

l'actualité chimique

LA BEAUTÉ EN DOUCEUR



La recherche de RHÔNE-POULENC Chimie dans les sciences de la vie a élaboré des tensio-actifs, des liposomes, des huiles silicones, des silices, des dérivés du guar, de la gomme xanthane pour apporter au marché de la formulation cosmétique sécurité, efficacité, douceur.

 **RHÔNE-POULENC**

RHÔNE-POULENC CHIMIE - 18, avenue d'Alsace - La Défense 3 - 92097 PARIS LA DÉFENSE
Tél. : (33) (1) 47.68.12.34 - Fax : (33) (1) 47.68.09.00 - Télex : 610 500 F RHON

rhône-poulenc

• Routes to New Drugs par Rudolf Wiechert	221
• Parfums et chimie : une symbiose exemplaire Édouard Demole	227
• L'industrie chimique française tient la route Philippe Tripard	238
Sécurité	
• Sécurité et prévention. III. Les produits irritants. A. Les irritants cutanés et oculaires M.-J. Archieri, H. Janiaut, A. Picot	241
Enseignement	
• L'art de la parfumerie : des fleurs aux produits de synthèse Maurice Chastrette	257
• Y a-t-il un chimiste dans la classe ? René Prunet	265
Glossaire	268
Informations générales	272
Livres	273
Petites annonces	274
Table des annonceurs	274
Fiche catalyse	275
• N° 32 : Aspects industriels de la nitration aromatique	275

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Jean-Baptiste Donnet

RÉDACTEUR, CHEF DES INFORMATIONS
Thérèse Chaudron

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

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.



Gestion sur micro-ordinateur d'un fichier personnel

Nous avons publié, dans le numéro de novembre-décembre 1991, p. 422-429, un article de J. Weill-Raynal sur la gestion sur micro-ordinateur d'un fichier personnel de réactions en chimie organique.

Les lecteurs intéressés par ce sujet peuvent s'adresser à l'auteur qui tient à leur disposition les informations concernant la formation des cycles et d'hétérocycles. Des photocopies de cette 2^e partie peuvent être demandées à la rédaction de *L'Actualité Chimique*.



SCHWEIZERISCHE
CHEMISCHE GESELLSCHAFT
Verlag Helvetica Chimica Acta
Postfach, CH-4010 Basel

HELVETICA CHIMICA ACTA

Subscription

Vol. 75, 1992

sFr. 515.- + postage

32.- Europe

sFr. 515.- + postage

50.- Oversea

Still available

Reprinted editions

Vols 1-27 (1918-1944)

Vol. 28 Out of print

Original editions

Vols 29-74 (1946-1991)

Please request our
price list

As a chemist engaged in pharmaceutical research, one is often asked about the origin or creation of new drugs. The questioners' own ideas about this question move between two extremes. Some believe that drug research is simply a game of chance, while others are convinced that new substances can now be designed specifically by computer.

I have been actively engaged in drug research for 35 years and, basing on this experience, will now try to explain to you the ways and byways I have taken or seen taken to obtain a new drug. Those involved could relate an interesting story about almost every new drug. Because none of these stories would be the same in all points, it would be futile to try to establish a generally valid scheme which would definitely lead to success. Success does, however, depend on certain preconditions. The most important of these is a group of competent chemists, biologists and physicians who are fully up to date in their respective science. They must be able to recognise something new and to exploit it.

As Louis Pasteur put it so aptly :

*"Dans les champs de l'observation,
le hasard ne favorise que les esprits préparés"*

The first step towards the development of a new drug is the discovery of a lead substance. A lead substance is a substance with a pharmacological effect which makes the treatment of an illness appear probable. But how does one go about finding such substances (Figure 1) ?

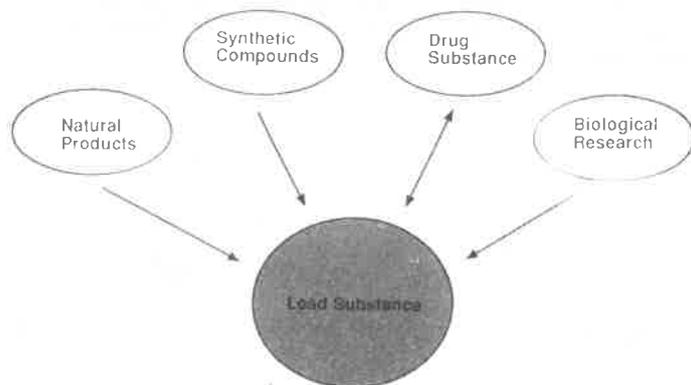


FIGURE 1.— Sources for lead substances.

An obvious source is nature. The first drugs came from plants - quinine and opium, for example. The search for natural lead substances still goes on today throughout the entire world - from the bottom of the sea to the depths of the rain forest. Vitally important discoveries were the antibiotic effects of the metabolic products of fungi. Because of the resistance problem, there is still no end to research in this field.

A later method was the isolation of substances from organs. This work led, for example, to the discovery of the sex hormones and many other intercellular regulatory substances. However, it must be remembered here again that the isolation of substances from organs demands basic biological knowledge about the functions and mode of action of the organs.

Molecular biology provided major impulses for the discovery of new biologically active substances. It now helps in the recognition of the molecular basis of certain diseases. In addition, it provides in the form of recombinant proteins the adjuvants required for a specific search for substances - for example the specific points of attack essential for an effect, the receptors.

The development of a chemical industry and the establishment of university institutes for chemistry towards the end of the 19th century soon gave rise to a number of new synthetic products.

These substances are used for what is known as biological random (blind) screening, meaning that the search for lead substances is purely speculative. This procedure is intellectually less satisfactory and appears anachronistic in an age in which everything is designed. However, most of our modern drugs were discovered through this blind screening. One need only mention the antibacterial sulphonamides and the psychotropic drugs of the benzodiazepine series to illustrate how vital this method is. Random screening still has a justifiable place in fields where the causes of a particular disease are not yet fully known - tumour and virus diseases, for example.

Substantial research capacity is devoted to improving the active ingredient of a finished drug, the so-called drug substance. The desired improvement can take the form of, for example, better tolerance, a lower dosage or the reduction of a side effect. The method used is to vary the molecular structure systematically by modifications. Surprisingly, this sometimes gives rise to a new lead substance for a field of therapy other than the original.

Last but not least, basic biological research is now increasingly providing clues to new lead substances. A successful way is to investigate the biochemistry of pathological conditions. The study of the pharmacokinetics of an active substance - that is, of its fate in the human body - can also reveal new aspects.

Drug research has the observation and intelligent interpretation of clinical side effects to thank for a number of lead substances. The classical example of this is the development of novel antidiabetics, diuretics, antigout agents, antihypertensives and antiepileptics from the antibacterial sulphonamides.

What I have just said represents a systematisation of ways taken to discover pharmacologically active lead substances. It should be understood primarily only as a didactic division. The reality of substance-finding is so complex that it is necessarily distorted by division.

After these general remarks I should now like to do what I promised to do at the start - explain the ways and byways taken in Schering's laboratories to obtain certain drugs.

The first example is the history of cyproterone acetate (Figure 2). This substance is an antiandrogenic hormone - that is an antagonist of the male sex hormone testosterone. Cyproterone acetate is now the active ingredient of drugs used over most of the earth for the treatment of inoperable carcinoma of the prostate, of acne and signs of virilisation in women, and of hypersexuality in, for example, sex offenders. The effect of the substance was discovered in the 'sixties during a quite different project, namely the search for an orally effective progesterone derivative.

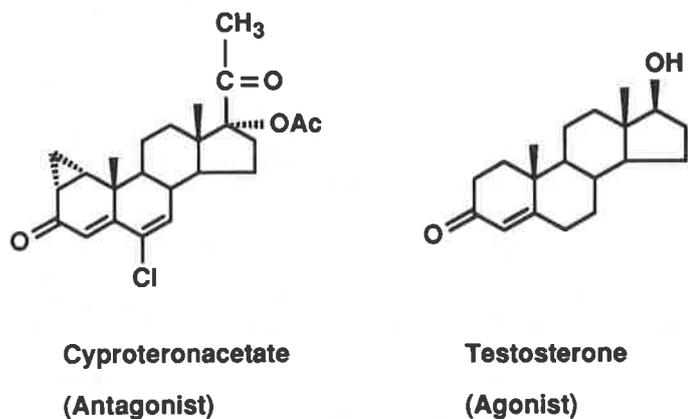


FIGURE 2. - Cyproterone acetate and testosterone.

Progesterone (Figure 3) is a female sex hormone whose main functions are the preparation and maintenance of pregnancy and regulation of the menstrual cycle. Suitable derivatives of this hormone are best known as constituents of the pill because of their ovulation-inhibiting effect.

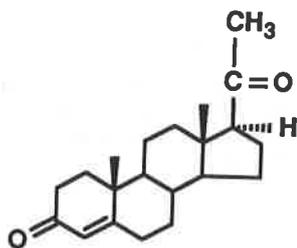


FIGURE 3. - Progesterone.

Progesterone has only a weak effect on oral administration. Attempts were therefore made to synthesise an orally more active substance by means of molecular modification.

The ideas about which structural modifications of progesterone might achieve the aim came from the elucidation of the structure of its metabolic products.

In the formulas in the Figure 4, the mainly hepatic metabolism and inactivation of the hormone by reductases, hydroxylases and dehydrogenases are presented in simplified form. Reduction of the 20-keto group alone leads to the very weak 20-hydroxy compound.

This finding encouraged us to block the fermentative reduction of the 20-keto group by introducing a space-filling substituent in the neighbouring 17-position. One of the many substances synthesised in this way - 17 α -acetoxy progesterone - displayed

remarkable oral progestational activity and, consequently, was used as the lead substance for a whole class of substances (Figure 5). The structure of 17 α -acetoxy progesterone was subsequently modified several times and improved even further in a number of laboratories in the 'fifties and 'sixties.

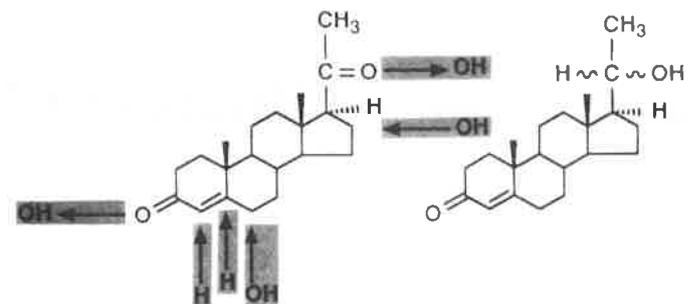


FIGURE 4. - Biodegradation of progesterone.

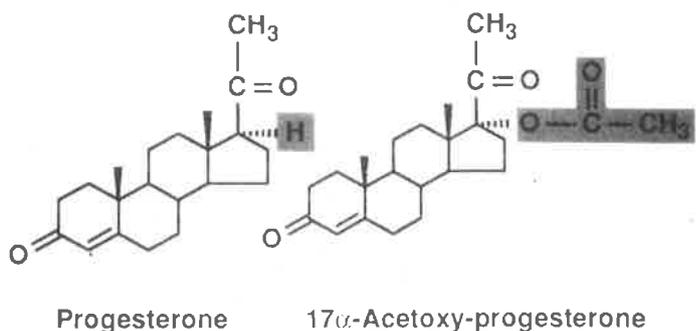


FIGURE 5.

In this same connection, we produced the triene, a substance which can be converted regioselectively and stereoselectively to the 1,2 α -methylene compound. We had already observed this surprising type of reaction in another context not specifically, but rather out of playful, experimental curiosity. The introduction of chlorine in 6 position then resulted in cyproterone acetate (Figure 6), which proved to be a highly potent oral progestogen. The compound was chosen as a developmental candidate, and we appeared to have attained our goal.

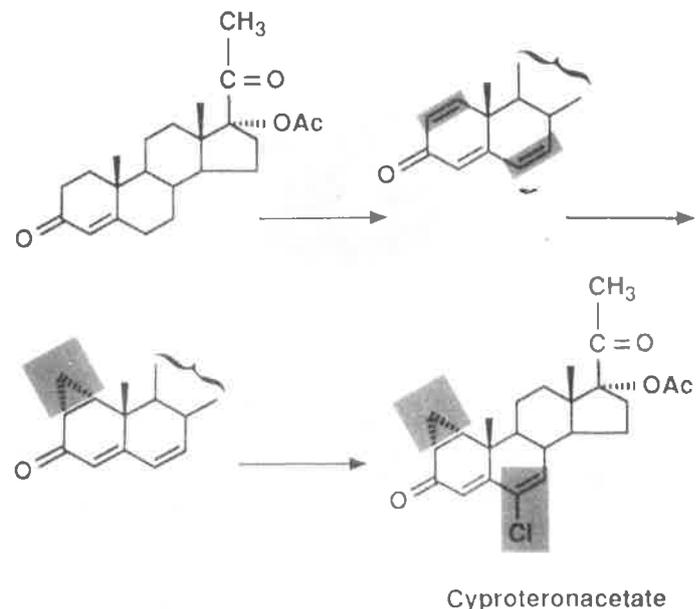


FIGURE 6.

However, we then made an unusual discovery in reproduction-toxicology studies in gestating rats. It is easily possible to differentiate between male and female young by external inspection of the genitals. At first glance, the rats treated with cyproterone acetate had given birth exclusively to female young. Close histological inspection of the foetuses then revealed that all the processes involved in sexual differentiation and which are mediated by androgenic hormones had failed to take place. I should, perhaps, remind you at this point that nothing was known at that time about the molecular mechanism of action of androgenic hormones, a situation which was not made good until Jensen and Jacobson published their basic research work in 1962. The findings in gestating rats meant that cyproterone acetate could no longer be considered for development as a progestogen - and particularly not for contraception. The work of several years therefore appeared to have been in vain. The understandable disappointment of the research team was followed by intensive deliberation on the causes of feminisation. Friedmund Neumann in particular then discovered the antiandrogenic properties of cyproterone acetate by intelligent experiments, elucidated its mechanism of action and pointed out the therapeutic potential.

It then took another 15 years before the drugs for the treatment of prostatic carcinoma and acne developed from cyproterone acetate became a economic success.

Nothing documents the scientific importance of this substance in basic research in the field of hormones better than the several thousand publications which have so far appeared in biochemical and medical journals.

That was the developmental history of cyproterone acetate, which began with a hormone isolated from organs as the first lead substance.

Investigation of the biodegradation of the substance then led to a new lead substance capable of being used as a drug. Purely by chance, yet another lead substance for a different, unplanned use was found while varying the structure to optimise the activity of this more recent lead substance. The developmental pathway illustrates the highly complex procedure involved in substance-finding. Depending on when one lets the story begin, the origin of the lead substances can be placed mentally in one of the 4 boxes (Figure 1).

I now want to report on the developmental pathway of a drug for the treatment of inflammation of the skin. Animals soon die if their adrenals are removed. Adrenalectomised cats injected with extracts of adrenal cortices survive for up to 80 days.

This finding marked the start of a search for substances from the adrenal cortex. A total of 74 substances was isolated by different study groups in Switzerland and the USA between 1935 and 1960.

One of these compounds was cortisone (Figure 7) (1936 Reichstein, Kendall, Wintersteiner). No particularly important indications for a clinical application were found in the decade following its discovery. Moreover, the amounts obtained from isolation were not sufficient for larger studies. It was not until 1949 when synthetic cortisone became available that Hench and Kendall of the Mayo clinic reported on their dramatic success in the treatment of rheumatoid arthritis. Numerous laboratories subsequently conducted a successful search at great expense for more potent synthetic variants of cortisone with fewer side effects. Antiinflammatory corticoids which would have only a topical effect on the skin and no systemic effect were synthesised specifically for inflammations of the skin. In particular, certain esters of highly potent corticoids have come closest to this target.

At that time, fluocortolone (trademark Ultralan) was developed in our laboratories in the form of the 21-caproate or trimethyl acetate (Figure 8). The biodegradation of fluocortolone was studied in man after oral administration. In the course of the studies the α -keto acid was isolated from urine as an unusual degradation product. Although it is ineffective as an antiinflammatory agent, we thought it would be interesting to study the following hypothesis :

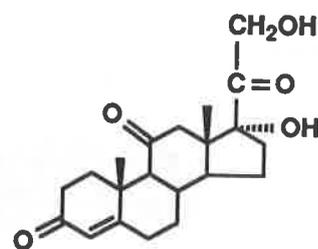
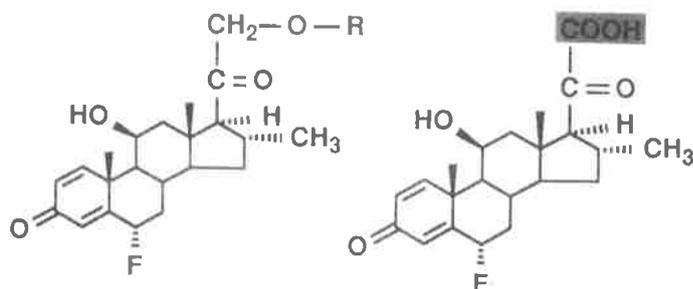


FIGURE 7. - Cortisone.



Fluocortolone

Metabolite



FIGURE 8.

It was known from animal experiments and clinical studies that esters act directly (Figure 9) on the skin without previous cleavage (partial formula A). It should therefore not be too far fetched to assume that the so similar, so to speak reversed esters of the degradation product (partial formula B) would be active. They would have the major advantage that, after cleavage in the body, they would certainly not be systemically active, since the acid is inactive.

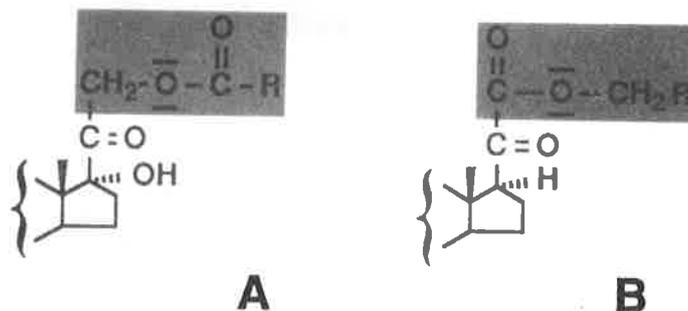


FIGURE 9.

