous presse).

[18] Connolly G.N., Winn D.M., Hecht S.S., Henningfield J.E., Walker B., Hoffmann D., The reemerging of smokeless tobacco, *The New-England Journal of Medicine*, 1979, 282, 18-23.

[19] Asthon H., Stepney R., Thompson J.W., Self titration by cigarette smokers, *Br. Med. J.*, 1979, ii, 357-360.

[20] Russel M.A.H., Sutton S.R., Iyer R., Feyerabend C., Vesey C.J., Long term switching to low-tar, low-nicotine cigarettes, *Brit. J. Addict.*, 1982, 77, 145-148.

[21] Bonney G.E., Interactions of genes, environment and life-style in lung cancer development, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82(15), 1236-1237.

[22] Caporaso N.E., Tucker M.A., Hoover R.N., Hayes R.B., Pickle L.W., Issaq H.J., Muschik G.M., Green-Gallo L., Buivys D., Aisner S., Resau J.H., Trump B.F., Tollerud D., Weston A., Harris C.C., Lung cancer and the debrisoquine metabolic phenotype, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82(15), 1264-1272.

[23] Sellers T.A., Bailey-Wilson J.E., Elston R.C., Wilson A.F., Elston G.Z., Ooi W.L., Rothschild H., Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82(15), 1272-1279.

[24] Hoffmann D., Tso T.C., Gori G.B., The less harmful cigarettes, *Prev. Med.*, 1980, 9, 287-296.

[25] Sabharwal P.S., Garrett N.E., Lidgerding B., Chortyk O.T., Induction of transformation by tobacco smoke condensate using host-mediated system, *in vitro*, 1977, 13, 183.

[26] Matsumoto T., Yoshida D., Mizusaki S., Okamoto H., Mutagenic activity of amino acid pyrolyzates in Salmonella typhimurium TA 98, *Mutat. Res.*, 1977, 48, 279-286.

[27] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, *Genetic and related effects* : An updating of selected IARC monographs from volume 1 to 42, supplement 6, Lyon, France, 1987, 519-520.

[28] Reddy M.V., Randerath K., Nuclease P1-mediated enhancement of sensitivity to ³²P-postlabeling test for structurally diverse DNA adducts, *Carcinogenesis*, 1986, 7, 1543-1551.

[29] Phillips D.H., Hewer A., Martin C.N., Garner R.C., King M.M., Correlation of DNA adduct levels in human lung with cigarette smoking, *Nature*, 1988, 336, 790-792.

[30] Randerath E., Miller R.H., Mittal D., Avitts T.A., Dunsford H.A., Randerath K., Covalent DNA damage in tissues of cigarette smokers as determined by ³²P-postlabelling assay, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989, 81(5), 341-347.

[31] Everson R.B., Randerath E., Santella R.M., Avitts T.A., Weinstein I.B., Randerath K., Quantitative association between DNA damage in human placenta and maternal smoking and birth weight, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1988, 80(8), 567-576.

[32] Association Française de Normalisation (AFNOR) : *Cigarettes - Détermination du condensat de fumée brute et anhydre au moyen d'une machine à fumer analytique de routine pour cigarettes. Méthode de piégeage sur disques en fibre de verre*. NF ISO 4387, Septembre 1988, indice de classement V 37001, 15 pages.

[33] Gérard J.P., Bôbin J.Y., Clavel M., *Cancérologie pour le praticien*, SIMEP (38-46, rue de Bruxelles, 69100 Villeurbanne), 1986, 45.

[34] Critères d'hygiène de l'environnement 13. *Monoxyde de carbone*, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1981, 139 pages.

[35] The health consequences of smoking. *Nicotine addiction*, A report of the surgeon general, US Department of Health and Human Services, Rockville, Maryland 20857, 1988, 1-20.

[36] Osborne M.R., Crosby N.T., *Benzopyrenes*, Cambridge Monographs on Cancer Research, Cambridge University Press, Cambridge, 1987, 329 pages.

- [37] Wittenberg C.K., Breast or lung : which is higher cause of cancer death in women ?, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1988**, 80(16), 1276-1277.
- [38] Brown C.C., Kessler L.G., Projections of lung cancer Mortality in the United States : 1985-2025, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1988**, 80(1), 43-51.
- [39] *War on tobacco*, International Cancer News, International Union Against Cancer, April **1987**, 6, 28 pages.
- [40] Heath C.W., Cigarette smoking and hematopoietic cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, 82(25), 1800-1801.
- [41] R. Kumar (traduction Molinaro R.), Un moyen de s'auto-administrer de la nicotine, *Sem. Hôp. Paris*, **1987**, 63(43), 3334-3342.
- [42] Sittig M., *Tobacco substitutes*, Chemical technology review n° 67, Park Ridge, New Jersey, Noyes Data Corporation, **1976**, 182 pages.
- [43] Fagerström K.O., A comparison of psychological and pharmacological treatment in smoking cessation, *J. Behav. Med.*, **1982**, 5, 343-351.
- [44] Fagerström K.O. (traduction Lagrue G.), Comment diagnostiquer et traiter la dépendance tabagique, *Sem. Hôp. Paris*, **1989**, 65(4), 2433-2438.
- [45] Williamson D.F., Madans J., Anda R.F., Kleinman J.C., Giovino G.A., Byers T., Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort, *The New England Journal of Medicine*, **1991**, 324, 739-745.
- [46] Sorensen G., Pechacek T.F., Attitudes toward smoking cessation among men and women, *J. Behav. Med.*, **1987**, 10, 127-129.
- [47] Guy-Grand B., Munger R., Lagrue G., Wurtman R.J., Excès de poids et sevrage tabagique, *Sem. Hôp. Paris*, **1990**, 66(39,40), 2233-2237.
- [48] Linkins R.W., Comstock G.W., Depressed mood and development of cancer, *American Journal of Epidemiology*, **1990**, 132(5), 962-972.

Hydrures métalliques et liaisons multiples en chimie du phosphore

Jean-Pierre Majoral

La richesse exceptionnelle de la chimie du phosphore s'explique par la grande diversité des composés qu'elle peut donner dans des domaines allant du minéral (phosphate, apatites...) au biologique (ATP...). Cette dernière décennie a été marquée par des progrès très importants réalisés notamment sur un thème peu étudié jusqu'alors : la chimie des composés phosphorés de basse coordinance. Bien qu'à ce jour peu de retombées pratiques puissent être mises en lumière, il n'en demeure pas moins que, potentiellement, ces entités extrêmement réactives pourraient avoir d'importantes applications (catalyse homogène, biochimie, synthèse organique, etc.).

La prise de conscience par de nombreux chercheurs que les dérivés des éléments principaux à liaisons multiples n'étaient pas intrinsèquement instables mais uniquement très polymérisables a été le déclic expliquant la véritable explosion de résultats dans ce domaine (schéma 1).

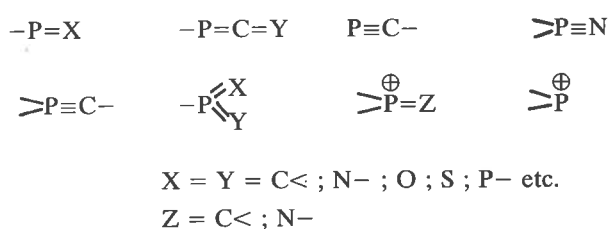
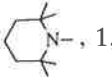



SCHÉMA 1. - Exemples de molécules phosphorées à coordinance non usuelle.

Intérêt : forte réactivité due à la présence simultanée de double ou triple liaison ou de système cumulénique et/ou de doublets libres.

Deux approches ont été envisagées pour la synthèse et la stabilisation de telles molécules : l'utilisation de groupements encombrants sur le phosphore, ou la complexation par des métaux de transition. J.M. Denis *et al.* [1] ont, par ailleurs, démontré que certaines espèces obtenues très pures par flash thermolyse ou par réaction sur réactif solide pouvaient être conservées très longtemps à basse température, ceci indépendamment de la nature des substituants fixés sur le ou les hétéroatomes concernés.

Les propriétés stabilisantes des groupements encombrants tels que les groupements bisyl $CH(SiMe_3)_2$, trisyl $C(SiMe_3)_3$, bis(tri-

méthylsilyl)amino $N(SiMe_3)_2$, tétraméthylpipéridino , 1,

3, 5 tri tertbutyl phényl  ont permis la synthèse, entre au-

tres, de diphosphènes $-P=P-$, de phosphacumulènes $-P=C=X$,

de phosphonitriles $>P\equiv N$, de phospho-acétylènes $P\equiv C-$ etc. Une telle approche est néanmoins très limitative quant au choix des substituants et conduit à des espèces ayant perdu tout ou partie de leur réactivité.

La deuxième méthode - complexation par des métaux de transition - a été appliquée avec succès pour la stabilisation d'un certain nombre de dérivés. Cependant, la plupart des réactions décrites dans la littérature sont applicables à la synthèse d'un seul type de composés de basse coordinance. Ces réactions sont même souvent spécifiques du métal utilisé et du substituant organique du phosphore : il en est ainsi par exemple de la réaction d'élimination entre un anion carboxylate $[M(CO)_n]^{2-}$ et une dichlorophosphine.

Néanmoins, une stratégie générale de synthèse d'espèces phosphorées à courte durée de vie, stabilisées par complexation, a pu être établie à partir de l'action d'hydrures anioniques du fer, du tungstène ou de celle d'hydrures neutres du zirconium. Nous nous intéresserons ici à titre d'exemple au comportement de deux de ces hydrures $[HFe(CO)_4]^-$ d'une part et Cp_2ZrHCl d'autre part. Si le premier permet la stabilisation d'une très grande diversité de molécules phosphorées à coordinance non usuelle, le second sert de point de départ à la préparation aisée de synthons phosphorés via celle d'intermédiaires originaux non accessibles par des voies plus classiques.

Réactivité de $[HFe(CO)_4]^-$

L'hydrure anionique du fer peut, a priori, réagir comme un hydrure métallique mais aussi en tant que nucléophile, réducteur ou encore comme agent de carbonylation [2]. Son rôle dans la réduction d'oléfines, de dérivés carbonyles α, β insaturés, d'aldéhydes, de cétones, d'halogénures d'alkyle, d'imines a été mis en évidence. Il a été également utilisé dans de nombreuses réactions catalytiques (hydroformylation, aminométhylation, réduction de dérivés nitrés, homologation du méthanol, etc.).

Une réaction de transfert d'hydrure du métal sur le phosphore avec complexation simultanée de ce dernier atome est observée lorsque $[HFe(CO)_4][Ph_4P]$ est additionné à une chlorophosphine R_2PCl (schéma 2) [3]. Cette réaction simple dans sa mise en œuvre (dans certains cas, une étape à partir des produits commerciaux) permet l'obtention avec des rendements pratiquement quantitatifs de phosphines fonctionnalisées stabilisées par complexation. Il est à noter que les dérivés libres correspondants sont particulièrement instables et difficiles d'accès. Les complexes obtenus ont, en outre, l'avantage d'être encore très réactifs et de permettre ainsi l'accès à de nombreux nouveaux composés phosphorés.

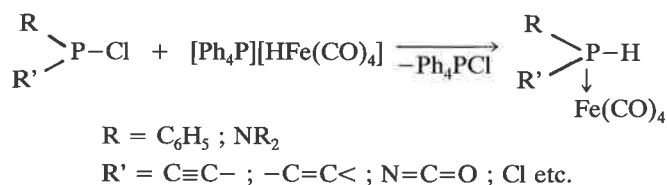


SCHÉMA 2. -

La réaction décrite schéma 2 a été étendue à divers halogénures de phosphore : dichlorophosphines R₂PCl₂, chlorophospha-alcène Cl-P=C<, chlorophospha-imine Cl-P=N- ainsi qu'à des composés chargés dicoordinés tels que les phosphéniums R₂P⁺ (schéma 3) [4].

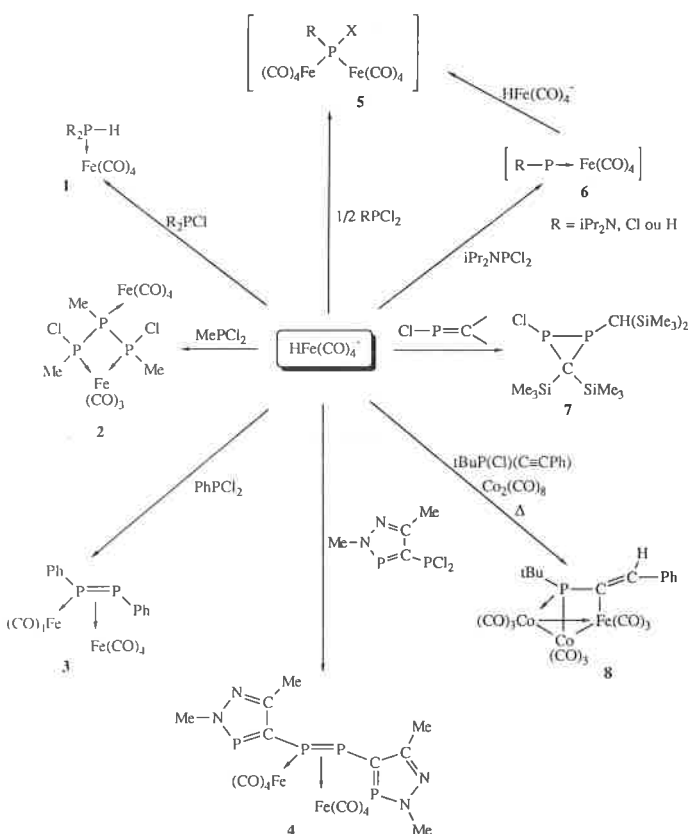


SCHÉMA 3. -

Parmi les faits marquants observés, on peut citer :

• **L'influence de la nature du substituant fixé sur l'atome de phosphore des dichlorophosphines**

- un groupement faiblement encombrant tel que le groupement méthyle va permettre une succession de condensations entre les complexes formés et la méthyldichlorophosphine MePCl₂ avec formation finale d'un cycle métallique à quatre chaînons (schéma 4) ;

- un substituant aromatique ou présentant une très forte délocalisation tel que $\text{N}=\text{C}=\text{P}=\text{C}=\text{N}$ va conduire à l'obtention de complexes

de diphosphènes **3** et **4** parfaitement stables (schéma 3). Le complexe **4** est original à plus d'un titre : il s'agit en effet du premier diphosphène dont les substituants comportent un atome de phosphore mais aussi du premier hexatriène 1,3,5 non cyclique incluant quatre atomes de phosphore dans un état de basse coordination ;

- un substituant encombrant tel que le groupement tertio-butyle va inhiber la formation de liaisons phosphore-phosphore et permettre la stabilisation d'entités extrêmement réactives, les phosphures fonctionnalisés **5** (X=H,Cl,OMe etc.) ;

- la labilité des liaisons phosphore-azote dans R₂NP(Cl)₂ (R₂N = Me₂N ou iPr₂N) va permettre l'accès à d'autres complexes de phosphures via la formation transitoire de complexes de phosphinidène fonctionnalisés [5] R-P→Fe(CO)₄ **6**.

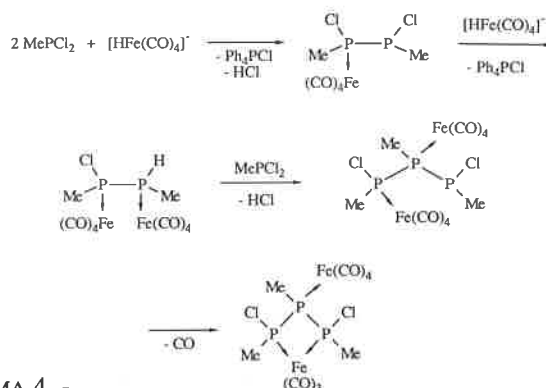


SCHÉMA 4. -

• **La formation inattendue de petits cycles contraints** tels que le diphosphirane **7** résultant formellement de l'insertion d'un phosphinidène (Me₃Si)₂CH-P> dans la double liaison phosphore carbone du chlorophospha-alcène Cl-P=C(SiMe₃)₂.

• **La synthèse d'un phospho-allène stabilisé sur cluster **8****. Seul un petit nombre de composés libres de ce type sont connus : leur stabilisation est due à la présence d'un groupement encombrant sur l'atome de phosphore, le groupement 1,3,5 tri-terbutylphényl.

L'action de l'hydruure HFe(CO)₄⁻ sur divers composés phosphorés halogénés permet donc d'obtenir avec d'excellents rendements tout un ensemble de complexes fonctionnalisés non classiques. Ce type de réaction peut être généralisé à d'autres hydruures anioniques tels que [HW(CO)₅]⁻, l'encombrement stérique plus important amené dans ce cas par le tungstène et la présence d'un groupement carbonyle supplémentaire initie des réactions souvent différentes [6].

Cette stratégie de synthèse devrait pouvoir également s'appliquer à des systèmes halogénés contenant d'autres éléments principaux [7].

Hydrozirconation de molécules phosphorées insaturées

L'hydrozirconation, au moyen du réactif de Schwartz Cp₂ZrHCl, d'oléfines, de dérivés acétyléniques, de diènes conjugués etc., suivie de l'addition d'un réactif électrophile permet la fonctionnalisation des dérivés insaturés de départ avec d'excellents rendements. L'addition du motif Cp₂ZrCl s'effectue sur l'atome de carbone le moins encombré ; les intermédiaires formés sont isolables dans la plupart des cas. Par contre, l'hydruure ne réagit pas avec les oléfines encombrées (schéma 5).

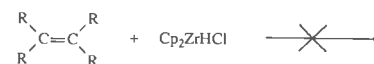
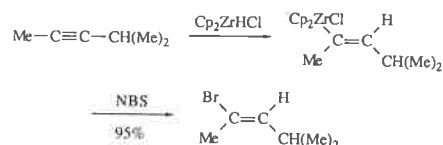


SCHÉMA 5. -

De façon analogue, l'hydrozirconation de cétones, de nitriles, suivie d'une hydrolyse ménagée, permet d'obtenir les alcools et les aldéhydes correspondants. Le réactif de Schwartz est donc un excellent réactif en synthèse organique. Son utilisation dans la chimie des éléments principaux est récente. On citera deux exemples caractéristiques (schéma 6).

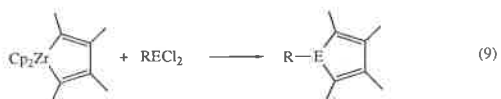
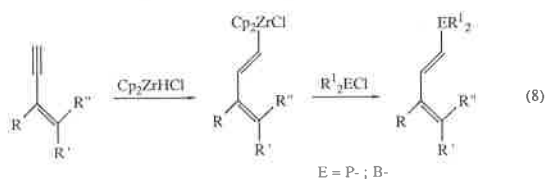



SCHÉMA 6. - E = Ph-P ; Ph-As ; Ph-Sb ; Ph-Bi ; S ; Se ; GeCl₂ ; SnMe₂.

L'hydrozirconation de systèmes phosphorés insaturés tels que les phospho-alcènes -P=C< ou les phospho-imines -P=N- conduit à la préparation de métallacycles, les zircono-phosphiranes 9 ou les zircono-azaphosphiranes 10 (schéma 7). Ici, la polarisation des doubles liaisons et l'encombrement respectif des substituants sur l'atome de phosphore et sur l'atome de carbone ou d'azote orientent le sens de l'addition qui peut donc être modulé [10]. Seule, la présence de groupements très encombrants empêche l'addition 1.2 : par exemple, le phospho-alcène

Ar-P=C< (Ar = ) ne réagit pas avec Cp₂ZrHCl.

Le pouvoir donneur de l'atome d'azote intracyclique explique la plus grande stabilité des zircono-azaphosphiranes 10 par rapport à leurs analogues carbonés 9. L'addition d'une phospho-imine -P=N- ou de bis(imino)phosphorane 11 sur le cycle 9 permet d'observer une transformation totale 9 → 10 ou 9 → 12 avec dans les deux cas libération du phospho-alcène -P=C< (schéma 7).

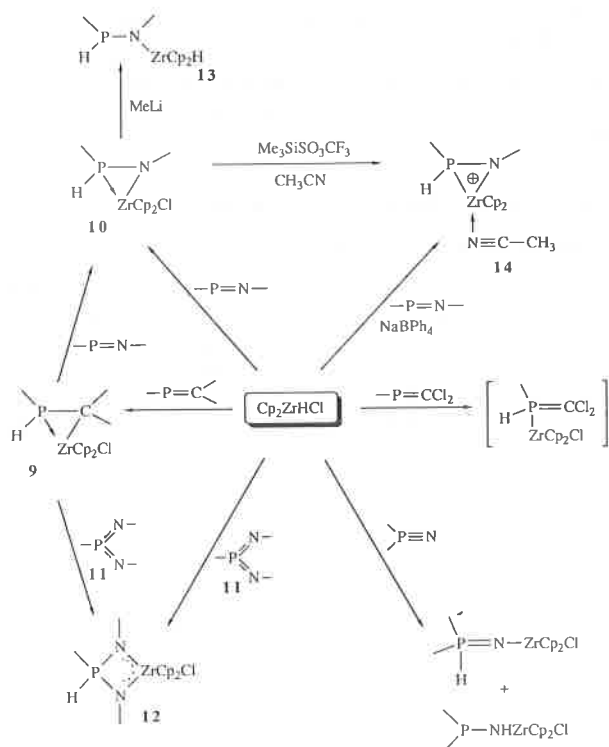


SCHÉMA 7. -

La substitution de l'atome de chlore - électro attracteur - sur le zirconium par un hydrogène provoque une augmentation de la densité électronique autour du zirconium et l'ouverture du cycle 10 par rupture de la liaison phosphore zirconium avec formation de la phosphine 13. Par contre, l'arrachement de ce même atome de chlore par le triméthylsilyl trifluorométhane sulfonate provoque la stabilisation du cation cyclique 14. Les cations du zirconium jouent un rôle important comme catalyseur dans la polymérisation des oléfines [11].

La présence de groupements diméthylamino sur l'atome de carbone du phospho-alcène 15 induit une polarisation différente de la liaison double phosphore carbone et par conséquent une addition inverse de Cp₂ZrHCl. Le métallacycle 16 ainsi obtenu peut être transformé quantitativement par hydrolyse en phosphine secondaire 17. Le comportement de l'hydru de zirconium est ici différent de celui des hydru de bore groupes 13 et 14 [12] (schéma 9) : l'action d'un hydru de bore conduit à la phosphine PhP(H)CH₂BR₂, celle de AlH₃ à un complexe bimoléculaire de phospho-alcène alors que l'action d'un polyéthyl hydridosiloxane ou de l'hydru de tributylétain amène la décomposition du phospho-alcène de départ et la formation majoritaire de (PhP)₅.

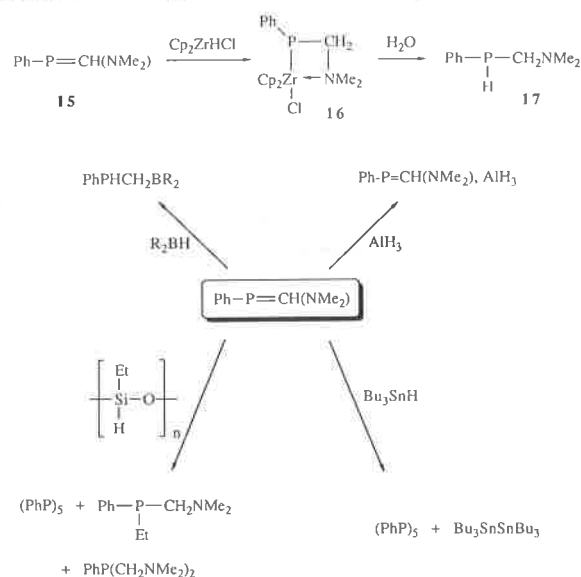
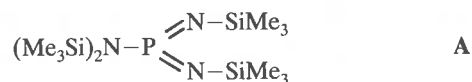


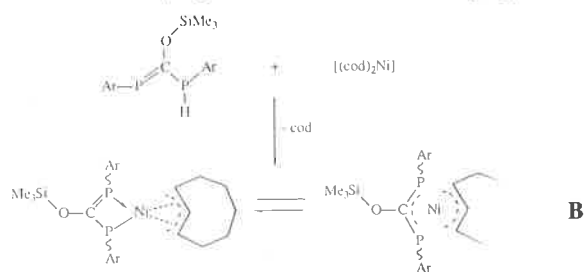
SCHÉMA 8. -

Exemples d'application de molécules phosphorées à coordination non usuelle

- La polymérisation de l'éthylène et de certaines oléfines α (C₃ à C₂₀) a pu être réalisée à partir du système nickel(0)/bis(triméthylsilyl)amino bis(triméthylsilylimino) phosphorane obtenu par action du bis η³-allyl nickel ou du bis(1-5 cyclooctadiène)nickel sur l'amino bis(imino) phosphorane A [13].



- Le système B obtenu selon l'équation ci-dessous catalyse également la polymérisation de l'éthylène [14].



Conclusion

Nous venons de démontrer, par ces quelques exemples, que la synthèse de nouvelles molécules phosphorées générées et stabilisées par addition oxydante d'hydrures métalliques neutres ou anioniques ouvre d'intéressantes perspectives d'avenir dans le domaine de l'hétérochimie. En effet les complexes obtenus présentent encore une grande réactivité et devraient permettre le développement d'une chimie originale dans la sphère de coordination du métal. L'hydrozirconation tout comme la carbo ou la silylzirconation de systèmes phosphorés à liaisons multiples doit pouvoir trouver des applications en synthèse organophosphorée et en synthèse organique [13]. Pourquoi, enfin, ne pas imaginer étendre cette chimie aux dérivés du bore, du silicium ou de l'arsenic.

Bibliographie

- [1] B. Pellerin, J.M. Denis, J. Perrocheau, R. Carrié, *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 5723 ; J.C. Guillemin, T. Janati, P. Guenot, P. Savignac, J.M. Denis, *Ang. Chem.*, Int. Ed. Engl., **1991**, 30, 196.
- [2] J.J. Brunet, *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 1041.
- [3] R. Mathieu, A.M. Caminade, J.P. Majoral, S. Attali, M. Sanchez, *Organometallics*, **1986**, 5, 1914.
- [4] R. Mathieu, A.M. Caminade, J.P. Majoral, J.C. Daran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 8007 ; A.M. Caminade, J.P. Majoral, M. Sanchez, M. Mathieu, S. Attali, A. Grand, *Organometallics*, **1987**, 6, 1459 ; A.M. Caminade, J.P. Majoral, R. Mathieu, Y.Y.C. Yeung Lam Ko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 639 ; A.M. Caminade, J.P. Majoral, A. Igau, R. Mathieu, *New J. Chem.*, **1987**, 6, 457.
- [5] Les phosphinidènes [RP] présentent potentiellement pour les spécialistes de la chimie du phosphore le même intérêt synthétique et théorique que les nitrènes et les carbènes pour les spécialistes de la chimie organique. Pour en savoir plus sur les complexes correspondants, se reporter à F. Mathey, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 4, 275.
- [6] H. Westermann, M. Nieger, E. Niecke, J.P. Majoral, A.M. Caminade, R. Mathieu, E. Irmer, *Organometallics*, **1989**, 8, 244.
- [7] C. Zybilla, D.L. Wilkinson, C. Leis, G. Müller, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28 (12), 203.
- [8] M.D. Fryzuk, G.S. Bates, C. Stone, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53 (18), 4425.
- [9] P.J. Fagan, W.A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2310.
- [10] J.P. Majoral, N. Dufour, F. Meyer, A.M. Caminade, R. Choukroun, D. Gervais, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 507.
- [11] R.F. Jordan, C.S. Bajgur, W.E. Dasher, A.L. Rheingold, *Organometallics*, **1987**, 6, 1041 ; R.F. Jordan, R.E. Lapointe, P.K. Bradley, N. Baenziger, *Organometallics*, **1989**, 8, 2892.
- [12] A.S. Ionkin, S.N. Ignatyeva, O.A. Erastov, B.A. Arbuzov, *Phosphorous, Sulfur and Silicon*, **1990**, 51/52, 326.
- [13] W. Keim, R. Appel, A. Storeck, C. Krüger, R. Goddard, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, 20, 116 ; V.M. Möhring, G. Fink, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 1001.
- [14] W. Keim, R. Appel, S. Gruppe, F. Knoch, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 1012.