Carbonic acid butyl ester (Vaspit; Figure 10) did, in fact, fulfil all the hopes placed in it. The compound is important under the trademark Vaspit for the treatment of inflammations of the skin particularly in infants and pregnant women. In this case, the impulse for its synthesis came from the pharmacokinetics. However, a major contribution - namely the knowledge that esters as such do work - came from clinical studies.

One could come to a false conclusion from the results of the 2 projects described, both of which started from natural substances. The following impression might be created : Once a bio-

logically active natural substance has been identified, then some success in the development of a drug is certain. This is not, however, the case, as the next example will show.

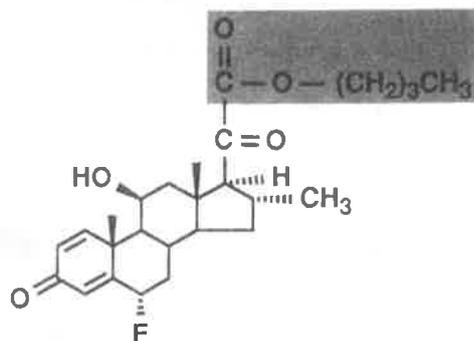


FIGURE 10. - Vaspit.

Insect development proceeds from larval stages via a pupal stage to the insect (Figure 11). In 1954, Butenandt and Karlson isolated the substance which causes these ecdyses, or skin shedding, and called it ecdyson. At that time, they extracted 25 mg ecdyson from half a ton of silk moth pupae.

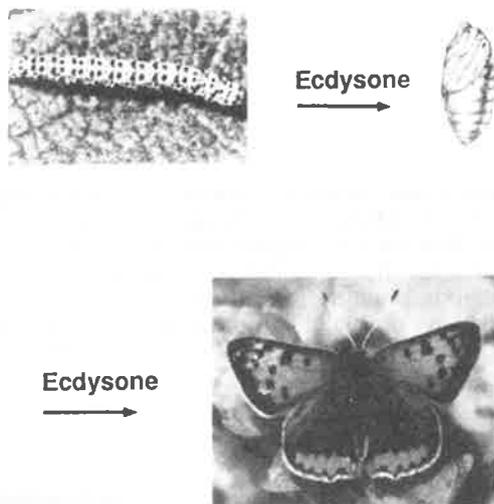


FIGURE 11.

An interesting observation which was to be of major general biological importance was made during experiments to elucidate the mechanism of action: It was demonstrated that ecdyson has a direct effect on genetic material - the experiments seem to indicate activation of the synthesis of ribonucleic acid. This led to the hypothesis of a possible influence on protein synthesis. It was not until nine years later that the structure of ecdyson was elucidated. It was found to be a complicated sterol derivative.

After the structure had become known, we began to synthesise ecdyson in collaboration with a group from Hoffmann La Roche and Co. AG in Basle under Andor Fürst. The result was that we were able to produce the hormone from ergosterol in 14 highly complicated steps (Figure 12). We synthesised about 100 g ecdyson from 1 000 kg ergosterol and made it available for pharmacological studies in warm-blooded animals. The result was a great disappointment - we did not find any effects at all. Researchers at Böhringer Mannheim GmbH reported in detail on another unsuccessful project, the lead substance of which was an endogenous, pharmacologically active substance. They were

trying to develop agents for, for example, the treatment of angina pectoris by varying the molecule of the vasodilatory substance adenosin. In fifteen years, a total of 2 000 compounds was synthesised and 36 patents applied for. The research costs amounted to about 100 million DM. The project was finally abandoned during the clinical investigation in patients because of intolerable side effects.

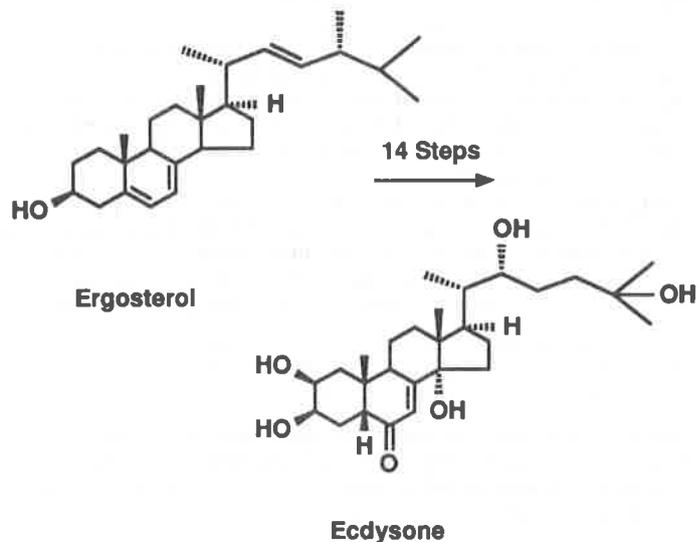


FIGURE 12. - Production of ecdyson from ergosterol in 14 steps.

As mentioned at the start, basic research into the clarification of the biochemical causes of diseases is a very promising way of discovering new lead substances. A large number of laboratories is working particularly intensively and successfully on the synthesis of enzyme inhibitors, which work as follows (Figure 13):

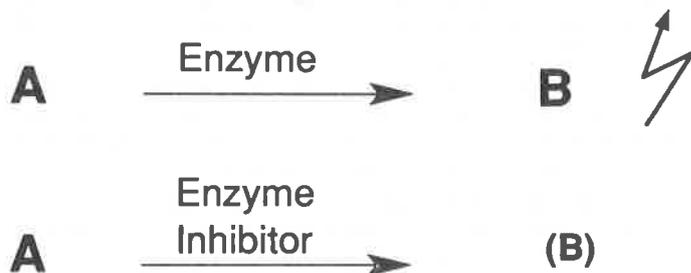


FIGURE 13.

An endogenous substance A is converted to the pathogenic substance B by a specific enzyme. The formation of B is prevented or reduced by blocking the enzyme with an inhibitor. A knowledge of this process in the body with the components A, B, the enzyme and the typical symptoms of the disease is therefore a precondition for the discovery of an inhibitor. If this precondition is met, the chemist can design and synthesise appropriate inhibitors with a good chance of success. This is because the substance A is usually structurally similar to the inhibitor.

Over the last few years, both we and several other research groups have been working on the development of inhibitors of oestrone biosynthesis. The therapeutic potential of such compounds lies in the treatment of oestrogen-dependent mammary tumours and of benign prostatic hyperplasia, a common complaint in advanced age.

In the body, oestrone arises from androstenedione at the end of a long chain of synthesis mediated by the enzyme aromatase (Figure 14). To find an aromatase inhibitor, we and others therefore synthesised a large number of variations of androstenedione.

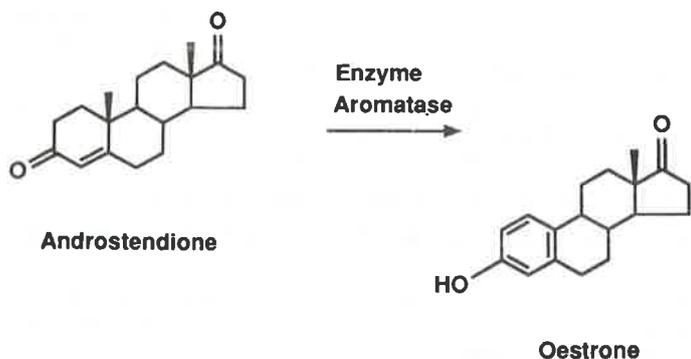


FIGURE 14. - *Synthesis of oestrone.*

At Schering, we chose the 1-methyl compound, "Atamestan" (Figure 15), for clinical testing after extensive pharmacological studies. The aromatase is only one constituent of a multi-enzyme complex, so the choice of "Atamestan" was more complicated than suggested here.

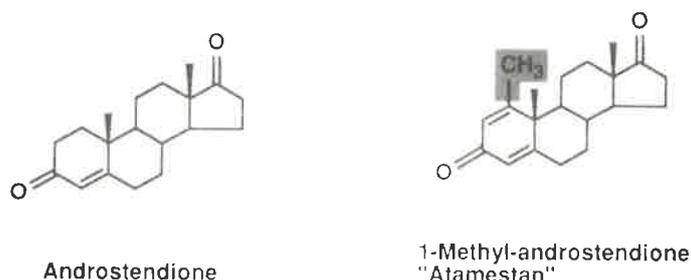


FIGURE 15. - *Synthesis of Atamestan.*

I should like to end my report with a brief and simplified overview of some uses of computer technology in the search for lead substances.

It has already been mentioned that the first step towards the biological effect of a substance is its binding to a specific endogenous receptor. Receptors are high-molecular proteins.

The chances of finding lead structures are good if the exact spatial structures of the receptor and substance are known. Computer graphics and programmes can then be used to determine the structure (that is, the geometry and charge distribution) of the so-called receptor-substance complex (Figure 16).

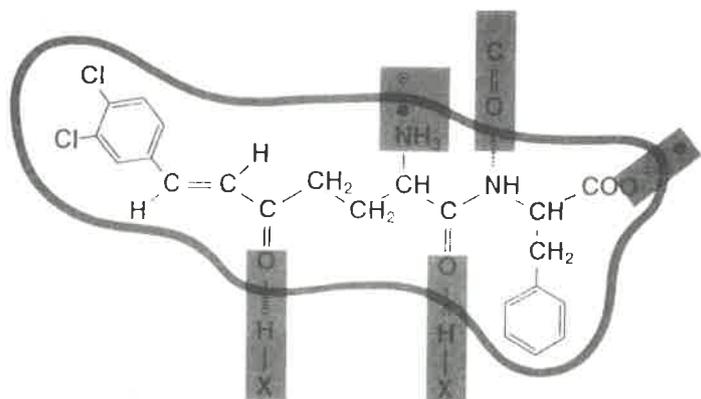


FIGURE 16. - *Substrate-receptor-complex.*

This gives us an insight into the positions at which and the binding forces by which receptor and substance are held together.

The diagram in this figure shows us examples of these bonds - a hydrophobic pouch at the top left, hydrogen bridge bonds and cation-anion interactions.

The result of such studies is, therefore, a knowledge of the essential structural parts of the active substance - of the so-called pharmacophor - which are required for binding to the receptor and, therefore, for the induction of an effect.

In this ideal case, the chemist obtains the rational basis for a drug design.

The possibilities for new structures arising from this can go beyond the imagination of the scientist. When this happens, resort is made to data banks of structures.

Even if the 3-dimensional structure of the receptor is unknown - which is the normal case in practice -, computer technology can provide valuable assistance.

By means of comparative analysis of a large number of active and inactive compounds, it can provide a hypothetical model of the essential parts of the substance. A likeness of the receptor can be modelled on the basis of such a pharmacophor model. The name given to this procedure is receptor mapping.

We employed this method in a project to find novel anxiolytic substances. A description of the many-sided biological goal of this project would be too involved here (Figure 17).

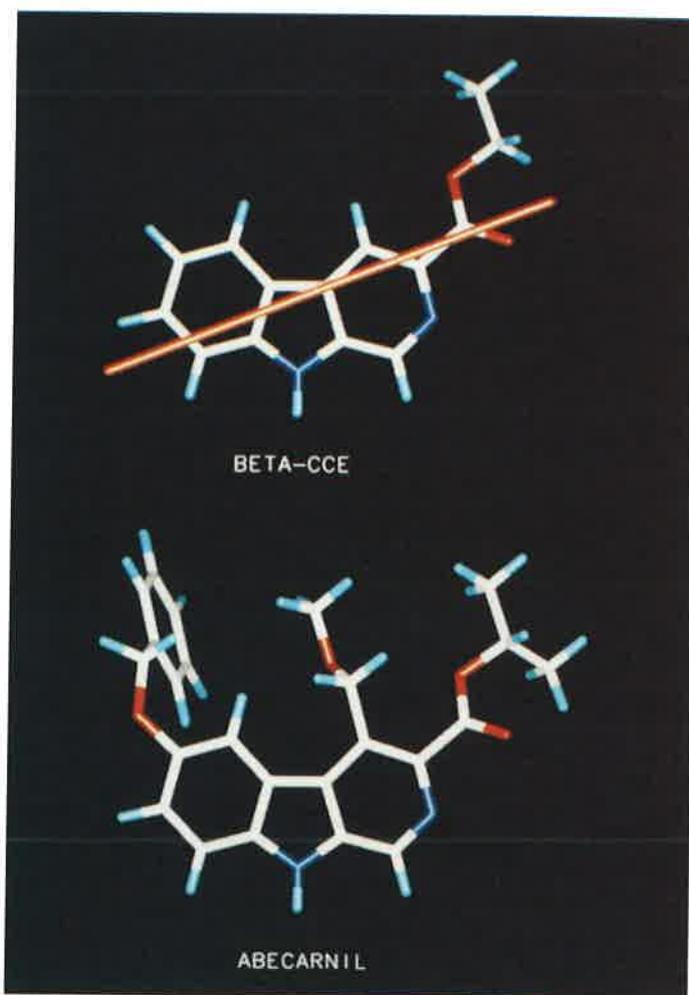


FIGURE 17. - *Synthesis of Abecarnil.*

The starting point was the β -carboline-3-carboxylic acid ethylester (β -CCE). The ester was isolated from urine in Denmark (Braestrup) in 1980. It displays marked affinity for the benzodiazepine receptor. The group of benzodiazepines includes, for example,

the well-known psychotropic drug Valium. Together with a Danish study group, we have synthesised more than 3 000 β -carbolines. One compound, "Abecarnil" is now in an advanced stage of clinical development.

As a result of computer assisted studies in this series, we are able to draw certain conclusions about the binding to the receptor :

The primary anchoring of the active substances takes place via the region lying below the red line ; it contains the two nitrogen atoms and carbonyl oxygen.

The quality of the action is regulated by appropriate substitution in the area lying above the red line.

The methoxymethyl group is probably an auxilliary binding site. The ester function is replaceable. The phenyl ring on the first ring must probably stand perpendicular to the basic structure.

These conclusions alone give rise to a number of hypotheses for possible receptor-substance complexes and provide the impulse for the synthesis of a great number of potentially active structures.

This brings me to the end of my short excursion on routes to new drugs. My aim was to give you a comprehensible insight into the practice of searching for new substances.

The first decisive step in drug research - the discovery of a lead substance - should be given more and more a rationally direct rather than an incidental or empirical basis.

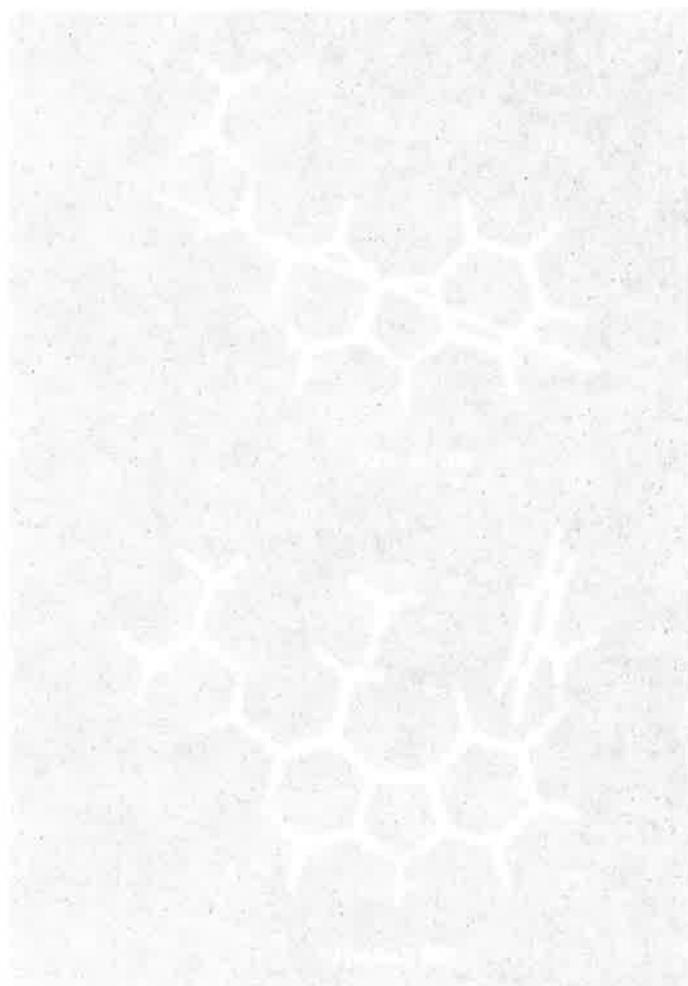
I believe that there are justifiable reasons for this hope.

Knowledge of the communications and regulatory systems of the human body is growing very quickly.

The basis for patho-biochemically orientated research and knowledge about the molecular principles of how effects are induced are also growing rapidly.

This knowledge can now be put into practice by means of modern methods of information technology and last, but not least, the repertoire of organosynthetic chemistry is also growing continuously.

Because of the complicated structure of the biological system "man", however, drug research can never become exact mathematical science.



Parfums et chimie : une symbiose exemplaire *

Édouard Demole

Les exposés consacrés aux parfums et à leur chimie commencent en général par une introduction historique destinée à convaincre l'auditoire - ou les lecteurs - de l'importance des matières parfumées dans notre civilisation. J'aimerais sacrifier à ce rite en vous priant de prendre en considération les deux points de repère chronologiques suivants : l'un est une citation d'Hérodote [1], indiquant que l'on brûlait chaque année quelque 27 tonnes d'encens pur dans le temple de Baal, à Babylone, environ 2 000 ans avant J.-C. ; l'autre repère correspond au volume de la production mondiale d'huiles essentielles atteint en 1984, soit un minimum de 36 500 tonnes [2]. Les 40 siècles qui séparent ces deux étapes d'une même évolution montrent, à l'évidence, que l'usage des parfums constitue un important fait de civilisation dont l'origine se perd dans la nuit des temps. L'étymologie du mot "parfum" (per fumum, à l'aide de la fumée) permet simplement de supposer que les premiers parfums furent produits en brûlant des résines et bois aromatiques [3].

Les parfums, épices et cosmétiques ont une vaste histoire partiellement commune. Ils furent connus et appréciés dans toutes les grandes civilisations, dès l'antiquité la plus reculée, notamment chez les Égyptiens, Hébreux, Assyriens, Grecs, Romains, Indiens, Chinois, Tibétains, Japonais, et j'en passe. J'aimerais rappeler ici la manière exemplaire dont la libéralisation de l'usage des parfums est intervenue chez les anciens Égyptiens. À l'origine, soit environ 5 000 ans avant J.-C., ceux-ci utilisèrent l'encens ou oliban, la myrrhe, l'opopanax et d'autres produits naturels, d'abord exclusivement lors de rites, fêtes ou processions présentant un caractère sacré ou solennel. Puis, remarquant que certaines de ces matières parfumées permettaient d'assurer efficacement l'embaumement et la conservation des corps, ils les employèrent également dans ce but. Plus tard, avec le raffinement croissant de leur mode de vie, les Égyptiens en vinrent à un usage tout à fait général des parfums et onguents. Ces derniers, toujours préparés par les prêtres dans les laboratoires des temples, furent rendus accessibles aux simples mortels qui les utilisèrent dès lors en grandes quantités, par exemple pour leur toilette et pour parfumer les salles de banquets. Notons au passage que ces produits pouvaient être de bonne qualité, ainsi que le suggère la découverte d'un spécimen resté odorant après trois à quatre mille ans d'existence [4]. Les parfums trouvèrent encore d'autres applications importantes, notamment au plan médicinal ainsi que dans certaines pratiques de magie appréciées depuis toujours par les anciens Égyptiens. La désacralisation progressive de l'usage des parfums, telle que je viens de la résumer dans le cas de l'ancienne Égypte, représente une évolution suivie par les grandes civilisations de l'Histoire, chacune avec ses nuances propres.

Les parfums naturels

Les parfums naturels - je parlerai plus tard des synthétiques - proviennent de sources végétales et animales extrêmement variées.

Chez les plantes, ils existent à l'état d'huiles essentielles, en petites quantités, dans les fleurs (rose, jasmin...), les fleurs et les feuilles (lavande, violette...), les feuilles et les tiges (géranium, céleri...), les écorces (cannelle...), les racines (vétiver...). On les trouve encore dans les rhizomes (iris...), les fruits (citron, bergamote...), les graines (musc ambrette, anis...), le bois (bois de santal...) et sous forme de sécrétions résineuses (encens, myrrhe, galbanum...). Il ne s'agit là que de quelques exemples destinés à bien illustrer la localisation extrêmement variée des substances odorantes chez les plantes.

Mais, d'autres matières parfumées précieuses proviennent également du règne animal. Celles-ci présentent souvent des odeurs du type ambré ou musqué et l'on peut citer, à cet égard, l'ambre gris, concrétion intestinale pathologique d'un cachalot commun, le *Physeter macrocephalus* L. ; le castoreum des glandes à parfum du castor (*Castor fiber* L.) ; la sécrétion produite par l'appareil odorifère de la civette (*Viverra zibetha*) ; enfin, le musc du chevreton porte-musc (*Moschus moschiferus* L.).



**Édouard
DEMOLE**

Né en Suisse (1932). Formation initiale de technicien de laboratoire chez Firmenich SA, Genève. Recherches avec le Prof. Edgar Lederer, Institut de Biologie Physico-Chimique, Paris (1955-1959). Dr ès Sci. Université de Paris (1958).

Chimiste de recherche chez Firmenich SA (1960). Stage postdoctoral chez le Prof. George Büchi, Département de chimie du Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, États-Unis (1964-65). Depuis lors, à nouveau chimiste de recherche chez Firmenich SA, Département d'analyse des substances naturelles. Activité principale : études analytiques, structurales, synthétiques dans le domaine des parfums et arômes naturels.

Firmenich SA, case postale 239, CH-1211 Genève 8, Suisse.

* D'après une conférence présentée aux Rencontres Chimiques de l'Ouest 1991 à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, le 16 avril 1991 (renseignements : Prof. Henri Patin, directeur de l'ENSCR).

Après cette très brève énumération de parfums naturels, il convient d'évoquer les principaux procédés mis en œuvre pour leur préparation.

Les Anciens extrayaient les parfums par simple *macération* des matières premières aromatiques dans des corps gras comme l'huile de lin, ou au moyen de techniques extrêmement rustiques basées sur le principe de la *distillation* ou de l'*évaporation*. On retrouve la trace de ces méthodes primitives aussi bien en Occident, chez les Grecs et les Romains, que dans l'ancienne Égypte et aux Indes. Ces procédés n'évoluèrent que fort lentement au fil du temps, grâce notamment aux Arabes, qui réussirent les premiers à distiller l'alcool : on disposait dès lors d'un solvant autre que les huiles grasses pour l'extraction des parfums. Les Arabes développèrent également les premières techniques efficaces de distillation des huiles essentielles. Plus près de nous, le physicien Hieronymus Brunschwig (1450-1534), de Strasbourg, publia une étude sur la distillation en général, ainsi que sur la production des essences de genièvre, térébenthine, romarin, et de résinoïdes divers. Toutefois, c'est au scientifique Conrad Gessner, un demi-siècle plus tard (1515-1565), qu'il revint de décrire l'art de la distillation des huiles essentielles sous sa forme achevée [5].

Peu après apparut le procédé très différent de l'*enfleurage*, qui dérive en fait de techniques déjà utilisées en Perse, au IX^e siècle [6]. L'enfleurage, connu artisanalement en France méridionale dès le XVIII^e siècle [6], consiste à extraire les parfums, par les corps gras à froid, par contact direct mais sans immersion. Aujourd'hui, l'on pourrait rapprocher cette technique délicate des méthodes modernes de captage des émanations odorantes par "dynamic headspace sampling" [7], un terme difficile à traduire en français. Durant l'enfleurage, le parfum émis par les fleurs, régulièrement renouvelées, se trouve absorbé dans la base grasse qui se charge peu à peu d'essence. On isole finalement celle-ci par extraction alcoolique. L'inconvénient majeur de ce procédé, au demeurant très doux car il respecte la vie enzymatique des fleurs, tient au matériel et à la main-d'œuvre considérables qu'il exige. Pour cette raison, il fut peu à peu délaissé et remplacé par l'*extraction* directe au moyen de solvants volatils, par exemple l'éther de pétrole. Un pharmacien français, Pierre Robiquet, introduisit ce principe, en 1835, lorsqu'il utilisa l'éther pour extraire le parfum de la jonquille. Il traita ensuite l'extrait brut obtenu, ou "concrète", par l'alcool, afin d'en précipiter les cires et prépara ainsi la première essence délipidée, dite "absolue" [8].

Parmi les procédés en usage actuellement, la technique de l'enfleurage est d'importance mineure. La préparation industrielle des huiles essentielles s'effectue principalement par distillation à la vapeur d'eau ou hydrodistillation, par extraction directe de la matière première au moyen de solvants souvent hydrocarbonés ou encore, dans le cas des écorces d'agrumes, par *expression*.

Ces procédés dominants doivent être utilisés de manière appropriée à chaque cas. Par exemple, l'extraction des fleurs de jasmin par l'hexane fournit une concrète de bonne qualité, mais la distillation à la vapeur ne donne qu'un produit inutilisable. Les deux méthodes sont par contre applicables dans le cas de l'essence de rose. Cette diversité de comportement s'explique par la stabilité thermique variable des parfums, autant que par la volatilité relative et la solubilité plus ou moins grande dans l'eau de leurs constituants. Chez certaines plantes, ces derniers peuvent, en outre, se trouver partiellement bloqués sous forme de dérivés glycosidiques non volatils. L'hydrolyse de ces précurseurs aura lieu ou non, suivant le procédé d'extraction mis en œuvre, d'où des différences de qualité des essences obtenues.

Les techniques de préparation des parfums naturels que je viens de citer datent du siècle passé ou sont plus anciennes. On doit, en effet, constater que la technologie du XX^e siècle n'a guère apporté de nouveauté fondamentale dans ce domaine, à part peut-être l'extraction par les fluides supercritiques ou les gaz liquéfiés tels que le CO₂ et les fréons. Mais il s'agit là de procédés relativement coûteux, qui ne s'utilisent industriellement que dans des contextes économiques particulièrement favorables.

Historiquement, la production des diverses huiles essentielles appréciées en parfumerie a suivi un ordre chronologique déter-

miné qu'il convient d'évoquer brièvement. Avant 1500, on connaissait surtout l'encens, la myrrhe, la rose, la térébenthine. De 1500 à 1540 apparurent les essences de bois de santal, muscade, fenouil, opopanax. Entre 1540 et 1590, celles de citron, menthe, lavande, clous de girofle, basilic, galbanum. Puis, de 1590 à 1730, les essences de menthe poivrée, bergamote, valériane et néroli furent introduites à leur tour [5]. Cette énumération très abrégée nous conduit à l'époque moderne, caractérisée par une extrême richesse de produits. On dénombrait ainsi, en 1984, plus de 230 essences commerciales, dont les dix premières en tonnage représentaient, à elles seules, près de 85 % de la production mondiale totale d'huiles essentielles [2] (*tableau I*). Certaines d'entre-elles, par exemple celles de menthe et d'agrumes, sont utilisées bien davantage dans l'industrie des arômes que par celle des parfums, une dualité d'emploi que les Anciens avaient déjà connue dans le cas des épices. Remarquons que notre liste ne comprend pas l'important tonnage des essences de térébenthine et de pin, qui constituent plutôt un type particulier de matières premières chimiques.

TABLEAU I. - Production mondiale des dix principales huiles essentielles en 1984 [2].

NOM	TONNES
1. ORANGE DOUCE	12'000
2. MENTHE (TOUTES VARIÉTÉS)	5700
3. CITRON	2'300
4. CITRONNELLE	2'300
5. BOIS DE CÈDRE	2'117
6. CLOUS DE GIROFLE	2'050
7. EUCALYPTUS	1'900
8. LEMONGRASS + LITSEA CUBEBA	1'210
9. LAVANDIN	750
10. LIMETTE	620
	30'947
	(Env. 85% DE LA PRODUCTION TOTALE D'HUILES ESSENTIELLES)

Après avoir résumé l'histoire, la préparation et le commerce des parfums naturels, je vous propose de nous rapprocher de leur chimie par le biais d'une question simple : Qu'est-ce, au fond, qu'un parfum naturel ?

Le métabolisme animal et végétal repose sur la synthèse et la dégradation continues d'une multitude de substances chimiques par l'intermédiaire d'innombrables réactions enzymatiques. Les transformations portant sur les acides aminés, sucres, protéines, nucléotides, RNA, DNA, etc., c'est-à-dire sur toutes les "briques" fondamentales de la matière vivante, sont indispensables à la survie et au bien-être des organismes ; elles constituent ce que l'on nomme le *métabolisme primaire*. A côté de celui-ci, il existe un métabolisme dit *secondaire*, par lequel les organismes vivants synthétisent des corps chimiques souvent dénués d'utilité biologique apparente. Ces substances forment le vaste groupe des métabolites secondaires, qui peuvent n'apparaître qu'à certains stades de la croissance ou du développement des organismes, ou lorsque ceux-ci subissent des agressions de nature microbienne, virale, fongique, nutritionnelle ou autre.

Pour répondre à la question posée il y a un instant, les parfums naturels ne sont autres que des mélanges plus ou moins complexes de *métabolites secondaires*, fréquemment accompagnés de leurs produits de dégradation formés a posteriori par oxydation atmosphérique ou d'autres réactions.

La biosynthèse des métabolites secondaires s'effectue à partir de trois précurseurs fondamentaux (fig. 1) :

- *L'acide acétique*, qui représente l'unité de base servant à l'élaboration des lipides en général, suivant deux mécanismes bien distincts : l'un conduisant aux acides gras et à leurs dérivés (jasmonoïdes, prostaglandines, etc.), l'autre, à l'immense famille des terpènes.

- *L'acide shikimique*, qui est le précurseur de nombreux corps aromatiques, dont certains polyphénols et dérivés cinnamiques.

- *Les acides aminés*, qui constituent le point de départ de la biosynthèse des alcaloïdes et d'antibiotiques à chaînes peptidiques.

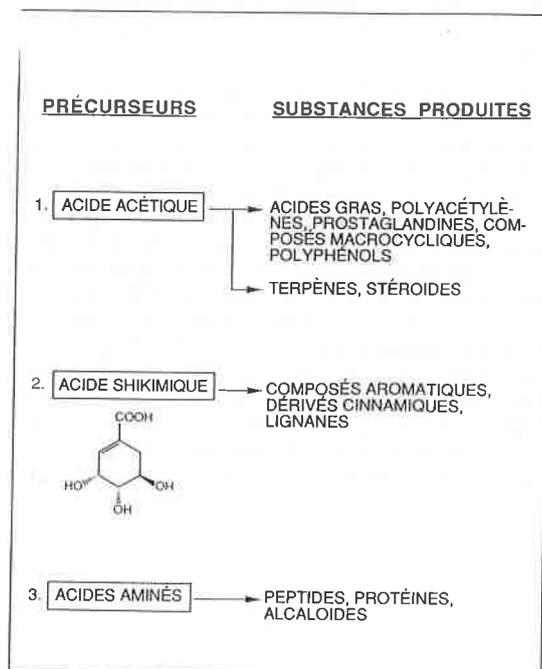


FIGURE 1. - Métabolisme secondaire général.

Les deux premières voies biosynthétiques jouant un rôle dominant dans la formation des parfums naturels, j'aimerais, brièvement, en rappeler le mécanisme. La biosynthèse des lipides non terpéniques s'effectue par polymérisation linéaire d'unités acétiques sous l'influence activante de *coenzyme A* ou *CoA* (fig. 2). Ainsi, la réaction d'une molécule d'acétyl-SCoA avec n molécules de malonyl-SCoA conduit, avec décarboxylation simultanée, à une chaîne poly- β -dicétonique A ou à son analogue réduit B. D'autres réactions surviennent ensuite pour assurer la biotransformation de ces chaînes en métabolites terminaux individuels.

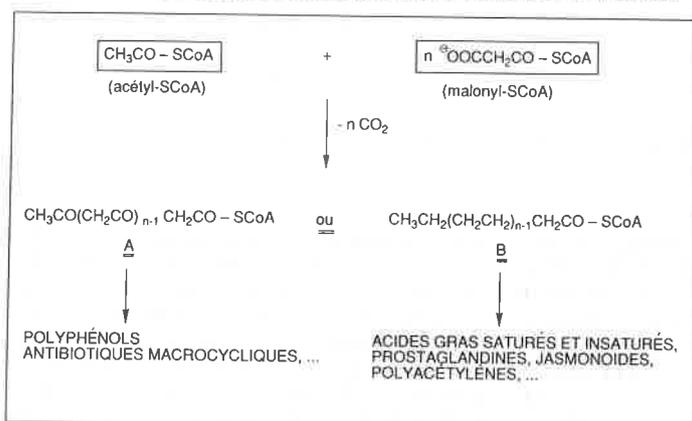


FIGURE 2. - Biosynthèse des lipides non terpéniques.

Pour sa part, la biogénèse des terpènes (fig. 3) exige la participation de l'acide mévalonique C, formé par condensation non linéaire de trois molécules d'acétyl-SCoA. Par la suite, l'acide mévalonique est transformé en deux équivalents biologiques activés de l'isoprène, les pyrophosphates d'isopentényle (D) et de diméthylallyle (E), qui réagissent l'un sur l'autre par substitution nucléophile et élimination pour conduire à une chaîne monoterpénique régulière, le pyrophosphate de géranyle. Ce dernier peut réagir à son tour avec une nouvelle molécule de pyrophosphate d'isopentényle pour donner l'isoprénologue supérieur ou pyrophosphate de farnésyle, et ainsi de suite. Cet aboutement successif de 2, 3 et 4 unités isopréniques forme la base de la biosynthèse des monoterpènes (en C_{10}), des sesquiterpènes (en C_{15}) et des diterpènes (en C_{20}). Le schéma biosynthétique général se conclut par la transformation des pyrophosphates intermédiaires en composés terpéniques familiers, grâce à diverses réactions d'hydrolyse, de réarrangement ou de cyclisation.

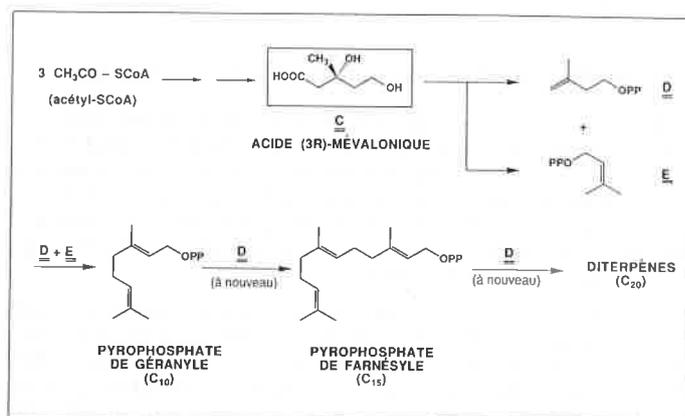


FIGURE 3. - Biosynthèse des terpènes.

Enfin, la biogénèse d'un grand nombre de substances aromatiques s'effectue à partir de l'acide shikimique (fig. 4), suivant un processus important pour les plantes supérieures puisqu'il contrôle aussi la formation des lignines. En gros, la biosynthèse passe par la transformation de l'acide shikimique en dérivé déshydrogéné F, puis en acide préphénique G, lequel constitue un proche précurseur des acides cinnamique et p-coumarique. Ces derniers peuvent ensuite subir des réactions d'hydroxylation, d'oxydation, ou de réduction en métabolites du type phénylpropanique ou ArC_3 , représentés notamment par la coumarine et ses dérivés dans la nature ; d'autre part, la dégradation oxydative de leur chaîne latérale conduit aux métabolites du type ArC_1 , dont un exemple est la vanilline. Par rapport à ces deux séries, les métabolites du type ArC_2 , comme l'acétophénone, apparaissent plus rarement dans la nature. Ils résultent en fait souvent du métabolisme "acétique" vu précédemment, plutôt que de celui de l'acide shikimique.

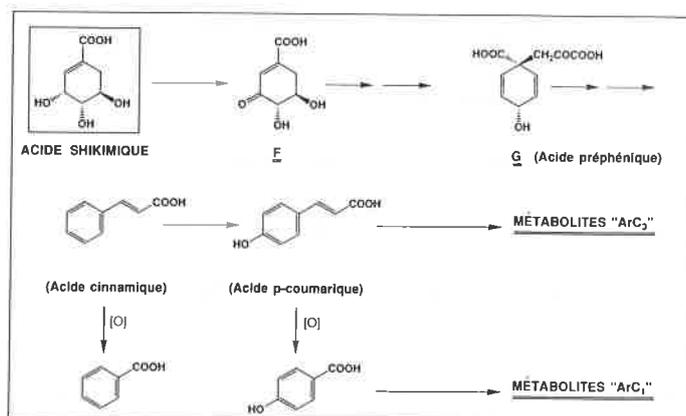


FIGURE 4. - Biosynthèse des composés aromatiques.