Gestion sur micro-ordinateur d'un fichier personnel de réactions en chimie organique

J. Weill-Raynal

La description des réactions de chimie organique ainsi que celle des sites réactionnels et de leur environnement immédiat sous une forme linéaire permet leur informatisation au moyen d'un logiciel commercial sur un micro-ordinateur courant. Une trentaine d'exemples illustrent la confrontation entre la présentation classique des réactions et leur "saisie" informatique.

En marge du développement des bases de données accessibles par ordinateur, un grand nombre de chimistes organiciens, en particulier ceux qui s'intéressent à la synthèse, poursuivent la mise à jour de leurs connaissances au moyen de fichiers personnels qui prennent mieux en compte leurs préoccupations particulières.

Le classement des fiches concernant les produits et leurs structures, ainsi que les concepts concernant les mécanismes réactionnels, peut être assez facilement réalisé par l'emploi de mots clés.

Il n'en est pas de même pour les réactions, dont un très petit nombre peut être décrit par un nom d'auteur, qui n'est pas toujours univoque : par exemple Claisen couvre environ 15 réactions !

Le système proposé ne prétend pas se substituer aux bases de données existantes qui nécessitent des ordinateurs et des logiciels très puissants, mais de les compléter par un fichier, utilisant un micro-ordinateur et un logiciel courants où la "saisie" des données serait rapide et pourrait être effectuée par un profane en informatique. Ceci a été réalisé sur un appareil simple (micro-ordinateur Amstrad CPC 6128) chargé d'un logiciel de gestion de fichier facilement accessible (la solution DATAMAT [1]), dont l'auteur disposait pour son usage personnel. Mais ils ne sont pas recommandés spécifiquement et bien d'autres appareils ou logiciels pourraient être utilisés : des essais effectués sur un IBM PC avec le logiciel FRAMEWORK 2 et sur un Appli Macintosh avec le logiciel 4^e dimension ont donné des résultats comparables. Cet article, basé sur une expérience personnelle, est destiné à donner à chacun le moyen de créer son fichier à partir d'un logiciel qu'il connaît déjà, et non pas à recommander tel ou tel matériel ou logiciel.

La désignation des réactions est effectuée selon le principe utilisé dans trois séries d'ouvrages [2,3,4], publiés par J. Mathieu et ses équipes successives, où plusieurs centaines d'entre elles ont été décrites sous une forme linéaire ou quasi linéaire, quel qu'en soit le processus de substitution, d'addition ou d'élimination, et la nature des liaisons formées, carbone-carbone, carbone-hydrogène, carbone-hétéroatome ou hétéroatome-hétéroatome. Les réactions de dégradation et de réarrangement sont également traitées.

Chaque réaction est désignée par un titre indiquant les fonctions intervenant dans la création de la nouvelle liaison et, éventuellement, l'hybridation de l'atome de carbone qui les porte ; les abréviations courantes sont utilisées.

Exemples :

- C-H : carbone sp³ non fonctionnel, ou porteur d'une fonction non modifiée par la réaction,
- Ar : carbone aromatique,
- R : chaîne aliphatique portée par un hétéroatome,
- >C=C< : double liaison,
- C≡C- : triple liaison,
- X : atome d'halogène,
- >C=O : carbonyle,
- >C<O>C< : époxyde,
- M : métal,
- etc.

Certaines conventions sont dues aux possibilités d'écriture des micro-ordinateurs les plus courants.

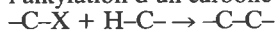
Dans l'écriture des réactions faisant intervenir deux molécules organiques, on placera **toujours** en premier, quels que soient la taille des molécules ou l'ordre d'introduction des réactifs, le symbole de la molécule porteuse de l'atome qui est substitué ou de l'insaturation sur laquelle s'effectue l'addition. L'ordinateur ne saurait reconnaître, lors de l'interrogation, une réaction où les deux molécules ont été permutées.

Exemples :

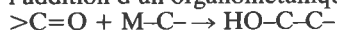
l'O-alkylation d'un phénol s'écrira :



l'alkylation d'un carbone activé :



l'addition d'un organométallique sur un carbonyle :



la décarboxylation :



le réarrangement de Favorsky :



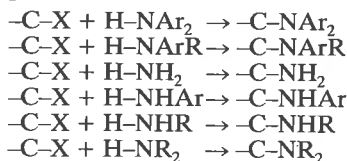
etc.

On pourrait, naturellement, utiliser la règle inverse ; l'important est de toujours observer la même pour l'écriture et l'interrogation. De même, il est utile de séparer, par un tiret, les atomes ou groupes d'atomes réagissants du reste de la molécule.

La première présentation semble préférable, car elle permet de retrouver dans la même recherche des réactions apparentées.

Ainsi la recherche : $-C-X + H-N^*$

permet de retrouver, ensemble, mais successivement :

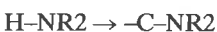


Il sera ensuite possible, si le nombre de réponses - indiqué d'emblée par l'ordinateur avec le logiciel utilisé par l'auteur - est trop élevé, de reformuler immédiatement la question en sélectionnant le type d'amine souhaité sans avoir à examiner les réponses.

Cet ordre conduit parfois à des présentations peu usuelles, telles que celle de l'alkylation par les sels d'alkyloxonium (cf. ci-dessous *cote* : 2).



On peut pallier cet inconvénient en établissant des fiches de renvoi qui permettent en outre d'indiquer dans la ligne "Observations" (voir ci-dessous) plusieurs possibilités de réaction.



Observations : voir $-C-X$; $-C-O^+$

Avec ce logiciel, chaque exemple de réaction est "saisi" dans le "masque" suivant :

RÉACTION :

SUBSTRAT :

Substituants :

RÉACTIF :

Substituants :

Solvant, cond. :

Observations :

Rendement :

Auteur, référ. :

Cote :

La première ligne, RÉACTION, décrit la réaction selon les principes énoncés ci-dessus.

La deuxième ligne, SUBSTRAT, précise la fonction portée par la première molécule :

- nature de l'halogène, degré de substitution du carbone porteur,
- substitution du carbonyle (aldéhyde ou cétone),
- substitution des doubles et triples liaisons,
- etc.

La troisième ligne, Substituants, indique, avec leur position, les fonctions situées à proximité de la fonction réagissante, qui peuvent jouer un rôle d'activation ou dont il est intéressant de savoir le sort, conservation ou transformation, au cours de la réaction.

La quatrième ligne, RÉACTIF, et la cinquième, Substituants, jouent le même rôle que les deux précédentes, mais pour la seconde molécule organique. En l'absence de cette dernière, la quatrième ligne permet une description plus ou moins détaillée

d'un réactif, minéral ou organique, ne subsistant pas sur la molécule finale.

La ligne, Solvant, cond. permet d'indiquer, outre le solvant, des conditions réactionnelles "exotiques" de température, pression, etc.

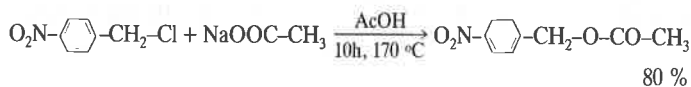
La ligne, Observations, permet d'indiquer, le cas échéant, le sort des autres fonctions présentes sur les molécules réagissantes, la déviation éventuelle de la réaction, etc. Elle permet également de signaler une revue ou un article général sur la réaction et de faire des renvois à d'autres fiches (voir ci-dessus).

La dernière ligne permet de retrouver, par son auteur, un article remarquable. Mais le nom des auteurs n'a pas été écrit systématiquement et des abréviations succinctes ont été utilisées pour les périodiques afin de faire tenir la référence sur une seule ligne et ménager ainsi la place prise sur la disquette de l'ordinateur ; si l'on dispose d'un disque dur, on pourra inscrire le nom clé pour les auteurs et utiliser les abréviations normalisées.

Ci-dessous sont représentés quelques exemples de réactions ainsi que les saisies correspondantes.

Échanges fonctionnels sans création de liaison carbone-carbone :

Préparation d'un ester d'acide carboxylique par réaction d'un sel métallique sur un halogénure d'alkyle, méthode utilisée surtout pour l'obtention d'esters benzyliques.



Org. Synth., Coll., 1955, vol. III, 650.

Cote : I

RÉACTION : $-C-X + H-OAc \rightarrow -C-OAc$

SUBSTRAT : Cl primaire

Substituants : p-NO₂-Ph benzylique

RÉACTIF : NaOOC-CH₃

Substituants : -

Solvant, cond. : AcOH, 170 °C

Observations : -

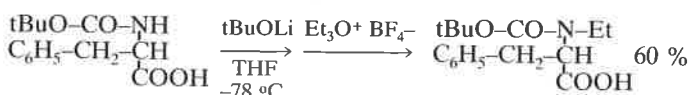
Rendement : 75 %

Auteur, référ. : O.S. III, 650

Cote : 1

Utilisation d'un agent d'alkylation particulier :

N-Éthylation sélective d'un amino-acide protégé par formation d'un dianion C.N et action d'un équivalent de fluoborate de triéthylxonium :



D.W. Hansen et D. Pilipauksas, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 945.

Cote : 2

RÉACTION : $-C-O^+ + H-NR_2 \rightarrow -C-NR_2$

SUBSTRAT : fluoborate de triéthylxonium
Substituants : -

RÉACTIF : N-alkylcarbamate
Substituants : COOH en 2

Solvant, cond. : THF, tBuOLi, $-78^\circ C$

Observations : formation d'un dianion

Rendement : 60 %

Auteur, référ. : J. Org. 50, 945 (1985)

Cote : 2

RÉACTION : $>C=O + H-C^- \rightarrow HO-C-C-$

SUBSTRAT : cétone
Substituants : Ph (2) en 1

RÉACTIF : C primaire
Substituants : $CH=N<$ en 1

Solvant, cond. : Et₂O, iPr₂NLi

Observations : réaction sur aldéhyde masqué

Rendement : 90 %

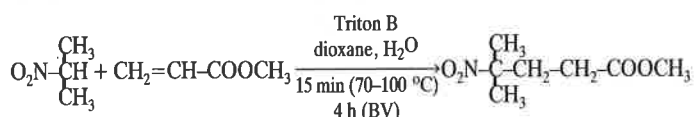
Auteur, référ. : Wittig G., O.S. 50, 66

Cote : 4

Création de liaisons carbone-carbone :

Alkylation :

Addition d'un dérivé nitré aliphatique sur une double liaison activée en présence d'une base quaternaire.



R.B. Moffett, *Org. Synth.*, Coll., 1963, vol. IV, 652. Cote : 3

RÉACTION : $>C=C< + H-C^- \rightarrow >CH-C-C-$

SUBSTRAT : monosubstitué
Substituants : COOMe en 2

RÉACTIF : C secondaire
Substituants : NO₂ en 1

Solvant, cond. : dioxane, H₂O, Triton B

Observations : -

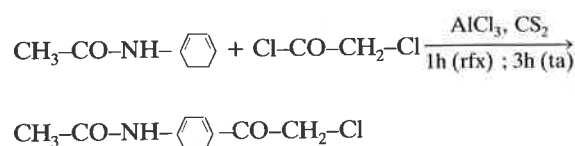
Rendement : 80-86 %

Auteur, référ. : O.S. III, 652

Cote : 3

Acylation :

Acylation sélective de l'acétanilide par le chlorure de chloracétyle, avec conservation de l'halogène.



79-83 %

J.L. Leiserson et A. Weissberger, *Org. Synth. Coll.*, 1955, vol. III, 183. Cote : 5

RÉACTION : $-\text{CO}-\text{Cl} + \text{H}-\text{Ar} \rightarrow -\text{CO}-\text{Ar}$

SUBSTRAT : sur C primaire
Substituants : Cl en 2

RÉACTIF : benzène
Substituants : NHAc en p

Solvant, cond. : CS₂, AlCl₃

Observations : Cl en 2 respecté

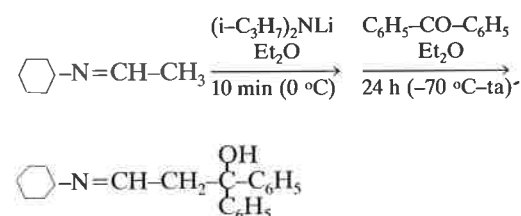
Rendement : 80 %

Auteur, référ. : O.S. III, 183

Cote : 5

Hydroxyalkylation :

α -Hydroxyalkylation en α d'une imine par métallation au moyen de diisopropylamidure de lithium et addition sur la benzophénone.



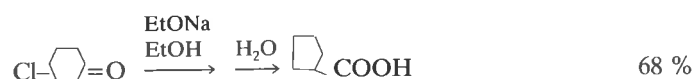
80 %

G. Wittig, A. Hesse, *Org. Synth.*, 1970, 50, 66.

Cote : 4

Réarrangements :

Réarrangement de Favorsky de la 2-chlorocyclohexanone avec régression de cycle.



J.D. Fissekis, C.G. Skinner et W. Skive, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 2716. Cote : 6

RÉACTION : X-C-CO-C- → -C-C-COOH

SUBSTRAT : 2-chlorocyclohexanone

Substituants : -

RÉACTIF : EtONa

Substituants : -

Solvant, cond. : EtOH

Observations : régression de cycle

Rendement : 68 %

Auteur, réf. : J.A.C.S. 81, 2716 (1959)

Cote : 6

D'autres exemples de saisie sont donnés, sous une forme condensée, dans l'annexe.

S'il est utile, lors de la saisie, de noter le maximum de caractéristiques de chaque molécule réagissante, il faut, lors de l'interrogation, en indiquer le moins possible pour éviter la réponse négative : "donnée de fichier inconnue", alors qu'il existe des réponses très proches : la nature exacte d'un halogène ou d'un métal est rarement nécessaire. Naturellement, il faut un minimum de précisions pour éviter un trop grand "bruit" de réponses trop éloignées de la demande. Mais il faut, tout au moins dans le programme employé, faire suivre chaque indication du signe * afin que l'ordinateur ne prenne pas en compte sur la même ligne les caractéristiques suivantes que l'on ne peut pas connaître à l'avance.

La rubrique "observations" est utile, lors d'une interrogation, pour retrouver les revues, et la rubrique "auteur", pour retrouver un article important, traitant d'un nouveau procédé ou d'une amélioration sans qu'on se souvienne exactement du substrat mis en œuvre. Il faudra obligatoirement faire suivre ce nom du signe *, puisqu'on ne connaît pas, et pour cause, la référence exacte !

Un exemple d'interrogation est donné ci-dessous :

Alkylation des carbones activés :

Le programme est placé dans l'option : RECHERCHER.

La première ligne est remplie comme suit :

RÉACTION : -C-X + H-C*

La réponse de l'ordinateur est :

RÉACTION : -C-X + H-C- → -C-C-

SUBSTRAT : I primaire

Substituants : -

RÉACTIF : primaire

Substituants : SR (2) en 1

Solvant, cond. : THF, BuLi, -40 °C

Observations : dithiane précurseur cétone

Rendement : 93 %

Auteur, réf. : Seebach, Synthesis, 1969, 17

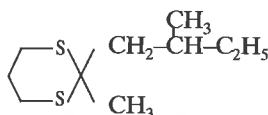
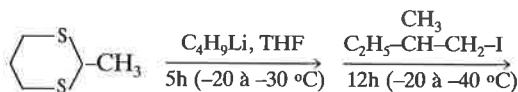
Cote : 175

réponse : 97

ce qui donne le premier exemple et le nombre de réponses.

La cote renvoie à la fiche où la réaction est décrite sous une forme classique, assortie d'un commentaire ad hoc :

Alkylation des dithioacétals d'aldéhyde par métallation au moyen de butyllithium et condensation avec un halogénure d'alkyle, primaire ou secondaire (l'hydrolyse du dithioacétal conduit à une cétone homologue de l'aldéhyde initial).



93 %

D. Seebach, *Synthesis*, 1969, 17.

Cote : 2

On peut ensuite faire apparaître les réponses suivantes :

RÉACTION : -C-X + H-C- → -C-C-

SUBSTRAT : Br primaire

Substituants : -

RÉACTIF : C primaire

Substituants : CO (2) en 2 et 4

Solvant, cond. : Et2O, NH3 liq., NaNH2

Observations : alkylation terminale dicarbanion

Rendement : 80 %

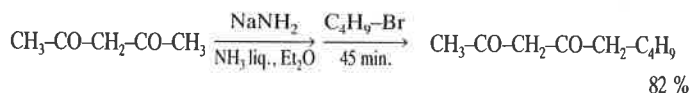
Auteur, réf. : Hauser *Chr. Org. Synth.* V, 848

Cote : 21

réponse : 96

La cote permet de retrouver la fiche de réaction :

Alkylation en 4 d'une 1.3-dicétone :



82 %

K.G. Hampton, Th.M. Harris et Ch.R. Hauser, *Org. Synth.*, 1973, V, 848.

Cote : 21

RÉACTION : -C-X + H-C=C-Z → -C-C-CO-

SUBSTRAT : Bromo-acylaminale

Substituants : COOR chirale

RÉACTIF : >C=C-N< chirale

Substituants : MeO-CH2- (S)

Solvant, cond. : THF, NEt3, -78 °C

Observations : énantiosélectivité >99,9 %

Rendement : 73-93 %

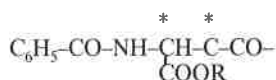
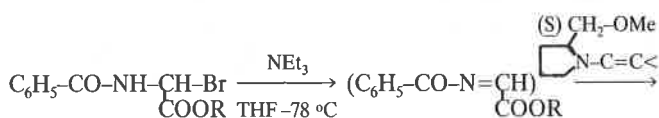
Auteur, réf. : *Tetr.* 41, 1693 (1985)

Cote : 22

réponse : 95

et la fiche :

Alkylation d'une énamine par un groupe d'acide-amino :



e.e. : > 99,9 %
rdt : 73-93 %

R : Me, Et, (R)-menthyl, (S)-menthyl, (-)-8-phénylmenthyl

R. Kober, K. Papadopoulos, K. Miltz, W. Enders, D. Steglich, W. Reuter, H. Puff, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1693.

Etc.

Le nombre relativement faible de réponses à cette vaste question est dû au fait qu'il s'agit d'un fichier prototype dans lequel n'a été introduit qu'un petit nombre d'exemples.

Cependant, il n'est pas nécessaire de passer en revue les 97 exemples si l'on recherche un cas particulier ; il suffira d'indiquer une caractéristique dans une des rubriques "substrat", "réactif", "substituants" ou "observations".

Ainsi, avec la recherche suivante, une seule des indications SR* ou dithiane* étant suffisante :

RÉACTION : -C-X + H-C*

SUBSTRAT :

Substituants :

RÉACTIF :

Substituants : SR*

Solvant, cond. :

Observations : dithiane*

Rendement :

Auteur, réf. :

Cote :

deux réponses apparaissent, celle déjà vue ci-dessus et la suivante :

RÉACTION : -C-X + H-C- → -C-C-

SUBSTRAT : Br secondaire

Substituants : -

RÉACTIF : primaire

Substituants : SR (2) ; COOEt en 1

Solvant, cond. : DMF, benzène, NaH

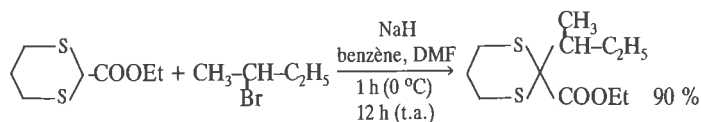
Observations : dithiane précurseur cétone

Rendement : 90 %

Auteur, réf. : J. Org. *37*, 505 (1972)

Cote : 176

ce qui correspond à la réaction :



E.L. Eliel et A.A. Hartmann, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 505.

En l'absence d'un disque dur, ce qui ne concerne que les chimistes isolés, le système proposé a une capacité assez petite. Avec le nombre et la longueur des rubriques indiqués, environ 500 exemples peuvent figurer sur une face de la disquette 3" utilisée par l'auteur. On ne peut pas avec une 2 CV avoir les performances d'une formule 1 ! Mais il est facile d'avoir des disquettes spécialisées pour des grands ensembles réactionnels, tels que ceux qui ont fait l'objet des ouvrages cités, plus haut : échanges fonctionnels, réactions d'alkylation, d'alkylidénation, d'hydroxyalkylation, d'acylation, de fixation d'un carbone fonctionnel, le choix de la bonne disquette pouvant se faire a priori. De plus, les saisies se faisant quasi obligatoirement par ordre chronologique, il peut y avoir deux disquettes pour la même rubrique : on interrogera d'abord la disquette la plus récente.

Ce système peut sembler naïf : en fait, il est la traduction informatique de la classification d'un fichier de plusieurs centaines de milliers de fiches, en usage dans une entreprise industrielle depuis plus de quarante ans, et qui a servi de base à la rédaction des ouvrages déjà cités. Son usage est conditionné par un code numérique pour lequel on doit faire appel à la mémoire des documentalistes ou consulter un répertoire.

Ce système n'est pas adapté à la formation des carbocycles et hétérocycles. L'auteur a en projet la micro-informatisation du système utilisé dans le fichier cité ci-dessus, qui relève d'un principe différent.

Il est certain qu'il serait agréable que la réponse de l'ordinateur soit immédiatement la fiche complète avec les formules développées du substrat, du réactif et du produit. Des logiciels répondant à ce critère existent, mais ils nécessitent de gros ordinateurs et coûtent environ 1 million de francs. Ce sont des formules 1 !

L'auteur espère avoir attiré l'attention des lecteurs et qu'ils lui manifesteront leur intérêt, simplement par une demande de tirés à part. Avec un dossier de demandes, il sera peut-être possible d'obtenir de l'éditeur un logiciel ad hoc, avec un masque tout préparé, des représentations plus conventionnelles de certaines fonctions (triple liaison, époxyde), un maniement simple et offrant des possibilités d'interrogation plus larges, telles que la recherche par la liaison ou la fonction créées quels que soient le substrat et le réactif mis en œuvre et l'ordre dans lequel ceux-ci sont écrits.

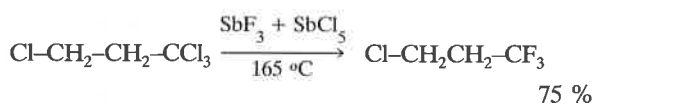
Références

- [1] Schwade et Schellenberg, Data Becker, Merowinger Strasse, 30, 4000 Düsseldorf, R.F.A. Distribué en France par Micro-application, 13, rue Sainte-Cécile, 75009 Paris.
- [2] J. Mathieu, A. Allais, Cahiers de Synthèse Organique, 12 vol., Masson et Cie, Paris, 1957 à 1966.
- [3] J. Mathieu, J. Weill-Raynal, Formation of Carbon-Carbon Bonds, 3 vol., Georg Thieme, Stuttgart, 1973 à 1979.
- [4] J. Mathieu, R. Panico, J. Weill-Raynal, L'Aménagement Fonctionnel en Synthèse Organique, Hermann, Paris, 1977 ; Introduction à la Synthèse Organique, Hermann, Paris, 1985.

Annexe

Exemples

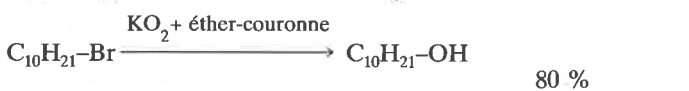
Échange sélectif chlore-fluor :



Substrat	Réactif
-C-Cl → -C-F	SbF3 + SbCl5
trigéminé Cl en 3	-

165 °C
triple réaction ; Cl en 3 respecté
75 %
J. Org. Chem., 1956, 21, 1344.

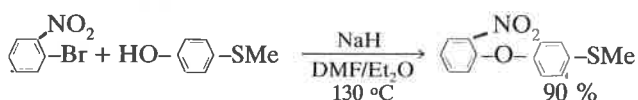
Hydrolyse d'un dérivé halogéné :



Substrat	Réactif
-C-X → -C-OH	K2O, éther-couronne
Br primaire	-

DMSO
80 %
Corey E., *Tetrahedron Letters*, 1975, 3183.

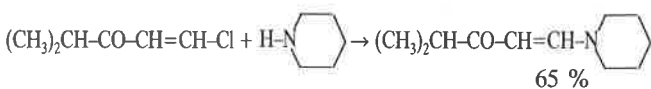
Préparation d'un éther aromatique de phénol :



Substrat	Réactif
Ar-X + H-OAr' → Ar-OAr'	
Br sur benzène	OH sur benzène
NO2 en o	SMe en p

DMF, Et2O, NaH
90 %
Helv. Chim. Acta, 1969, 52, 624.

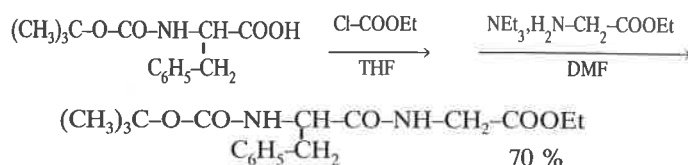
Substitution par une amine d'un chlorure vinylique activé :



Substrat	Réactif
>C=C-X + H-NR2 → >C=C-NR2	
Cl primaire	pipéridine
CO en 2	-

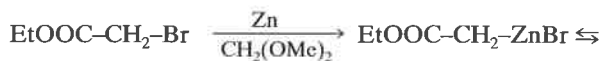
Et2O
65 %
Ann. Chim. (France), 1963, 662, 183.

Synthèse peptidique par un anhydride mixte carbonique :



Substrat	Réactif
-CO-OH + H-NHR → -CO-NHR	
sur C secondaire	H-NHR sur C primaire
NH-COOtBu en 2 ; COOEt en 1	
Ph en 3	
THF, DMF, Cl-COOEt, NEt3	
synthèse peptide anhydride mixte	
70 %	
<i>Ann., Chim. (France)</i> , 1964, 673, 191.	

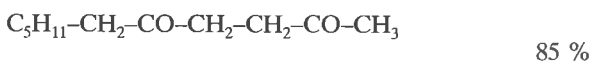
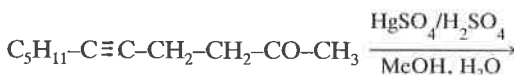
Préparation d'un organozincique :



Substrat	Réactif
-C-X → -C-ZnX	
Br primaire	Zn
COOEt en 1	-

CH2(OMe)2
équilibre avec énolate
100 %
Bull. Soc. Chim. France, 1969, 2471.

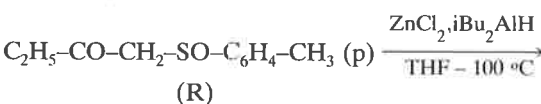
Hydratation régiosélective d'un acétylénique disubstitué :

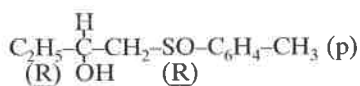


Substrat	Réactif
-C≡C → -CH2-CO-	
disubstitué	HgSO4/H2SO4
CO en 4	-

MeOH, H2O
régiosélectivité : CO en 2
85 %
Stork G., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, 86, 936.

Réduction diastéréosélective d'une cétone linéaire :





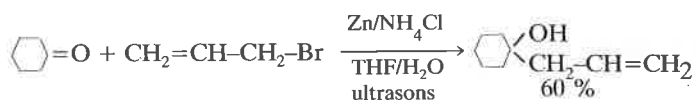
78 %

diastéréosélectivité > 99 %

Substrat	Réactif
>C=O → H-C-O-H	
cétone linéaire SO-Ar chiral en 2	iBu ₂ AlH, ZnCl ₂

THF, -100 °C
diastéréosélectivité
78-93 %
Chem. Commun., 1985, 211.

Réaction des allylzinciques en milieu aqueux :



Substrat	Réactif
>C=O + M-C → HO-C-C-	
cyclohexanone	primaire C=C en 2

H₂O, THF, Zn, NH₄Cl
organométallique en milieu aqueux
?
Luche, J. Org. Chem., 1985, 50, 910.

Acéto-chloruration stéréosélective d'un diène-1.3 :

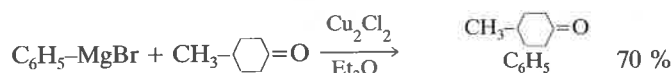


89 %

Substrat	Réactif
>C=C-C=C < → AcO-C-C=C-C-Cl	
cyclohexadiène	Pd(OAc) ₂ , LiCl, quinone

AcOH, pentane, LiOAc
régio- et stéréosélectivité cis
89 %
J. Amer. Chem. Soc., 1985, 107, 3676.