Notre brève incursion dans le domaine biosynthétique permet de saisir toute la complexité de la composition chimique des parfums naturels, d'autant plus que ceux-ci contiennent fréquemment, à côté des métabolites secondaires authentiques, une cascade de substances provenant de leur transformation effectuée a posteriori sous l'influence de facteurs chimiques, physiques, microbiologiques, etc. Il n'est pas rare qu'une huile essentielle donnée puisse contenir plusieurs centaines de constituants odorants, de nature généralement lipophile, caractérisés par une masse moléculaire inférieure à 300. En outre, suivant sa méthode de préparation, l'essence contiendra aussi une grande quantité de cires, paraffines, terpènes et autres lipides supérieurs inodores. On ne doit pas sous-estimer l'importance de ces constituants lourds, qui exercent éventuellement un effet "fixateur" favorable sur le parfum, lui conférant tout l'équilibre et la ténacité désirables. Par exemple, un bon tiers de l'essence absolue de jasmin se compose de substances peu volatiles, intrinsèquement inodores, mais cependant indispensables à la bonne qualité parfumistique du produit.

Des parfums naturels aux parfums synthétiques

Historiquement, les travaux de recherche sur la composition chimique des parfums naturels et la synthèse de leurs constituants ont apporté une contribution fondamentale à la chimie organique. Par ailleurs, nous leur devons l'établissement et le développement, qui se poursuit encore de nos jours, de l'industrie des parfums synthétiques. J'aimerais rappeler quelques étapes marquantes de cette double évolution.

Les études dans le secteur des substances odorantes ont commencé peu avant 1850, soit moins d'un siècle après l'abolition de la théorie du phlogistique par Lavoisier (1743-1794). Parmi les pionniers qui œuvrèrent dans ce domaine, comme d'ailleurs dans celui de la chimie organique proprement dite, on trouve des noms illustres tels que Berzelius, Dumas, Liebig, Wöhler et bien d'autres. Compte tenu des méthodes analytiques et synthétiques primitives de l'époque, ces premières recherches fournirent des résultats remarquables (tableau II).

TABLEAU II. - Exemples de substances odorantes synthétisées au XIX^e siècle [9].

BENZALDÉHYDE	1837	(WÖHLER, LIEBIG)
ACÉTATE DE BENZYLE	1855	(CANNIZZARO)
COUMARINE	1868	(PERKIN)
VANILLINE	1874	(TIEMANN, HAARMANN)
PHÉNYL-2-ÉTHANOL	1876	(RADZISZEWSKI)
α-TERPINÉOL	1885	(WALLACH)
ACIDE PHÉNYLACÉTIQUE	1886	(STAEDEL)
MUSC NITRÉ	1888	(BAUR)
IONONES	1893	(TIEMANN, KRÜGER)
ANTHRANILATE DE MÉTHYLE	1898	(ERDMANN & ERDMANN)

Entre 1850 et 1900, approximativement, on réussit en effet à synthétiser une série de substances odorantes, existant ou non dans la nature, qui représentaient pratiquement un petit catalogue de

parfumerie. Durant l'Exposition universelle de 1900, certains de ces corps synthétiques furent offerts à la curiosité du public par les firmes qui les produisaient (De Laire, Schimmel), à côté des huiles essentielles et autres extraits naturels traditionnellement fabriqués par les sociétés grassoises [9]. A l'aube du XX^e siècle, l'industrie des parfums synthétiques commençait donc déjà à s'affirmer en proposant des matières de remplacement pour certains corps, jusque-là extraits de sources naturelles (menthol, vanilline, coumarine, etc.). En devenant accessibles, ces bases chimiques pures donnèrent aux parfumeurs professionnels des possibilités nouvelles et quasi illimitées de développer leur art.

L'ère des recherches modernes, qui débuta aux environs de 1920, fut principalement marquée par les contributions brillantes de Léopold Ruzicka, un chimiste croate né en 1887. Fait remarquable pour l'époque, une collaboration étroite s'instaura en 1921 entre Ruzicka, alors maître de conférences à l'École Polytechnique Fédérale de Zürich, et une entreprise de parfums genevoise, Chuit, Naef & Cie, aujourd'hui devenue Firmenich SA. Cette coopération devait rapidement se révéler idéale et fructueuse pour les deux parties.

Une découverte particulièrement importante qui en résulta fut l'élucidation, en 1926 [10], de la structure de la civettone, constituant à odeur musquée de la sécrétion d'un petit mammifère, la civette (*Viverra zibetha*) (fig. 5). L'identification d'une cétone macrocyclique à 17 chaînons représentait alors quelque chose de totalement inattendu, dont l'importance dépassait largement le cadre de la chimie des parfums. Cette découverte infirmait en effet un concept généralement admis qui voulait que, d'après la théorie des tensions de Baeyer, l'existence de cycles à plus de 8 atomes de carbone soit pratiquement impossible. En 1926 encore, Ruzicka suggéra la structure exacte de la muscone [11], une autre cétone macrocyclique qui existe dans le musc du chevreton porte-musc (*Moschus moschiferus* L.). Il décrivit aussi, cette année-là, les premières synthèses de cétones macrocycliques ayant de 10 à 18 atomes de carbone dans le cycle [12]. Un produit musqué très connu, la cyclopentadécaneone, fut dès lors

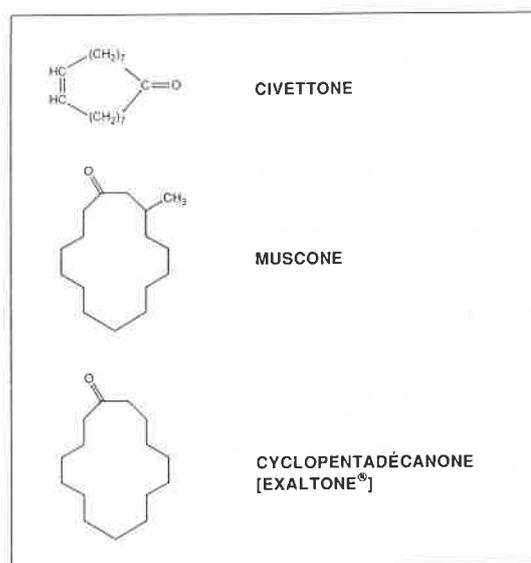


FIGURE 5. - Découverte des cétones macrocycliques.

fabriqué industriellement et commercialisé sous le nom d'Exaltone. Mais, Ruzicka et son école apportèrent aussi des contributions importantes au chapitre des parfums d'origine végétale (fig. 6). Ainsi, ils synthétisèrent, en 1928 [13], plusieurs lactones macrocycliques d'odeur musquée apparentées à l'ambrettolide que Kerschbaum [14] avait isolé l'année précédente à partir de l'essence de graine d'ambrette. Ils préparèrent, à cette occasion, le cyclopentadécanolide, commercialisé sous le nom d'Exaltolide, une autre lactone identifiée par Kerschbaum dans l'essence

de racines d'angélique [14]. En 1933 [15], ils établirent la structure de la jasmone, première cyclopenténone naturelle découverte dans l'essence de jasmin par Hesse, en 1899 [16]. A ce sujet, il convient de préciser qu'une autre équipe de chercheurs, Treff et Werner [17], obtinrent simultanément le même résultat et réalisèrent, en 1935 [18], la première synthèse de la jasmone, sans toutefois définir la configuration de la double liaison latérale. Dans le domaine des corps à odeur de violette, Ruzicka étudia l'irone extraite des rhizomes d'iris. Au début de ces recherches, en 1916, il adopta l'hypothèse erronée de Tiemann [19], qui postulait que l'irone était un isomère des ionones, donc une substance en C_{13} . Il n'arriva à la formule brute correcte de $C_{14}H_{22}O$ qu'en 1933, mais se fourvoya à nouveau en envisageant une structure cyclohepténique pour cette cétone. D'autres péripéties de la même veine suivirent, repoussant la résolution définitive du problème jusqu'à l'année 1947 [20]. On sait aujourd'hui que les constituants odorants majeurs des rhizomes d'iris sont la cis- α - et la cis- γ -irone [21] (fig. 6). Dans l'ensemble, les travaux sur l'irone, ou plutôt les irones, furent longs, pénibles, et de plus "agrémentés" d'une querelle scientifique célèbre entre Ruzicka et Y.-R. Naves, directeur des recherches chez Givaudan & Cie, une fabrique de parfums établie à Genève, comme Firmenich SA. Je n'insiste pas sur ce conflit virulent dont les protagonistes ont aujourd'hui disparu.

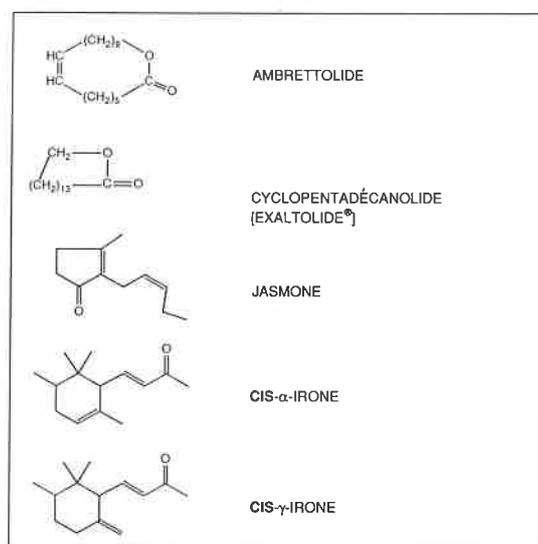


FIGURE 6. - Autres substances naturelles d'odeur musquée, jasmifiée ou de violette.

L'étude de l'immense famille des terpènes et stéroïdes ne pouvait laisser indifférent un chercheur comme Ruzicka. Il pénétra dans ce domaine avant 1920 déjà et obtint de nombreux succès au fil des ans. Ces recherches de grande envergure aboutirent, en 1953, à la publication de la "règle isoprénique biogénétique" [22], qui représente un parachèvement très important et toujours actuel de l'idée géniale émise initialement par Wallach en 1887 [23]. Dans la série des monoterpènes (fig. 7), Ruzicka réalisa notamment la première synthèse de la fenchone [24], vérifiant ainsi l'exactitude de la structure proposée par Semmler en 1905 [25]. En 1919, il effectua la première synthèse totale du linalol [26], jusqu'alors obtenu par isomérisation du géranol. Suivirent peu après, en série sesquiterpénique, l'élucidation de la structure du nérolidol et sa préparation [27], qui représentait la première synthèse totale d'un sesquiterpène naturel. Il y eut une suite commerciale à ce travail, car le nérolidol et le farnésol, son produit de transposition allylique, possèdent des propriétés appréciées en parfumerie.

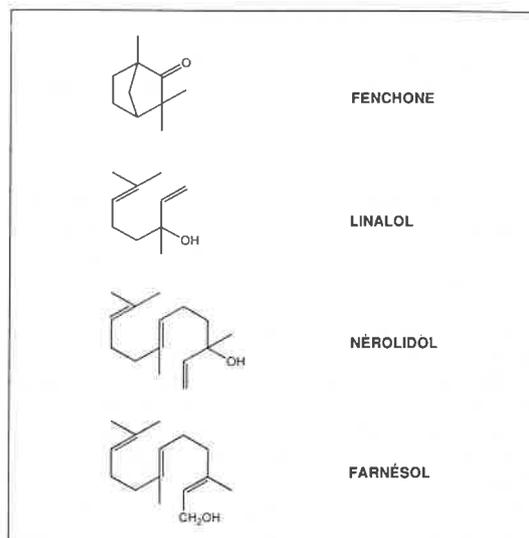


FIGURE 7. - Terpènes et sesquiterpènes : premières synthèses totales.

En 1935, parmi de nombreux autres résultats, Ruzicka élucida les structures du β -santalol, l'élément odorant central de l'essence de santal, et du β -santalène correspondant [28] (fig. 8). Je ne parlerai guère des travaux qu'il effectua également sur les diterpènes, triterpènes et stéroïdes, puisque ces classes de substances sont en principe inodores, à l'exception toutefois des étonnants "stéroïdes odorants" découverts par Prelog et Ruzicka en 1944 [29]. Il s'agit d'un groupe limité de produits dont l'archétype est la 5 α -androst-16-en-3-one (fig. 8) à odeur intense de vieille urine, fort désagréable lorsqu'elle contamine parfois la viande du verrat. Les femmes seraient particulièrement sensibles à cette odeur et l'apprécieraient, consciemment ou non. D'où l'idée, aussi récente que commerciale, d'incorporer de très petites quantités de cette hormone sexuelle à certains parfums pour hommes. Je m'empresse d'ajouter que l'effet d'attraction escompté sur nos compagnes attend encore une confirmation scientifique rigoureuse.

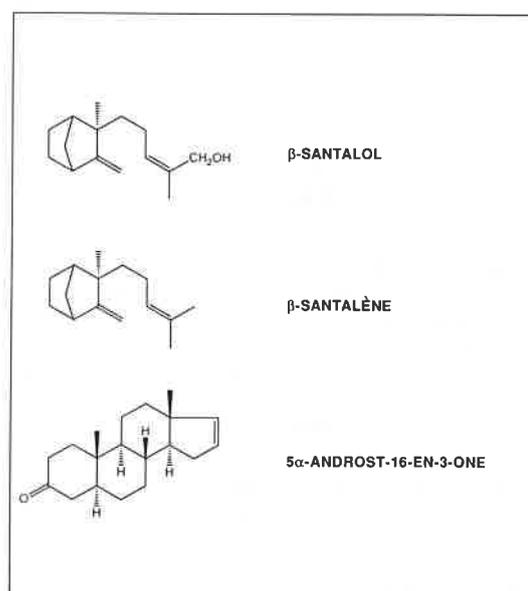


FIGURE 8. - Sesquiterpènes et stéroïdes odorants.

Rôle des méthodes analytiques

En 1939, Léopold Ruzicka reçut le prix Nobel de chimie pour ses travaux sur les substances macrocycliques et les terpènes supérieurs.

A ce stade de mon exposé, j'aimerais souligner une évidence : les progrès de notre connaissance des substances odorantes n'ont pu s'accomplir qu'en fonction directe de ceux des techniques analytiques. Le rôle primordial joué par ces dernières me semble mériter un commentaire, car l'analyse constitue l'étape initiale obligée de toute étude scientifique des essences et parfums naturels. Cette opération permet de réaliser la séparation des mélanges en leurs constituants individuels, qui peuvent alors être soumis à l'investigation structurale. Les fractionnements longs et fastidieux qu'elle implique souvent représentent finalement le seul moyen de découvrir de nouvelles substances odorantes susceptibles d'inspirer les parfumeurs et les chimistes synthéticiens. D'une part, en effet, la nature détient pratiquement l'exclusivité des meilleurs modèles odorants. D'autre part, nous ne disposons pas encore de l'outil théorique qui permettrait de prédire, à coup sûr, la structure de ceux-ci. Tant que cette situation durera, les analyses de parfums et d'arômes naturels resteront incontournables.

Un exemple qui illustre bien la spécificité parfois étonnante des relations entre structure et odeur est celui du *p*-menth-1-ène-8-thiol [30] (fig. 9). Cette substance, isolée du jus de pamplemousse, possède une odeur extraordinairement intense qui en fait l'un des plus puissants arômes naturels actuellement connus (seuil de détection dans l'eau 10^{-4} ppb, correspondant à 1 g de produit dans 10 millions de tonnes d'eau). Or, les propriétés organoleptiques exceptionnelles de ce thiol disparaissent dès que l'on modifie, même légèrement, sa structure chimique. Ainsi, les isomères et analogues **B** à **L** (fig. 9) présentent une qualité d'odeur très inférieure à celle du modèle naturel, **A**, un fait qui défie pour l'instant toute tentative d'explication rationnelle.

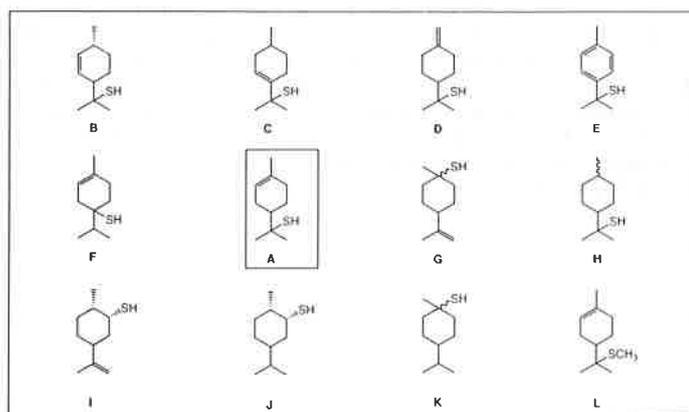


FIGURE 9. - Le *p*-menth-1-ène-8-thiol naturel (**A**) et ses isomères ou analogues de synthèse (**B-L**).

Aujourd'hui, les méthodes analytiques sont utilisées intensivement par l'industrie des parfums et arômes, entre autres pour la recherche de substances naturelles inédites. Au plan commercial, seul le recours à l'analyse, complétée par l'expérience de parfumeurs, permet de réaliser des reconstitutions fidèles et économiquement acceptables de parfums naturels, un objectif jugé utopique il n'y a pas si longtemps.

Revenons au début du siècle, où les opérations d'analyse n'impliquaient que des phénomènes physiques élémentaires tels que distillation, cristallisation, dissolution, etc. Ce premier arsenal fut peu à peu complété par la méthodologie de l'analyse fonctionnelle organique, qui permet de séparer chimiquement des classes bien définies de substances. On peut citer à ce propos l'isolement des alcools par l'intermédiaire de leurs monoesters phthaliques, ou celle des cétones et aldéhydes au moyen des réactifs de

Girard, proposés en 1936. La chromatographie d'adsorption sur colonne, découverte en 1903 par le botaniste russe Tswett, puis oubliée, ne devait revoir le jour qu'en 1931, grâce à une publication de Kuhn & Lederer [31], suivie peu après par les travaux de Reichstein et son école en 1937 et 1938 [32]. Cette première technique chromatographique constitua un progrès immense, malgré son caractère rudimentaire. Elle se révéla très utile, par exemple lors des recherches de première importance pour la parfumerie qui furent entreprises dès 1946 sur l'ambréine, triterpène de l'ambre gris, et ses métabolites odorants.