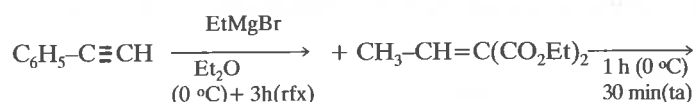
Addition 1,4 stéréosélective d'un organométallique aromatique sur une cétone conjuguée :



Substrat	Réactif
>C=C < + M-Ar → >CH-C-Ar	
2-cyclohexénone CH ₃ en 4	MgBr sur benzène

Et₂O, Cu₂Cl₂
produit trans-disubstitué
70 %
Bull., Soc. Chim. France, 1969, 573.

Addition d'un acétylénique sur une oléfine activée :

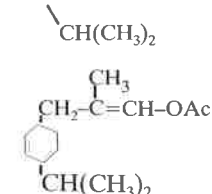
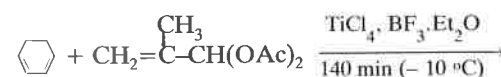


80 %

Substrat	Réactif
>C=C < + H-C#C → >CH-C-C#C-	
1.1.2-trisubstitué COOEt (2) en 1	C#C-MgBr Ph conjugué

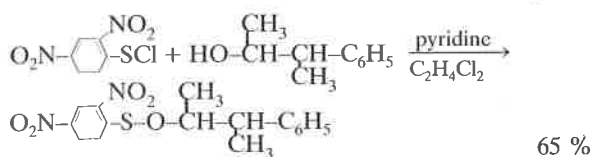
Et₂O
80 %
Julia M., Bull., Soc. Chim. France, 1964, 2541.

Alkylation d'un noyau aromatique par une oléfine :



71 %

Estérification d'un chlorure de sulfényle :

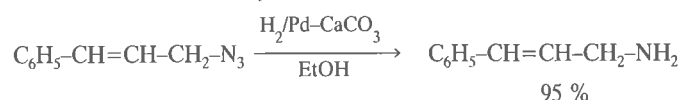


65 %

Substrat	Réactif
Ar-S-Cl + H-OR → Ar-S-OR	
sur benzène NO ₂ (2) en o et p	OH secondaire Ph benzylique

C₂H₄Cl₂, pyridine
65 %
J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5633.

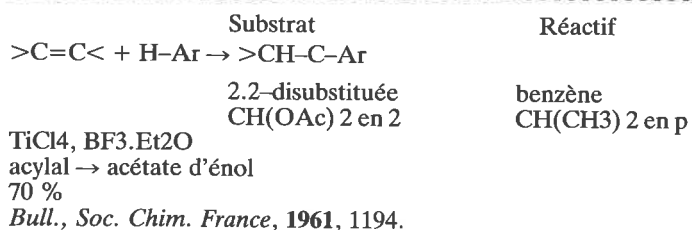
Réduction sélective d'un azide allylique :



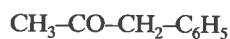
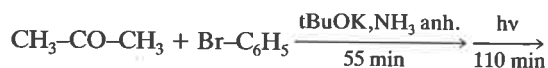
95 %

Substrat	Réactif
-C-N ₃ → -C-NH ₂	
sur C primaire C=C en 2	H ₂ /Pd-CaCO ₃

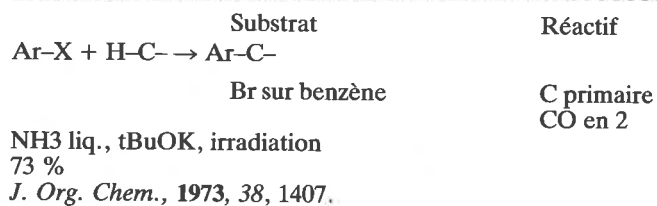
EtOH
C=C respectée
95 %
Synthesis, 1975, 590.



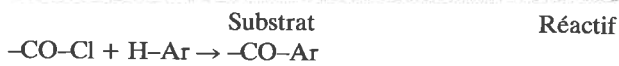
Arylation d'un carbone activé par un halogénure aromatique sous irradiation :



73 %

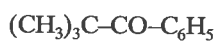
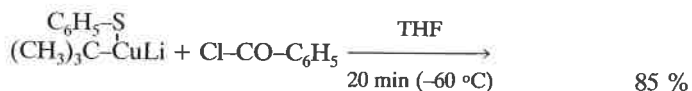


Revue sur la réaction de Friedel-Crafts :

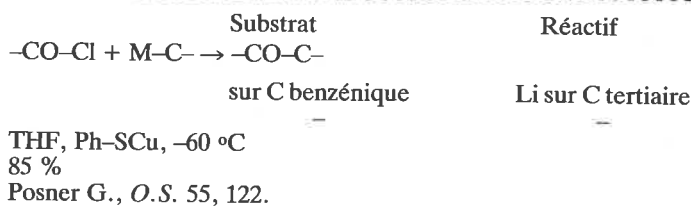


Revue
Chem. Rev., 1955, 55, 229.

Acylation des alkylcuprates de lithium :



85 %



A propos des notions d'élément et d'atome

Robert Luft

Le système de classification périodique des éléments chimiques, dont le "tableau périodique" constitue l'illustration, repose sur les notions d'élément et d'atome qui étaient initialement des concepts purement métaphysiques.

Les philosophes anciens (grecs, indiens, chinois), dans leur mode de pensée émotionnel, c'est-à-dire spéculatif et intuitif, désignaient par éléments des "matériaux sublimes, hypothétiques", c'est-à-dire des entités immatérielles souvent appelées "mythiques", qui auraient été néanmoins constitutives de toutes les substances réelles. Pour Thalès de Milet tout comme pour Héraclite d'Ephèse, il n'existait qu'un seul élément, la *Materia Prima*, auquel toute substance devait pouvoir être ramenée par des transformations ; cet élément était l'eau pour Thalès, le feu pour Héraclite. Le nombre de ces éléments s'est stabilisé à quatre (eau, air, terre, feu) à partir d'Empédocle d'Agrigente. Cette vue du monde, reprise par Aristote, a perduré jusqu'au XVII^e siècle et les substances réelles étaient considérées comme formées de combinaisons en proportions déterminées de ces éléments, eux-mêmes non isolables, dépourvus de masse, mais dont certaines propriétés étaient supposées accessibles aux sens :

- le feu caractérise le sec et le chaud,
- l'eau caractérise ce qui est humide et froid,
- l'air caractérise ce qui est chaud et humide,
- la terre caractérise ce qui est froid et sec.

Ainsi, les médecins prescrivaient des substances non pas pour leurs qualités matérielles intrinsèques, mais parce qu'elles étaient supposées contenir une part plus ou moins grande de l'un des éléments, lui-même supposé avoir une action donnée sur la maladie. Dans leur logique, il était sans conséquence de remplacer une substance par une autre n'ayant aucun lien chimique avec elle, pourvu qu'elle contienne une quantité égale ou supérieure du même élément.

En 1661, dans son ouvrage principal, *The sceptical Chymist*, Sir Robert Boyle rejette implicitement les éléments des Anciens en constatant que l'existence de ceux-ci n'est corroborée par aucune preuve matérielle ; il amorce la prééminence de la pensée rationnelle sur la pensée spéculative et conclut que "seule l'expérience est déterminante, jamais l'assertion non démontrée".

A travers ce principe, en opposition fondamentale avec la pensée scolastique qui dominait l'époque, Boyle a sorti l'étude des transformations de la matière de la voie de l'alchimie. Il ne considère plus l'expérimentation chimique sous l'angle d'idées préconçues (pour les alchimistes la matière, sous ses différents aspects, correspondait à des formes imparfaites de la pierre philosophale ou de l'élixir de longue vie, principes suprêmes que l'on cherchait à atteindre à travers les transformations chimiques considérées comme des "purifications"), mais sous celui de l'observation des résultats de l'évolution effective des substances au cours de la réaction. Boyle a défini les corps *simples* en tant que termes ulti-

mes de la *résolution des corps composés* ; mais il n'a pas vraiment établi la notion moderne d'élément chimique. Toutefois, au cours du siècle qui a suivi, les discussions résultant de son ouvrage iconoclaste ont notablement fait progresser l'idée d'une nature corpusculaire de la matière et ont conduit à l'identification de nombreux corps simples.

Au cours du siècle qui sépare Boyle de Lavoisier, la multiplication des études expérimentales aidant, on a peu à peu pris conscience de l'importance des bilans dans les opérations chimiques et considéré progressivement et définitivement les corps simples comme les entités de base d'une espèce de jeu de construction des corps composés qui sont alors formés, non plus par les quatre éléments aristotéliens dans des proportions variées et difficiles à apprécier, mais par des corps simples identifiables, présents dans des proportions mesurables avec précision.

Voici ce qu'en dit A.L. Lavoisier dans son *Traité de Chimie* (édition de 1789, pages XVII et XVIII) : "... si, par le nom d'éléments, nous entendons désigner les molécules simples & indivisibles qui composent les corps, il est probable que nous ne les connoissons pas : que si au contraire nous attachons au nom d'éléments ou de principes des corps l'idée du dernier terme auquel parvient l'analyse, toutes les substances que nous n'avons encore pu décomposer par aucun moyen, sont pour nous des éléments ; non pas que nous puissions assurer que ces corps que nous regardons comme simples, ne soit pas eux-mêmes composés de deux ou même d'un plus grand nombre de principes ; mais puisque ces principes ne se séparent jamais, ou plutôt puisque nous n'avons aucun moyen de les séparer, ils agissent à notre égard à la manière des corps simples, & nous ne devons les supposer composés qu'au moment où l'expérience & l'observation nous en auront fourni la preuve."

Parmi les "découvreurs" de corps simples, citons :

au XVIII^e siècle : Cavendish, Scheele, Priestley, Lavoisier, Vauquelin ; au XIX^e : Davy, Berzelius, Tennant, Wollaston, Mosander, Lecoq de Boisbaudran, Bunsen, Kirchhoff, Ramsay.

Corps simples connus :

avant Boyle : 14 ; à la mort de Lavoisier : 24 (et une quinzaine identifiés à travers leurs composés) ; au moment de la publication du "Tableau de Mendeleiev" : 59 ; après Ramsay (découvreur des "gaz rares") : 80 ; en 1939 (découverte par Marguerite Perey du francium, dernier élément naturel à être identifié) : 92 ; transuraniens (éléments "artificiels" isolés à partir de 1942) : 17. Soit, au total, 109 éléments chimiques à ce jour.

Depuis Boyle, le mot "élément" retrouve ainsi chez les chimistes son sens courant : partie constitutive d'une chose ou encore chacune des choses dont la combinaison, la réunion, forme une autre chose (cf. dictionnaire Robert). La poursuite de l'utilisation du vocable "élément" en lieu et place de l'expression "corps simple" à partir de cette époque relève essentiellement de l'habitude

prise, comme cela se passe encore aujourd'hui au laboratoire, où les idées les plus modernes sont souvent exprimées en des termes périmés, le travailleur scientifique rectifiant implicitement ce que le jargon parlé ou écrit véhicule d'erroné. Ce laxisme du langage est même quelquefois l'expression d'un élitisme mal compris (il fut un temps où les médecins parlaient latin devant les malades, pour les impressionner, etc.) et a toujours de graves conséquences. Il est la cause de la persistance de "représentations" erronées parmi les notions scientifiques enseignées, freine le développement des idées et suggère au public l'existence d'un véritable ésotérisme scientifique, situation préjudiciable à la formation technique, au développement de la pensée rationnelle, ainsi qu'à la compréhension et à la maîtrise de la civilisation actuelle.

Notons aussi que Dalton lui-même faisait bien la distinction entre les concepts d'élément et de corps simple (voir plus loin la citation extraite de son ouvrage *New System of Chemical Philosophy*), mais que, par une pratique regrettable, le terme "élément" continue à être employé seul pour l'un et l'autre dans la littérature chimique anglo-saxonne.

Restons-en là, pour l'instant, en ce qui concerne la discussion de la notion d'"élément" en chimie pour nous tourner vers le second concept, celui d'atome.

Déjà les philosophes grecs avaient développé l'idée d'atome (mot formé de a = racine privative et de tomein = couper), parce qu'ils considéraient qu'une subdivision de particules matérielles ne saurait être effectuée indéfiniment, toute série de partitions ayant nécessairement une limite, au-delà de laquelle ce qui est soumis à la division doit perdre au moins une partie de ses qualités.

A la mort de Lavoisier, deux principes ont guidé les chimistes. Le premier, énoncé par le maître, est celui de la conservation de la matière, fondement de la chimie quantitative. Le deuxième n'est pas une loi scientifique, mais l'idée fondamentale que tout corps composé est formé par assemblage de particules de corps simples, non décomposables.

Parmi les étapes qui ont conduit à la notion moderne d'atome, il faut citer, dans l'ordre chronologique :

- la *loi de Richter* (1792-94) des quantités équivalentes ou des **proportions réciproques** qui fixe les rapports des quantités nécessaires à la neutralisation réciproque des acides et des bases (ces rapports sont simples, eux aussi). Richter est le fondateur de la stoechiométrie. Il a aussi observé que certains corps simples pouvaient se combiner avec un autre corps simple en plusieurs proportions, cette observation a conduit à la loi des proportions multiples ;

- la *loi de Proust* (1799) ou des **proportions définies** selon laquelle les corps entrent en combinaison selon des proportions pondérales constantes ;

- la *loi de Gay-Lussac* (1802-08) ou des **proportions volumétriques** qui établit que deux corps gazeux se combinent selon des proportions volumétriques simples et que, si les produits formés sont gazeux, le rapport du volume des réactifs au volume des produits est toujours simple et entier. Ainsi, 1 volume de diazote se combine avec 3 volumes de dihydrogène (rapport 1/3) pour donner 2 volumes (4/2) de gaz ammoniac.

S'inspirant des premières études de L.J. Gay-Lussac sur les proportions volumétriques, le physicien J. Dalton entreprit, à partir de 1803, un travail parallèle sur les **proportions pondérales** des réactifs dans les transformations chimiques, ce qui l'a amené à s'intéresser à la masse relative des particules ultimes des corps et à écrire dès 1803 (document publié en 1805 seulement) :

"An enquiry into the relative weights of the ultimate particles of bodies is a subject, as far as I know, entirely new : I have lately been prosecuting this enquiry with remarkable success. The principle cannot be entered in this paper ; but I shall subjoin the results, as they appear to be ascertained by my experiments." (suit une "table des masses relatives des particules ultimes des corps gazeux et autres").

Ces travaux sur les proportions pondérales des corps simples, que Dalton désigne par "elements", ont été menés essentielle-

ment à partir des données expérimentales existantes, c'est-à-dire provenant d'autres chercheurs. La cohérence des résultats obtenus leur a donné par conséquent une assise très solide. Ils ont abouti à la *loi de Dalton* (1808) ou **loi des proportions multiples** : "lorsque deux corps simples se combinent en plusieurs proportions et que l'on suppose fixe la masse de l'un d'eux, celles de l'autre qui entrent dans les différents produits formés sont entre elles dans des rapports simples".



JOHN DALTON (1766-1844).

Archives de l'Académie des Sciences (Cl. Jean-Loup Charmet).

Les travaux de Dalton ont finalement abouti en 1808 à la publication de son ouvrage *New System of Chemical Philosophy* dont voici le passage capital, extrait du chapitre "On Chemical Synthesis" :

"Chemical analysis and synthesis go no farther than to the separation of particles one from another, and their reunion. No new creation or destruction of matter is within the reach of chemical agency. We might as well attempt to introduce a new planet into the solar system or annihilate one already in existence, as to create or destroy a particle of hydrogen ; it is one great object of this work, to shew the importance and advantage of ascertaining the relative weights of the ultimate particles, both of simple and compound bodies, the number of simple elementary particles which constitute one compound particle, and the number of less compound particles which enter into the formation of one more compound particle".

Les règles que Dalton énonce dans ce contexte sont d'une parfaite clarté et concision :

"If there are two bodies A and B, which are disposed to combine, the following is the order in which the combinations may take place, beginning with the most simple : namely,

1 atom of A + 1 atom of B = 1 atom of C, binary
 1 atom of A + 2 atoms of B = 1 atom of D, ternary
 2 atoms of A + 1 atom of B = 1 atom of E, ternary
 1 atom of A + 3 atoms of B = 1 atom of F, quaternary
 3 atoms of A + 1 atom of B = 1 atom of G, quaternary &c. &c.

The following general rules may be adopted as guides in all our investigations respecting chemical synthesis.

1st. When only one combination of two bodies can be obtained, it must be presumed to be a binary one, unless some cause appear to the contrary.

2nd. When two combinations are observed, they must be presumed to be a binary and a ternary.

3rd. When three combinations are obtained, we may expect one to be a binary, and the other two ternary.

4th. When four combinations are observed, we should expect one binary, two ternary, and one quaternary, &c.

5th. A binary compound should always be specifically heavier than the mere mixture of its two ingredients.

6th. A ternary compound should be specifically heavier than the mixture of a binary and a simple, which would, if combined, constitute it, &c.

7th. The above rules and observations equally apply, when two bodies, such as C and D, D and E, &c. are combined."

Dans ce texte, Dalton dit clairement que les masses des "particules ultimes" de deux corps simples diffèrent entre elles (a fortiori celles des corps composés). Il est le premier à exprimer nettement ce point de vue, bien que la nécessité de cette différence soit sous-jacente à la loi de Richter, énoncée quinze ans plus tôt. Ce même texte contient implicitement les lois des proportions constantes, des proportions multiples et des équivalents (ou proportions réciproques), autrement dit, les lois de Richter et de Proust énoncées plus haut.

Dalton a créé une représentation symbolique des différentes espèces chimiques ; il n'a pas été le premier à opérer de la sorte (les alchimistes utilisaient les symboles de planètes pour représenter les métaux) et son système de symboles a été rapidement supplanté par celui de J.J. Berzelius (la symbolique encore utilisée de nos jours). Mais le grand mérite de Dalton est d'avoir associé à la notion d'élément celle de symbole chimique et de masse relative invariable ; pour lui la masse relative de la particule ultime d'un corps simple est un attribut qui fait partie de la définition de ce corps simple.

Pour rendre son système plus cohérent, et en partant de la constatation que dans les composés hydrogénés la proportion massique de l'hydrogène était toujours la plus petite, Dalton a attribué à cette espèce chimique la masse atomique relative 1. A partir de cette base, il a trouvé 5.66 pour l'oxygène, 4 pour l'azote, 4.5 pour le carbone, 17 pour le soufre, 6.66 pour l'eau, 5 pour l'ammoniac, etc. (cahier de notes de Dalton du 6 septembre 1803).

Si les masses atomiques ainsi trouvées diffèrent souvent notablement de celles qui sont admises actuellement, la cause en revient malheureusement à Dalton lui-même. En effet, son erreur principale, très lourde de conséquences, a été de ne pas tenir compte des résultats de Gay-Lussac et A. von Humboldt (1805) qui avaient démontré par eudiométrie que 2 volumes d'eau étaient formés à partir de 1 volume de dioxygène + 2 volumes de dihydrogène.

Ne connaissant qu'une seule combinaison issue de l'oxygène et de l'hydrogène, Dalton a admis a priori que l'oxygène et l'hydrogène se combinaient atome à atome et a attribué à l'eau la formule HO. En opérant de la sorte, il n'a pas respecté sa règle 1 (voir ci-dessus) : "lorsque deux éléments conduisent à un seul composé, il y a lieu de présumer que celui-ci est binaire, tant qu'aucun fait n'impose une vue différente". Or, les travaux de Gay-Lussac et von Humboldt relatifs aux volumes faisaient apparaître un fait capital. Peut-être Dalton aurait-il pu éviter le piège, si à cette époque le peroxyde d'hydrogène avait été connu, mais il ne fut découvert qu'en 1818 par Thénard.

Telle qu'elle avait été énoncée, la loi de Dalton recelait d'immenses possibilités d'application et c'est probablement là qu'il faut trouver la raison pour laquelle l'erreur de ce chercheur n'a pas été relevée pendant longtemps, les réactions en phase gazeuse, où elle est le plus aisément visible, étant beaucoup moins nombreuses que celles en milieu condensé.

Il existait cependant dès ce moment (1811) un physicien qui a extrait les conclusions correctes des lois de Gay-Lussac et de Dalton. Sous le titre : "Essai d'une manière de déterminer les masses relatives des molécules élémentaires des corps, et les proportions selon lesquelles elles entrent dans ces combinaisons", Amadeo Avogadro commence ainsi un mémoire paru dans le *Journal de Physique*, 1811, t. XXXIII, p. 58 :

"Monsieur Gay-Lussac a fait voir dans un mémoire intéressant que les combinaisons des gaz entre eux se font toujours selon des rapports très simples en volume, et que lorsque le résultat de la combinaison est gazeux, son volume est aussi en rapport très simple avec celui de ses composants ; mais les rapports des quantités de substances dans les combinaisons ne paraissent pouvoir dépendre que du nombre relatif des molécules qui se combinent, et de celui des molécules composées qui en résultent. Il faut donc admettre qu'il y a aussi des rapports très simples entre les volumes des substances gazeuses et le nombre des molécules simples ou composées qui les forme. L'hypothèse qui se présente la première à cet égard, et qui paraît même la seule admissible, est de supposer que le nombre des molécules intégrantes dans les gaz quelconques, est toujours le même à volume égal, ou est toujours proportionnel aux volumes..."

"... En partant de cette hypothèse, on voit qu'on a le moyen de déterminer très aisément les masses relatives des molécules des corps que l'on peut avoir à l'état gazeux, et le nombre relatif de ces molécules dans les combinaisons : car les rapports des masses des molécules sont alors les mêmes que ceux des densités (relatives à celle de l'air prise comme valeur unité !) de différents gaz à pression et température égales et le nombre relatif des molécules dans une combinaison est donné immédiatement par le rapport des volumes des gaz qui le forment..."

Avogadro applique ces idées au cas de la formation de l'eau à partir de dihydrogène et de dioxygène et à celui de la formation de gaz ammoniac à partir de dihydrogène et de diazote. Il en déduit que la formule de l'eau est H₂O, celle de l'ammoniac NH₃, que les masses moléculaires (dans sa terminologie, aujourd'hui nous dirions : masse atomique) de l'hydrogène et de l'oxygène sont dans un rapport voisin de 1/16 et celles de l'hydrogène et de l'azote dans un rapport proche de 1/14. Mais il n'en reste pas là.

"... Une réflexion paraît d'abord s'opposer à l'admission de notre hypothèse à l'égard des corps composés. Il semble qu'une molécule composée de deux ou plusieurs molécules élémentaires devrait avoir sa masse égale à la somme des masses de ces molécules et qu'en particulier, si dans une combinaison une molécule d'un corps s'adjoint deux ou plusieurs molécules d'un autre corps, le nombre de molécules composées devrait rester le même que celui des molécules du premier corps. D'après cela, dans notre hypothèse, lorsqu'un gaz se combine avec deux ou plusieurs fois son

Notes : L'adoption de la base 1 pour la masse atomique relative de l'hydrogène a conduit à une résurgence de l'idée antique de la *Materia Prima*. L'examen des masses atomiques relatives faisait en effet apparaître qu'un grand nombre d'entre elles étaient voisines d'une valeur entière. Ce fait a suggéré en 1815 à W. Prout l'hypothèse selon laquelle les diverses espèces chimiques élémentaires seraient formées à partir d'atomes d'hydrogène considérés comme étant le "protyle" (matière fondamentale ou *materia prima*) des Anciens. Cette idée a jeté un trouble profond parmi les chimistes pendant plus de cinquante ans.

Notons aussi que, à l'époque de Dalton, on utilisait indifféremment les termes "atome" ou "molécule" pour désigner une "particule ultime" quelconque, c'est-à-dire un corps simple ou un corps composé. Pour indiquer la présence d'un élément, on parlait parfois d'un "atome élémentaire simple", pour désigner une molécule (au sens actuel) d'un "atome composé". Pour distinguer les notions d'atome et de molécule (au sens actuel), on parlait de "molécule élémentaire" et de "molécule intégrante". Cette pagaille du langage n'a bien sûr rien arrangé et tout travailleur scientifique serait bien inspiré de méditer les principes posés par l'Abbé de Condillac dans sa *Logique* (publiée en 1780) qui établit que :

"... nous ne pensons qu'avec le secours des mots ; que les langues sont de véritables méthodes analytiques ; que l'algèbre la plus simple, la plus exacte & la plus adaptée à son objet de toutes les manières de s'énoncer, est à la fois une langue & une méthode analytique ; ... que l'art de raisonner se réduit à une langue bien faite."

volume d'un autre gaz, le composé qui en résulte, s'il est gazeux, ne pourrait avoir qu'un volume égal au premier de ces gaz. Or cela n'a pas lieu en général dans le fait. Par exemple, le volume de l'eau supposée gazeuse est, comme M. Gay-Lussac l'a fait voir, double de celui du gaz oxygène qui y entre, ou ce qui revient au même, égal à celui de l'hydrogène, au lieu d'être égal à celui de l'oxygène ; mais il se présente assez naturellement un moyen d'expliquer les faits de ce genre conformément à notre hypothèse : c'est de supposer que les molécules constituant d'un gaz simple quelconque... ne sont pas formées d'une seule molécule élémentaire, mais résultent d'un certain nombre de ces molécules réunies en une seule par attraction, et que lorsque les molécules d'une autre substance doivent se joindre à celles-là pour former des molécules composées, la molécule intégrante qui devrait en résulter se partage en deux ou plusieurs parties ou molécules intégrantes composées de la moitié, du quart, etc., du nombre de molécules élémentaires dont était formée la molécule constituante de la première substance, combinée avec la moitié, le quart, etc., du nombre des molécules constituantes de l'autre substance, qui devrait se combiner avec la molécule totale, ou, ce qui revient au même, avec un nombre égal à celui de demi-molécules, de quarts de molécule, etc., de cette seconde substance ; en sorte que le nombre des molécules intégrantes du composé devienne double, quadruple, etc., de ce qu'il devrait être sans ce partage, et tel qu'il le faut pour satisfaire au volume du gaz qui en résulte. Ainsi la molécule intégrante de l'eau, par exemple, sera composée d'une demi-molécule d'oxygène avec une molécule, ou, ce qui est la même chose, deux demi-molécules d'hydrogène."

Comme on le voit, Avogadro distinguait les molécules élémentaires (particules réputées insécables tels les atomes des métaux, des gaz rares, etc., ce que nous appelons "atomes"), les molécules intégrantes (molécules de corps simples ou de corps composés pouvant se subdiviser en deux, trois, etc. autres particules que nous appelons aujourd'hui "atomes"), les molécules constituantes (les atomes de ce que nous appelons aujourd'hui "molécules" de corps simples ou de corps composés).

Un autre physicien, A.-M. Ampère, a défendu dès 1814 les mêmes idées qu'Avogadro et a clairement reconnu leur antériorité (Sur la détermination des proportions, dans lesquelles les corps se combinent, etc., *Ann. Chim. Phys.*, 1814, vol. 90, p. 34-86). Mais les travaux de ces deux chercheurs n'ont pas attiré l'attention de leurs contemporains, tellement l'ombre de la loi de Dalton, riche de promesses, planait sur les esprits. Au cours d'une controverse avec J.-B. Dumas, J.J. Berzelius rejetait d'ailleurs violemment l'hypothèse d'Avogadro et d'Ampère (*Jahresbericht*, Tübingen, 1828).

La distinction précise entre les termes d'atome et de molécule est due à A.M. Gaudin qui écrit au cours d'un travail de redétermination des masses atomes (*Ann. Chim. Phys.*, 2^e série, tome LII, 1833, p. 113) :

"... Pour éviter autant que possible la répétition et rendre le langage plus précis, il importe de définir les termes dont nous allons nous servir et d'en admettre de nouveaux.

Nous établirons donc une distinction bien tranchée entre les mots "atomes" et "molécules", et cela avec d'autant plus de raison, que, si jusqu'à ce jour on n'est pas parvenu aux mêmes conclusions que moi, c'est uniquement faute d'avoir établi cette distinction.

Un atome sera pour nous un petit corps sphéroïde homogène, ou point matériel essentiellement invisible, tandis qu'une molécule sera un groupe isolé d'atomes, en nombre quelconque et de nature quelconque.

Afin d'écartier les périphrases et au lieu de dire : une molécule composée d'un, de deux, de trois, ... de plusieurs atomes, etc., nous ferons suivre le substantif molécule de l'adjectif monoatomique, biatomique, triatomique, tétratomique, ..., polyatomique, etc.

... Une molécule de gaz hydrogène, en se combinant avec une molécule de chlore donne deux molécules de gaz chlorhydrique ; pour que la combinaison se fasse... (figure 1) il faut et il suffit que chaque molécule composante se divise en deux ; jusqu'à ce qu'on prouve que ces moitiés de molécules se divisent ultérieurement,

nous les tiendrons pour atomes, donc les gaz hydrogène, chlore et chlorhydrique sont biatomiques au moins.

Une molécule de gaz oxygène, en se combinant à deux molécules de gaz hydrogène, donne deux molécules de vapeur d'eau ; ... (figure 2) il faut et il suffit que la molécule d'oxygène se partage en deux et que chaque moitié vienne s'unir à une molécule biatomique d'hydrogène ; donc le gaz oxygène est biatomique et la vapeur d'eau triatomique.

Trois molécules de gaz hydrogène, en se combinant à une molécule de gaz azote, donneraient deux molécules de gaz ammoniac ; pour que cela eût lieu sans déranger la loi, il faudrait et il suffit (figure 3) que l'une des molécules d'hydrogène et celle du gaz azote se coupassent en deux, et que partie de ces moitiés vint s'unir à une molécule biatomique d'hydrogène, donc le gaz azote est biatomique et le gaz ammoniac est tétratomique...

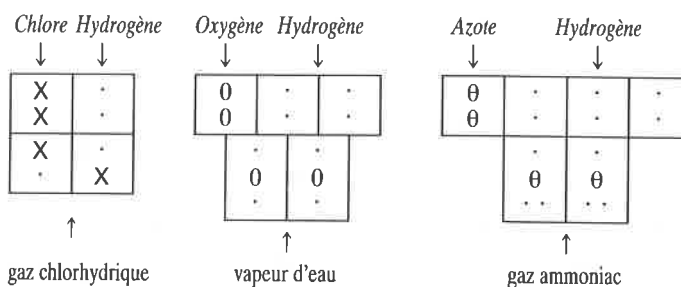


Figure 1

Figure 2

Figure 3

...

Mais le poids de Berzelius qui soutenait les idées de Dalton était tel, qu'aucune clarté ne put être obtenue en ce qui concerne les masses atomiques de l'oxygène (8 ou 16), de l'azote (7 ou 14), du carbone (6 ou 12) entre autres ; deux systèmes de masses atomiques s'étaient installés en parallèle !!

On doit à S. Cannizzaro (*Sunto di un corso di filosofia chimica, Nuovo Cimento*, 1858, vol. 7, p. 321) la remise en mémoire et la pleine confirmation des travaux d'Avogadro et d'Ampère, ce qui permit de trancher définitivement en ce qui concerne les valeurs des masses atomiques, et qui unifia les formules brutes des composés connus à l'époque et surtout la notation chimique. Il faut aussi dire que, jusque vers 1860, l'un des principaux obstacles à la bonne compréhension des choses était la représentation que l'on se faisait de la chaleur ; on considérait celle-ci comme un fluide élastique accompagnant les molécules. Ce n'est qu'après l'établissement des principes de la thermodynamique, dégagés peu à peu des travaux de S. Carnot (équivalence de la chaleur et du "travail", 1824), de J.R. Mayer (conservation de l'énergie, 1842), de J.P. Joule (équivalent mécanique de la chaleur, 1850), de W. Thomson [Lord Kelvin] (définition thermodynamique de la température), de R.E. Clausius (entropie, 1850) ; théorie cinétique des gaz, 1857), que la chaleur est considérée comme représentative de l'énergie cinétique des molécules en translation et/ou en rotation.

En vérité, tout au long du XIX^e siècle, les chimistes étaient beaucoup trop occupés à défricher d'abord le terrain de la chimie minérale, puis celui de la chimie organique. Ce qui comptait pour la plupart d'entre eux, c'était essentiellement la découverte de nouvelles substances et la "virtuosité" de certaines synthèses, plutôt que l'élaboration de théories sur la structure de la matière. Leur moisson était tellement aisée et riche, qu'ils n'éprouvaient pas le besoin d'une "méthode" pour réussir des découvertes et si Cannizzaro a admis l'hypothèse d'Avogadro et d'Ampère, il l'a fait plutôt en la considérant comme un principe directeur commode que ses différentes expériences n'avaient jamais mis en défaut, que comme une loi vraiment vérifiée dans toutes ses conséquences.

Aujourd'hui nous fondons nos raisonnements sur les définitions suivantes :

Élément

Un élément chimique est caractérisé par un symbole et un numéro d'ordre, dit "numéro atomique". Ce numéro d'ordre a la même valeur que le nombre Z de charges positives du noyau de l'espèce atomique que représente l'élément ; il traduit la position de l'élément dans un tableau appelé "tableau périodique", établi longtemps avant que ne fut connue la structure intime des atomes. A ce jour, on a identifié 109 éléments chimiques constitutifs de la matière.

Atome

Un atome est la plus petite particule d'un élément chimique. Il est caractérisé par un symbole et un nombre Z représentant les charges électriques élémentaires positives de son noyau. Chaque espèce atomique est douée de propriétés chimiques spécifiques. Une espèce atomique peut exister sous forme de plusieurs isotopes.

Isotope

Un isotope d'une espèce atomique donnée est caractérisé par un symbole, un nombre Z représentant les charges électriques élémentaires positives de son noyau, un nombre A représentant sa masse relative, c'est-à-dire la somme des protons et des neutrons (tous deux de masse relative 1) formant son noyau.

Un isotope est la plus petite particule d'un élément chimique douée de propriétés physiques spécifiques (d'ordre énergétique et électro-optique en particulier). Les isotopes caractérisés par le même nombre Z sont dits appartenir à la même espèce atomique. En pratique, les propriétés chimiques des divers isotopes d'une même espèce atomique ne diffèrent pas entre elles.

Molécule

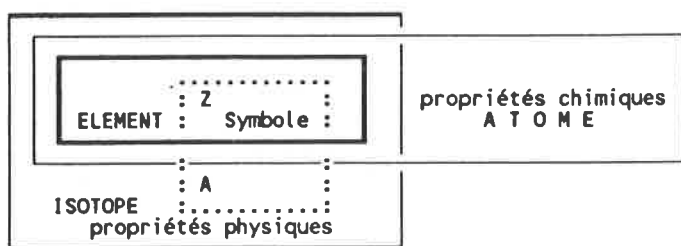
Sauf exception, une molécule correspond à un assemblage défini et structuré d'atomes en interaction forte, se comportant à beaucoup de points de vue comme une entité aux propriétés propres pour lesquelles la part contributive de chacun des atomes constitutifs n'est pas discernable.

Un *corps simple* est constitué de molécules formées par deux ou plusieurs atomes d'un même élément (molécule de dioxygène, d'ozone ou trioxygène, de dichlore, etc.). Par exception, les gaz rares : He, Ar, Ne, Kr et Xe forment des molécules monoatomiques.

Un *corps composé* est constitué de molécules formées par un assemblage d'atomes de deux ou plusieurs éléments.

La décomposition partielle ou totale d'une molécule d'un corps simple ou d'un composé en ses atomes constitutifs entraîne la disparition de ses propriétés physiques et chimiques propres.

L'interdépendance de ces notions peut être illustrée par le dessin suivant :



Si les notions d'atome, d'élément et d'isotope n'ont été pleinement établies que sous la poussée des physiciens du début du XX^e siècle, certains chimistes ont été frappés, dès le début du XIX^e siècle, par l'existence d'analogies de propriétés entre certains corps simples ou composés.

H. Davy isole les trois métaux alcalino-terreux Ca, Sr et Ba par électrolyse en 1808, les trois métaux alcalins Li, Na et K en 1818. Mais c'est J.W. Döbereiner qui, dès 1817, nota l'existence de plusieurs séries de trois corps simples, ou "triades", caractérisées chacune, tant pour les corps simples que par leurs dérivés de nature commune, par des analogies de propriétés ne semblant pas relever du hasard. Il était impressionné en particulier par le fait (artificiel) que la somme des masses moléculaires des oxydes de calcium et de baryum correspondait au double de celle de l'oxyde de strontium, le terme interne de la triade. Il trouva de même que la somme des masses atomiques des premier et dernier termes de chaque triade était égale au double de celle du terme interne :

$$\begin{aligned} \text{Li} = 7, \text{Na} = 23, \text{K} = 39 ; \text{Li} + \text{K} (\text{ou } 7 + 39) &= 2 \text{Na} (\text{ou } 2 \times 23) \\ \text{Ca} = 40, \text{Sr} = 87,6, \text{Ba} = 137,3 ; \quad \text{Ca} + \text{Ba} &\approx 2 \text{Sr} \\ \text{S} = 32, \text{Se} = 79, \text{Te} = 127,6 ; \quad \text{S} + \text{Te} &\approx 2 \text{Se} \quad \text{etc.} \end{aligned}$$

Li	Mg	Ca	Be	B	P	?	S	F	Cl
Na	?	Sr	Al	Si	As	Sb	Se	?	Br
K	?	Ba	?	?	?	Bi	Te	?	I
Y	Zr	Fe	Ni	Ru	Pt	Ag	?	?	?
Ce	Ti	Co	Cu	Rh	Ir	Pb	Sn	Au	W
?	Sn	Mn	Zn	Pd	Os	Hg	Cd	?	Ta

Döbereiner, 1829

		O		N			H			
F	Cl	Br	I				Li	Na	K	
	S	Se	Te				Mg	Ca	Sr	Ba
	P	As	Sb				Be	Ce	La	
	C	B	Bi				Zr	Th	Al	
		Ti	Ta	W			Sn	Cd	Zn	
		Mo	V	Cr	U		Mn	Ni	Fe	
			Bi	Pb	Ag	Hg	Cu			
			Os	Ir	Rh	Pt	Pd	Au		

Gmelin, 1843

Mais ses recherches ne purent aboutir à un système général. Ses idées eurent cependant un certain retentissement ; en 1843, L. Gmelin publia une extension du système des triades, suivi par Max von Pettenkofer (1850), puis par J.H. Gladstone (1853) et J.-B. Dumas (1858). Enfin, en 1857, W. Odling publia une étude bilan remarquable, mais, en définitive, l'approche de Döbereiner se révéla être une impasse.

Le problème de la valeur à adopter pour les masses atomiques relatives des corps simples ayant été résolu définitivement au début de la décennie 1860, sous l'impulsion de Cannizzaro, la voie était enfin libre pour réaliser une classification valable de l'ensemble des espèces atomiques. Le premier à utiliser les masses atomiques relatives comme argument de classement a été A.E. Beguyer de Chancourtois, un minéralogiste systématique disposant de bonnes connaissances en chimie, qui publia le 7 avril 1862 un "classement naturel des corps simples ou radicaux, obtenu au moyen d'un système de classification hélicoïdal et numérique" qu'il baptisa *vis tellurique* dans les communications adressées aux *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*. Beguyer de Chancourtois est aussi le premier à avoir tenté de trouver un arrangement géométrique pour faire apparaître la périodicité des propriétés des espèces atomiques ; à cet effet, il a retenu comme support du classement une surface cylindrique et disposé les symboles des éléments le long de génératrices, un pas hélicoïdal servant d'agent de discrimination. Malheureusement, il a discrédité son système en tentant d'y inclure des "radicaux" tels que l'ammonium, ou des composés tels que le cyanogène, des oxydes, des alliages, etc.

Une approche différente est celle de A.R. Newlands qui a publié, en 1865, un article sur les relations entre les espèces atomiques

ou "loi des octaves" et observé une périodicité des propriétés revenant toutes les huit espèces atomiques. Mais il apparut rapidement que son système n'avait de valeur que pour les deux ou trois premières périodes (au sens actuel).

Poursuivant ses travaux, W. Odling publia en 1864 la première table périodique dans laquelle les éléments chimiques, sélectionnés dans l'ordre croissant de leurs masses atomiques relatives, sont disposés sur 18 colonnes, c'est-à-dire en séparant les groupes I, II, ... en sous-groupes IA et IB, IIA et IIB, ... (notation conservée par *Chemical Abstracts* jusqu'en 1986). Odling devient ainsi le premier véritable précurseur de D.I. Mendeleev. Deux autres précurseurs sont à signaler : l'américain G.D. Hinrichs (1867 et 1869) et l'allemand L. Meyer (dont le tableau, établi en 1868, ne fut publié qu'après sa mort, en 1895).

Le premier tableau périodique utilisé durablement a été celui de D.I. Mendeleev. Ce chercheur a été le premier à exploiter à fond la périodicité des propriétés observée pour les espèces atomiques, en procédant à des extrapolations prédictives et non plus seulement vérificationnelles. Cela lui a permis de proposer pour divers éléments des valeurs amendées des masses atomiques relatives et/ou de changer quelques éléments de position dans sa table, en se basant sur des critères de similitude de propriétés. Sa technique de travail l'a aussi conduit à une vue prospective et à la prédiction précise des propriétés des éléments Sc, Ga et Ge, encore inconnus en 1869.

Il est à noter que Mendeleev n'a pas hésité à laisser vides des "sites" de son tableau et à justifier ces choix, en se basant justement sur l'étude des propriétés des éléments "candidats" à l'occupation de ces sites. Relevons aussi que, dans son ouvrage *Principes de Chimie* (qui a été traduit en français), il note avec une grande prévoyance ou intuition, à propos des principes d'élaboration de son tableau périodique, que : "Selon toute probabilité la cause (de la "loi de périodicité" comme il appelait le fondement de son tableau des éléments) en réside dans le mécanisme interne des atomes et des molécules." Quelle prémonition !

P é r i o d e		I	II	III	IV	V	VI	VII	
		H	Be	B	C	N	O	F	Éléments ← types
	1.	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	VIII
	2.	K	Ca	-	Ti	V	Cr	Mn	Fe Co Ni Cu
	3.	(Cu)	Zn	-	-	As	Se	Br	
	4.	Rb	Sr	Y?	Zr	Nb	Mo	-	Ru Rh Pd Ag
	5.	(Ag)	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	
	6.	Cs	Ba	-	Ce	-	-	-	- - - -
	7.	-	-	-	-	-	-	-	
	8.	-	-	-	-	Ta	W	-	Os Ir Pt Au
	9.	(Au)	Hg	Tl	Pb	Bi	-	-	
	10.	-	-	-	Th	-	U	-	

Mendeleev, 1870

La découverte des isotopes a provoqué la recherche, pour le classement des éléments, d'une autre variable indépendante que la masse atomique relative, dont l'utilisation a été rejetée, dès 1913, par K. Fajans. Avec la détermination des spectres X des espèces atomiques au cours de la même année, H.G.J. Moseley mit à la disposition des chimistes un outil de classement possédant plus d'avantages que la masse atomique relative, le "numéro atomique" qui représente le nombre de charges positives

du noyau d'une espèce atomique, tout comme le nombre des électrons de son cortège électronique. Ce changement de variable indépendante est capital car, à partir de ce moment, on s'est détourné de la périodicité liée à des propriétés chimiques des représentants d'un groupe, pour passer à une périodicité concernant la structure physique, intime, des atomes.

Néanmoins, bien que W. Kossel ait pu postuler dès 1916 la stabilité particulière des configurations à 2 et à 8 électrons du cortège électronique, les chimistes quanticiens tels N. Bohr ou A. Sommerfeld ne disposaient pas encore en 1922 d'informations suffisamment précises quant à la distribution réelle des électrons dans le cortège électronique. En effet, la distinction entre électrons s, p, d, f a été établie vers 1925 seulement (rappelons que ces lettres servaient auparavant à l'identification des groupes de raies des spectres d'émission atomique des métaux alcalins : s pour sharp, p pour principal, d pour diffuse et f pour fundamental) et que la règle d'édification du cortège électronique ou "Aufbauprinzip", ainsi que le "principe d'exclusion" (de W. Pauli) et la règle de Hundt sont de la même époque (1926).

La première table, qui subdivise les éléments chimiques en groupes des :

- éléments représentatifs (ou groupe principal),
- éléments de transition (ou groupe secondaire),
- éléments de transition interne (ou lanthanides),

est due au français Charles Janet (*Essais de classification hélicoïdale des éléments chimiques*, Beauvais, 1928).

Elle rompait trop avec la forme des tables antérieures - ce qui peut expliquer son insuccès¹, et fut suivie en 1930 par celle de R. Gardner (et par des dizaines (!) d'autres) qui a été en vogue durant une vingtaine d'années.

La forme de la table retenue par l'IUPAC et qui constitue la norme actuelle a été proposée par A. Werner dès 1905. Pour son établissement, il s'est basé à la fois sur des convergences et des divergences dans certaines propriétés des espèces atomiques de chaque groupe d'éléments et de groupes voisins. Il est remarquable que les choix réalisés sur une telle base aient ultérieurement pu être justifiés en invoquant justement la structure du cortège électronique des espèces atomiques.

Tableau Périodique des Éléments																				
Modèle IUPAC 1988																				
1	2														13	14	15	16	17	18
H	He														B	C	N	O	F	Ne
Li	Be																			
Na	Mg	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Al	Si	P	S	Cl	Ar			
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr			
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe			
Cs	Ba	*	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn			
Fr	Ra	**	Rf	Ha																
* lanthanides		La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu				
** actinides		Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr				

1. L'idée de Janet a été discutée en son temps par E.G. Mazurs dans son ouvrage : *Graphic Representation of the Periodic System during One Hundred Years*, Univ. Alabama, 1974. Son application a été préconisée à plusieurs reprises au cours des 60 années écoulées et a reçu un regain de faveur à nouveau tout récemment dans *Journal of Chemical Education*, 1990, 67, p. 576. Elle est particulièrement adaptée pour l'identification de la configuration électronique des éléments chimiques.

Michel Ansart
Alain Gay-Bellile

Situation socio-économique des ingénieurs des grandes écoles de chimie en 1991

En juin 1978, février 1981, septembre 1985, novembre 1988, *L'Actualité Chimique* a publié des informations sur la situation des ingénieurs chimistes, tirées des enquêtes réalisées par la FASFID auprès des ingénieurs. Cette enquête a été renouvelée en 1990.

Provence (LEST). L'ensemble a fait l'objet d'un fascicule de la FASFID *.

L'enquête FASFID 1991

La Fédération des Associations et Sociétés Françaises d'Ingénieurs Diplômés (FASFID) a procédé en 1990 à sa 10^e enquête sur la situation des ingénieurs ; pour 156 000 questionnaires envoyés, les 32 994 réponses ont été analysées avec l'INSEE et le Laboratoire d'économie et de sociologie du travail d'Aix-en-

Dépouillement propre aux écoles de chimie

Le dépouillement particulier réalisé par la FASFID pour la filière chimie a été analysé par l'Union Nationale des Associations Françaises d'Ingénieurs Chimistes (UNAFIC). Le nombre de réponses reçues était de 2 268 contre 2 089 en 1987 ; les réponses complètes ont atteint 1 630 contre 1 174 en 1987 (*Tableau I*).

TABLEAU I. - Associations participant à l'enquête.

N° Fasfid	École	Année de fondation	Diplômés en 1989			Anciens élèves vivants	Réponses à l'enquête
			H	F	Total		
30	ENSCP Paris	1896	43	19	62	2 740	458 246
31	ESCIL Lyon ITECH Lyon	1883 1899	48 47	28 18	76 65	3 304 1 236	
32	ENSIC Nancy	1887	59	30	89	2 339	224
33	ENSCMu Mulhouse	1822	26	15	41	716	101
34	EEHEIC Strasbourg	1919	28	22	50	1 756	273
35	ENSCT Toulouse	1907	38	20	58	2 000	178
46	ENSCL Lille	1894	41	30	71	1 712	-
57	ENSCPB Bordeaux	1891	22	18	40	1 150	144
62	ENSCM Montpellier	1908	33	15	48	1 510	4
65	ENSCCF Clermont-Ferrand	1908	35	11	46	940	170
74	INSCIR Rouen	1918	13	17	30	1 740	136
87	ENSCR Rennes	1919	27	17	44	1 109	151
98	ESCOM Paris	1957	14	22	36	902	183
	Total	-	474	282	756	23 154	2 268

Union Nationale des Associations Françaises d'Ingénieurs Chimistes, Maison de la Chimie, 28, rue Saint-Dominique, 75007 Paris.
* 10^e enquête socio-économique, janvier 1991, FASFID, 7, rue Lammenais, 75008 Paris (120 F port compris).

De 1985 à 1989, le nombre de diplômes décernés par ces 14 grandes écoles a augmenté de 46 %, passant de 550 à 756. La proportion de jeunes femmes passe de 29 à 37 % des promotions, les mêmes chiffres pour l'ensemble des ingénieurs français étant de 15 % en 1985 et 20 % en 1989.

La proportion d'étrangers diplômés est de 5 % en 1989 (6 % en 1985), chiffre identique à celui des écoles françaises d'ingénieurs.

Réponses à l'enquête

La première question concernait l'emploi : sur les 2 053 réponses à cette question, le nombre de demandeurs d'emploi retombe à 1 % comme pour l'ensemble des ingénieurs français. La proportion croissante de réponses d'ingénieurs en retraite peut être le signe de l'augmentation du nombre de retraités, mais plus simplement de l'intérêt accru chez les retraités pour ce genre d'enquête (Tableau II).

TABLEAU II. - *Emploi.*

Emploi	Nombre de réponses	Répartition des réponses en %		
		1990	1987	1984
Activité temps complet	1 701	84	86	98
Activité temps partiel	24	1	1	1
Sans emploi	21	1	2	0,2
Préretraité	57	3	3	0
Retraité	164	8	5	0,3
En cours d'études	52	3	2	0

A la question concernant l'appréciation des ingénieurs sur leur vie professionnelle, 85 % des ingénieurs chimistes se déclarent satisfaits (FASFID 83 %). Les préoccupations touchent le niveau de responsabilité 10 %, de rémunération 13 % et, surtout chez les jeunes de moins de 35 ans, les perspectives de carrière.

Une innovation a été de proposer un questionnaire complémentaire appelant des réponses plus subjectives :

1. Choisiriez-vous un emploi garantissant une carrière sûre, plutôt qu'un emploi mieux rémunéré, mais exposé à risques ?

Réponses des ingénieurs-chimistes : oui 66 % (ensemble FASFID 57 %).

2. Préférez-vous un salaire moindre, mais avec une perspective de carrière ? oui 84 % (FASFID 82 %).

3. Pour acquérir une expérience et progresser, pensez-vous qu'il faille changer d'entreprise ? oui 70 % (FASFID 74 %).

4. Préférez-vous rester longtemps dans une fonction pour acquérir du poids et de l'expérience ? oui 48 % (FASFID 46 %).

5. Je souhaite réussir ma vie professionnelle, même aux dépens de ma vie privée : oui 8 % (FASFID 9 %).

6. Il est nécessaire d'avoir un bon diplôme pour faire une bonne carrière : oui 68 % (FASFID 70 %).

7. Si vous perdiez votre emploi actuel, quelles seraient vos chances d'en trouver un au moins équivalent ? bonnes et très bonnes chances 65 % (FASFID 67 %).

8. Pensez-vous que votre situation professionnelle va s'améliorer au cours des cinq prochaines années ? oui 73 % (FASFID 72 %).

9. Si vous pouviez recommencer votre carrière professionnelle, souhaiteriez-vous occuper le même genre de métier que maintenant ? oui 81 % (FASFID 79 %).

Les réponses sont très proches de celles de l'ensemble des ingénieurs, sauf peut-être pour la 1^{re} question : le chimiste qui est un expert est-il plus à son aise dans un milieu plus stable ?

Une question portait sur le rythme d'utilisation des langues étrangères : 42 % des ingénieurs chimistes déclarent en utiliser fréquemment et 20 % de façon permanente, contre 36 et 16 % FASFID. Ce point confirme l'internationalisation des activités en chimie, et la nécessité de poursuivre l'étude des langues dans les écoles.

Activité des ingénieurs chimistes

Le Tableau III donne par tranches d'âges la répartition des ingénieurs chimistes selon leur activité dans l'entreprise.

On constate une grande stabilité des activités entre 1987 et 1990. La tendance à la réduction des positions en production se poursuit lentement, mais le passage en production entre 35 et 45 ans, lié à la réduction des activités de recherche aux mêmes âges, semble pour certain une préparation aux tâches de gestion vers 40-60 ans. Par rapport à l'ensemble FASFID, on note une place plus grande dans la recherche, tandis que les activités en administration-gestion sont moindres (6 % contre 9 %).

TABLEAU III. - *Répartition en % par âges et activité dans l'entreprise.*

Activités	< 29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-54 ans	55-59 ans	Totaux					FASFID
								1990	1987	1984	1980	1977	1990
Recherche, Bureau d'étude	61	50	38	41	32	34	34	45	45	44	36	40	34
Production, entretien	11	17	18	18	13	10	14	14	15	17	21	19	14
Technico-commercial	12	14	15	12	6	10	8	11	11	10	12	10	12
Ventes, achats	2	1	5	5	5	7	3	4	4	3	4	4	3
Administration, gestion	2	2	2	8	8	12	10	6	6	6	5	7	9
Informatique	5	8	7	1	4	1	2	4	4	4	3	2	8
Affaires sociales	0	1	1	1	2	3	6	2	2	3	5	5	1
Activités multiples	3	2	7	8	12	13	14	8	8	13	14	13	14
Enseignement	4	5	7	6	8	10	9	6	5				
Ensemble	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Place des ingénieurs chimistes dans les secteurs économiques

Comme le montre le *Tableau IV*, le fait marquant de cette enquête 1991 est la reprise de l'emploi des ingénieurs chimistes dans l'industrie chimique : 22 % de jeunes de moins de 29 ans dans l'industrie chimique de base contre 16 % en 1987. Les autres secteurs sont remarquablement stables. On note cependant une certaine diminution en enseignement recherche avec 14 % d'ingénieurs chimistes dans cette activité (contre 7 % FAS-FID).

La reprise des engagements par l'industrie chimique, débouché naturel des ingénieurs chimistes justifie pleinement l'augmentation des promotions dans les écoles de chimie, tout en confirmant les réflexions faites lors de l'enquête 1987 sur cette reprise.

La comparaison des *Tableaux III* et *IV* est instructive : sur 1 600 réponses complètes, 37 % déclarent exercer leur activité dans l'industrie chimique et parachimique, tandis que 45 % travaillent en recherche ; cela confirme que beaucoup d'ingénieurs chimistes exercent une activité de recherche en dehors des industries chimiques ou pharmaceutiques.

Position hiérarchique dans l'entreprise

Le *Tableau V* qui donne pour les ingénieurs chimistes la répartition des positions hiérarchiques par âge confirme les tendances antérieures : évolution des fonctions d'ingénieur vers les tâches de direction. A 60 ans, la moitié des ingénieurs chimistes déclarent occuper des postes de direction, essentiellement dans des activités techniques comme l'indique le *Tableau III*.

TABLEAU IV. - Répartition en % par âges et secteurs économiques.

Secteur économique	Code APE	AGE							TOTAL				
		< 29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	1990	1987	1984	1980	1977
Agriculture, ind. agro-alimentaire	1 à 3, 35 à 42	2	1	2	1	0	2	1	1	1	2	2	2
Énergie	4 à 8	4	5	4	3	7	5	7	5	5	8	6	5
Minerais, métallurgie	9 à 16, 20, 21	5	6	5	4	8	5	7	6	7	8	7	10
mat. construction													
Chimie de base, fibres	17, 43	22	21	18	23	19	18	28	21	17	18	22	21
Parachimie, ind. pharmaceutique	18, 19	16	18	15	17	18	16	10	16	16	13	14	14
Électronique, mat. électrique	27 à 30	6	6	7	4	3	2	2	5	6	5	4	3
Papier, carton, caoutch., plastique	50, 52, 53	4	4	4	5	6	4	6	4	5	5	7	5
Const. mécanique, armement	22 à 26, 31 à 34	5	6	6	6	3	4	3	5	6	5	5	4
Bur. d'études	56, 76 à 81	11	8	17	12	4	9	12	10	8	8	6	5
Enseignement, recherche	82, 83, 92, 93	12	13	10	12	16	23	15	14	17	17	15	19
Autres	-	13	12	12	13	16	12	9	13	12	11	12	12
Ensemble	-	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

TABLEAU V. - Répartition en % d'âges et positions hiérarchiques.