Ces recherches, patronnées par la maison Firmenich SA, impliquèrent trois groupes de chimistes : L. Ruzicka à Zürich, E. Lederer à Paris et M. Stoll à Genève. Il en résulta la découverte d'une série de substances odorantes d'un type nouveau (fig. 10), dont les plus connues sont l'Ambrox [33], l' α -ambrinol, l'ambraxyde et les acétals internes **A** et **B**. Commercialement parlant, l'Ambrox représente le plus important de ces corps d'odeur boisée-ambrée. En 1986, sa production mondiale atteignait 5 t/an, une quantité apparemment modeste qui correspond cependant à un volume approximatif de 50 000 tonnes de parfums finis, si l'on tient compte de la grande puissance odorante du produit (seuil de détection 0,3 ppb dans l'eau) [34]. Très récemment, les travaux de G. Büchi, H. Wüest, R. Snowden et collaborateurs sur la synthèse industrielle totale de l'Ambrox racémique ont démontré un regain d'intérêt pour cette substance, jusqu'alors produite sous forme optiquement active par hémi-synthèse à partir de matières premières naturelles [35].

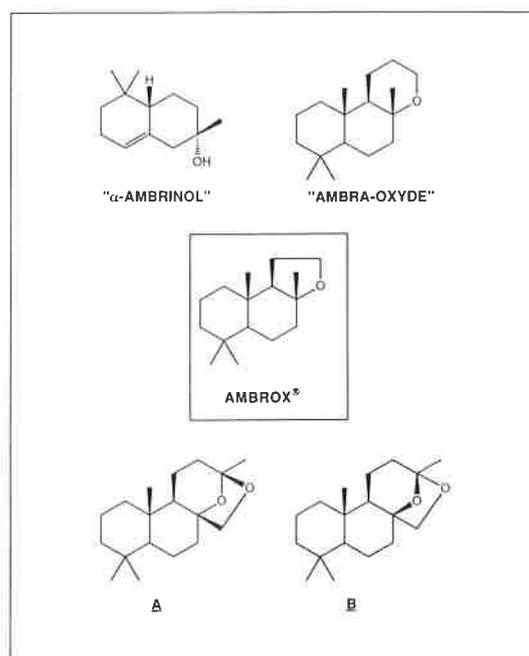


FIGURE 10. - Substances d'odeur ambrée.

L'introduction de la chromatographie gaz-liquide par A.T. James & A.J.P. Martin en 1952 [36] et, à un moindre degré, de la chromatographie sur couche mince par J.G. Kirchner et coll. en 1951 [37] donnèrent une impulsion nouvelle à l'étude des substances odorantes. Les résultats dus à l'application de ces méthodes modernes ne tardèrent pas. Certains d'entre-eux influencèrent même de manière décisive l'évolution de la parfumerie mondiale. J'ai eu personnellement la chance de pouvoir utiliser ces techniques dès 1955, lors d'une analyse de l'essence de jasmin entreprise dans le service du professeur E. Lederer à Paris. A cette époque, les chromatographes gaz-liquide, qui ressemblaient fort peu aux appareils actuels, se comptaient sur les doigts d'une main dans la métropole. Pour sa part, l'emploi de la chromatographie sur couche mince, non encore commercialisée, se révélait délicat et exigeait des qualités de bricoleur averti. Les

circonstances me permirent, semble-t-il, d'être le premier à utiliser cette technique en France [38] et de contribuer ainsi à sa diffusion.

Analysée à l'aide de ces techniques nouvelles, l'essence de jasmin livra rapidement ses derniers secrets. Il faut préciser, qu'en 1955, ses constituants odorants étaient pour la plupart déjà connus, mais leur mélange ne restituait cependant pas l'odeur authentique du jasmin. Un élément important du parfum manquait donc encore. La découverte du (-)-jasmonate de méthyle en 1957 [39] (fig. 11) combla cette lacune tout en élargissant notre connaissance du groupe des jasmonoïdes odorants, jusqu'alors limité à la jasmone [16] et ses analogues synthétiques. Aujourd'hui, on fabrique le jasmonate de méthyle racémique à l'échelle industrielle. Cette substance offre le double intérêt d'être une base précieuse en parfumerie et de représenter un type particulier d'hormone végétale, et en fait un régulateur de croissance dont les propriétés font, depuis quelques années, l'objet d'études un peu partout dans le monde. L'un des derniers travaux publiés à ce propos [40] suggère même que le jasmonate de méthyle pourrait être un messenger chimique entre certaines plantes, par l'intermédiaire de ses émanations volatiles. Au plan des relations structure-activité, ce produit constitue un cas intéressant dont nous reparlerons.

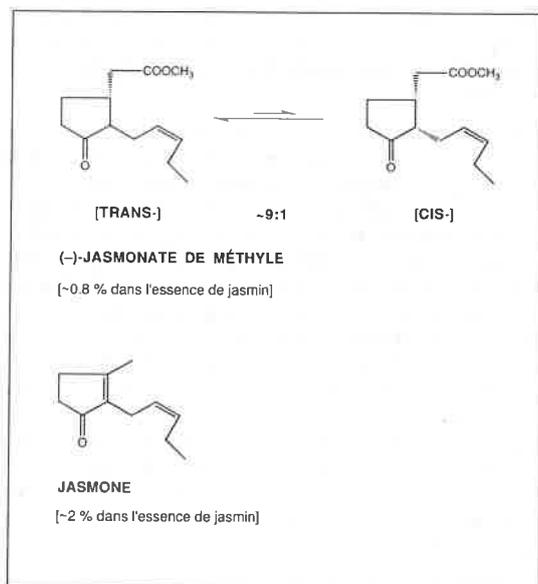


FIGURE 11. - Le cœur de l'odeur du jasmin.

Deux ans après la découverte du jasmonate de méthyle, soit en 1959, des études structurales dans cette série me conduisirent à préparer son dérivé hydrogéné ou dihydro-jasmonate de méthyle, qui allait connaître une destinée industrielle exceptionnelle [41] (fig. 12). Ce produit, moins cher que le jasmonate de méthyle lui-même, possède en effet le comportement d'un corps jasmolé d'emploi universel en parfumerie *. Il n'existe qu'à l'état de traces infimes dans l'essence de jasmin, mais Firmenich SA le fabrique actuellement à très grande échelle sous le nom commercial de Hédione. D'autres entreprises, par exemple une firme japonaise, produisent également le dihydro-jasmonate de méthyle qui présente, comme le jasmonate de méthyle, une particularité organoleptique intéressante : l'odeur du stéréoisomère cis, thermodynamiquement instable, est beaucoup plus intense que celle de la forme stable, trans. Cette différence, dûment démontrée, anime en ce moment une vive compétition industrielle centrée sur la possibilité de produire, puis d'utiliser en parfumerie, des qualités de jasmonate et dihydro-jasmonate de méthyle spécialement enrichies en isomères instables cis.

* Le parfumeur réputé Edmond Roudnitska fut le premier à avoir su exploiter les possibilités du dihydro-jasmonate de méthyle, notamment dans sa célèbre création "Eau Sauvage" (1966).

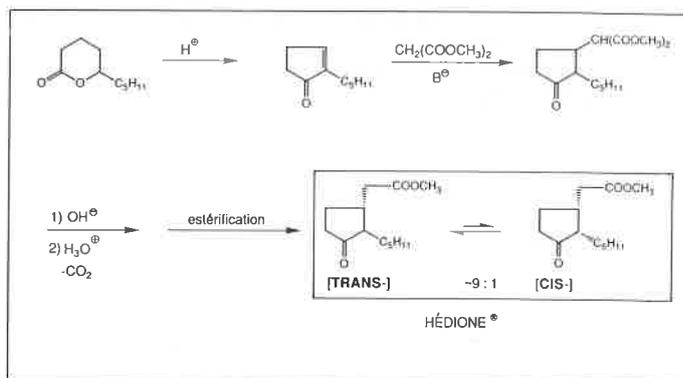


FIGURE 12. - Une grande base de la parfumerie moderne : le dihydro-jasmonate de méthyle (racémique) ou Hédione.

Après le jasmin, la rose nous fournira un autre exemple montrant bien l'impact exercé par de nouvelles méthodes analytiques sur notre connaissance des corps odorants. En 1962, le professeur E. sz. Kováts, de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne, entreprit une étude détaillée de l'une des matières premières les plus nobles et appréciées de la parfumerie, l'essence de rose bulgare. Au cours de cette analyse, il utilisa principalement la chromatographie gaz-liquide, dont il est un spécialiste reconnu. Il obtint ainsi de nombreux résultats [42], mais seul l'emploi d'une technique particulière de séparation liquide/liquide à contre-courant lui permit d'isoler, en très petite quantité, une substance odorante nouvelle à laquelle il assigna la structure hypothétique A (fig. 13). A la suite de diverses circonstances, le problème vint dans mon laboratoire et je démontrai par synthèse directe, en 1967, que cette substance d'odeur extrêmement intéressante était en fait la déhydro-ionone B, pour laquelle je proposai le nom de damascénone [43]. Ceci marqua le début de l'ère des "cétones de rose", représentées principalement par la β-damascénone [43] et les damascones α- [43], β- [43] et γ- [44], dont seule la dernière n'a pu être trouvée dans la nature. Les autres représentants et la β-damascénone elle-même existent dans diverses sources naturelles et ne sont pas caractéristiques de la rose, comme leur nom trivial pourrait le faire croire. L'odeur de ces cétones, très puissante, montre une palette de nuances rosées-fruitées unique, tout à fait différente de ce que l'on observe dans la série des ionones, représentées dans la fig. 13 par l'isomère β-. La synthèse industrielle des "cétones de rose" et produits apparentés, encore d'actualité, a déjà fait l'objet de nombreux travaux, surtout dans les laboratoires de G. Ohloff à Genève et de G. Büchi à Cambridge (États-Unis).

La parfumerie moderne utilise de très nombreux parfums naturels, aussi bien qu'une multitude de corps chimiques individuels dont nous n'avons évoqué que quelques exemples parmi les plus significatifs.

Ces matières premières forment deux classes principales :

- Les produits d'origine naturelle, qui comprennent les huiles essentielles et tous autres extraits végétaux et animaux, de même que les corps chimiques purs que l'on en retire.
- Les produits d'origine synthétique, représentés soit par des corps chimiques existant à l'état naturel mais reproduits par synthèse, soit par des substances complètement étrangères à la nature. La participation de la pétrochimie est prépondérante dans ce secteur.

Une troisième classe de matières premières, plus ou moins hybride des deux précédentes, pourrait réunir les reconstitutions semi-synthétiques de parfums naturels.

Au total, ceci représente des milliers de produits disponibles sur le marché. Dans l'ouvrage classique de Y.-R. Naves sur la "Technologie et Chimie des Parfums Naturels", plus de 200 parfums naturels se trouvent recensés [45]. Pour sa part, le recueil non moins classique d'Arctander [46] contient la description de 3102 corps chimiques utilisés en parfumerie ou dans le domaine

des arômes. Dans ces conditions, je dois me limiter à vous montrer un tableau vraiment élémentaire de quelques bases synthétiques couramment utilisées en parfumerie, classées selon leur type d'odeur (tableau III).

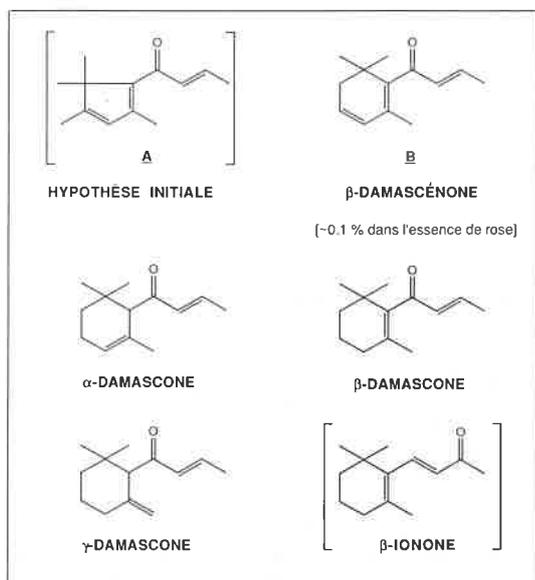


FIGURE 13. - Les "cétones de rose".

TABLEAU III. - Exemples de bases synthétiques utilisées en parfumerie.

TYPE D'ODEUR	SUBSTANCES
FLORAL:	HYDROXYCITRONELLAL, ALDÉHYDE α-AMYL CINNAMIQUE, CITRONELLOL, ACÉTATE DE BENZYLE, JASMONE, NÉROLIDOL, ALCOOL β-PHÉNYL ÉTHYLIQUE, INDOLE, ANTHRANILATE DE MÉTHYLE, DIHYDROJASMONATE DE MÉTHYLE, DAMASCÉNONE, DAMASCONES ...
FRUITÉ:	LACTONES C ₉ - C ₁₂ , ESTERS ÉTHYLIQUES, AMYLIQUES, BENZYLTIQUES, DAMASCÉNONE ...
FEUILLE VERTE:	(Z)-HEX-3-EN-1-OL, HEX-2-ÉNAL, 2,6-NONADIÉNAL ...
BOISÉ	MÉTHYLIONONES, ISO-CAMPHYL-CYCLOHEXANOLS, ACÉTATE DE p-tert. BUTYLCYCLOHEXYLE, ACÉTATE DE VÉTIVERYLE ...
AMBRÉ:	α-AMBRINOL, AMBROX [®] ...
MUSQUÉ:	CYCLOPENTADÉCANONE, 15-PENTA-DÉCANOLIDE, MUSCS NITRÉS, MUSCONE ...

Les odeurs

Parlons précisément des odeurs ! Aujourd'hui, les parfums naturels semblent avoir perdu tout leur mystère. D'une part, l'analyse chimique permet l'élucidation complète de leur composition, surtout depuis l'invention de la chromatographie gazeuse capillaire par M.J.E. Golay en 1957 [47] et son développement par K. Grob & G. Grob vers 1976 [48]. D'autre part, la

synthèse moderne autorise la reproduction exacte de leurs constituants, dont le mélange en proportions adéquates restitue fidèlement l'odeur du parfum de départ. Dans le domaine des parfums, nous sommes donc capables d'imiter la nature, mais, paradoxalement, notre compréhension de la base moléculaire de l'olfaction reste encore extrêmement fragmentaire.

Que savons-nous des caractéristiques générales que doit obligatoirement présenter une substance odorante ? Physiquement, elle aura une volatilité suffisante, c'est-à-dire une masse moléculaire inférieure à 300. Sa polarité faible à moyenne lui conférera une bonne solubilité en milieu lipidique. Ces conditions préliminaires réalisées, l'odeur de la substance dépendra d'un grand nombre de facteurs structuraux et électroniques difficiles à quantifier, notamment du profil tridimensionnel de la molécule, de sa configuration relative et absolue, des substituants, de l'emplacement, de la polarité et de l'orientation des groupes fonctionnels présents, ainsi que des liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires éventuelles. De plus, dans le cas des structures non rigides, la répartition statistique des populations de rotamères et autres conformères aura son importance. Tous ces paramètres morphologiques et électroniques combinés pouvant jouer un rôle lors de l'interaction dynamique des molécules odorantes avec les centres récepteurs de notre épithélium olfactif, on mesure l'extrême complexité des relations structure-odeur. Nous sommes loin, actuellement, de disposer ne serait-ce que d'un embryon de théorie unifiée permettant de "calculer" une odeur comme on calcule, par exemple, le maximum d'absorption d'un chromophore dans l'ultraviolet.

Selon J.E. Amoore, de l'Université de Californie à San Francisco, environ 50 théories auraient été avancées jusqu'ici pour tenter d'expliquer l'origine de la perception olfactive [49]. Certaines d'entre-elles attribuent une nature purement physique et vibratoire au phénomène, d'autres l'interprètent comme un processus chimique ou enzymatique nécessitant un contact direct entre molécules odorantes et récepteurs sensoriels. De toutes ces théories empiriques, seules quatre ont plus ou moins survécu, dont celles de J.E. Amoore et de M.G.J. Beets, émises respectivement en 1952 [50] et 1957 [51]. Ces théories prennent en compte la grandeur, la forme, le profil, le statut électronique et la disposition des groupes fonctionnels des molécules odorantes afin d'expliquer la spécificité de leur interaction avec les récepteurs olfactifs. Plus récemment, d'intéressants travaux ont contribué à améliorer nos connaissances en matière de relations structure-odeur, mais dans des domaines limités à des classes particulières de substances.

Ainsi, G. Ohloff a constaté que l'apparition des odeurs ambrées en série décalinique dépend étroitement de facteurs structuraux précis, à savoir une fusion *trans* des cycles et l'orientation *axiale* de l'hydrogène angulaire et des substituants. Ces observations le conduisirent à formuler, en 1971, la "règle triaxiale" [52], selon laquelle seules les substances appartenant au type structural A (fig. 14) peuvent présenter une odeur ambrée. La généralité de ce postulat a fait l'objet de nombreuses vérifications expérimentales en série décalinique.

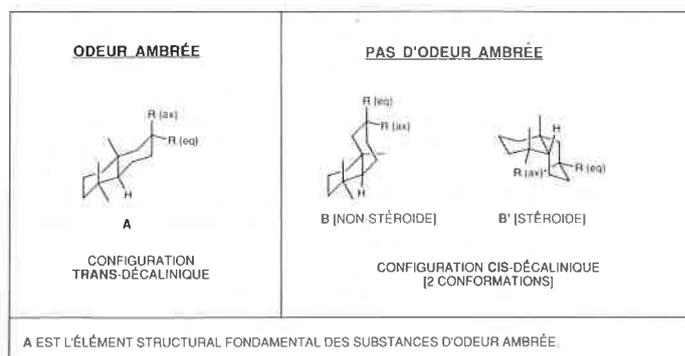


FIGURE 14. - Relations structure-activité. Règle triaxiale de Ohloff [52].