Age	Nombre de réponses	Position hiérarchique				Total
		Direction ¹	Chef de service	Ingénieur	Autres	
		%	%	%	%	%
< - 29 ans	312	2	13	75	10	100
30 - 34 ans	266	5	24	68	3	100
35 - 39 ans	164	21	34	39	6	100
40 - 44 ans	242	29	41	24	6	100
45 - 49 ans	205	42	38	14	6	100
50 - 54 ans	176	48	27	18	7	100
54 - 59 ans	117	49	28	19	4	100
Ensemble 1990	-	26	28	40	6	100
Rappel 1987		21	31	40	8	100
1984		18	33	38	11	100
1980		17	33	39	11	100
1977		19	26	41	14	100
1974		15	21	49	15	100
FASFID 1990		30	28	39	3	100

¹ Ingénieur indépendant, chef d'entreprise, PDG, directeur général, directeur, ingénieur en chef.

Mais au total, ce sont 26 % qui exercent ces fonctions contre 30 % pour l'ensemble FASFID. La différence vient sans doute d'une présence plus grande des chimistes dans la recherche et moindre dans la gestion comme l'a indiqué le *Tableau III*. Cette remarque militerait en faveur d'une incitation accrue à suivre en cours de carrière des enseignements de management, pour que les ingénieurs chimistes qui en ont le goût et la capacité aillent davantage vers des tâches de direction ou de gestion, selon l'exemple de l'industrie chimique allemande.

Traitement des ingénieurs chimistes en 1989

Les rémunérations prises en compte par l'enquête sont les traitements bruts perçus en 1989 avec, le cas échéant, les avantages en nature et autres rémunérations éventuelles (*Tableau VI*).

TABLEAU VI. - Traitements bruts moyens par positions hiérarchiques.

Position	Ingénieurs chimistes		Ensemble FASFID
	Nombre de réponses	Traitements	
		F/an	F/an
Président PDG	28	670 000	653 000
Directeur ¹	260	455 100	450 500
Chef de service	464	309 800	313 400
Ingénieur	660	223 800	230 100
Autres	94	215 900	252 800

¹ Position "directeur" seule.

A position égale, les rémunérations des ingénieurs chimistes sont analogues à celles de l'ensemble des ingénieurs français. Cependant, la moyenne pour les ingénieurs chimistes ayant répondu à l'enquête s'élève à 314 100 contre 333 600 pour l'ensemble FASFID. Ce décalage déjà constaté dans les enquêtes antérieures avait été attribué à une activité plus grande dans l'enseignement où les rémunérations restent souvent plus faibles, à une présence moindre aux postes de gestion (*Tableaux III et VIII*) et peut-être aussi à la proportion plus forte de femmes ingénieurs chimistes, bien que le dernier point n'ait pas été analysé dans l'enquête.

TABLEAU VIII. - Traitements bruts moyens par activité dans l'entreprise.

Ingénieurs chimistes Activité	1989		1986	1989/1986
	Traitements	Nombre de réponses		
	F/an		F/an	%
Recherche-bureau d'études	271 700	738	232 300	+ 17
Production, entretien	326 200	231	272 800	+ 19
Technico-commercial	297 700	186	262 500	+ 13
Ventes, achats	407 300	63	347 200	+ 17
Administration, gestion	464 900	90	369 600	+ 26
Informatique	251 200	70	242 300	+ 4
Affaires sociales	436 400	26	370 400	+ 18
Activités multiples	451 800	125	321 900	+ 40
Enseignement	247 900	106	192 200	+ 29
Ensemble	314 100	1 635	262 800	+ 19

TABLEAU VII. - Traitements bruts moyens des ingénieurs-chimistes en 1989.

Age	Directeur ¹	Chef de service	Ingénieur
	F/an	F/an	F/an
< 29 ans	252 600	199 500	177 500
30 - 34	284 800	236 500	219 100
35 - 39	376 100	299 500	246 100
40 - 44	419 900	319 600	265 200
45 - 49	459 200	358 400	291 900
50 - 54	446 700	336 400	322 300
55 - 59	578 500	413 500	332 700
Ensemble	455 100	310 000	223 500

¹ Position "directeur" seule : 260 réponses.

Le *Tableau VII*, qui donne les traitements bruts moyens par âges et positions, confirme les indications antérieures : les progressions restent analogues.

Mais au contraire des enquêtes précédentes, la tendance globale est inversée : alors que, depuis plusieurs années, on observait à partir de 40 ans une stagnation sinon une régression des traitements en francs constants, on constate en 1989 une augmentation globale de 19 % sur 1986 (*Tableau VIII*), tandis que l'indice des prix INSEE progressait de 10 %.

Les traitements par activité doivent être examinés avec prudence : en recherche, les jeunes sont plus nombreux (*Tableau III*) alors qu'en gestion les seniors dominent, ce qui fausse la comparaison.

Ces progressions par activité sont plus homogènes que précédemment : on ne retrouve plus les augmentations spectaculaires observées en 1986 pour les affaires sociales ou l'informatique.

On note une certaine revalorisation de la fonction enseignement dans l'entreprise.

Pour les "activités multiples" l'analyse est difficile : s'agit-il de fonctions de responsabilités diverses dans les PMI ?

Le *Tableau IX* qui donne les traitements moyens des ingénieurs chimistes par secteurs économiques montre le retour de la chimie de base qui était tombée à la 12^e place en 1986. En revanche, l'agro-alimentaire et le textile passent au-dessous du 10^e rang.

TABLEAU IX. - Traitements bruts moyens par secteurs économiques.

Secteur économique	1989		Classement	
	Traitement	Nombre de réponses	1989	1986
	F/an			
Commerce, négoce	368 900	75	1	2
Papier, carton, caoutchouc	350 600	81	2	3
Énergie	350 000	76	3	4
Chimie de base, fibres	337 400	317	4	12
Parachimie, industrie pharmaceutique	333 800	253	5	8
Bureaux d'étude	324 400	162	6	11
Métallurgie, matériaux construction	322 000	91	7	7
Administration, organismes internationaux	311 800	38	8	9
Assurances, banques	304 200	28	9	10
Électronique, matériel électrique	300 800	78	10	13
Enseignement, recherche	235 800	227	18	18

Conclusion

En 1987, l'enquête mettait en évidence le retour des jeunes ingénieurs chimistes vers les industries chimiques, tout en confirmant leur place dans de nombreuses activités économiques où ils apportent leur connaissance de la matière avec leur expérience de l'analyse et de la synthèse.

L'enquête 1991 confirme cette tendance forte. Malgré une augmentation spectaculaire (+ 46 %) du nombre de diplômes décernés en 1989 par rapport à 1985, les jeunes ont trouvé un emploi, d'abord dans les industries chimiques mais aussi dans d'autres branches, tandis que les rémunérations progressaient plus vite que le coût de la vie.

Comme le souligne la FASFID dans ses commentaires, l'année 1989 a marqué un record : les associations d'anciens élèves d'écoles d'ingénieurs ont reçu des offres d'emploi à un niveau inconnu. En sera-t-il ainsi dans l'avenir ?

En 1991, les offres se réduisent. Cependant l'enquête confirme que l'ingénieur chimiste est un expert : ses domaines d'élection sont la recherche et l'innovation, ce qui correspond plus que jamais à un besoin dans tous les domaines.

La formation donnée dans les grandes écoles de chimie s'inscrit bien dans cette préparation à l'innovation avec plus de 30 % des ingénieurs préparant un doctorat.

Check-list pour un enseignant ou les commandements d'un bon professeur

J.-L. Sculfort

Les difficultés de préparation d'un nouveau cours, quel que soit le niveau auquel il est dispensé, sont toujours les mêmes :

- que faut-il dire et ne pas dire ?
- comment faire en sorte que ce que l'on veut dire soit compris par l'ensemble des étudiants ?
- comment vérifier la compréhension du cours, c'est-à-dire comment rédiger les questions d'examen et corriger les copies ?

Sans vouloir donner des conseils ou des leçons aux collègues plus ou moins confirmés, cet article a pour but, d'une part, de rappeler quelques adages ancestraux et, d'autre part, de servir de "briefing" avant de commencer la rédaction d'un nouveau cours, afin d'éviter, dans la mesure du possible, les désagréments qui sont généralement liés à la mise en forme et surtout à l'exploitation de ce nouveau cours.

Avec l'appui des remarques de nombreux collègues, des analyses d'articles didactiques récemment parus et de mes propres réflexions, j'ai essayé de présenter dans cet article la plupart de mes interrogations et les réponses à ces interrogations.

C'est pourquoi cet article n'a pas pour seul objectif de donner une recette pour écrire, puis donner un cours, mais doit permettre à tout enseignant, même si cela peut paraître ambitieux pour certains, de savoir ce qu'il faut faire et ce qu'il ne faut pas faire pour que ce cours soit apprécié, compris et assimilé par la majorité des étudiants.

Le niveau n'intervient pas et ces quelques remarques peuvent donc être considérées comme des conseils généraux, s'appliquant aussi bien dans l'enseignement supérieur que dans l'enseignement secondaire.

Afin de mieux régler ce "briefing", nous considérerons que les commandements s'appliquent en fonction du temps, c'est-à-dire :

- avant : préparation du cours,
- pendant : enseignement du cours,
- après : vérification des connaissances, préparation du sujet d'examen et correction des copies.

La réussite du cours dépend de la réussite de chacune des étapes, mais lorsque l'on prépare un cours, il existe un certain nombre

de conditions à respecter et de choses à mentionner ou à éviter, ce qui correspond globalement à quatre possibilités :

- toujours
- souvent,
- rarement,
- jamais.

Le but "inavoué" de ce texte est donc de répondre à une idée généralement admise : "Un bon professeur est un professeur qui maîtrise trois choses" :

1. l'élaboration d'un cours,
2. l'enseignement du cours,
3. l'évaluation des connaissances acquises par l'enseigné.

Il faut aussi considérer que, dans cet article, les propositions faites seront telles que nous privilégierons la *compétence* par rapport à la *popularité*.

Nous donnerons les "conseils" sous forme d'une "check-list", sans présager de l'importance et donc d'un ordre préférentiel pour ces propositions, car cet ordre dépend souvent de la personnalité de l'enseignant et des caractéristiques des étudiants.

I. Avant : préparation du cours

Toujours

- Choisir un bon manuel, mais ne pas le suivre systématiquement dans l'élaboration du cours. Il est possible de mettre en œuvre les idées de plusieurs manuels à propos d'un même sujet, et aussi d'exposer ses propres idées sur le sujet.
- Organiser le cours, mais ne pas être esclave de l'organisation en fonction de la bibliographie et des programmes lorsqu'ils existent.
- Réactualiser systématiquement le sujet du cours, en fonction des travaux de recherche, ou des connaissances reconnues sur ce sujet.

- Vérifier que ses propres connaissances restent suffisantes pour traiter le sujet du cours.
- Penser à l'attente de l'étudiant devant le sujet à traiter.
- Choisir des exemples simples et parlant permettant d'étayer les idées et d'ouvrir de nouveaux horizons.
- Utiliser un langage clair et trouver les mots justes.
- Définir les concepts essentiels, et les illustrer par des exemples représentatifs.
- Utiliser les unités recommandées par les communautés internationales (IUPAC, ...).
- Penser que chaque cours doit apporter à l'étudiant une densité de connaissances raisonnable.
- Donner des exemples tenant compte de tous les domaines de la science (physique, chimie, biologie...) et permettant de mettre en avant les concepts analysés dans le cours.

Souvent

- Penser que dans chaque cours, le sujet doit être traité complètement et exclusivement dans l'exposé ; considérer qu'un cours = un concept important.
- Avoir à l'esprit que les étudiants ne sont pas là uniquement pour passer des examens.
- Faire des liens avec les différents cours dispensés par les autres collègues et les différents domaines à traiter.
- Penser qu'un cours doit être un ensemble d'idées logiques plutôt qu'un catalogue.

Rarement

- Penser que les étudiants ont le même âge et possèdent donc les mêmes connaissances que les enseignants ; cela devrait éviter aux enseignants d'exposer des résultats trop pointus ou difficiles à assimiler.

Jamais

- Prendre la résolution d'écrire un cours si ses propres connaissances ne sont pas d'un niveau supérieur à celui des cours.
- Laisser un cours vieillir.
- Sortir du sujet que l'on s'est fixé.
- Oublier que les étudiants ont d'autres cours à suivre et à comprendre.
- Être trop simple ou trop trivial.
- Être trop obscur ou trop confus.

II. Pendant : exposer le cours

Toujours

- Faire en sorte que le ton donne l'impression que le cours est nouveau, vivant, spontané.
- Commencer à l'heure et terminer à l'heure.
- Commencer chaque cours par un plan.
- Penser à expliquer le vocabulaire utilisé.
- Penser que l'on est un acteur en représentation et que le public est toujours le même, donc particulièrement difficile.
- Penser que l'auditoire doit être intéressé par le sujet de l'exposé plutôt que par la voix de l'enseignant.

- Considérer que les étudiants qui écoutent sont des gens sérieux et attentifs.
- Montrer de l'enthousiasme pour la matière enseignée sans exclusive.
- Faire en sorte que l'enthousiasme des étudiants pour la matière s'accompagne de l'acquisition d'un maximum de connaissances.
- Essayer de faire en sorte que chaque étudiant garde un esprit critique vis-à-vis de l'information donnée.
- Tenir compte d'éventuelles questions des étudiants pendant l'exposé.
- Faire en sorte que les réponses aux questions pendant le cours soient suffisamment courtes et claires pour qu'elles ne perturbent pas le déroulement du cours.
- Ne jamais oublier de répéter un nouveau concept ou un nouveau terme en écrivant sa définition et signification au tableau. La répétition doit exclusivement concerner chaque concept essentiel pour la compréhension du cours.

Souvent

- Vérifier la vitesse avec laquelle l'on s'exprime, le débit vocal doit être sensiblement constant.
- Regarder les étudiants pendant le cours et non le plafond ou le plancher, encore moins le tableau, excepté lors de calculs et de démonstrations.
- Le plus souvent répondre aux questions des étudiants pendant le cours car chaque question doit intéresser la majorité des étudiants.
- Faire un bon mot ou une plaisanterie en vue de recapter l'attention des étudiants.

Rarement

- Croire qu'un cours effectué en silence est synonyme d'incompréhension, de désintéressement ou même de grand intérêt de la part des étudiants.
- Utiliser les notes sauf dans des domaines expérimentaux, faisant intervenir des données numériques que l'on peut aisément oublier.
- Utiliser le rétroprojecteur, excepté lorsque des figures, schémas ou photos doivent être montrées. Faire en sorte que chaque étudiant ait à sa disposition le même document.

Jamais

- Croire qu'un étudiant dort ou n'est pas intéressé par le cours.
- Perdre son sang-froid devant une classe ou un amphithéâtre.
- Croire que son cours est le seul auquel les étudiants assistent.
- Faire participer les étudiants à ses propres émotions, surtout lorsque l'on a perdu la maîtrise de l'amphithéâtre ou de la classe.
- Partir rapidement et finir lentement, car cela montre que l'on a épuisé le sujet.
- Partir lentement et finir vite, car cela montre que l'on veut épuiser vos étudiants.
- Penser qu'une accumulation de détails peut compenser un manque d'idées générales et de clarté.
- Lire ses notes ou les tenir à la main.
- Apprendre un cours par cœur.
- Improviser un cours.
- Faire un bon mot par plaisir.
- Être tourné systématiquement vers le tableau sauf pendant les calculs.

- Donner son cours de manière monocorde.
- Donner un même cours plusieurs fois de suite et sans transition.
- Prendre l'étudiant pour un imbécile en utilisant des expressions mathématiques trop complexes ou des démonstrations nébuleuses.
- Faire un cours trop sérieusement en oubliant les exemples, les images, éventuellement les bons mots.
- Répéter systématiquement chaque phrase du cours, car le résultat sera catastrophique au point de vue temps, et les étudiants ne pourront discerner les concepts essentiels du cours.
- Confondre cours et dictée.

III. Après : vérifier les connaissances acquises

Toujours

- Penser qu'un étudiant est toujours intéressé par ce qu'on lui apprend.
- Admettre son ignorance sur un sujet précis, mais toujours expliquer pourquoi on ignore cette chose.
- Répondre aux questions des étudiants du mieux que l'on peut, en donnant, si possible, plusieurs types de réponses de manière à ce que l'étudiant puisse concevoir et comprendre l'ensemble du problème.
- Féliciter ses étudiants pour leurs bons résultats.
- Penser que l'intelligence peut être mesurée plus par la qualité des informations comprises que par la quantité des informations retenues.

Souvent

- Utiliser les examens comme une partie essentielle de l'enseignement.
- Choisir des questions aux examens permettant de noter le niveau de compréhension des étudiants.
- Donner plusieurs questions d'examen correspondant à des niveaux différents de manière à obtenir une classification des étudiants.

Rarement

- Choisir un point particulier du programme, pour en faire un sujet d'examen.

- Poser des questions faisant intervenir exclusivement le mécanisme de la mémoire.

Jamais

- Demander à un étudiant d'avoir compris quelque chose que l'on n'a pas pu apprendre ou comprendre facilement soi-même.
- Montrer son érudition à ses étudiants en posant des questions de caractère encyclopédique.
- Confondre manque de connaissances des étudiants avec stupidité.
- Poser des questions d'examens portant sur une partie du cours non traitée ou traitée trop sommairement.
- Vouer les étudiants aux gémonies lorsqu'ils font des erreurs.
- Confondre familiarité avec manque de respect et critiques avec antipathie personnelle.
- Donner un examen, car ce sont les étudiants qui doivent le mériter.
- Confondre bon professeur avec bons résultats aux examens.
- Traiter les étudiants de manière impolie ou partielle, particulièrement lors des contrôles écrits et oraux.
- Oublier que la copie d'un étudiant ne peut être complètement nulle ; dans le cas contraire, cela mettrait en cause la crédibilité de l'enseignement !

*
**

D'autres conseils peuvent être donnés, mais ceux-là correspondent à un ensemble permettant de ne pas commettre d'erreurs fatales lors de l'exercice de la profession et d'envisager des rapports sains et efficaces entre professeur et étudiant.

Cette "check-list" n'est bien entendu pas exhaustive, elle peut s'enrichir d'autres conseils au cours des années d'expérience. Elle doit être considérée comme une liste minimale que tout enseignant, quel que soit le niveau auquel il pratique, doit consulter avant de préparer, donner et vérifier les résultats d'un cours.

Un bon professeur encouragera la créativité par rapport à l'information.

Préparer et enseigner un cours est une chose, préparer un sujet d'examen est une autre chose, évaluer les connaissances d'un étudiant, c'est-à-dire corriger les copies est encore une autre chose. Un bon enseignant doit maîtriser les trois à la fois.

Alors bon courage à tous !

Bianca Tchoubar 1910-1990

“... Il y a un petit nombre de chercheurs qui continuent à s'interroger sur le sens de ce qu'ils font, sur le lien entre la science et les valeurs. Et ce sont ceux-là que j'appelle, encore aujourd'hui, des savants. Ils sont en nombre très limité, parce que les problèmes de culture, de réflexions philosophiques liées à l'exercice de la recherche, n'intéressent pas la plupart des scientifiques” (Jacques Salomon, *Journal du CNRS*, octobre 1990).

En ce sens, B. Tchoubar fut une savante. Elle se démarquait de bon nombre de ses collègues chimistes par son attachement à la culture, non seulement scientifique, mais littéraire, musicale, politique... Elle était particulièrement attirée par les grandes idées et la défense passionnée des valeurs humanistes auxquelles elle tenait de tout son être. Quel n'était pas du reste son dédain pour les technocrates de la science ne se souciant que du quotidien et ignorant, ou voulant ignorer, les problèmes posés à l'homme et à la société du 20^e siècle.

Les qualités intellectuelles exceptionnelles de B. Tchoubar, caractérisées entre autres par un souci extrême de logique, de clarté, de rationalité, ont très tôt fait d'elle une adepte des théories modernes de la réactivité en chimie organique, développées en Grande-Bretagne et aux États-Unis à partir du début des années 30. Avant la guerre, quelques rares chimistes organiciens français, parmi lesquels on peut citer P. Rumpf et M. Mousseron, avaient pressenti la fécondité et la puissance explicative de ces nouvelles théories. Mais ce qui distinguait B. Tchoubar, c'était la passion qu'elle mettait à défendre ses convictions, la fougue avec laquelle elle voulait convaincre non seulement son entourage, ses élèves, mais aussi tous ceux qu'elle approchait. La tâche était d'autant plus difficile que, dans les années 40, et pendant plus de vingt ans, la communauté des chimistes français fut, sur le plan conceptuel, particulièrement conservatrice.

L'activité scientifique de B. Tchoubar fut donc aussi un combat mené avec la plus grande probité morale, sans imaginer un instant qu'une discussion scientifique, si vive soit-elle, puisse engendrer des inimitiés. Presque inconnue au départ, elle parvint à convaincre un nombre croissant de chimistes et finit par s'imposer en France comme la spécialiste des mécanismes réactionnels en chimie organique, reconnue par l'ensemble de la communauté des chimistes. Elle fut aidée dans sa tâche par la création en 1954 du GECO (Groupe d'Études en Chimie Organique) à l'instigation de G. Ourisson, groupement auquel elle n'a cependant pas participé.

Les dons pédagogiques et l'ouverture intellectuelle de B. Tchoubar ont marqué tous ses élèves et tous ceux qui l'ont approchée. Elle excellait à trouver des images “parlantes”, des analogies ; elle se passionnait pour instruire de jeunes chercheurs dont certains n'avaient, au départ, aucune formation en chimie. Dans son laboratoire, il n'y eut jamais de distinctions entre chercheurs et techniciens. Pour contribuer à l'épanouissement intellectuel de ceux qui n'avaient pas eu la chance de poursuivre des études, elle

autorisait une certaine flexibilité dans les horaires du laboratoire : nombre de jeunes lui sont ainsi redevables de leur carrière. Celle de C. Asselineau en est un exemple : arrivée en 1942 comme aide-technique dans le laboratoire de M. Tiffeneau, elle finit sa carrière comme directeur de recherche à la tête d'une équipe.

La générosité intellectuelle, légendaire, de B. Tchoubar a ponctué toute sa vie scientifique. Beaucoup de travaux dont elle n'était pas signataire ont été réalisés sous son impulsion.

B. Tchoubar est née en 1910 à Kharkov en Ukraine. En 1924, elle émigre avec sa famille à Paris où l'attend une vie matérielle très dure, qu'elle n'évoquait jamais avec aigreur : elle signalait, au contraire, la richesse intellectuelle et la chaleur régnant au sein de la communauté des émigrés russes.

Après des études secondaires dans le lycée russe de Paris, elle s'inscrit à la Sorbonne en 1929, obtient sa licence ès-sciences en 1931 et décide de préparer un Diplôme d'Études Supérieures dans le laboratoire du professeur Freundler.

Parmi ses camarades russes émigrés, M. Magat, de quelques années son aîné, travaillait au Collège de France avec E. Bauer, l'un des plus grands physico-chimistes de la communauté internationale de l'avant-guerre. M. Magat recommande à B. Tchoubar le laboratoire de M. Tiffeneau, chimiste organicien et pharmacologue, lui aussi internationalement connu. Celui-ci l'accueille comme assistante privée. D'abord isolée dans une annexe de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu, elle rejoint assez rapidement le laboratoire de la vieille Faculté de Médecine. L'atmosphère qu'elle y trouve renforce sa vocation. Elle le soulignait encore récemment dans une interview (1987) en parlant de son admiration pour son Maître : “... c'était une personnalité de grande culture non seulement scientifique, mais aussi musicale, littéraire et politique. Nous, nous avions des modèles, je le dis toujours, et je plains les jeunes actuellement”. Dans le laboratoire de M. Tiffeneau travaillaient de nombreux chercheurs étrangers, Hindous, Suédois, Russes et Allemands, chassés de leur pays par les lois raciales ou pour des raisons politiques. B. Tchoubar s'intègre avec la plus grande facilité au groupe. Elle y noue rapidement des liens avec J. Lévy, l'une des principales collaboratrices de M. Tiffeneau. Cette scientifique, femme de forte personnalité, première à être reçue à l'agrégation de médecine de Paris en 1934, devait plus tard prendre la suite de son Maître comme professeur de pharmacologie.

A cette même époque, avant-guerre, à Paris, se constitue un groupe “Les jeunes chimistes”, pour discuter librement de chimie en dehors de la pesante et conformiste Société Chimique de France. Ce groupe, animé par E. Kahane, ami de J. Lévy, est actif jusqu'à la guerre. Bien sûr, B. Tchoubar en fait partie ; elle y rencontre notamment M. Janot, futur codirecteur de l'Institut des Substances Naturelles (CNRS) de Gif-sur-Yvette, F. Gallais qui sera sous-directeur et responsable du département de Chimie

et de médecine du CNRS, et également P. Rumpf qui fut un pionnier de la physicochimie organique, discipline particulièrement novatrice, mais qui reçut en France le plus mauvais accueil.

En 1937, B. Tchoubar devient boursière de la Caisse Nationale des Sciences fondée par J. Perrin en 1936. Il faut souligner le rôle important que jouèrent successivement cette caisse, puis le CNRS créé en 1939, pour la survie des jeunes scientifiques français et étrangers avant et pendant la guerre.

1939 : la guerre, l'occupation. Le travail ralentit un peu, mais de nouveaux jeunes arrivent au laboratoire de M. Tiffeneau. I. Elphimoff, émigrée russe elle aussi, C. Collin-Asselineau et S. Le Tellier-Dupré sont les premières élèves de B. Tchoubar.

En 1945, à la mort de M. Tiffeneau, J. Lévy propose à B. Tchoubar la responsabilité scientifique de son laboratoire de chimie, à l'Institut Fournier, où elle dirige, à la fois, le laboratoire de recherche en Pharmacologie et celui du contrôle des médicaments antivénéreux du ministère de la Santé. L'un des premiers soucis de J. Lévy est de convaincre B. Tchoubar de la nécessité de terminer la rédaction de sa thèse.

En 1946, B. Tchoubar soutient donc brillamment sa thèse.

A cette époque, L. Rapkine, un remarquable biochimiste, vient de rentrer d'exil, après avoir assumé la direction de la Mission scientifique des Forces Françaises Libres, aux États-Unis, puis en Grande-Bretagne. Sur les conseils de M. Magat, membre de la mission, et ceux de J. Lévy, B. Tchoubar, décide de travailler simultanément dans le laboratoire de biochimie que L. Rapkine dirige à l'Institut Pasteur. Peut-être l'avenir et l'œuvre scientifique de B. Tchoubar auraient-ils été différents si cette collaboration qualifiée de "privilegiée" par L. Rapkine n'avait pas été interrompue en 1948 par le décès de ce jeune savant.

A l'Institut Fournier, son laboratoire se développe. La première thèse est soutenue par I. Elphimoff-Felkin et de jeunes collaborateurs viennent renforcer le petit groupe : M. Kopp (1947), H. Felkin (1947), Z. Welvart (1948), M. Morize (1948), H. Larramona (1950), M. Verrier (1951) et G. Le Ny (1953). L'atmosphère "internationale" du laboratoire Tiffeneau est reconstituée. Lorsqu'il y a des calculs à faire, chacun le fait dans sa langue maternelle et l'on entend les divisions, les multiplications en russe, anglais, suédois, hongrois, espagnol ou français ! On travaille avec enthousiasme, les discussions scientifiques et aussi politiques sont passionnées sinon violentes. C'est l'époque de la guerre froide, du maccartisme aux États-Unis, du stalinisme en URSS. Cependant, on rit beaucoup... Les autres groupes de l'Institut Fournier envient fort les chimistes !

Dans ces premières années 1950, le groupe Tchoubar, de par sa situation géographique à Paris, se trouve isolé scientifiquement. Des contacts extérieurs deviennent nécessaires : la fréquentation régulière de deux séminaires, l'un organisé par les chimistes théoriciens R. Daudel et B. Pullmann, l'autre créé un peu plus tard à l'ENS sous l'impulsion de G. Ourisson apportent l'ouverture souhaitée.

En 1954, B. Tchoubar est nommée maîtresse de recherche. Cette même année, H. Felkin soutient une thèse particulièrement brillante, puis quatre thèses se succèdent entre 1954 et 1959.

La période de l'Institut Fournier s'achève à l'époque où J. Lévy est nommée professeur titulaire de la chaire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris où elle transfère son laboratoire. Le CNRS construit à Gif-sur-Yvette l'Institut de Chimie des Substances Naturelles dont la codirection est confiée à M. Janot et à E. Lederer ; ce dernier offre à B. Tchoubar des locaux spécialement conçus comme laboratoires d'hébergement. Le déménagement a lieu en 1961. H. Felkin et Z. Welvart obtiennent aussi des locaux et développent leurs équipes sur leurs propres thèmes de recherches. B. Tchoubar serait probablement restée à Gif "où elle se sentait si bien", si ses élèves devenus à leur tour Maîtres ou Directeurs de recherche, n'avaient fait pression pour développer leurs propres équipes dans de nouveaux locaux.

En 1968, la direction du CNRS, en la personne du Professeur F. Gallais, sous-directeur du CNRS puis responsable des départements de Chimie et de Médecine, décide la création du GR12

à Thiais et en confie la direction à B. Tchoubar. A l'origine, ce groupe "Mécanismes et réactivité en chimie organique" regroupe sept équipes : celle de B. Tchoubar elle-même dans laquelle G. Le Ny joue un rôle d'encadrement, trois équipes dirigées par ses anciens élèves (M. Charpentier-Morize, H. Rivière-Larramona et Z. Welvart) et, enfin, quatre autres équipes "extérieures" (D. Lefort, J. Seyden-Penne, P. Viout et M. Simalty). Dans les années qui suivent, l'équipe de H. Strezlescka remplace celle de M. Simalty et, celle de G. Bram, rejoint le GR12.

Contrairement aux autres Directeurs de laboratoires de recherche, B. Tchoubar refuse d'assurer la gestion administrative : celle-ci sera collégiale (conseil de laboratoire). Seules l'intéressent les décisions susceptibles de peser sur l'orientation scientifique. L'histoire du GR12 nécessiterait à elle seule, une monographie. Un fait est certain, tous ceux qui ont vécu au sein du groupe en ont été profondément marqués, tant par l'esprit tonifiant qui y régnait, que par le haut niveau scientifique des différents séminaires et conférences, et cela malgré de mémorables éclats pouvant amener B. Tchoubar, par passion, à la limite de l'injustice.

Pendant les dernières années de sa vie professionnelle, elle réalise un projet qui lui tient à cœur depuis longtemps : établir une collaboration franco-soviétique. Dès que les circonstances le lui permettent, elle noue de solides liens avec des chimistes soviétiques. La volonté de mener cette collaboration à son plus haut niveau est son souci essentiel. C'est avec le Professeur A.E. Shilov qu'elle établit une collaboration privilégiée, aidée dans cette opération par ses deux principaux collaborateurs, G. Le Ny et M. Gruselle qui allèrent à Moscou s'initier aux techniques d'une chimie organo-métallique particulière, la fixation et la réduction de l'azote moléculaire par des complexes de fer.

Après sa retraite officielle en 1975, elle continue à venir travailler quotidiennement avec son équipe : en effet le nouveau directeur du GR12, A. Gaudemer, mesurant l'importance du sujet entrepris, lui laisse collaborateurs et locaux.

Œuvre scientifique

Comme le souligne R. Corriu dans l'avant-propos du livre rédigé par A. Loupy et B. Tchoubar sur les effets de sels (Effets de sels en chimie organique et organométallique, A. Loupy et B. Tchoubar, Dunod, Paris, 1988), "Les facultés d'analyse et son esprit d'anticipation, alliés à un sens aigu de la transmission des connaissances lui ont permis de proposer à la communauté scientifique et ce, à plusieurs reprises, des analyses à la fois critiques et prospectives nouvelles à de nombreux chercheurs."

Nous ne détaillerons pas ici les publications de B. Tchoubar, nous soulignerons seulement ses œuvres principales. Sa première contribution fondamentale est sa thèse sur la réaction de Demjanov-Tiffeneau-Tchoubar, réactions de transposition permettant des agrandissements de cycle par migration de chaînons. Ces réactions sont citées dans tous les ouvrages classiques de base de chimie organique et ont été depuis largement utilisées en synthèse organique.

Les transpositions moléculaires étaient, en effet, l'un des grands thèmes de recherche de M. Tiffeneau. Il était convaincu, si l'on se rapporte à ses textes mêmes, que l'étude de ces réactions "irrégulières" ouvrirait la voie à une meilleure compréhension des phénomènes de la réactivité en chimie organique. Les théories nouvelles de l'école anglo-saxonne ne lui étaient pas totalement étrangères, à l'époque de la réalisation de la thèse de B. Tchoubar : c'est lui, qui, au dire de son élève, lui conseille de "regarder de ce côté". Rappelons ici la réflexion un peu prophétique que M. Tiffeneau avait émise, dès 1925, lors de la 2^e conférence Solvay : "Le problème qu'il conviendrait de poser serait de savoir comment ces faits et ces déductions peuvent être interprétés à l'aide de la théorie électronique et, d'autre part, quelles sont les prévisions que permet de faire cette théorie pour tous les cas où nos conceptions actuelles seraient impuissantes à nous donner une réponse satisfaisante". Vingt-quatre ans plus tard, B.

Tchoubar pouvait écrire : "la théorie électronique ne fait que confirmer les conceptions de l'école de Tiffeneau en les traduisant en un langage nouveau qui exprime mieux la réalité sur la structure des molécules telle qu'on la conçoit actuellement" (*Bull. Soc. Chim.*, 1949, p. 169).

Dans les années 50, parallèlement à la direction de thèses centrées sur l'étude des mécanismes réactionnels, B. Tchoubar s'intéresse aussi à la pharmacologie, en particulier au problème fondamental des relations entre structure chimique et activité biologique. En collaboration avec J. Lévy, elle publie un important travail sur la notion d'isostérie (Application de la notion d'isostérie à la série des dérivés de l'acide 1-cyclohexylcyclohexane carboxylique- (*C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 175). Des substances biologiquement actives sont préparées au laboratoire, des brevets CNRS sont déposés. Un médicament, le Spasmodex, est commercialisé. Parallèlement, elle lance un défi à son équipe : la synthèse du chloramphénicol (chloromycétine). Le défi fut relevé par I. Elphimoff-Felkin, H. Felkin et Z. Welvart qui mirent au point une synthèse originale de cet antibiotique, brevetée également par le CNRS.

Toujours guidée par son intérêt pour les réactions de transposition, elle conduit des recherches sur la transposition de Favorski engendrées à partir de cétones α -halogénées. Ces recherches l'amènent à essayer de comprendre la réactivité a priori déroutante de ces composés. Ces réflexions font l'objet d'une très importante mise au point sur ce sujet (1955). Dans ce travail, elle réussit à expliquer de façon cohérente la chimie particulièrement complexe de ces molécules. La clarté, la justesse des interprétations, la rigueur dans le raisonnement font de cette revue un véritable modèle de rédaction scientifique. Ceci est tellement vrai que les auteurs d'un article général, paru récemment dans ce domaine, ont repris la même structuration en y intégrant seulement les données plus récentes (R. Verhé et N. De Kimpe in "The Chemistry of the C-X Bond", Suppl. D, p. 813, Ed. Patai and Rappoport, Wiley and Sons).

Une contribution importante de B. Tchoubar aux problèmes "théoriques" de la chimie organique est peu connue en France. En effet, bien que rédigé en français, son article "État actuel de la théorie de la structure en chimie organique" est paru en 1956 dans une revue italienne (B. Tchoubar, *Nuovo Cimento Supplemento*, n° 1, vol. 4, série X, p. 101, État actuel de la théorie de la

structure en chimie organique). Ce travail, réalisé à la suite de discussions en URSS sur ce problème "La mésomérie et la résonance sont-elles des théories bourgeoises ?", est en fait une analyse rigoureuse de ce que l'on savait à cette date dans le domaine de la structure. Par sa rigueur, B. Tchoubar montre là son indépendance scientifique, fût-ce vis-à-vis de ses conceptions politiques passionnées.

Durant l'année scolaire 1957-1958, B. Tchoubar assure, à la demande de E. Lederer, à l'Institut de Biologie Physicochimique à Paris, une série de cours consacrés à l'étude des mécanismes réactionnels en chimie organique. L'approfondissement de ces cours lui permet de publier, chez Dunod, en 1961, le premier livre français sur "Les mécanismes réactionnels en chimie organique", livre qui connut immédiatement un énorme succès, notamment auprès des jeunes chimistes ; il prit rapidement le nom amical de "Petit Tchoubar".

C'est durant son séjour à l'ICSN de Gif-sur-Yvette, à partir de 1961, que l'intérêt de B. Tchoubar se porte sur l'influence déterminante du milieu sur la réactivité chimique. Elle écrit d'abord une revue fondamentale sur le rôle des solvants, connue de tous les organiciens français (B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim.*, 1964, 2069, Rôle des solvants en chimie organique). Puis, c'est la prise en considération des effets décisifs des sels sur le déroulement des réactions : la première publication, effectuée avec A. Skrobek, date de 1966 (*C.R. Acad. Sc. Paris*, 263, série C, p. 80). Cet intérêt fut concrétisé par la soutenance de plusieurs thèses dans ce domaine (O. Parguez, N. Tournois, G. Née) et la publication d'un certain nombre de publications en collaboration avec notamment E. Deschamps et H. Ginsburg. Elle put également montrer, en collaboration avec A.E. Shilov, que les sels interviennent, non seulement sur le stade de la fixation de l'azote moléculaire sur le centre métallique mais, également, sur celui de sa réduction (*Nouveau Journal de Chimie*, 1977, 1, 397 et, notamment, aussi *J. Organometal. Chem.*, 1981, 222, C1). Cette collaboration fut, pour elle, à soixante-cinq ans, une véritable "reconversion" à la chimie organométallique.

Ce texte a été écrit avec les encouragements, critiques et suggestions de C. Asselineau-Colin, M. Beugelmans-Verrier, S. Dupré, G. Le Ny et H. Rivière-Larramona, d'anciennes élèves, D. Tchoubar, sa nièce, S. Tic, son amie.

Avec un peu de Thiochimie certains médicaments se sentent beaucoup mieux.



Si la mise au point de vos nouveaux produits ou l'évolution d'applications déjà existantes vous posent des problèmes, la chimie du soufre d'ATOCHEM peut vous aider à retrouver le sourire.

Parce qu'à l'image de ce médicament heureux, de grands groupes internationaux sont déjà très satisfaits du savoir faire des thiochimistes d'ATOCHEM.

Ceux-ci participent activement à l'élaboration de produits aussi variés que les antibactériens, les antifongiques, les antidépresseurs, les antihypertenseurs, les antibiotiques ou les neuroleptiques.

Spécialiste mondial de la Thiochimie, ATOCHEM dispose de 8 sites industriels et de 3 installations pilotes, spécialisés dans la chimie organique du soufre.

ATOCHEM peut produire dans la quantité souhaitée des molécules performantes, de qualité constante et propose une gamme étendue de mercaptans (RSH), de sulfures, disulfures et polysulfures (RSXR), de sulfoxydes (CH_3SOCH_3), de thioacides et de spécialités (Acide Méthane Sulfonique, Chlorure de Méthane Sulfonyle).

Véritable partenaire de vos travaux, les thiochimistes d'ATOCHEM sont toujours disponibles pour vous conseiller et répondre à vos attentes. Car leur réussite, c'est d'abord la vôtre. Alors si un problème vous fait perdre votre bonne humeur, la meilleure formule est de contacter

Pascale GOUJON

au (1) 49 00 75 32

Fax : (1) 49 00 84 27

Elle vous montrera qu'avec un peu de Thiochimie, vos produits se sentiront beaucoup mieux.

ATO
ATOCHEM

ef aquitaine

LA CHIMIE DES GRANDS DÉFIS

INFORMATIONS GÉNÉRALES

Pierre-Gilles de Gennes, prix Nobel de physique 1991

L'Actualité Chimique paraissant tous les deux mois, tous les scientifiques et pratiquement tous les Français connaissent le nom du prix Nobel de physique : Pierre-Gilles de Gennes. Nous ne reviendrons donc que très brièvement sur sa vie et sur son œuvre.



Né à Paris le 24 octobre 1932, P.-G. de Gennes est directeur de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris et directeur du Laboratoire des fluides organisés au Collège de France, laboratoire associé au CNRS. Ancien élève de l'École Normale Supérieure, il a d'abord été ingénieur au CEA en 1955 avant d'être professeur à la Faculté des sciences d'Orsay (de 1961 à 1971), professeur titulaire de la chaire de physique de la matière condensée au Collège de France depuis 1971. P.-G. de Gennes est membre de l'Académie des Sciences depuis 1979 ainsi que de diverses académies et sociétés savantes étrangères. Médaille d'or du CNRS en 1980, il a notamment reçu le Prix Ampère de l'Académie des Sciences (1977) et les prix Harvey (1989) et Wolf (1990).

Le Prix Nobel lui a été attribué pour avoir découvert "que les méthodes élaborées pour décrire l'ordre des systèmes simples peuvent

être généralisées de manière à être appliquées à des formes plus compliquées de matière, notamment aux cristaux liquides et aux polymères".

P.-G. de Gennes est un spécialiste de la physique des milieux condensés. Il a apporté des contributions théoriques marquantes dans des domaines variés : magnétisme, supraconductivité, polymères, cristaux liquides, hydrodynamique. Ses premiers travaux ont porté sur le magnétisme. A la même époque, il mène ses premières réflexions sur la notion de percolation qu'il devait, par la suite, appliquer à différents domaines de la physique et de la physico-chimie.

En 1961, il s'intéresse à la supraconductivité. Grâce à une approche pluridisciplinaire totalement inusitée à cette époque dans le monde des physiciens, il poursuit ses études sur les cristaux liquides avec le succès que l'on sait.

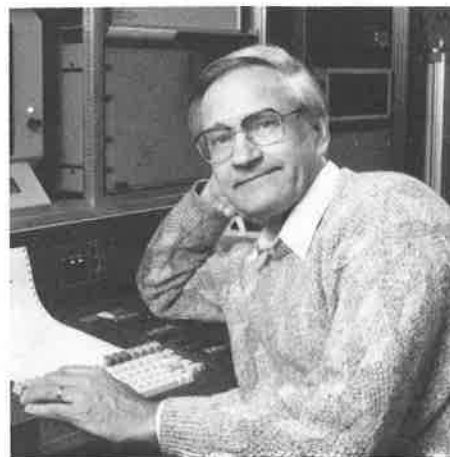
A son arrivée au Collège de France en 1971, P.-G. de Gennes établit une collaboration entre le Centre de Recherche Macromoléculaires de Strasbourg, le Groupe de Saclay utilisant la diffusion des neutrons et son Laboratoire de la matière condensée au Collège de France avec, en résultats, des recherches brillantes sur les polymères flexibles.

Ses travaux les plus récents ont pour objet principal l'étude de phénomènes très mal compris sur l'adhésion, le mouillage et le séchage.

Célèbre conférencier, enseignant de talent, Pierre-Gille de Gennes est un théoricien qui ne craint pas d'aller jusqu'à l'application de ses recherches, "ne limitant pas sa démarche à un mouvement vers l'industriel mais sachant aller auprès de lui trouver de nouvelles sources d'inspiration".

Richard R. Ernst, prix Nobel de chimie 1991

Couronné par l'Académie Royale de Suède pour "ses contributions au développement de la méthodologie de la spectroscopie à résonance magnétique nucléaire à haute résolution", le professeur Richard R. Ernst, prix Nobel de chimie 1991, est un pionnier du développement de la spectroscopie de RMN à transformée de Fourier, technique qui a conduit à une révolution dans les sciences chimique, biologique et médicale.



Ce chercheur suisse de 58 ans de l'École Polytechnique de Zürich a été le scientifique qui a eu le plus d'influence et a été le plus créatif dans le développement de cette technique qui est devenue la plus importante et la plus puissante utilisée en chimie et en biologie pour l'analyse de la structure moléculaire et de la dynamique moléculaire dans les solutions et à l'état solide.

Son invention de la spectrométrie RMN impulsionnelle à transformée de Fourier (avec W.A. Anderson) et les développements qu'il a apportés ultérieurement dans ce domaine ont été à la base du succès foudroyant de cette technique dans de nombreux domaines scientifiques, en particulier pour la chimie.

Il proposa, pour la première fois la technique de découplage du spin en large bande qui a permis une percée vers la spectroscopie du ^{13}C .

Il a inventé la spectroscopie de RMN stochastique comme une alternative à la spectroscopie de haute résolution.

Ses travaux de pionnier sur la spectroscopie de RMN à deux ou trois dimensions ont été l'origine de l'expansion ultérieure des techniques de RMN, en particulier pour l'analyse de la structure biomoléculaire en solution. La mise en œuvre d'un grand nombre de techniques spécifiques ont pour origine les travaux de Ernst.

Il a inventé la plus importante technique de l'imagerie médicale par la RMN en médecine : la zeugmatographie de RMN à transformée de Fourier. Cette dernière est devenue la base de développements ultérieurs très bénéfiques et très importants pour l'humanité.

Il faut parfois un peu de Thiochimie pour que les cultures prennent tranquillement le soleil.



Si la mise au point de vos nouveaux produits ou leur fabrication connaissent quelques nuages, la chimie du soufre d'ATOCHEM peut vous aider à les dissiper rapidement.

Parce qu'à l'image de cet épis de maïs tranquille, de grands groupes internationaux se reposent déjà sur le savoir faire des thiochimistes d'ATOCHEM. Ceux-ci participent activement à l'élaboration des produits aussi variés que les herbicides, les insecticides ou les fongicides.

Spécialiste mondial de la Thiochimie, ATOCHEM dispose de 8 sites industriels et de 3 installations pilotes spécialisés dans la chimie organique du soufre.

ATOCHEM peut produire en grandes quantités des molécules performantes, de qualité constante et propose une gamme étendue de mercaptans et de sulfures linéaires ou cycliques (R-SH, RSR), de disulfures (RSSR) comme le diméthylsulfure (CH_3SSCH_3) ou le diméthylsulfoxyde (CH_3SOCH_3), d'acides thioorganiques comme l'acide thioglycolique ($\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$) et leurs esters, de spécialités comme le chlorure de méthane sulfonyle ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$), l'acide méthane sulfonique ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), le méthane sulfonamide ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$) et de composés thioorganiques hydroxylés comme le mercaptoéthanol et l'éthylthioéthanol.

Véritables partenaires de vos travaux, les thiochimistes d'ATOCHEM sont toujours disponibles pour vous conseiller et répondre à vos attentes. Car leur réussite, c'est d'abord la vôtre. Alors si certains problèmes assombrissent vos recherches, la meilleure formule est de contacter Pascale Goujon au (1) 49 00 75 32

Fax : 33 (1) 49 00 84 27.

Elle vous montrera qu'avec la Thiochimie d'ATOCHEM, vos produits vont se faire très vite une belle place au soleil.

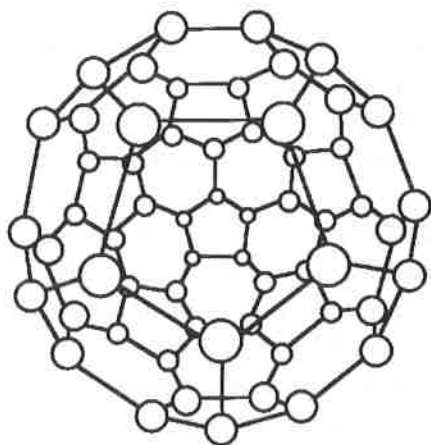
ATO
ATOCHEM

elf aquitaine

LA CHIMIE DES GRANDS DÉFIS

Les fullerènes, molécules "ballon de football"

En 1985, une équipe anglo-américaine découvrit une nouvelle variété du carbone : une molécule de soixante atomes, polyèdre composé d'un assemblage de pentagones et d'hexagones, à la forme très proche de celle d'un ballon de football. Nommée "Buckminsterfullerène" *, cette trouvaille fut suivie de celle de toute une famille de molécules pouvant comporter 60, 70, 84, 90, 94... atomes de carbone, les "fullerènes". Mis en ébullition à la fin de l'année 1990 par la découverte d'une méthode simple de production de molécules C_{60} ou C_{70} (par arc électrique entre deux barreaux de graphite, sous atmosphère d'hélium), les physiciens et chimistes français se sont rapidement organisés sous l'impulsion des départements de chimie et de physique et mathématiques du CNRS. Une réunion importante, en juin 1991, a abouti au projet de création d'un Groupement de recherche ayant pour rôle de structurer et coordonner la recherche sur les fullerènes. Il devrait être opérationnel en 1992.



Dès février 1991, la production des matériaux de synthèse a été prise en charge par le Groupe de dynamique des phases condensées (unité associée CNRS) de Montpellier sous l'impulsion de Patrick Bernier et par le Laboratoire de chimie de l'École Normale Supérieure (unité associée CNRS) avec André Rassat.

Les potentialités de chacun des éléments de la famille des fullerènes sont jour après jour explorées et leurs limites encore déplacées. Les fullerènes constituent une quatrième catégorie de matériaux supraconducteurs. Les trois autres sont : les alliages niobium-titane, les céramiques et, enfin, un matériau organique supraconducteur à 1 K, voire 11 K, découvert plus récemment par D. Jérôme, du Laboratoire de physique des solides (CNRS) d'Orsay.

Cette quatrième catégorie de supraconducteurs présente des propriétés riches de promesses.

* Buckminster Fuller est un architecte connu pour les structures et assemblage de pentagones et hexagones, sortes de dômes qu'il construisait dans les années 50.

Le budget civil de R & D pour 1992 : + 7 %

Le ministre de la Recherche et de la Technologie, Hubert Curien, a présenté le projet de budget civil de recherche et de développement (BRCD) pour 1992. Celui-ci progresse de 7 % par rapport à l'exercice 1991, confirmant que la recherche est l'une des principales priorités du Gouvernement.

Le budget des organismes de recherche, de la recherche universitaire et les dotations "recherche" des ministères s'élèvera à 27,9 GF, les grands programmes technologiques (CNES, CEA, aéronautique civile) toucheront 17,1 GF, la recherche industrielle (crédits d'intervention) sera dotée de 6,1 GF.

L'industrie chimique suisse

L'industrie chimico-pharmaceutique constitue un pilier important de l'économie suisse. En 1990, elle a exporté pour 18,4 milliards de francs de produits, dégagant ainsi un excédent commercial de 7,8 milliards, soit un des plus importants excédents de toutes les branches industrielles venant améliorer la balance commerciale suisse.

Avec un total d'environ 73 000 salariés, l'industrie chimique et pharmaceutique suisse est en outre le deuxième employeur industriel du pays. Dans le domaine de la recherche et du développement (R + D) enfin elle effectue plus d'un tiers du total des dépenses engagées par le secteur privé.

Le programme Bioavenir

Le programme Bioavenir, initié par Rhône-Poulenc en partenariat avec le CNRS, l'INRA, l'INSERM, le CEA, l'Institut Pasteur..., et avec le soutien du ministère de la Recherche et de la Technologie et du ministère de l'Industrie, est prévu sur 5 ans. Il est ouvert à tous ceux qui pourraient être intéressés, déjà Roussel Uclaf participe à son exécution.

L'objectif de Bioavenir est de jouer l'efficacité sur des structures complexes tout en renforçant, de façon simultanée et coordonnée, la capacité d'innovation au niveau de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée à l'interface de la chimie et de la biologie. Il a été présenté le 6 novembre dernier et a reçu le soutien des Pouvoirs publics lors du Conseil des ministres du 24 octobre.

La démarche scientifique sera radicalement nouvelle :

- 1) identifier et caractériser de nouvelles cibles biologiques,
- 2) concevoir de façon rationnelle des produits sélectifs,
- 3) évaluer l'efficacité, la sélectivité et la sécurité des produits,

4) atteindre la cible, que ce soit chez l'homme ou dans la plante.

Rhône-Poulenc assurera la responsabilité des orientations stratégiques et la coordination générale du programme Bioavenir. Le renforcement de la pluridisciplinarité concernera la chimie et la biologie, mais également la physiologie, la biologie cellulaire, la biologie moléculaire, la physico-chimie et la chimie analytique, l'information scientifique et la toxicologie. Pour atteindre ces objectifs, des moyens sont mis à disposition. Pour une période de 5 ans, Bioavenir dispose, dans un premier temps, d'un budget de 1,61 GF (610 MF par les Pouvoirs publics et 1 GF par Rhône-Poulenc).

Les 14^{es} Journées scientifiques de Rhône-Poulenc

Les 19-21 novembre 1991 se sont tenues, au Palais des congrès de Lyon, les 14^{es} Journées scientifiques de Rhône-Poulenc. Elles avaient pour thème l'interface chimie/biologie : la reconnaissance moléculaire et la transduction des signaux biologiques. L'idée originale était de comprendre pourquoi une molécule vivante reconnaît une petite molécule, se fixe et comment elle agit.

Rendez-vous non seulement de l'ensemble des chercheurs du groupe concernés par le sujet, ces Journées rassemblent aussi un très grand nombre de personnalités scientifiques internationales. En 1991, elles étaient présidée par le professeur J.-P. Changeux, membre de l'Académie des Sciences et professeur à l'Institut Pasteur, et par Daniel Mansuy, directeur de recherche au CNRS et membre du Conseil scientifique de Rhône-Poulenc.

Lors de la journée d'ouverture, M. Hubert Curien, ministre de la Recherche et de la Technologie, s'est réjoui de l'effort considérable pour la recherche qui est entrepris par nos industriels depuis quelques années et par le volume des dépenses qu'ils engagent dont le montant est à peu près équivalent à celui des dépenses des Pouvoirs publics mais qui, bientôt, devraient les dépasser. Se préparer à l'avenir par une réflexion très approfondie est illustrée par ces Journées comme par l'exemple de bonne coopération qu'est le programme Bioavenir.

Au cours de ces journées, MM. H. Curien, et J.-R. Fourtou, président directeur général de Rhône-Poulenc, ont remis, à MM. G. Chapuis, Ph. Desmettre et B. Languet de Rhône-Mérieux et aux équipes de Virogenetics, Transgène et Pasteur-Mérieux-Connaught et à plusieurs équipes universitaires internationales, le Prix de l'innovation 1991 de Rhône-Poulenc pour la mise au point et pour le développement du Raboral, le premier vaccin de recombinaison génétique pour la vaccination antirabique de la faune sauvage.

Peintures pour constructeurs automobiles : BASF et Nippon Oil + Fats Co. créent une joint-venture

BASF AG, représentée par sa division opérationnelle Peintures et Encres, et la Nippon Oil + Fats Co. (NOF) annoncent la signature d'un accord de coopération portant sur la recherche, le développement et la commercialisation au niveau mondial de technologies pour peintures destinées à la construction automobile. Une "joint-venture" est créée à cet effet. Parallèlement, les deux producteurs échangeront leurs technologies.

La joint-venture portera le nom de BASF Nichiyu Coatings R + D Co. Ltd. Un centre technique sera construit à Totsuka (Japon). Plus de quarante chercheurs y étudieront les procédés européens et japonais de peintures pour automobiles et y développeront de nouveaux produits.

En 1990, le domaine d'activité Peintures et Encres de BASF AG a réalisé un chiffre d'affaires de 3,2 milliards de DM dont 31 % dans le secteur des peintures pour constructeurs automobiles.

BASF est ainsi le second fournisseur mondial de peintures pour constructeurs automobiles. Au cours des cinq prochaines années, BASF investira près de 650 millions de DM pour en renforcer et moderniser la production. BASF est présente sur tous les marchés automobiles du monde et elle y possède ses propres sites de production. A l'exception du Japon.

En 1990, la Nippon Oil + Fats Co. (NOF) a réalisé un chiffre d'affaires de 130 milliards de yen (environ 3,4 milliards de francs) dans les peintures. Outre des peintures et des encres, la société produit des produits chimiques ainsi que des huiles et des graisses. Le chiffre d'affaires global de cette société est d'environ 13,5 milliards de FF.