En 1985, P.F. Vlad et ses collaborateurs [53] contestèrent la portée de la règle triaxiale de G. Ohloff et étudièrent les relations structure-odeur dans la série décalinique en adoptant une approche plus mathématique. Ils analysèrent la structure moléculaire de 94 substances au moyen d'un programme mathématique complexe et démontrèrent que l'apparition de l'odeur ambrée chez ces produits dépendait de la présence, dans leur molécule, d'une relation structurale triangulaire de dimensions déterminées entre un atome d'oxygène et deux atomes d'hydrogène voisins. La figure 15 montre ce fragment structural, appelé "triangle ambré", dans le cas de l'ambra-oxyde. Selon G. Ohloff [54], cette règle souffrirait de nombreuses exceptions.

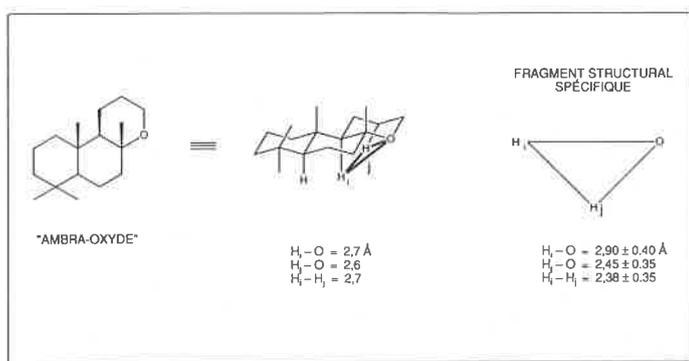


FIGURE 15. - Relations structure-activité. Le "triangle ambré" [53].

En 1988, B. Winter [55] appliqua en série décalinique un programme mathématique précédemment développé par B. Lee & F.M. Richards [56] pour l'estimation de l'accessibilité statique des protéines. Il put calculer de cette manière un facteur relatif d'accessibilité de l'atome d'oxygène chez une dizaine d'éthers tricycliques apparentés à l'Ambrox et trouva une corrélation positive entre ce facteur et les propriétés odorantes de ces substances (fig. 16). Ce résultat démontre à l'évidence le rôle directeur joué par l'atome d'oxygène dans l'interaction de ce type de molécules avec les récepteurs olfactifs.

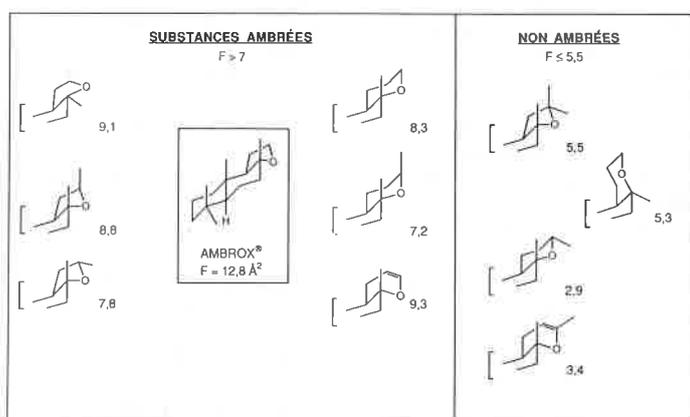


FIGURE 16. - Relations structure-activité. Facteur d'accessibilité (F) de l'atome d'oxygène et odeur ambrée [55].

Une observation surprenante, au plan des relations structure-odeur, fut faite dans mon laboratoire, en 1969, lors de l'étude du produit résultant de la condensation du camphène avec le phénol, suivie d'hydrogénation. Cette opération, connue de longue date, fournit un mélange complexe de terpénylcyclohexanols dont l'odeur de santal est appréciée des parfumeurs. Après avoir établi que les principaux constituants du mélange répondaient à la formule générale **X** (fig. 17), je synthétisai chacun des isomères et stéréoisomères individuels **X**¹ à **X**¹¹ découlant de cette structure [57]. Il se révéla, finalement, que seuls les isocamphyl-

cyclohexanols axiaux **X**⁶ et **X**⁷ possèdent l'odeur intense de santal caractéristique du mélange initial. Le fait que les autres isomères aient peu ou pas d'odeur resta inexplicé jusqu'à la parution, l'année dernière, d'un travail de A. Becker et coll. [58]. Grâce à l'utilisation d'une méthode mathématique nouvelle, ces auteurs démontrèrent en effet que, au niveau moléculaire, les cyclohexanols odorants **X**⁶ et **X**⁷ sont ceux de la série qui présentent la meilleure ressemblance stérique avec deux corps santalés de référence, le β -santalol et le 8-t-butylbicyclo[4.4.0]décan-3-ol. Une simple comparaison visuelle des molécules en cause ne permet guère de déceler cette analogie structurale.

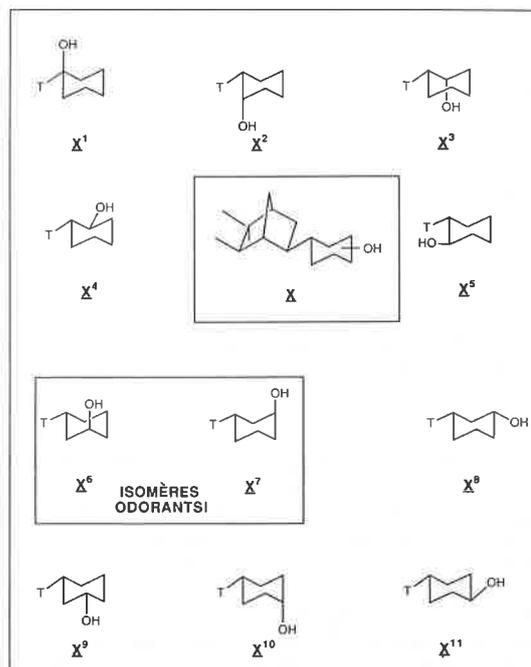


FIGURE 17. - Relations structure-activité. Les isocamphyl-cyclohexanols d'odeur santalée [57].

Les cas précédents - je pourrais en citer d'autres - montrent bien que notre compréhension des relations structure-odeur reste très fragmentaire et empirique. Quelques certitudes fondamentales émergent pourtant, dont le fait important que le processus de l'olfaction est énantiosélectif. En principe, ceci signifie qu'on ne peut reconstituer valablement un parfum naturel qu'à partir de composés chimiques totalement identiques à leurs équivalents naturels, jusqu'au plan de la configuration absolue et de la pureté optique. Par exemple, la préparation d'une essence de rose parfumistiquement exacte requiert l'utilisation de citronellol et de linalol lévogyres, à l'exclusion des énantiomères et racémiques correspondants [59].

Maintes fois démontrée, l'interdépendance de la configuration absolue et de l'odeur se laisse également illustrer par le cas du jasmonate de méthyle (fig. 18) : des quatre isomères optiquement actifs de cette substance, c'est le représentant naturel, **A**, qui possède l'odeur la plus intense [60]. Cependant, l'utilisation de cet énantiomère pur en parfumerie se révélerait sans doute problématique, vu sa tendance marquée à l'épimérisation en forme **B**, plus stable mais moins odorante. En fait, le jasmonate de méthyle isolé ou synthétisé sans précautions spéciales ne contient ordinairement que 5 à 10 % d'isomère cis pour 90 à 95 % de trans, un rapport quantitatif proche de l'équilibre thermodynamique.

La nécessité de disposer, au moins dans certains cas, de produits de base non racémiques en parfumerie a posé et posera encore de redoutables défis aux chimistes synthéticiens. Dans ce contexte, le recours à l'hémisynthèse à partir de substances naturelles optiquement actives avait initialement permis de résoudre quelques problèmes importants. Par exemple, nous savons depuis

près de 30 ans transformer les α -pinènes naturels, énantiomériques, en citronellol et linalol de configuration (R)- ou (S)- [61]. Plus récemment, des progrès spectaculaires ont été réalisés dans l'application des catalyseurs chiraux aux synthèses énantiosélectives. Citons à cet égard le "procédé Takasago", grâce auquel on produit industriellement le menthol lévogyre à partir du myrcène [62].

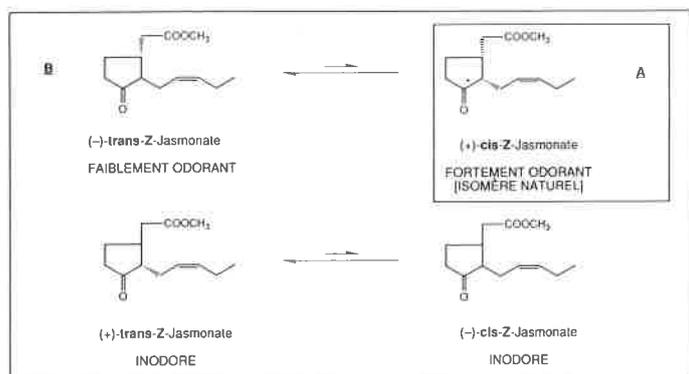


FIGURE 18. - Relations structure-activité. Les isomères optiques du jasmonate de méthyle [60].

Une autre synthèse asymétrique, décrite en 1988 par C. Fehr et J. Galindo [63], permet la production des deux énantiomères de l' α -damascone à l'échelle semi-industrielle (fig. 19). L'étape clé du procédé consiste en une protonation régio- et énantiosélective de l'énolate **A** [64], induite par la présence de (-)- ou de (+)-isopropyléphédrine. Grâce à ce travail, on a pu constater que la (S)-(-)- α -damascone **B**, qui possède une qualité d'odeur nettement supérieure à celle de son antipode (R)-(+)-**C**, est identique à l' α -damascone naturelle existant dans le thé, comme l'ont vérifié König, Ohloff et leurs collaborateurs en 1989 [65].

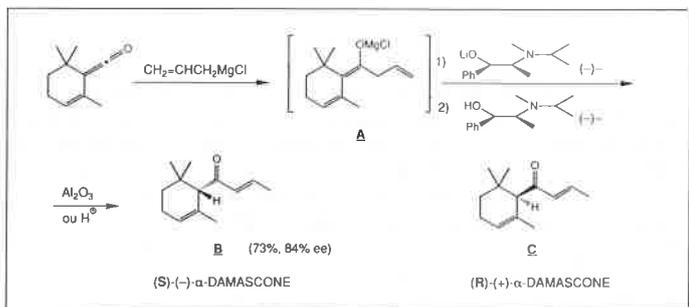


FIGURE 19. - Relations structure-activité. Les α -damascones énantiomères [63].

En guise de conclusion, je ferai remarquer que, depuis un certain nombre d'années, l'industrie des huiles essentielles connaît un déclin régulier attribué à l'emploi de plus en plus généralisé de produits de remplacement souvent issus de la pétrochimie. A part leur coût moins élevé, ces bases synthétiques présentent l'avantage d'une disponibilité permanente sur le marché, jointe à une qualité stable. Durant les prochaines années, l'industrie de la parfumerie continuera indéniablement d'utiliser de plus en plus les synthétiques, et notamment ceux qui représentent une réplique exacte de molécules naturelles.

Remerciements : Je souhaite remercier la Direction de Firmenich SA, Genève, ainsi que M. le professeur Henri Patin, directeur de l'ENSCR, pour leur accord et appui concernant la publication de ce texte.

Bibliographie

- [1] Hérodote, chap. 1.
- [2] B.M. Lawrence, *Perfumer & Flavorist*, **1985**, 10, 1.
- [3] E. Rimmel, "Le Livre des Parfums", p. 5, Éditions du Layet, Cavalière, Le Lavandou, **1987**.
- [4] Réf. [3], p. 46.
- [5] M. Stoll, "Oils, Essential", Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, vol. 14, p. 180, John Wiley & Sons, Inc., **1967**.
- [6] Y.-R. Naves, "Technologie et Chimie des Parfums Naturels", p. 7, Masson & Cie, Paris, **1974**.
- [7] H. Surburg, M. Güntert et B. Schwarze, *J. Essent. Oil Res.*, **1990**, 2, 307 et références citées.
- [8] Réf. [6], pp. 16-17.
- [9] J. Hadorn et J. Garnerio, *Parfums, Cosmétiques, Arômes*, **1985**, 64, p. 67.
- [10] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **1926**, 9, 230 ; L. Ruzicka, H. Schinz et C.F. Seidel, *Helv. Chim. Acta*, **1927**, 10, 695.
- [11] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **1926**, 9, 715, 1008.
- [12] L. Ruzicka, M. Stoll et H. Schinz, *Helv. Chim. Acta*, **1926**, 9, 249.
- [13] L. Ruzicka et M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **1928**, 11, 1159.
- [14] M. Kerschbaum, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, 60, 902.
- [15] L. Ruzicka et M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta*, **1933**, 16, 1208.
- [16] A. Hesse, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1899**, 32, 2611.
- [17] W. Treff et H. Werner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1933**, 66, 1521.
- [18] W. Treff et H. Werner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1935**, 68, 640.
- [19] F. Tiemann et P. Krüger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 2675 ; *ibid.*, **1895**, 28, 1754 ; F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, 31, 808.
- [20] L. Ruzicka, C.F. Seidel, H. Schinz et M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta*, **1947**, 30, 1807 ; Y.-R. Naves, *Helv. Chim. Acta*, **1947**, 30, 2221.
- [21] G. Ohloff, "Riechstoffe und Geruchssinn", p. 162, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1990**.
- [22] L. Ruzicka, A. Eschenmoser et H. Heusser, *Experientia*, **1953**, 9, 357 ; A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger et D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta*, **1955**, 38, 1890.
- [23] O. Wallach, *Liebigs Ann. Chem.*, **1887**, 239, 1.
- [24] L. Ruzicka, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1917**, 50, 1362.
- [25] F.W. Semmler, *Chem. Ztg.*, **1905**, 29, 1313.
- [26] L. Ruzicka et V. Fornasir, *Helv. Chim. Acta*, **1919**, 2, 182.
- [27] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **1923**, 6, 492.
- [28] L. Ruzicka et G. Thomann, *Helv. Chim. Acta*, **1935**, 18, 355.
- [29] V. Prelog et L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **1944**, 27, 61 ; V. Prelog, L. Ruzicka et P. Wieland, *ibid.*, 66.
- [30] E. Demole, P. Enggist et G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 1785.
- [31] R. Kuhn et E. Lederer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1931**, 64, 1349.
- [32] M. Steiger et T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **1937**, 20, 817 ; *ibid.*, **1938**, 21, 171, 546, 828 ; T. Reichstein et J.V. Euw, *Helv. Chim. Acta*, **1938**, 21, 1197.
- [33] M. Hinder et M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 33, 1308.
- [34] G. Ohloff, *Chimia*, **1987**, 41, 2.
- [35] G. Büchi et H. Wüest, *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 996 ; R. Snowden et al., *Helv. Chim. Acta*, sous presse ; *J. Am. Chem. Soc.*, sous presse.
- [36] A.T. James et A.J.P. Martin, *Biochem. J.*, **1952**, 50, 679.
- [37] J.G. Kirchner, J.M. Miller et G.J. Keller, *Anal. Chem.*, **1951**, 23, 420.
- [38] M. Barbier, *J. Chromatogr.*, **1988**, 440, 5.
- [39] E. Demole, E. Lederer et D. Mercier, *Helv. Chim. Acta*, **1962**, 45, 675.
- [40] E.E. Farmer et A.C. Ryan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1990**, 87, 7713 ; *Chem. Abstr.*, **1991**, 114, 3605 j.
- [41] E. Demole, E. Lederer et D. Mercier, *Helv. Chim. Acta*, **1962**, 45, 685.
- [42] E. sz. Kováts, *J. Chromatogr.*, **1987**, 406, 185.
- [43] E. Demole, P. Enggist, U. Sauberli, M. Stoll et E. sz. Kováts, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, 53, 541.

- [44] K.H. Schulte-Elte, V. Rautenstrauch et G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **1971**, *54*, 1805.
- [45] Y.-R. Naves, "Technologie et Chimie des Parfums Naturels", Masson & Cie, Paris, **1974**.
- [46] S. Arctander, "Perfume and Flavor Chemicals", Montclair, N.J., USA, **1982**.
- [47] M.J.E. Golay "Gas Chromatography 1957", p. 1 (V.J. Coates, H.J. Noebels et I.S. Fagerson, édit.), Academic Press, New York, **1957**.
- [48] K. Grob et G. Grob, "Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water" (L.H. Keith, édit.), Ann Arbor Sci., Ann Arbor **1976**, 75.
- [49] J.E. Amoore, "Fragrance Chemistry", p. 45 (E.T. Theimer, édit.), Academic Press, New York, **1982**.
- [50] Réf. [49], p. 46.
- [51] M.G.J. Beets, "Molecular Structure and Organoleptic Quality", pp. 54-90, Society of Chemical Industry, London, **1957**.
- [52] G. Ohloff, "Gustation and Olfaction", p. 178 (G. Ohloff et A.F. Thomas, édit.), Academic Press, New York, **1971**; G. Ohloff, "Fragrance Chemistry", p. 563 (E.T. Theimer, édit.), Academic Press, New York, **1982**. Réf. [21], p. 24.
- [53] I.B. Bersuker, A.S. Dimoglo, M. Yu. Gorbachov, M.N. Koltza et P.F. Vlad, *Nouv. J. Chim.*, **1985**, *9*, 211.
- [54] Réf. [21], p. 26.
- [55] B. Winter, "QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships in Drug Design", p. 401, Proc. of the 7th European Symposium on QSAR, Interlaken, Switzerland, Sept. 5-9, 1988 (édit., J.L. Fauchère et A.R. Liss, Inc.), New York 1989; B. Winter, *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 1377.
- [56] B. Lee et F.M. Richards, *J. Mol. Biol.*, **1971**, *55*, 379.
- [57] E. Demole, *Helv. Chim. Acta*, **1969**, *52*, 2065.
- [58] A. Becker, G. Buchbauer, S. Winiwarter et P. Wolschann, *J. Essent. Oil Res.*, **1990**, *2*, 221.
- [59] G. Ohloff et E. Demole, *J. Chromatogr.*, **1987**, *406*, 181.
- [60] T.E. Acree, R. Nishida et H. Fukami, *J. Agric. Food Chem.*, **1985**, *33*, 425.
- [61] Réf. [21], pp. 92-96.
- [62] S. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato et R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4897 et références citées.
- [63] C. Fehr et J. Galindo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6909.
- [64] F. Näf et R. Decorzant, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3245.
- [65] W.A. König, P. Evers, R. Krebber, S. Schulz, C. Fehr et G. Ohloff, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7003.