Accord Montedison-CNR sur la recherche

Le Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) et Montedison ont signé un accord de collaboration dans le domaine de la recherche appliquée.

Ce projet vise à valoriser toutes les synergies potentielles entre la recherche dans l'industrie et celle qui est menée par les organismes publics. Montedison apportera à la fois sa longue tradition de recherche innovante dans les domaines de la chimie et de la santé et sa connaissance approfondie des exigences et des tendances des marchés.

Le but de l'accord est de repérer des secteurs d'activité fortement innovants, stratégiques pour le développement de l'Italie, où l'engagement commun dans la recherche puisse se traduire en activités de production économiquement valables, tout en favorisant la formation de spécialistes capables d'opérer aussi bien dans les centres de recherche du secteur public que dans ceux du secteur privé.

Un comité paritaire CNR/Montedison définira un plan d'action détaillé pour la mise en œuvre de l'accord. Il identifiera les secteurs d'intérêt prioritaire : biotechnologies, nouveaux médicaments et matériaux avancés, en utilisant des process innovants particulièrement respectueux de l'environnement.

Accord Himont-Showa Denko dans le secteur des polymères spéciaux

Himont Incorporated, filiale de Montecatini appartenant au groupe Ferruzzi-Montedison, et la société japonaise Showa Denko K.K. ont signé une lettre d'intention concernant une "joint-venture" technologique et de production au Japon dans le domaine des polymères spéciaux. La "joint-venture" produira et commercialisera dans ce pays des polymères et des matériaux composites obtenus à partir de la nouvelle technologie Catalloy, mise au point par Himont, ainsi que certains matériaux avancés à base de polypropylène (les PPAM), actuellement produits et vendus par les deux sociétés.

La technologie Catalloy permet d'obtenir directement par polymérisation des produits diversifiés, pour des applications sophistiquées.

Showa Denko est une société chimique japonaise aux activités diversifiées, qui a réalisé en 1990 un chiffre d'affaires de 570 milliards de yens (environ 24 milliards de FF). Elle est très présente au Japon dans le secteur des polyoléfinés et compte augmenter ultérieurement la capacité de ses unités de production de matières plastiques, situées à Oita (Kyushu), ville où sera également installée l'unité de production Catalloy.

Himont, leader mondial de la production de polypropylène et d'alliages polymériques, a réalisé en 1990 un chiffre d'affaires de 2 400 milliards de liras (environ 11 milliards de FF).

Akzo et DSM décident d'échanger certaines activités

Les chimistes Akzo et DSM se sont mis d'accord sur les termes principaux d'un échange de certaines de leurs activités, lequel prendra effet le 1^{er} janvier 1992.

Plastiques techniques

Aux termes de cet accord, les activités d'Akzo dans le secteur des plastiques techniques seront reprises par DSM. Il s'agit essentiellement de plastiques techniques formulés à partir de polyamides et de polyesters, ainsi que de compounds à base de ces deux produits. Le transfert ne concerne pas les colorants concentrés et les granulés de polyester pour l'emballage. L'échange se traduit pour

CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



CNRSFormation

au service de l'Entreprise

**Spectrométrie
d'absorption atomique :**
Initiation
BONDY (93)
du 11 au 15 mai 1992

**Résonance
Magnétique
Nucléaire
et ses applications :**
initiation
NANTES (44)
du 18 au 22 mai 1992

**Formation de la
Personne Compétente
à la Radioprotection
Stage agréé
option IIB : sources
non-scellées)**
ORSAY (91)
du 18 au 22 mai et
du 3 au 4 juin 1992

**Les risques chimiques
au laboratoire**
AUBIERE (63)
du 17 au 19 juin 1992

**Techniques
d'analyse des ions :**
chromatographie ionique
et électrophorèse
capillaire
VERNAISON (69)
stage à la carte

Catalogue,
programmes et inscriptions :

CNRSFormation

1 place Aristide Briand
92195 MEUDON Cedex
Tél. : (1) 45 07 58 80
Fax : (1) 45 07 59 00

DSM Plastiques par un renforcement de ses positions dans ce domaine.

Les activités concernées représentent un chiffre d'affaires d'environ 400 millions de florins, dont 300 millions sont réalisés en Europe, et elles intéressent quelque 1 000 salariés.

Peintures en poudre

En contrepartie, Akzo reprend les activités de DSM dans le domaine des peintures en poudre. Il s'agit notamment de l'unité peintures en poudre de DSM Résines, grâce auquel Akzo peut opérer un renforcement sensible de la gamme de produits de sa division Peintures.

Ces activités représentent environ 200 millions de florins de CA et un effectif d'environ 500 salariés. Les résines DSM entrant dans la composition de ces peintures en poudre sont exclues du transfert et restent donc sous le contrôle de DSM Résines.

Atochem réactive sa 2^e ligne de production d'anhydride phtalique à Chauny

Atochem (Elf Aquitaine) remettra en service la plus importante ligne de production d'anhydride phtalique de son site de Chauny (Aisne), soit 2/3 de la capacité totale de l'usine, au 4^e trimestre 1992.

La production du site avait été stoppée en février 1991 par suite d'un incident grave sur le réacteur principal qui avait, par ailleurs, occasionné quelques dommages aux installations communes aux deux unités. L'autre ligne de réaction avait pu être redémarrée dès la mi-mai 1991.

Les travaux de réparation de la ligne principale ont commencé. Le nouveau réacteur en cours de construction aura une capacité identique à celle du précédent dans les mêmes conditions de fonctionnement.

Cependant, grâce à quelques modifications techniques mineures mettant en œuvre les derniers progrès réalisés sur le procédé, la productivité de chacune des deux lignes de fabrication d'anhydride phtalique pourrait être ultérieurement augmentée de 40 % selon les besoins du marché.

L'anhydride phtalique est un grand intermédiaire organique pour les plastifiants, l'industrie des vernis et peintures, des colorants, des pesticides et des polyesters.

Dow dispose d'une usine de polycarbonate en Europe

Implantée à Stade, en Allemagne, la nouvelle usine de résine polycarbonate Calibre, la première de Dow en Europe, est entrée en fon-

ctionnement. Elle est installée aux côtés de l'usine de composites dont la production a commencé l'année dernière, et elle offre une capacité de 36 000 tonnes.

L'évolution de Dow vers le polycarbonate a été extrêmement rapide : depuis un niveau de production zéro il y a 10 ans à une capacité actuelle de 85 000 tonnes en Europe et aux États-Unis, et des extensions prévues qui permettront d'atteindre une capacité totale de 120 000 tonnes d'ici 1994.

Le polycarbonate lui-même est un matériau qui offre une bonne performance vis-à-vis du milieu ; il peut être recyclé plusieurs fois sans aucune dégradation.

Le contrôle des activités mondiales des acides aminés pharmaceutiques de Degussa est en France

La Degussa réorganise certaines parties des activités de son groupe dans le secteur des acides aminés pharmaceutiques, principalement les acides aminés L.

Opérant actuellement sous le nom de Rexim SA, le contrôle des activités mondiales de distribution et de production du secteur des acides aminés pharmaceutiques dépendra d'une direction centrale à Courbevoie, à partir de 1992.

Degussa est l'un des grands producteurs d'acides aminés. Les sites de production sont Ham, Wolfgang et Konstanz. Tous les équipements de recherches sont concentrés à Hanau-Wolfgang près de Francfort.

Une usine de réactifs Farmitalia Carlo Erba en France

Farmitalia Carlo Erba France, filiale pharmaceutique française du groupe Ferruzzi-Montedison dans le secteur de la santé, construit une nouvelle usine, située à Val de Reuil, en Normandie.

L'usine, qui sera opérationnelle au printemps 1992, est implantée sur un terrain de huit hectares dont deux lui sont consacrés. Construite selon les normes les plus récentes de sécurité et de productivité, elle occupe une superficie de 4 500 m². Elle assurera, au plan national, la fabrication, le conditionnement, le stockage et la distribution des réactifs de laboratoire. L'investissement initial représente un montant d'environ 20 millions de FF. Dans une deuxième étape, diverses extensions pourraient être envisagées sur l'espace restant disponible.

Farmitalia Carlo Erba France réalise un chiffre d'affaires de 300 millions de FF dans les spécialités pharmaceutiques et les réactifs de laboratoire. En janvier 1992 sera lancée une gamme complète de matériel de laboratoire, disponible sur tout le marché français, qui

devrait apporter un service supplémentaire en synergie avec les réactifs et consolider ainsi leur développement.

Accord de distribution Rhône-Poulenc - SACI

Les dirigeants de l'activité tensio-actifs et spécialités du secteur Spécialités chimiques de Rhône-Poulenc ont signé un accord avec la Société Nouvelle SACI pour la distribution des matières premières destinées à l'industrie cosmétique.

Cet accord concerne principalement les tensio-actifs, les produits anti-UV dérivés de la benzophénone et la gomme xanthane.

Cette nouvelle organisation apportera une amélioration du service pour répondre au mieux aux besoins de la clientèle.

Basée à Paris, la Société Nouvelle SACI distribue déjà les tensio-actifs de Miranol, une entreprise rachetée par le Groupe Rhône-Poulenc en 1990.

Elastogran France, la filiale polyuréthane de la BASF

Elastogran France du groupe Elastogran (filiale polyuréthane de la BASF) est installée à Mitry-Mory depuis 1976. Elle est un des leaders du marché français pour la mise au point et la production des systèmes polyuréthanes.

En 1991, la société a terminé une extension de 50 MF, répartis sur trois ans, avec l'implantation d'un centre technique pour la mise au point des produits jusqu'à celle des pièces pour les clients, avec, en outre, la modernisation de l'équipement de production, l'augmentation des capacités et du stockage, la réorganisation logistique des flux de matières (gestion européenne en liaison directe avec le groupe Elastogran), et la mise aux normes BASF en matières de sécurité et de protection de l'environnement. Un atout pour les clients d'Elastogran, 1992 verra aboutir la démarche assurance qualité à la norme ISO 9001.

L'extension de Mitry-Mory avait pour objectif de consolider la place de leader de la société pour le secteur bâtiment (panneaux composites) et de renforcer les secteurs où elle est sous-représentée (secteur automobile).

Elastogran France représente environ 250 millions de chiffres d'affaires (CA de 1991). Ses parts du marché français des polyuréthanes se situent entre 10 et 20 % d'un marché estimé à 175 000 t/an en 1990.

Le groupe Elastogran a essentiellement pour vocation, au sein de la BASF, de développer, de produire et de commercialiser des systè-

CNRS
ECOLE INTERACTIONS CHIMIE-BIOLOGIE 92

COMMUNICATIONS CELLULAIRES
Système Immunitaire - Système nerveux central
Relations hôte-parasites

Objectifs : Cette Ecole de Formation a pour but de contribuer à la recherche de molécules biologiquement actives, en particulier celles à visée thérapeutique.

Public : Cette formation s'adresse à des chercheurs, ingénieurs et enseignants du secteur public et de l'industrie. Les chercheurs travaillant en chimie ou en biochimie et intéressés par une orientation de leur recherche à l'interface Chimie-Biologie pourront trouver dans les thèmes développés dans l'Ecole Interactions Chimie-Biologie 92, des réponses actualisées à leurs attentes.

Programme :

- Communications cellulaires
- Immunologie : messagers et récepteurs (anticorps de seconde génération...)
- Pharmacologie de la transduction des signaux
- Modélisation des interactions : antigène-anticorps, ligand-récepteur...

Modalités pratiques :

Période : 19 au 26 juin 1992
Durée : 8 jours
Lieu : Lalonde les Maures (Var)

Responsables Scientifiques :

- André PICOT (UPS 831, CNRS, Gif sur Yvette)
- Professeur Pierre POTIER (ICSN, CNRS, Gif sur Yvette)

Dossiers de candidature :

- Mme Monique SEVERAC (ICSN, CNRS, 91198 Gif sur Yvette Cédex, Tél. (1) 69 82 31 04)

CENTRE SCIENTIFIQUE D'ORSAY

PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE MOLECULAIRES
CONCEPTS FONDAMENTAUX ET APPLICATIONS

Organisation : 4 modules indépendants d'une semaine

- Module 1 : 3 au 7 février 1992
- Module 2 : 30 mars au 3 avril 1992
- Module 3 : 11 au 15 mai 1992
- Module 4 : 2 au 6 novembre 1992

Public : Ingénieurs, chercheurs, techniciens, documentalistes des industries chimiques et pharmaceutiques. Enseignants et chercheurs des laboratoires du secteur public. Une formation en chimie ou en biochimie est souhaitable.

Objectifs : Donner à des chimistes ou des biochimistes des éléments essentiels pour une compréhension moléculaire de la pharmacologie et de la toxicologie en vue de la recherche fondamentale et appliquée.

Permettre une approche chimique de la pharmacologie et de la toxicologie moléculaires.

Actualiser les connaissances sur les concepts fondamentaux et leurs applications en pharmacochimie et en toxicochimie.

Programme :

- M1 : Bases moléculaires de la pharmacologie
- M2 : Mécanismes de reconnaissance moléculaire et messagers
- M3 : Stratégie d'étude des médicaments
- M4 : Toxicologie moléculaire : relations structure-activité

Programme détaillé sur demande :

Université Paris Sud XI, Formation Permanente d'Orsay, Les Algorithmes, 91405 ORSAY Cédex

Organisation Scientifique :

André PICOT, Noël BARBICHON et J.M. LOUIS

Accueil et Administration :

Bt Euripide, Les Algorithmes, D 128, St AUBIN (91)
Tél. : (1) 69 35 60 01 et 69 35 60 08

mes polyuréthanes (produits formulés prêts à l'emploi). Le groupe, dont le siège est situé à Lemförde, dans le nord de l'Allemagne, a réalisé un chiffre d'affaires de 1 254 millions de DM (environ 4,2 GF). En 1990, il a acquis le site de Schwarzheide (en Allemagne de l'Est), portant ainsi sa capacité de production à 650 000 t/an et consolidant sa place parmi les leaders mondiaux du polyuréthane (avec Bayer, Dow et ICI).

Elastogran possède en Allemagne deux sociétés couvrant quatre domaines d'activités : Elastogran Polyuréthane GmbH (dont les trois divisions développent, produisent et commercialisent des systèmes polyuréthanes, des équipements de mise en œuvre, des élastomères polyuréthanes thermoplastiques), et Elastogran Kunststoff-Technik GmbH (EKT) qui développe, produit et commercialise des produits finis et semi-finis.

Outre la filiale française, il en existe cinq autres : en Angleterre, Italie, Espagne, Hongrie et Taiwan. Les matières de base (polyestérols, polyétherols, TDI et MDI) sont produits par BASF Corporation (USA), BASF Antwerpen (Belgique) et par BASF Schwarzheide GmbH (RFA). Signalons la production de polyestérols en Italie. En France, Elastogran ne prépare que les mélanges pour ses clients.

L'Institut des Arts et Techniques des Polymères

Le 25 septembre dernier a été inauguré, à Grillon dans le Vaucluse, l'Institut International des Arts et Techniques des Polymères.

Cet Institut, véritable vitrine technologique, est un lieu permanent d'exposition des nouveautés en matière de polymères appliqués. A ses membres fondateurs : Apryl, Atochem, BP Chemicals, Ciba-Geigy, Distugil, Gerland SA et Rhône-Poulenc, se sont joints des partenaires institutionnels (CEE, Pouvoirs publics, fédérations patronales, ...) et une centaine d'entreprises (Saint-Gobain, Planet Wattham, Aérospatiales, Gerflex, ...). A la fois carrefour technologique, l'Institut de Grillon est un lieu de formation et de rencontre, une matériauthèque (banque de données) et un centre d'exposition permanent.

Le Grand Prix Chimique Européen

Stuttgart, en Allemagne, a accueilli, du 27 au 3 septembre derniers, les participants au premier Grand Prix Chimique Européen.

Vingt-six jeunes en formation dans les métiers de la chimie de sept pays (RFA, Danemark, France, Grèce, Hongrie, Slovaquie, Tchecoslovaquie) se sont mesurés entre

eux pendant deux journées.

Les candidats devaient passer deux épreuves : l'une en chimie organique (portant sur la synthèse de l'éthanoate de butyl-1) et l'autre en analyse quantitative (sur l'analyse partielle d'une eau de surface). Ils étaient jugés sur des critères d'évaluation classiques mais, aussi, il était tenu compte des aspects sécurité au cours des manipulations, de la propreté et de l'élimination correcte des produits chimiques.

Les quatre lauréats sont allemand, hongrois et tchécoslovaques. Nos représentants français de terminale F6, dont la sélection avait eu lieu à Strasbourg, se sont classés dans la moyenne : 10^e (Nathalie Gérard), 14^e Véronique Zaun), 17^e (Pascal Beaunée) et 24^e (Arnaud Beauchamp).

L'objectif de ce concours est de proposer, au niveau international, une possibilité de rencontre aux jeunes en formation dans les métiers de la chimie. Il n'y a donc aucune interférence avec les Olympiades internationales de la chimie puisque ce ne sont pas du tout les mêmes étudiants qui sont concernés.

Comme le concours se déroule tous les deux ans, le prochain rendez-vous est donc fixé en automne 1993. Reste pour le moment à définir le lieu. Et pourquoi pas en France ?

Prix de la division "Chimie physique" de la SFC

Un prix annuel de 10 000 F est attribué, sur proposition du Conseil de la division "Chimie physique" de la Société Française de Chimie, à un jeune chercheur (limite d'âge environ 35 ans) pour ses travaux, fondamentaux ou appliqués, dans un des domaines de la chimie physique ou de la biophysique.

Ce chercheur devra s'être affirmé par la qualité et l'originalité de ses recherches, et les initiatives qu'il aura prises pour leur orientation.

Les candidatures doivent être appuyées d'une présentation en deux à trois pages et d'un curriculum vitae. L'appartenance à la Société Française de Chimie n'est pas indispensable pour être présenté(e) ou faire acte de candidature.

Les dossiers doivent parvenir à la SFC/Division "Chimie physique", 10, rue Vauquelin, 75005 Paris, avant le 31 janvier 1992.

Logiciels pour la chimie :

Catalogue de logiciels de recherche (2^e édition)

Il n'est pratiquement plus aucun domaine de la recherche qui échappe à l'apport de l'informatique. Pourtant, à côté des multiples logiciels commercialisés, la recherche en a réalisé de très nombreux, souvent de grande qualité, et qui ne sont pratiquement connus que de leurs auteurs. Les mêmes recherches informatiques sont, souvent, conduites simultanément dans plusieurs centres. D'excellents travaux sont ainsi insuffisamment valorisés, et le présent recueil vise à combler, dans une certaine mesure, cette lacune. Les logiciels (141) qu'on y trouve, tous mis à jour en 90 ou 91, s'étendent aux domaines les plus divers qui peuvent intéresser les chimistes, physico-chimistes, biochimistes et biophysiciens, de même que beaucoup de physiciens ou théoriciens. Les descriptifs présentés, souvent accessibles sur la base de données de l'ANL, s'étendent de la cristallographie au génie des procédés, de la simulation biomoléculaire à la physique quantique, de la cinétique chimique à l'étude des paramètres de processus industriels, de la résolution de systèmes d'équilibres chimiques multiples à des "utilitaires", etc.

Ces logiciels très divers (maquettes, prototypes, progiciels) correspondent aussi à des ressources informatiques très variées qui vont de l'ordinateur de table au supercalculateur.

Cette compilation a été réalisée par l'Agence Nationale du Logiciel et la division "Chimie physique" de la Société Française de Chimie, avec le concours de nombreux groupements.

Un volume cartonné, 362 pp (16 x 23,5 cm), août 1991 (ISBN 2-903532-05-2).

Prix : 400 FF TTC (dont TVA à 18,60 %,

soit 62,73 FFJ) + 25 FF tarif forfaitaire d'envoi.

Commandes à la SFC/Division "Chimie physique", 10, rue Vauquelin, 75005 Paris.

Nouvelles études

- De Precepta : Le négoce et la distribution des produits chimiques, et : Les groupes pharmaceutiques dans le monde.

Precepta, 85, rue La Fayette, 75009 Paris. Tél. : (1) 48.78.80.40.

- De IAL Consultants : une nouvelle édition du Custom Chemical Synthesis Services in the UK.

IAL Consultants Ltd., 14, Buckingham Palace Road, London SW1W 0QP. Tél. : (44) 71.828.5036.

Archimex

dispose de nouveaux équipements

Le Centre de recherche et de formation en chimie d'extraction, Archimex, situé à Vanves dans le Parc d'innovation de Bretagne, dispose de nouveaux équipements. L'intérêt de cette unité pilote réside, entre autres, dans son système de chauffage/refroidissement à fluide caloporteur unique.

Naissance du réseau Actialys

Actia (une association regroupant les centres techniques chargée de promouvoir la recherche et le développement au sein de ces centres afin qu'ils répondent plus efficacement aux problèmes rencontrés par les PME et PMI dans ce domaine) a annoncé la création du réseau Actialys, comprenant 10 centres techniques et qui s'appuie sur l'accréditation par le RNE (Réseau National d'Essais) des analyses qu'il propose.

Une fibre très résistante, Dyneema

DSM a attribué son Prix de l'innovation à M. Koos Mencke, directeur technologique chez Nippon Dyneema Co. Ltd. (Japon), pour ses travaux sur la fibre Dyneema, la fibre la plus résistante qui a ainsi été renforcée de 30 %. Ce produit, obtenu actuellement à l'échelle pilote, est une fibre en polyéthylène obtenue par un procédé de production "gel-spin" ou filage gel.

Des pH/ionomètres polyvalents

Les pH/ionomètres IC 5200 et 5205 commercialisés par Inforlab Chimie sont des analyseurs de laboratoire polyvalents permettant de mesurer le pH, le potentiel d'oxydo-réduction, la température et l'activité ionique dans les domaines de l'environnement, des industries agro-alimentaires et chimiques, et dans l'enseignement.

Il est possible de connecter trois électrodes simultanément avec la reconnaissance automatique des étalons et, pour chaque électrode, la calibration multi-points en mesure

d'activité ionique avec mémorisation des courbes.

Un analyseur infrarouge à sensibilité et stabilité améliorées

Servomex présente un analyseur incorporant une nouvelle technique de traitement des signaux améliorant la sensibilité et la stabilité.

La technique de mesure de l'analyseur 2500, à faisceau unique et longueurs d'ondes multiples, donne de solides performances et une grande tolérance à la contamination des fenêtres des cellules d'échantillon.

Le Lasermat pour la mesure de la masse moléculaire de biopolymères

Cet instrument est destiné à la mesure rapide de la masse moléculaire de biopolymères tels que peptides, protéines, oligosaccharides, dans la gamme de 500 à plus de 200 000 daltons et sur des quantités aussi faibles que la picomole. Il se prête à des analyses de routine performantes de grandes cadences pour, en particulier, l'élucidation de la structure primaire des protéines recombinantes.

La CPLHP à compression axiale dynamique

Le Lab-Dac LC 50 de Prochrom est un système intégré de chromatographie préparative liquide haute performance à l'échelle du laboratoire. Il est basé sur le principe de la compression axiale dynamique. La colonne de 50 mm de diamètre peut être remplie avec, pratiquement, tous les types de phase stationnaire.

Une série de spectrophotomètres UV-visible double faisceau

Phira commercialise les spectrophotomètres 914, 916 et 918 de GBC, une nouvelle série de double faisceau UV-visible, d'utilisation très simple, et qui est accompagnée d'une gamme étendue d'accessoires, de périphériques et de logiciels d'application.

Des spectrophotomètres IR pour enseignants et laboratoires

La série Mattson/Unicam 1000 de spectrophotomètres IRTF comprend des appareils simples d'emploi, de bonnes performances et de prix modéré. Elle est proposée en deux versions pouvant être équipées d'une navette automatique porte-échantillons simulant le fonctionnement double faisceau, l'une est un modèle autonome contrôlé par microprocesseur et l'autre modèle est piloté par ordinateur.

Un spectrophotomètre modulaire à barrette de diodes et fibre optique

RMP commercialise le nouveau spectromètre modèle X-DAP de la société allemande Polytec. Ce modèle a été conçu de façon modulaire. Il se compose du spectromètre, de la source optique et de la cellule ou unité de mesure reliée au spectromètre par un câble optique.

Photochemical Technology

*A.M. Braun, M.T. Maurette,
E. Oliveros*

John Wiley and Sons, 1991

Traduit du français en anglais
par D.F. Ollis et N. Serpone

Le vif intérêt qu'a suscité le livre "Technologie photochimique" présenté par M. Braun et MM^{mes} Maurette et Oliveros et édité par les Presses Polytechniques romandes (Lausanne, 1986), qui a fait l'objet d'une analyse dans cette rubrique (voir *L'Actualité Chimique*, septembre 1986) par K. Khuong-Huu, a pour conséquence la traduction de l'ouvrage en anglais. Cette version anglaise était appelée de tous ses vœux par H. Durr, dans une analyse parue dans *E.P.A. Newsletter* (novembre 1986). C'est une fidèle traduction du livre en français avec une introduction du professeur Marye-Anne Fox qui fait remarquer combien cette technologie photochimique, étant complètement absente de nos cursus éducatifs, est ignorée de ceux qui ont à mettre en œuvre de nouveaux procédés chimiques. Souhaitons à ce livre la large diffusion qu'il mérite.

Jacques Jousset-Dubien

Les étudiants et jeunes chercheurs de l'industrie, qui souhaitent accéder rapidement aux connaissances et au savoir-faire accumulés par les divers acteurs qui interviennent dans la synthèse ou dans la transformation des produits, liront également avec beaucoup d'intérêt un livre peu volumineux mais très bien documenté et qui traite de la plupart des problèmes auxquels le technicien se trouve confronté. La lecture est aisée et pimentée de réflexions issues de l'expérience personnelle de l'auteur.

- La première partie évoque assez rapidement les aspects mécanistiques de la polymérisation radicalaire et de la stabilité colloïdale des émulsions : une approche purement qualitative faisant cependant bien ressortir les facteurs clés et les moyens de les contrôler. Les compromis imposés par le large spectre de propriétés recherchées expliquent la complexité des formulations et justifient un équipement d'une méthodologie bien adaptée pour acquérir rapidement une bonne maîtrise des paramètres qui conditionnent la qualité d'un produit. Les considérations de productivité (coût des essais et des outils, nombre d'essais par opérateur et par jour) témoignent de la culture industrielle de l'auteur et soulignent la nécessité de disposer d'une solide expérience avec le lancement d'un nouveau produit.

Une attention particulière est portée au problème des impuretés, à leur origine, à la manière de s'en débarrasser, ainsi qu'aux techniques de réticulation.

- La deuxième partie est centrée sur les techniques de caractérisation et de qualification des produits. On en retiendra surtout l'analyse critique qui met en lumière un certain nombre de pièges et d'artefacts, pas toujours évidents pour un néophyte. On y présente également des données techniques et économiques qui orienteront l'utilisateur vers les méthodes et les outils les plus pertinents, les mieux adaptés à son besoin réel.

- La dernière partie traite le thème de la formulation des émulsions aqueuses. Les principaux types d'additifs sont présentés, de même que leur fonction et leur mode d'action. Les agents de surface, anti-UV, anti-oxydants, plastifiants, agents de coalescence, biocides et pigments sont ainsi passés en revue ; des précisions sont données sur les principales classes chimiques des produits et sur les conséquences que leur usage peut entraîner au niveau de l'équilibre des formules. Le concept des paramètres de solubilité, selon Hansen, est introduit et recommandé au formateur pour orienter ses choix. L'auteur a regroupé à cet effet de nombreuses données sur les paramètres de solubilité des additifs les plus courants.

Cet ouvrage apparaît comme le témoignage d'un homme de l'art qui veut transmettre son expérience dans un domaine où l'on a souvent du mal à faire le lien entre des connaissances théoriques largement exposées dans la littérature, mais souvent de façon ponctuelle, et des problèmes pratiques que l'on rencontre tous les jours dans l'industrie.

C'est donc un livre particulièrement précieux pour le débutant qui souhaite avoir une vue d'ensemble sur les principaux phénomènes physico-chimiques qui régissent le comportement des produits, et dégager les lignes directrices pour mieux les maîtriser ou les améliorer.