L'industrie chimique française tient la route *

Philippe Tripard

J'ai pensé que cela vous intéresserait, au moment où se posent tant de questions sur notre industrie manufacturière, au moment où l'opinion réalise enfin que nous n'avons pas basculé dans l'ère postindustrielle, de vous dire un peu où en est notre industrie chimique française.

Je voudrais donc, dans l'exposé que m'a demandé M. Fréjacques, évoquer les racines historiques de notre industrie, ses années difficiles, sa bonne santé actuelle et ce que je crois être ses perspectives et les risques qu'elles comportent.

Je commencerai en vous rappelant que la chimie française remonte loin.

Berthollet travaillait sur l'action du C12 en 1785, Leblanc mettait au point le procédé d'accès à la soude dont les verriers avaient besoin en 1791.

Lors de la création de l'X en 1794, on y créait un cours de chimie enseigné par Vauquelin, Berthollet et Chaptal ; le "Traité élémentaire" de Lavoisier date de 1789.

Et puis il y a eu Gay Lussac, Ampère, Marcelin Berthelot, plus tard Kuhlmann, Kestner, Vergain, Sainte-Claire Deville, le Comte de Chardonnet. Et puis Eugène Houdry dont Pew, président de Sun Oil, disait "qu'aucun homme n'aura apporté plus grande contribution industrielle à l'effort de guerre". Et, si je m'arrête un instant sur ce cas, c'est qu'il est significatif : des savants, des scientifiques, des découvreurs, la France en a eu beaucoup, autant ou plus que les autres, mais des industriels, des entrepreneurs qui s'intéressent à une invention, qui soient déterminés à développer une industrie chimique pour elle-même, la France en a eu moins : Houdry avait dû aller aux États-Unis pour trouver quelqu'un qui s'intéresse à son invention.

D'ailleurs si notre chimie remonte loin, permettez-moi le jeu de mots, j'ai envie de dire que notre industrie chimique elle, elle revient de loin.

Certes, j'ai parlé de Kuhlmann, il faudrait ajouter les Usines du Rhône, les Frères Poulenc, Gaston Roussel et quelques autres mais, ces exceptions citées, il faut bien constater que la chimie industrielle a surtout été un complément de leurs activités principales pour des groupes dont la vocation était le verre, la métallurgie, les gaz industriels, le textile... ou la reconversion de l'industrie charbonnière.

Pendant que l'Allemagne développait l'IG Farben et le Royaume-Uni ICI, nous étions en France les champions des structures financières compliquées, souvent concurrentes et de la dispersion des sites : Saint-Gobain en avait 25, en France, en 1929.

D'autre part, l'État qui était déjà intervenu au lendemain de la première guerre mondiale en créant des organismes publics comme la Régie des Alcools, Le Monopole des Poudres, l'ONIA, ou Les Mines Domaniales des PDA, noyait, dans la grande ère de planification à la française qui suivit la deuxième guerre mondiale, les entreprises de la chimie par de grands com-

mis qui étaient rarement des chimistes, pas toujours des entrepreneurs. Les rivalités franco-françaises de cette période conduisaient à des alliances ou structures technocratiques ou financières que l'on a connues dans plusieurs domaines. Je citerai les grands plastiques ou l'industrie chimique créée sur le gisement du gaz de Lacq : six ou sept sociétés comportant trois, quatre ou cinq actionnaires dans des proportions de capital variable pour constituer ce que l'on a longtemps appelé fièrement le "complexe" de Pardies. Pourquoi faire simple...

Enfin, nous avons trois handicaps majeurs qui ont été : le contrôle des prix dont nous ne nous sommes pas libérés depuis si longtemps, un coût de l'énergie dont la politique de l'électricité nucléaire nous soulage en partie aujourd'hui et un coût d'accès aux matières premières qui, après les espoirs du gaz de Lacq ou d'Algérie, est là pour durer."

Ces handicaps s'ajoutant aux particularismes, à la dispersion et aux complexités de notre industrie chimique sont l'explication, je pense, de sa mauvaise performance dans les années 70 et début 80.

Je vous rappelle, qu'en 1981, les pertes de la chimie française étaient de :

- pour CdF Chimie	1 200 MF
- pour PUK	800 MF
- pour Chloé	370 MF
- pour Rhône-Poulenc	330 MF
- pour Atochem	130 MF
- pour EMC	100 MF

Et puis, les restructurations se sont faites - sous la pression des Pouvoirs publics reconnaissons-le -, la constitution du grand pôle de regroupement autour de Rhône-Poulenc pendant les années 70, la nationalisation et les grandes manœuvres des années 81-83 pour finir tout récemment avec l'éclatement de CdF Chimie.

TABLEAU I. - Évolution de la production chimique française (en volume) par secteur 1991/1990 (données UIC).

Chimie minérale	- 1,8 %
Chimie organique	+ 1,3 %
Parachimie	+ 0,1 %
Pharmacie	+ 6,1 %
Total	+ 1,7 %

Et aujourd'hui notre industrie chimique tient la route : la conjoncture depuis le milieu de l'année 1990 n'est plus ce qu'elle avait été dans les années antérieures : 6,2 % de croissance en 1988 ; 6,5 % en 1989 ; et seulement 1,8 % en 1990 et 1,7 % en 1991 (tableau I). Mais, contrairement à ce qui s'était passé au

début des années 1980, la chimie française restructurée et modernisée s'est mieux défendue que d'autres puisque sa croissance en volume de 1,7 % en 1991 est à comparer à une performance de 0,3 % seulement pour l'ensemble de la Communauté européenne (figure 1).

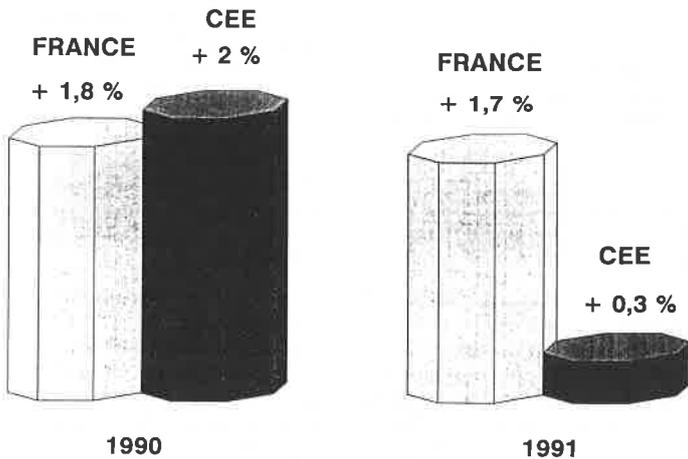


FIGURE 1. - Production chimique de la France et de la CEE. Croissance en volume en 1990 et 1991 (données UIC).

Parallèlement, la chimie française a fortement accru la part de ses exportations, passé de 34 % de son chiffre d'affaires en 1980 à 43 % en 1991, se plaçant ainsi au 3^e rang des exportateurs dans le monde. Si même on examine sa performance par habitant, la France est au 2^e rang avec 375 écus par habitant, derrière l'Allemagne qui réussit 680 écus par habitant mais loin devant les États-Unis, le 3^e, qui ne réussit que 123 écus par habitant ! Et cette montée régulière de nos exportations s'est faite en les recentrant vers les zones à potentiel de développement prometteur puisque, aujourd'hui, plus de 78 % de nos exportations sont faites dans les pays de l'OCDE et, en particulier, 70 % dans l'Europe de l'Ouest (tableau II) ; enfin, notre présence est

TABEAU II. - Exportations de la chimie française par zones en 1980 et 1991 (données UIC).

	1980	1991
OCDE	71,1 %	78,2 %
dont Europe de l'Ouest	[65,6]	[70,-]
Amérique du Nord	[3,9]	[5,8]
Japon	[1,6]	[2,4]
Europe de l'Est	5,7 %	2,6 %
PVD	19,9 %	16,- %
Autres destinations	3,3 %	3,2 %
Total	100,- %	100,- %

aujourd'hui significative en Amérique du Nord et dans les pays de l'Asie de l'Est. Le solde des échanges extérieurs de la chimie française s'est d'ailleurs bien redressé en 1991 passant de 17 à 24 milliards de francs et apportant ainsi une contribution majeure à la réduction du déficit du commerce extérieur global de la France (figure 2).

Si j'ajoute que les entreprises françaises de la chimie ont procédé à des acquisitions financières hors de France d'un montant de 52 milliards de francs de 1986 à 1990, je complète ce tableau qui montre clairement le renforcement de la présence de notre industrie chimique dans le monde.

en milliards de francs

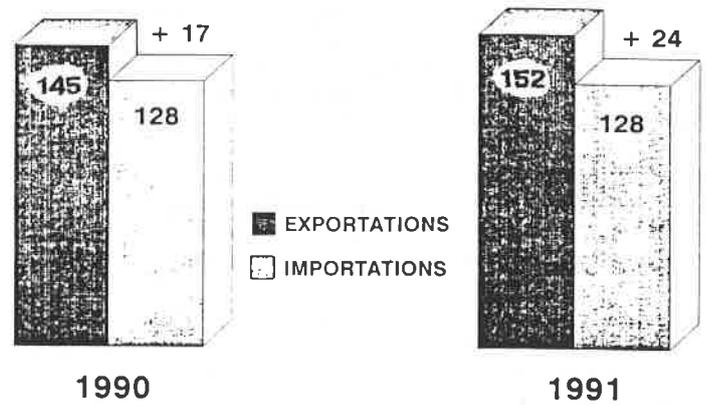


FIGURE 2. - Commerce extérieur de la chimie française en 1990 et 1991 (données UIC).

Je vous rappelle d'ailleurs que, sur les 10 premières sociétés chimiques mondiales, aujourd'hui, 8 sont européennes dont 2 françaises et qu'il n'y a dans ce peloton de tête aucune japonaise.

Comment tout cela a-t-il été possible ?

J'ai parlé tout à l'heure des restructurations indispensables et enfin réalisées au début des années 80 ; à ces restructurations financières se sont ajoutées des efforts importants pour :

- rationaliser les portefeuilles d'activité, chaque société cherchant à se développer dans les domaines où elle avait des points forts et à se désengager dans ceux où elle avait peu de chance d'être un jour dans les meilleures ;
- s'internationaliser, en particulier par des acquisitions importantes et coûteuses à l'étranger ;
- restructurer les outils industriels dont j'ai évoqué la dispersion mais aussi dont une bonne partie avait vieilli ;
- réaliser des programmes d'investissements très importants ;
- développer l'effort de recherche ;
- investir dans la formation.

Il est significatif de constater qu'au cours de la période 1980-1991, quand la production augmentait de 43 %, les investissements augmentaient de 90 %, les dépenses de recherche de 115 % et les dépenses de formation permanente de 97 % (figure 3).

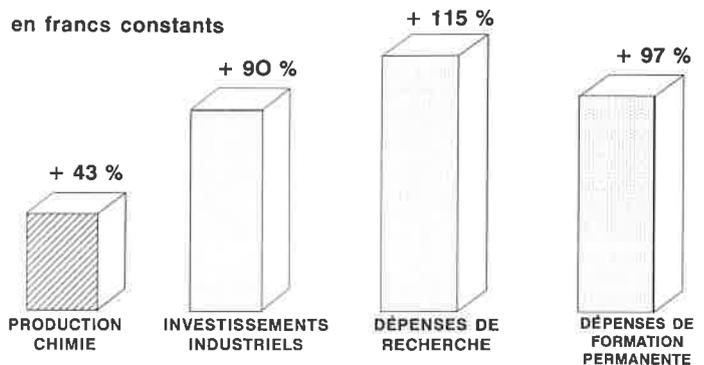


FIGURE 3. - Effort global d'investissement de la chimie française. Évolution 1980-1991, en francs constants (données UIC).

Ceci dit, tout n'est pas gagné et, de toute façon, rien n'est définitivement acquis si les efforts nécessaires ne sont pas poursuivis : l'industrie chimique est encore aujourd'hui, et en dépit des efforts réalisés depuis dix ans, perçue par une partie de l'opinion comme responsable de beaucoup de problèmes écologiques et de pollution.

Nous avons pourtant fait des efforts importants en ce domaine depuis dix ans : plus de 10 % des investissements réalisés ont été consacrés aux problèmes d'environnement, la pollution atmosphérique a été très fortement réduite, les rejets de SO₂ ayant diminué de 70 %, les rejets de poussière de près de 50 %, la pollution des eaux aussi de façon importante puisque les rejets de matière en suspension et de matière organique ont été réduits de près de 60 %.

Enfin, en mai 1990, la profession a lancé son "engagement de progrès", initiative originale par laquelle une profession, non contente de respecter les réglementations et les législations en vigueur, décide de s'impliquer elle-même dans un engagement moral et solennel de bonne conduite.

Malheureusement, cette bataille là n'est pas encore gagnée ; d'une part, il reste encore des choses à faire et il y a une limite aux ressources que les entreprises peuvent y consacrer et, d'autre part, le durcissement réglementaire actuel en France et en Europe, les mesures fiscales envisagées risquent de freiner notre développement et, à la limite, de paralyser créativité et innovation qui sont la clé de notre avenir. Avec l'Europe, le risque est évident que les normes et réglementations européennes s'ajoutent aux normes et réglementations nationales alors que nos grands concurrents américains ou japonais travaillent déjà sur un marché unique et déjà harmonisé en matière de réglementation.

Et puis, il y a les initiatives politiques. Le plus bel exemple, que je ne peux pas ne pas citer, est le projet de taxe sur l'énergie ou sur le gaz carbonique ; certes l'effet de serre est un problème dont il faut s'occuper mais à travers une politique d'économie et d'optimisation des ressources à laquelle notre industrie adhère. Et ce n'est sûrement pas en créant une taxe constituant un handicap économique majeur que l'on trouvera la bonne réponse surtout si, comme il en est question, elle n'est créée qu'en Europe

occidentale qui n'est pas, et de loin, la zone où ce problème de dégagement de gaz carbonique est le plus aigu.

D'autre part, et là je reviens à l'aspect conjoncture, nos entreprises françaises sont actuellement confrontées à un problème de résultats, elles n'ont plus, en 1991, les ressources des années 1988-1989, elles sont pénalisées par leur endettement, leurs charges financières sont sensiblement plus importantes que celles, par exemple, des concurrents allemands. Il ne faudrait pas que ces difficultés, s'ajoutant au coût des efforts indispensables dans le domaine de l'environnement, les conduisent à freiner l'effort de recherche et de formation.

Il y a encore des gains de productivité à faire, les structures peuvent être allégées et les économies de frais fixes correspondantes sont indispensables. Mais, plus que jamais, la compétitivité future reposera sur le développement de l'innovation et du capital humain. Savoir est pouvoir disait F. Bacon.

La force et le succès des Japonais dans les domaines où ils sont champions tiennent essentiellement à leur aptitude à raisonner LT *, à investir en recherche, en formation, en qualité même si c'est au détriment du résultat CT **. Notre industrie chimique a largement surmonté les handicaps qu'elle a eus en France dans le passé. Elle bénéficie d'une tradition de recherche, d'innovation et de professionnalisme. Il faut qu'elle sache rester fidèle à cette tradition et qu'elle continue d'y consacrer les moyens nécessaires.

Recherche, innovation, internationalisation, écoute attentive du client et formation des hommes, voilà les thèmes qu'il faut développer pour assurer l'avenir de notre industrie chimique.

* LT : long terme.

** CT : court terme.

Rectificatif

Dans l'article "Mise au point sur l'activité et les réalisations électrochimiques en France et au plan international. Électrochimie minérale préparative" paru dans le numéro de janvier-février 1992 de *L'Actualité Chimique*, sur la figure 1 de la page 6, les énergies électriques sont exprimées en Wh et non en kWh ; de plus, la valeur pour l'aluminium est : $\log W = 14,4$ et non pas 13,4.

Sécurité et prévention

III - Les produits irritants

A - Les irritants cutanés et oculaires

Marie-José Archieri ¹

Hervé Janiaut ²

André Picot ¹

Cet article constitue la troisième partie de la série "Sécurité et prévention" parue dans L'Actualité Chimique depuis mars 1983 :

Partie I : A. Picot, *Le risque chimique en laboratoire, description et prévention*, L'Actualité Chimique, octobre 1987, 305-317.

Partie II : Risques liés à la manipulation de produits cancérogènes :

- a) A. Picot, *Principaux produits cancérogènes (ou potentiellement cancérogènes) utilisés dans les laboratoires*, L'Actualité Chimique, mars 1983, 25-40.

- b) A. Picot, M. Castegnaro, *Listes réactualisées des principaux produits génotoxiques utilisés dans les laboratoires*, L'Actualité Chimique, janvier-février 1989, 12-27.

- c) A. Picot, M. Castegnaro, *Mesures de prévention liées à la manipulation des produits à activité génotoxique*, L'Actualité Chimique, mai-juin 1989, 79-85.

Introduction

Le document présenté traitera des "produits irritants" et comporte deux volets :

A : Les irritants cutanés et oculaires.

B : Les irritants pulmonaires.

Le premier volet sur les irritants cutanés et oculaires comporte trois parties.

La première partie rappelle la structure de la peau et de ses fonctions, et présente les produits irritants pour la peau, les méthodes d'évaluation du pouvoir irritant sur la peau et traitera du cas particulier de l'œil.

La deuxième partie sera consacrée aux principaux produits corrosifs et irritants pour la peau et l'œil et une troisième partie traitera des moyens de prévention à mettre en œuvre.

1^{re} partie : les irritants cutanés et oculaires : généralités

1. La peau : structure et fonctions [1]

La peau qui enveloppe toute la surface du corps humain est l'organe le plus étendu (environ 2 m²) et elle représente 10 % du poids corporel.

Elle est constituée de trois couches différentes (figure 1) :

- l'épiderme,
- le derme,
- l'hypoderme.

1.1. L'épiderme

L'épiderme, véritable barrière contre les agressions est un tissu dense qui ne contient aucun vaisseau et qui est constitué par l'association de plusieurs types cellulaires juxtaposés et disposés en couches successives.