Quelques reproches ou regrets : certaines parties sont outrancièrement détaillées (on insiste beaucoup sur l'intérêt de l'étiquetage des échantillons !) ; par contre, la présentation des théories de la stabilité colloïdale est un peu sommaire ; les valeurs Q et e de Alfrey-Price, dont il est souvent question, ne sont pas introduites. Enfin et surtout, certaines informations sont transmises sans référence bibliographique (exemple : utilisation de carbodiimides comme agents de réticulation) ou sont issues de références du type "unpublished work". On voudrait en savoir plus !!

J.C. Daniel

Emulsion Polymer Technology

Robert D. Athey Jr

Marcel Dekker

Le 22^e ouvrage de la série "Plastic Engineering", éditée par Marcel Dekker, est destiné aux formateurs et utilisateurs de dispersions aqueuses de polymères dans leurs applications traditionnelles : industries des peintures, des encres, des adhésifs, liage de fibres textiles, couchage du papier...

Informations suite

L'appareil peut être équipé d'une ou plusieurs sources optiques et différentes unités de mesure sont commercialisées. Un spectre complet peut être obtenu en 20 ms et, si on se limite à quelques longueurs d'onde, l'appareil permet d'effectuer des mesures en 20 μ s.

Du Pont et ICI lance un adhésif sans solvant

Issu d'un développement commun entre Du Pont de Nemours et ICI, par l'intermédiaire de leurs divisions européennes, ce nouvel adhésif est à base de deux émulsions des deux firmes : un latex de vinyle acrylique d'ICI (le Haloflex) et un caoutchouc synthétique de Néoprène de Du Pont (le Latex 115).

L'adhésif obtenu est une colle contact aqueuse (donc pas d'émission de solvant) à VOC (composés organiques volatils) nul, un produit qui devrait donc avoir un très bon potentiel de développement. Il additionne les bonnes propriétés de ses deux composants, soit pour le Haloflex : adhésion et cohésion, soit pour le Latex 115 : flexibilité et tack (pouvoir collant).

Les deux composants sont vendus séparément par les deux fabricants. Applications : meubles, bâtiment, automobile, chaussures.

18E SYMPOSIUM INTERNATIONAL IUPAC SUR LA CHIMIE DES PRODUITS NATURELS

Strasbourg - 30 Août - 4 Septembre 1992

Président: Guy Ourisson

Président d'Honneur: Jean-Marie Lehn

Invitation à participer et à présenter un poster

Le programme du Symposium est maintenant prêt. Il comprend une série de conférences (toutes plénières) sur des sujets allant de la chimie prébiotique à la communication entre organismes vivants, avec une forte contribution de la synthèse et de la chimie organique des processus biochimiques. Des posters pourront être présentés sur tous les aspects de la Chimie des Produits Naturels, des plus petites aux plus grandes molécules. Les conférenciers pléniers suivants ont confirmé leur participation:

P.Albrecht, A.R.Battersby, D.Boger, W.Boland, A.Brack, D.P.Curran, P.Deslongchamps, D.L.Bai, A.Eschenmoser, S.Hanessian, G.Joyce, O.Kennard, H.Kunz, S.Ley, G.Q.Lin, D.Lynn, A.Marquet, K.Martinek, S.V.Moroz, Y.Naya, K.C.Nicolaou, D.Oesterheldt, J.Reisse, M.Rohmer, A.I.Scott, Chr.Tamm, D.Tanner, P.F.Vlad, V.Vlassov, G.Wächtershäuser, M.J.Wyvrat, J.S.Yadav.

Les réunions suivantes auront lieu en même temps (conférences et posters): le 3^e Symposium Int¹ sur "**Transport, Stockage et Métabolisme du Fer**", un Symposium Satellite Rhône-Poulenc-Rorer sur "**Taxol et Taxoïdes; de la Chimie à la Clinique**", et un Post-Symposium Marion-Merrell-Dow sur "**Produits Naturels en tant que Médicaments**". Ces deux dernières réunions seront à participation limitée en nombre.

Un petit nombre de bourses, couvrant le séjour à Strasbourg et les droits d'inscription, pourront être accordées à des participants jeunes (env. Docotrat - 1 an à Doctorat + 4 ans), présentant un poster sur leur travail, et venant des Universités et Centres de Recherche d'Europe de l'Est ou du Sud, et des pays en développement. De nombreuses chambres à bon marché ont aussi été retenues dans les Cités Universitaires.

La Seconde Circulaire, dont la préparation est en cours, sera adressée à toutes les personnes ayant déjà répondu à la première, ainsi qu'à celles qui le demanderont en envoyant leur dès maintenant leurs nom et adresse postale à

**Mme M.C.Dillenseger, Secrétariat Général, Symposium IUPAC,
5 rue Blaise Pascal - 67084 - Strasbourg (France)**

Venez nombreux !

Oklo : des réacteurs nucléaires fossiles. Étude physique

Roger Naudet

Collection CEA, série Synthèses,
chez Eyrolles, 1991

685 pages

Préface de Jules Horowitz

En 1972, on a découvert que des gisements d'uranium, dans la carrière d'Oklo, au Gabon, avaient été, il y a deux milliards d'années, le siège de réactions nucléaires en chaîne spontanées. L'histoire de l'étude de ces réacteurs et l'interprétation des résultats sont détaillées par R. Naudet.

De même qu'en 1939 ce sont des chimistes et non les physiciens nucléaires qui mirent en évidence la fission, en 1972 le phénomène d'Oklo fut découvert par hasard, grâce à la conscience professionnelle d'analystes, au premier rang desquels M. Bouzigue qui sut assigner à des minerais d'Oklo l'origine de minuscules anomalies de composition isotopique de composés d'uranium analysés à Pierrelatte. P.K. Kuroda, qui avait imaginé dès 1956 la possibilité de réactions en chaîne spontanées, n'avait pas prouvé leur existence. Son travail était oublié lorsque, pour expliquer les anomalies observées, nous demandâmes aux laboratoires de Saclay, habitués à évaluer le nombre de fissions subies par les combustibles nucléaires au moyen d'analyses isotopiques du néodyme, de traiter de la même façon les échantillons d'Oklo. Parallèlement, à Cadarache, M^{lle} Neuilly prouvait l'existence de la fission par l'analyse chimique de toutes les terres rares et, en peu de semaines, concluait à l'extraordinaire existence de réacteurs nucléaires naturels dont, de son côté, M. Nief évaluait le taux de combustion à "dix mille mégawatts jours par tonne". L'introduction du livre détaille uniquement le rôle de Pierrelatte.

M. Naudet, qui fût alors chargé de coordonner les études sur le phénomène, apportait une exceptionnelle compétence de neutronicien et la capacité de dialogue d'un ingénieur des mines avec les géochimistes.

Il ne se contenta pas de rassembler les résultats de laboratoires comme ceux de MM. Nief et Hagemann à qui il avait été demandé de préciser la date, la durée des réactions, d'établir si le phénomène avait été rare ou non. Il attaqua à bras le corps le problème du mécanisme de démarrage et de fonctionnement de ces réacteurs, dont les conditions générales d'existence étaient reconnues.

Il fit faire des mesures détaillées de composition isotopique des zones de réaction, car on en découvrirait de nouvelles de mois en mois ; et, surtout, il interprétait, au fur et à mesure, les variations de composition isotopique de l'uranium et des produits de fission, qui étaient parfois considérables, en les comparant à des valeurs calculées en fonction de diverses hypothèses, sur la teneur en eau des dépôts d'uranium au moment des réactions, par exemple.

Cet immense travail théorique et pratique, mené sur le terrain en collaboration avec les géologues, et notamment MM. Weber et Gauthier Lafaye de Strasbourg, est relaté d'une façon passionnante dans le livre de Roger Naudet.

Passionnante, mais difficile, car M. Naudet a pris le parti d'exposer le déroulement de ses raisonnements et les hypothèses intermédiaires que vinrent modifier les résultats obtenus au fur et à mesure de la progression des travaux. Sa lecture évitera donc à ceux qui poursuivront des recherches sur Oklo d'envisager des explications dont ce livre montre les défauts.

On peut toutefois regretter, malgré la taille imposante du livre, que Naudet n'ait pas donné de justifications plus détaillées et chiffrées à certaines conclusions (par exemple, page 219, comment se justifie l'affirmation qu'il y a corrélation entre teneurs en uranium et en fer ? Combien de lecteurs saisiront immédiatement le lien entre indice de spectre de neutrons et porosité des roches, p. 579 ?).

On ne peut résumer ici un livre dont l'auteur lui-même refuse de condenser les conclusions dans un dernier chapitre, mais il faut citer le résultat des études sur le mécanisme si mystérieux du démarrage des réactions. M. Naudet en a trouvé la clé dans les observations des géologues.

De même que les médecins tirent souvent de l'aspect des malades un diagnostic que ne confirment que plus tard de délicates analyses, à Oklo, les géologues, découvrirent vite un "faciès pile" caractéristique de zones de réaction dont les déterminations isotopiques ultérieures établissaient définitivement la réalité. La désilicification des grès, observée dans ces zones où l'uranium a réagi, apporte une explication à l'énigme du fonctionnement des réacteurs : si la silice est éliminée du grès par un courant d'eau chaude, la concentration en uranium des dépôts augmente et les réactions nucléaires peuvent avoir lieu car l'eau peut être chauffée par les réactions elles-mêmes !

N. Naudet ne tranche pas le problème "de poule et d'œuf" de savoir si, en général, les réactions ont initié ou suivi et entretenu la désilicification — il montre bien la complexité de la question lorsqu'il indique (p. 580) que certains dépôts de silices se sont formés en amont des zones de réaction !

Les conditions prévalant à Oklo apparaissent donc comme très particulières. Ceci explique sans doute, pour l'essentiel, qu'aucun autre site analogue n'ait été découvert à ce jour, malgré les efforts déployés, en particulier aux États-Unis par G. Cowan.

Le livre de N. Naudet peut sans doute être considéré comme définitif sur le plan de l'analyse physique et neutronique des phénomènes. Pour certains autres aspects, il faut le compléter par la lecture des articles originaux qui ne sont malheureusement pas tous cités, et qui contiennent les valeurs expérimentales des paramètres étudiés.

De même, l'importance des mises au point analytiques, qui ont été nécessaires, par

exemple pour étudier le ruthénium dont l'analyse isotopique permet une évaluation de la fréquence possible de phénomènes de type Oklo, n'est pas soulignée. Elle a pourtant été cause que plus d'une année se soit écoulée entre l'obtention des premiers résultats et celle des suivants. Cette confirmation tardive, jointe au fait qu'il fut décidé dans un premier temps de réserver la primeur des résultats aux publications françaises, explique le scepticisme mentionné par M. Naudet avec lequel l'annonce de la découverte du phénomène fut accueillie à l'étranger.

Aujourd'hui, plusieurs années se sont écoulées depuis la remise du manuscrit de M. Naudet à l'éditeur. Les zones de réaction reconnues de douze sont devenues seize. Les travaux de recherche sur le site quelque temps interrompus ont repris pour étudier de façon fine la migration des produits des réactions nucléaires, dont M. Fréjacques avait le premier souligné l'intérêt possible pour le problème du stockage des déchets nucléaires.

En effet, il est possible non seulement d'évaluer des mouvements de produits de fission encore analysables, bien que devenus totalement inactifs, mais aussi de suivre le sort d'éléments disparus tel que le plutonium grâce à la mise en évidence de leurs descendants.

Il faut donc souhaiter que, lorsque de nouvelles réponses auront été données aux questions encore en suspens, les durées de réaction de toutes les zones auront divergé et la succession des époques de fonctionnement, aura été établie, un complément soit donné au livre actuel.

Souhaitons aussi qu'un futur ouvrage soit moins modeste sur la contribution des études faites à l'amélioration des connaissances sur certaines grandeurs physiques, voire sur la constance des lois de force nucléaires. Et, sur un autre plan, si un nouveau livre contient autant d'informations détaillées que celui-ci, puisse-t-il avoir un index.

Mais trouvera-t-on un Naudet, le moment venu, ayant le courage de donner une suite à la somme qui vient de paraître ?

Étienne Roth

Vient de paraître

Les orbitales moléculaires en chimie. Introduction et applications, par Y. Jean, F. Volatron.

Broché, 360 p.
McGraw-Hill, 1991.

Aspects de la chimie des composés macrocycliques, par B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn.

Broché, 422 p.
InterEditions/Éditions du CNRS, 1991.



HORIZON CHIMIE

RENSEIGNEMENTS, STAGES, VSNE, THESES, EMPLOIS...

15 et 16 Janvier 1992
Maison de la Chimie

28 bis, rue Saint-Dominique
Paris 7ème

Métro et RER : Invalides

Renseignements : 46.34.09.44

Avec la participation de :

Air Liquide	Alphatem	Arco
Atochem	Basf	Betz Industries
BP France	Ciba-Geigy	CNRS
Cogema	CEA	Dow France
Du Pont de Nemours	EDF	Elf Aquitaine
Esso	Exxon	Flamel Technologies
Foster Wheeler	GDF	Henkel
Hutchinson	IBM	ICI
Institut Français du Pétrole	Kleber	Kodak-Pathé
Michelin	Mobil Oil	Nalco
Procter & Gamble	Rhom & Haas	Rhone Poulenc
Saint Gobain	Sanofi	Servier
SGN-Eurisys	Shell	Technip
Total	Unilever	Hüls
Pechiney	BP Chemicals	

3000 étudiants Européens,
50 entreprises de Chimie et de Parachimie.

ENSCP

11, rue Pierre et Marie Curie
75231 PARIS CEDEX 05
Tél. : 46.34.09.44
Télécopieur : 43.25.79.75.

ENSIC

1, rue Grandville - BP 451
54001 NANCY CEDEX
Tél. : 83.32.46.29
Télécopieur : 83.35.08.11

ESPCI

10, rue Vauquelin
75231 PARIS CEDEX 05
Tél. : 45.35.41.82
Télécopieur : 43.31.42.22

EHICS

1, rue Blaise Pascal
67008 STRASBOURG
Tél. : 88.41.68.58
Télécopieur : 88.61.78.52

- Molykote** (ouvrage technique sur la lubrification).
Relié, 552 p.
Dow Corning France, division Molykote, 1991.
- France-Plastiques 1991** (annuaire officiel des plastiques).
Broché, 2 tomes, 1 718 p.
Créations Éditions Productions Publicitaires, 1991.
- From Caveman to Chemists. Circumstances and Achievements**, par H.W. Salzberg.
Relié, 294 p.
American Chemical Society, 1991.
- Massenspektrometrie**, par E. Schröder.
Broché, 95 p.
Springer-Verlag, 1991.
- Cholinesterases. Structure, Function, Mechanism ; Genetics, and Cell Biology** (compte rendu du 3^e Congrès), sous la direction de J. Massoulié, F. Bacou, E. Barnard, A. Chatonnet, B.P. Doctor, D.M. Quinn.
Relié, 414 p.
American Chemical Society, 1991.
- Electron Transfer in Inorganic, Organic, and Biological Systems** (Advances in Chemistry Series n° 228), sous la direction de J.R. Bolton, N. Mataga, G. McLendon.
Relié, 295 p.
American Chemical Society, 1991.
- Organic Electrochemistry. An Introduction and a Guide** (3^e édition), sous la direction de H. Lund, M.M. Baizer.
Relié, 1 572 p.
Marcel Dekker, 1991.
- HPLC in the Pharmaceutical Industry**, sous la direction de G.W. Fong, S.K. Lam.
Relié, 317 p.
Marcel Dekker, 1991.
- Enzymes in Carbohydrate Synthesis** (ACS Symposium Series n° 466), sous la direction de M.D. Bednarski, E.S. Simon.
Relié, 131 p.
American Chemical Society, 1991.
- Trends in Chemical Consulting**, sous la direction de Ch.S. Sodano, D.M. Sturmer.
Broché, 165 p.
American Chemical Society, 1991.
- Cell Separation Science and Technology** (ACS Symposium Series n° 464), sous la direction de D.S. Kompala, P. Todd.
Relié, 301 p.
American Chemical Society, 1991.
- Groundwater Residue Sampling Design** (ACS Symposium Series n° 465), sous la direction de R.G. Nash, M.R. Leslie.
Relié, 395 p.
American Chemical Society, 1991.
- Dictionary of Steroids. Chemical Data, Structures and Bibliographies**, par R.A. Hill, D.N. Kirk, H.L.J. Makin, G.L. Murphy.
Relié, 2 vol., 1 800 p.
Chapman & Hall, 1991.
- Dictionary of Terpenoids**, sous la direction de J.D. Connolly, R.A. Hill.
Relié, 3 vol., 1 800 p.
Chapman & Hall, 1991.
- Water-Soluble Polymers. Synthesis, Solution Properties, and Applications** (ACS Symposium Series n° 467), sous la direction de S.W. Shalaby, Ch.L. McCormick, G.B. Butler.
Relié, 536 p.
American Chemical Society, 1991.
- Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems** (ACS Symposium Series n° 469), sous la direction de R.L. Dunn, R.M. Ottenbrite.
Relié, 313 p.
American Chemical Society, 1991.
- Enzymes in Carbohydrate Synthesis** (ACS Symposium Series n° 466), sous la direction de M.D. Bednarski, E.S. Simon.
Relié, 131 p.
American Chemical Society, 1991.
- Emerging Technologies in Hazardous Waste Management II** (ACS Symposium Series n° 468), sous la direction de D.W. Tedder, F.G. Pohland.
Relié, 444 p.
American Chemical Society, 1991.
- Reaction Dynamics. Recent Advances**, par N. Sathyamurthy.
Relié, 203 p.
Springer-Verlag, 1991.
- Software-Development in Chemistry 5** (compte rendu du 5^e atelier Computers in chemistry).
Broché, 250 p.
Springer-Verlag, 1991.
- Structure and Chemistry**, part B (Studies in Natural products Chemistry Series n° 9), sous la direction de A. Rahman.
Elsevier Science Publishers, 1991.
- Cyclobutanes. The Chemistry of Benzocyclobutene, Biphenylene, and Related Compounds** (Studies in Organic Chemistry, vol. 44), par M.K. Sheperd.
336 p.
Elsevier Science Publishers, 1991.
- Corrosion Atlas. A Collection of Case Histories** (2^e édition), par E.D.D. Doring.
404 p.
Elsevier Science Publishers, 1991.
- Mechanism and Kinetics of Addition Polymerizations** (Comprehensive Chemical Kinetics, vol. 31), par M. Kucera.
590 p.
Elsevier Science Publishers, 1991.
- Catalyst Deactivation 1991** (compte rendu du 5^e Symposium international), sous la direction de C.H. Bartholomew, J.B. Butt.
840 p.
Elsevier Science Publishers, 1991.
- Kinetic Models of Catalytic Reactions** (Comprehensive Chemical Kinetics n° 32), par G.S. Yablonskii, V.I. Bykov, A.N. Gorban, V.I. Elakhin.
410 p.
Elsevier Science Publishers, 1991.
- Chimie des substances odorantes**, par P.J. Tesseire.
480 p.
Technique et Documentation/Lavoisier, 1991.
- L'industrie pharmaceutique dans le marché unique européen**, par le Club de Bruxelles.
150 p.
Club de Bruxelles, 1991.
- Structure dissipatives, chaos et turbulence** (Collection Aléa Saclay n° 1), par P. Manneville.
420 p.
Collection Aléa-Saclay, 1991.
- Partenaires sociaux et conduite de projet. L'exemple des industries de processus continu**, par J.-M. Brument, Z. Szadeczki.
145 p.
ANACT (Montrouge).
- Protein Refolding** (ACS Symposium Series n° 470), sous la direction de G. Georgiou, E. de Bernadez-Clark.
Relié, 216 p.
American Chemical Society, 1991.
- Chiral Separations by Liquid Chromatography** (ACS Symposium Series n° 471), sous la direction de S. Ahuja.
Relié, 239 p.
American Chemical Society.
- BDI - L'Allemagne fournit 1991** (annuaire allemand d'exportation), par la Fédération des Industries Allemandes.
Verlag W. Sachon, 1991.
- ASTM Standards on Color and Appearance Measurement** (3^e édition).
Broché, 420 p.
ASTM, 1991.
- Perfumes : Art, Science and Technology**, sous la direction de P.M. Müller, D. Lamparsky.
676 p.
Elsevier Science Publishers, 1991.
- Understanding Chemical Patents. A Guide for the Inventor** (2^e édition), par J.T. Maynard, H.M. Peters.
Relié ou broché, 183 p.
American Chemical Society, 1991.
- Food and Packaging Interactions II** (ACS Symposium Series n° 473), sous la direction de S.J. Risch, J.H. Hotchkiss.
Relié, 265 p.
American Chemical Society, 1991.
- Brassinosteroids. Chemistry, Bioactivity, and Applications** (ACS Symposium Series n° 474), sous la direction de H.G. Cutler, T. Yokota, G. Adam.
Relié, 358 p.
American Chemical Society, 1991.
- Chemical Sciences Graduate School Finder 1991-1992**.
Relié, 512 p.
American Chemical Society, 1991.

- Molecules in Natural Science and Medicine : in Praise of Linus Pauling**, sous la direction de Z. Maksic, M. Eckert-Maksic. Relié, 450 p. *Ellis Harwood*, 1991.
- Emulsions. Fundamentals and applications in the Petroleum Industry** (Advances in Chemistry Series n° 231), sous la direction de L.L. Schramm. Relié. *American Chemical Society*, 1991.
- Principles of Environmental Toxicology**, par S.F. Zakrzewski. Relié ou broché, 270 p. *American Chemical Society*, 1991.
- Mixed Valency Systems : Applications in Chemistry, Physics and Biology** (compte rendu d'un Atelier de l'OTAN), sous la direction de K. Prassides. Relié, 464 p. *Kluwer Academic Publishers Group*, 1991.
- Catalysis** (vol. 9), sous la direction de J.P. Anderson, M. Boudart. Relié, 202 p. *Springer-Verlag*, 1991.
- Encyclopedia of Chemical Technology** (4^e édition, vol. 1 de l'Encyclopédie Kirk-Othmer) : prix spécial pour les 27 volumes jusqu'au 30 avril 1992, ou 10 % pour un volume. *John Wiley & Sons*, 1991.
- Radiation Effects on Polymers** (ACS Symposium Series n° 475), sous la direction de R.L. Clough, S.W. Shalaby. Relié, 640 p. *American Chemical Society*, 1991.
- The Storage and Conveying of Wet Granular Solids in the Process Industries**, par N. Heywood. 130 p. *Royal Society of Chemistry*, 1991.
- Acid-Base Interactions : Relevance to Adhesion Science and Technology** (en honneur du prof. Frederick M. Fowkes), sous la direction de K.L. Mittal, H.R. Anderson. 376 p. *VSP*, 1991.
- Advances in Organobromine Chemistry I** (Industrial Chemistry Library vol. 3), sous la direction de J.-R. Desmurs. 314 p. *Elsevier Science Publishers*, 1991.
- Les oligoéléments en médecine et biologie**, sous la direction de Ph. Chappuis. 680 p. *Technique et Documentation/Lavoisier*, 1991.
- Partnerships in Chemical Research and Education** (ACS Symposium Series n° 478), sous la direction de J.E. McEvoy. Relié, 250 p. *American Chemical Society*, 1991.
- Climate Change and Energy Efficiency in Industry** (publication de l'IEPICA). *IE-PAC*, Paris, 1991.
- La réglementation communautaire relative à la prévention et à la lutte contre la pollution causée par les activités industrielles** (fascicule d'Europeconomic). *Éditions Libérale Assistance*, 1991.

Table des annonceurs

ATOCHEM	447, 449	IUPAC	456
CNRS FORMATION	451	JOBIN-YVON	Couv. 4
FORUM HORIZON CHIMIE	458	RHÔNE-POULENC	390
GUIDE DE LA CHIMIE	Couv. 3	SPECTRA-PHYSICS	Couv. 1

Directeur de la publication : Jean-Baptiste DONNET

© Société Française de Chimie. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans la présente publication, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 et Code Pénal art. 425). Toutefois, des photocopies peuvent être réalisées avec l'autorisation de l'éditeur. Celle-ci pourra être obtenue auprès du Centre Français du Copyright, 6 bis, rue Gabriel Laumain, 75010 PARIS, auquel la Société Française de Chimie a donné mandat pour le représenter auprès des utilisateurs.

Au Sommaire de l'édition 1991-92 du Guide de la Chimie

documentation
générale

1

chapitre mis à jour au 1^{er} juillet 1991, comportant les renseignements administratifs sur la Direction des Industries Chimiques, la Fédération Française de Chimie, l'Union des Industries Chimiques et tous les organismes professionnels nationaux et régionaux.

produits
chimiques purs

2

nomenclature générale alphabétique.

- 10 000 formules développées ● synonymes
- dénominations anglaises, allemandes
- caractéristiques physiques et chimiques
- utilisations
- fabricants et agents de vente

classes
de produits
commerciaux

3

- fabricants
- agents de vente
- transformateurs
- exportateurs
- importateurs

fournisseurs,
équipements
matériels, loueurs de
matériel spécialisé

4

- fabricants
- agents de vente
- importateurs
- spécialistes
- matériel spécialisé, stockage, transports de produits spéciaux et matières dangereuses, liquides et gaz

répertoire
général
alphabétique

5

- raison sociale
- adresse ● téléphone ● télex ● télécopie
- renseignements utiles sur chaque fabricant, agent de vente, importateur, grossiste, négociant, cités dans les parties 2, 3 et 4
- sociétés étrangères : Allemagne, Belgique, Espagne Grande Bretagne, Italie, Suisse.

plus de 1 100 pages sous une luxueuse couverture
toilée, imprimée aux fers à dorer (21 X 29,7)

tout au long de l'année, nos services fabrication notent les modifications
éventuelles intervenues dans vos coordonnées ou vos activités.

Merci de nous en informer

GUIDE de la CHIMIE

BON DE COMMANDE A RETOURNER A
PURCHASE ORDER TO BE RETURNED

Nous vous prions de noter une commande de ____ exemplaires
Will you please take note of an order for: _____ copies

au prix de F **765**
at the price of F

l'unité
each **FRANCO**

Nous vous réglons :
You will be paid by means of :

- Par chèque bancaire ci-joint
Enclosed cheque, drawn on a bank

CHIMEDIT

2 bis, square Vermeuouze, 75005 PARIS
Tél. (1) 45 35 35 19

ADRESSE POSTALE

B.P. 354 - 75232 PARIS CEDEX 05

Date :

NOM ou RAISON SOCIALE _____

FAMILY NAME or TRADE NAME _____

ADRESSE _____

ADDRESS _____

Cachet et signature

Firm's stamp and signature

Le Concept MISA™



JOBIN-YVON a développé autour de sa gamme complète de monochromateurs / spectrographes et de réseaux de diffraction, un ensemble de composants parfaitement adaptables entre eux, qui vous permettront de construire la chaîne de mesure adaptée à vos besoins.

Nous avons appelé ce concept MISA™. Nous construisons pour vous : les sources (UV, Vis, IR), les détecteurs



(CCD, PDA, InSb, PbS...), l'électronique de pilotage et de mesure, les logiciels, et bien entendu les réseaux de diffraction, les monochromateurs (de 10 cm à 3 m de focale), ainsi qu'une large gamme d'accessoires.

N'hésitez pas à nous contacter. Nous sommes à votre disposition pour vous conseiller et bâtir avec vous VOTRE chaîne de mesure spectroscopique.



**JOBIN
YVON**

DIVISION d'INSTRUMENTS S.A

16, 18 rue du Canal 91165 LONGJUMEAU
CEDEX FRANCE Tel. : (33) 1/64.54.13.00

INSTRUMENTS S.A. Inc.
INSTRUMENTS S.A. GmbH
INSTRUMENTS S.A. UK Ltd
INSTRUMENTS S.A. ITALIA
INSTRUMENTS S.A. Nederland

U.S.A. - Tel. : (1) 908/494 86 60
West-Germany - Tel. : (49) 89/460 20 51
Great Britain - Tel. : (44) 81/204 81 42
Italy - Tel. : (39) 2/57 60 30 50
Netherland - Tel. : (31) 0/1720 24228



MONOCHROMATEURS ET INSTRUMENTATION POUR LA SPECTROSCOPIE ET SES APPLICATIONS