- la couche basale (la plus profonde) qui contient des cellules particulières :

- les kératinocytes en germination,
- les cellules granuleuses,

- la couche cornée superficielle qui est directement en contact avec l'extérieur et qui est constituée de lamelles superposées dures et résistantes d'une protéine lamellaire soufrée : la kératine. Par la

résistance qu'elle offre aux produits chimiques, par sa dureté, la couche kératinisée s'impose comme le dernier obstacle efficace dans la défense du revêtement cutané.

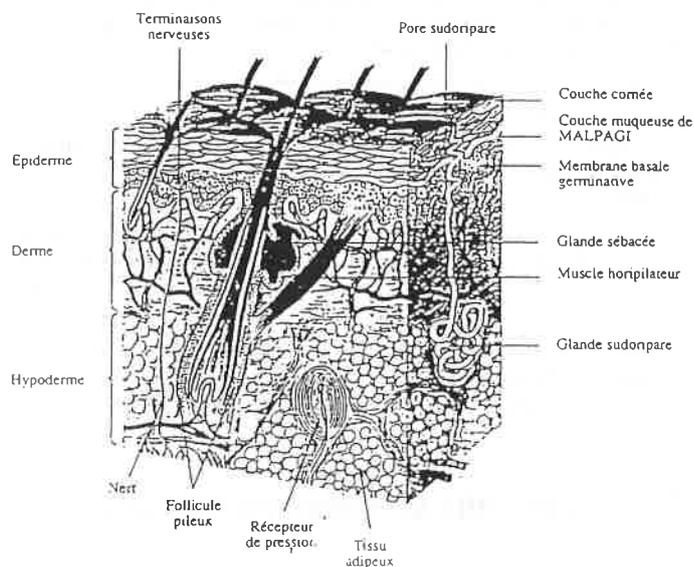


FIGURE 1. - Coupe schématique de la peau.

¹ UPS 831, Prévention du risque chimique, ICSN, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex.

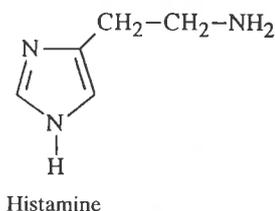
² Cis Biointernational, Direction générale Industrie, Sécurité, BP 32, 91192 Gif-sur-Yvette.

Cette publication est dédiée à "1992, Année Européenne pour la Sécurité, l'Hygiène et la Santé sur le Lieu de Travail".

1.2. Le derme

Le derme est un tissu ferme et élastique compris entre l'épiderme et l'hypoderme. Ses cellules sont contenues dans un gel "amorphe" ou substance fondamentale. Elles sont de trois types :

- les *fibroblastes* ou fibres plastiques qui tiennent un rôle essentiel dans les phénomènes de cicatrisation et qui synthétisent et secrètent les protéines structurales telles que le *collagène* et l'*élastine*,
- les *histiocytes* qui interviennent dans les phénomènes de défense biologique du fait de leur propriété de *phagocytose*,
- les *mastocytes* riches en *granulations* de stockage et qui ont un rôle primordial dans la formation de l'*histamine*, médiateur principal des *réactions allergiques*.



Le *derme* est une zone d'intense activité métabolique qui renferme en particulier des systèmes de métabolisation des xénobiotiques comme les *monooxygénases* à *cytochrome P-450*.

1.3. Fonctions et rôles du tissu cutané

Les principales fonctions de la peau sont :

- les fonctions de protection,
- les fonctions de sécrétion,
- les fonctions d'échange,
- les fonctions sensorielles.

Seules les fonctions de protection seront prises en considération.

Le revêtement cutané est une barrière contre les agressions, en particulier la peau est imperméable à l'eau et évite l'entrée des microbes. Cette enveloppe :

- protège contre les frottements ou les agressions du milieu extérieur comme, par exemple, la protection contre les agressions physiques telles que l'abrasion ;
- assure la résistance aux agressions chimiques modérées telles que celles des produits irritants (acides faibles...).

L'absorption s'effectue par les pores de la peau qui sélectionnent surtout les substances liposolubles, c'est-à-dire solubles dans les graisses.

Dès qu'elles ont pénétré, ces substances xénobiotiques se trouvent à proximité du réseau sanguin capillaire par lequel elles sont ensuite transportées dans l'organisme grâce à la circulation générale.

La minceur des parois capillaires explique aussi la facilité et la rapidité avec lesquelles le produit xénobiotique se retrouve dans la circulation sanguine.

2. Les produits irritants pour la peau [7, 8, 11, 14, 15, 22]

• Parmi les produits chimiques qui lors d'un contact avec la peau provoqueront une agression toxique, il faut distinguer :

- les produits irritants,
- les produits allergisants (ou sensibilisants),
- les produits cancérogènes,
- les produits phototoxiques.

En 1977, une étude américaine réalisée en Californie avait mis en évidence que les maladies de la peau représentaient 40 % des maladies professionnelles rapportées et que, parmi les maladies de la peau, 92,5 % étaient dues à une *dermatite* de contact soit allergique soit d'irritation simple [7].

2.1. L'irritation cutanée : définition

Par le terme d'*irritants cutanés*, on désigne généralement des substances chimiques qui produisent une *réaction inflammatoire cutanée locale*, appelée *dermite* ou *dermatite* et ceci par action directe sur la peau sans l'intervention d'un mécanisme immunologique.

L'irritation de la peau est importante ; elle représente environ 80 % de l'ensemble des *dermatites de contact* reconnues cliniquement chez l'Homme.

Les produits irritants sont donc des *toxiques directs*, c'est-à-dire des produits doués d'une très grande réactivité chimique qui agissent directement sur l'organisme sans qu'aucune transformation métabolique soit nécessaire.

On peut classer les produits irritants en deux catégories :

- les *irritants primaires* qui exercent une action uniquement locale chez la plupart des sujets ; ils provoquent des lésions d'aspect similaire dont l'importance dépend en général de la nature du produit, de sa concentration et du temps de contact,
- les *irritants secondaires* qui exercent, en plus de l'action locale, une action sur l'organisme entier dénommée *toxicité systémique*, car transmise par la circulation sanguine qui irrigue la majorité des tissus.

Il est habituel de distinguer 2 types d'irritation cutanée :

- l'*irritation aiguë* qui consiste en une *réponse inflammatoire locale réversible* de la peau normale à une agression causée par une seule et unique application d'un produit chimique sans participation d'un processus immunologique,
- l'*irritation cumulative* qui est une irritation réversible qui résulte d'expositions répétées ou continues à une substance qui n'est pas capable par elle-même de produire une irritation aiguë.

Il faudra aussi distinguer :

- la *corrosion* qui est une *action chimique directe sur la peau normale* qui correspond à la désintégration et à la destruction irréversible du site de contact. Le phénomène corrosif se manifeste par une *ulcération* et une *nécrose*,
- la *photoirritation* (ou phototoxicité) qui est une *irritation cutanée résultant d'une transformation sous l'action de radiations lumineuses de la structure du xénobiotique* qui devient alors capable de réagir avec les constituants cellulaires de la peau.

2.2. Les effets des produits irritants

Sur la peau, l'effet des produits irritants pourra aller d'un simple *érythème* ou *brûlure chimique* jusqu'à de véritables *nécroses*, par exemple avec les substances corrosives.

La *dermatite de contact* par irritation est un terme qui regroupe différents types de changement intervenant au niveau de la peau tels que les brûlures, l'érythème, le purpura, les ampoules, l'eczéma, des érosions, une hyperkératose, des pustules et mêmes des réactions non inflammatoires telles que la sécheresse et la rugosité.

2.3. Les facteurs influençant le pouvoir corrosif ou irritant

Les facteurs influençant la réponse d'un individu à un produit chimique corrosif ou irritant sont dus :

- au produit lui-même surtout dans le cas des composés corrosifs,
- au sujet lui-même et ceci en particulier vis-à-vis des produits irritants.

La gravité des lésions dépend de plusieurs facteurs :

- la nature du produit chimique,
- sa concentration,
- le temps de contact,
- le lieu de contact,
- la résistance individuelle.

2.3.1. Nature du produit chimique

Selon le produit chimique plusieurs paramètres peuvent intervenir :

A - La réactivité du produit chimique

En règle générale un produit doué d'une grande réactivité chimique sera très agressif pour les organismes vivants.

Cette réactivité vis-à-vis des constituants biologiques pourra être de nature très variable et sera, par exemple, liée :

- à l'acidité ou à la basicité, c'est-à-dire liée au degré de dissociation de sa fonction ionisable,
- au pouvoir oxydant ou réducteur, ce qui correspond au potentiel d'oxydo-réduction,
- au pouvoir déshydratant, c'est-à-dire la capacité d'éliminer dans une structure chimique donnée les éléments de l'eau (réaction de déshydratation),
- au pouvoir alkylant, donc à la possibilité de greffer sur ces biomolécules un xénobiotique soit tel quel, soit après activation métabolique,
- à l'affinité pour les lipides cellulaires,
- etc.

B - L'état physico-chimique

Les liquides, les gaz et les solides sont susceptibles de produire des effets corrosifs ou irritants.

La plupart des composés liquides attaquent immédiatement les tissus (bases minérales fortes, oxydants...) mais certains comme les *hydracides en solution concentrée* (HCl, HBr, HI, HF) agissent plus lentement, ce qui laisse le temps en cas de projection d'effectuer un lavage abondant à l'eau et d'éviter ainsi une attaque en profondeur.

Les gaz, vapeurs et les aérosols microparticulaires (< 5 µm) interviennent surtout au niveau des muqueuses oculaires et respiratoires.

Certains gaz très agressifs comme l'*ypérite* (moutarde au soufre), utilisé parfois en laboratoire, attaquent la peau après des temps de latence variables (de 30 minutes à 3 heures) et produisent des éruptions cutanées graves (gaz vésicants).

Généralement, les solides réagissent plus lentement sur les tissus.

Néanmoins certains composés solides sont particulièrement dangereux pour la peau et les muqueuses, par exemple le *phosphore blanc* qui en s'enflammant spontanément à l'air entraîne des nécroses graves des tissus contaminés.

Par suite de leur grande affinité pour l'eau parfois abondante sur la peau (sueur), les agents déshydratants solides comme l'*anhydride phosphorique* peuvent provoquer des brûlures cutanées, s'ils rentrent en contact avec la peau.

Il en est de même pour certains *hydrures* solides utilisés comme réducteurs en synthèse (aluminohydrure de lithium).

2.3.2. La concentration du produit

Généralement le pouvoir corrosif ou irritant d'un produit chimique dépend de sa concentration.

Une étude expérimentale réalisée par l'INRS [4] sur la peau de Lapin a confirmé que les acides minéraux et les bases minérales à fortes concentrations sont des irritants primaires à action corrosive c'est-à-dire à action destructrice tissulaire. Ces effets s'atténuent avec la dilution et pour des concentrations N/10 avec les *acides chlorhydrique* et *sulfurique* ou avec l'*ammonique*, le pouvoir irritant devient négligeable. Il en est de même pour des concentrations plus faibles (N/20) de soude ou de potasse.

Un cas particulier est celui de l'*acide fluorhydrique* (HF), l'acide le plus dangereux pour la santé et qu'il faudra manipuler avec un maximum de précaution. Des concentrations supérieures à 60 % entraînent immédiatement des brûlures intenses et profondes qui ne guérissent que très lentement. Une intoxication mortelle a été décrite lors d'une contamination cutanée touchant 2,5 % de la surface corporelle, car l'acide fluorhydrique présente une toxicité spécifique redoutable. En effet, à l'action corrosive de l'acide s'ajoute une intoxication systémique grave due à la précipitation du calcium intracellulaire sous forme de fluor insoluble et à des blocages enzymatiques vitaux. Les concentrations inférieures à 50 % en HF sont essentiellement irritantes. Il faut remarquer que l'acide fluorhydrique, même en milieu dilué, est peu dissocié. Par contact prolongé avec la peau, il va traverser progressivement les différentes couches cutanées et, en se dissociant peu à peu, va provoquer de profondes ulcérations. Il va ainsi pouvoir atteindre l'os entraînant une fluorose douloureuse et très handicapante [4].

En mélange, certains composés sont beaucoup plus irritants que les produits pris isolément. Ainsi le mélange chloroforme-méthanol utilisé pour extraire des produits naturels est beaucoup plus irritant que ces deux solvants employés séparément.

2.3.3. Le temps de contact du produit

La gravité des lésions cutanées ou oculaires dépend très souvent du temps de contact avec le produit agressif.

Les *bases minérales fortes* comme la *soude* ou la *potasse* agissent immédiatement surtout au niveau des yeux ce qui justifie l'intervention immédiate et prolongée (15 minutes minimum) par lavage aqueux abondant en cas de projection oculaire.

Par contre, les *acides minéraux forts* comme l'*acide chlorhydrique* concentré ou l'*acide sulfurique* concentré interviennent sur les tissus cutanés ou les yeux avec un léger retard. Il en est de même avec l'*ammoniaque*, les *amines aliphatiques* de faible poids moléculaire, les *isocyanates* comme l'*isocyanate de méthyle*.

Par exemple, le temps de contact nécessaire pour produire une ampoule avec une solution à 50 % d'*hydroxyde d'ammonium* (ammoniaque) sera de 5,3 minutes pour la face, 9,0 minutes pour le dos et 13,0 minutes pour l'avant bras [5].

2.3.4. Le lieu de contact

L'intensité de l'irritation dépend essentiellement de l'épaisseur de la couche cornée, donc le pouvoir irritant sera différent suivant la région du corps qui est exposée.

2.3.5. La résistance individuelle

Parmi les êtres humains, il existe des différences individuelles dans la résistance à l'agression des produits chimiques qui sont dues à :

- la pigmentation de la peau : on admet généralement que les blonds, les roux et les albinos ont une sensibilité plus grande aux irritants et on observe des différences dues à la couleur de la peau,
- l'âge et au sexe : les femmes seraient plus sensibles aux irritants ainsi que les personnes âgées de plus de 65 ans,
- l'hygiène,
- les traitements médicaux,

- la présence de lésions au niveau de la peau : la peau est beaucoup plus sensible aux irritants si elle est préalablement lésée, par exemple dans le cas de dermatoses chroniques (psoriasis, eczéma allergique...).

2.4. Mécanismes d'action [12, 17, 23, 24, 25, 26]

Les mécanismes biochimiques impliqués dans le phénomène d'irritation ne sont pas très bien caractérisés.

L'irritation correspondrait à deux mécanismes principaux :

Le premier est une *corrosion* avec altération des biomembranes et mort cellulaire.

Le second correspond à un relargage de *messagers chimiques* par les cellules agressées qui ne meurent pas obligatoirement. Les messagers les mieux caractérisés sont des *médiateurs de l'inflammation* (figure 2).

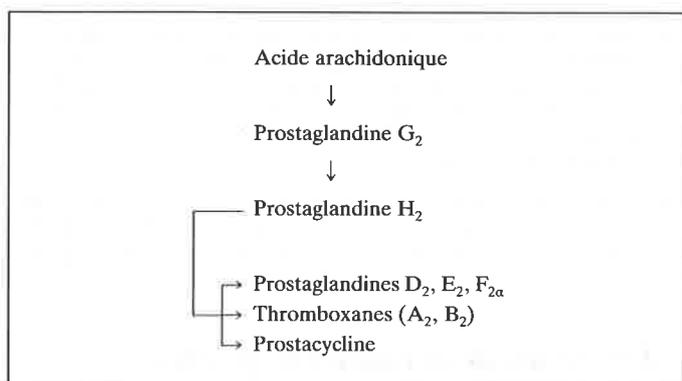


FIGURE 2. - Cascade de l'acide arachidonique.

Dans le cas du premier mécanisme, les produits chimiques (qui sont alors des irritants primaires) montrent une très grande diversité de réaction qui dépend de leur structure chimique, de leurs poids moléculaire, de leur polarité et de leur capacité de liaison. En conséquence, ils peuvent réagir avec les composants cellulaires de la peau de différentes façons et provoquer diverses lésions. Les lésions qui apparaissent peuvent être une *dénaturation des kératines* de l'épiderme, l'enlèvement des lipides de la surface et des substances retenant l'eau, des atteintes au niveau des membranes cellulaires et/ou des effets cytotoxiques directs [26].

Les modifications histologiques qui accompagnent ces dommages ont été largement étudiées et il y a quelque évidence pour suggérer que ces modifications varient selon le mode d'action des irritants.

Par exemple, il a pu être mis en évidence [25] que l'*acide nonanoïque* (acide carboxylique en C 10) cause des modifications dans les kératinocytes de l'épiderme supérieur. Les examens en microscopie électronique d'ultrastructures montrent des agrégats denses de filaments de kératine dans le cytoplasme ce qui suggère une kératinisation prématurée.

Dans le cas du deuxième mécanisme, certains métabolites de l'acide arachidonique (acide gras tétraénique en C 20, constituant l'essentiel des phospholipides membranaires) pourraient avoir un rôle significatif dans le développement des lésions inflammatoires.

Ces métabolites peuvent être libérés par des cellules qui se trouvent dans la peau : les kératinocytes, les macrophages, les mastocytes, les fibroblastes, les cellules de l'endothélium vasculaire. Diverses cellules sanguines peuvent aussi intervenir : ce sont les neutrophiles, les éosinophiles, les lymphocytes, les monocytes et les plaquettes.

Un certain nombre d'études ont mis en évidence la participation des *prostaglandines* dans la pathogénèse des dermatites de contact [12, 23, 24].

Les résultats obtenus restent encore assez incertains et sujets à controverse. Il y a modification du métabolisme de l'acide arachidonique au niveau de la peau (avec des modifications du taux de l'acide arachidonique, des PGD₂, des PGE₂), mais le mécanisme exact reste à démontrer.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il apparaît que les produits chimiques peuvent entraîner des irritations au niveau de la peau par différents mécanismes, imparfaitement caractérisés [25].

3. Les méthodes d'évaluation du pouvoir irritant sur la peau

La première difficulté réside dans la définition de ce qu'est un produit non irritant étant donné que tous les produits ont un pouvoir potentiel d'irritation.

La deuxième difficulté résulte du fait que chaque espèce animale a un profil d'irritation différent, par exemple le Chien est sans réaction en présence de la majorité des irritants cutanés.

L'animal le plus utilisé pour évaluer le pouvoir irritant d'un produit chimique est le Lapin, en prenant en compte que la peau de Lapin est plus facilement irritée que la peau humaine dans les mêmes conditions.

Ce modèle animal confère donc l'avantage d'offrir une grande sensibilité, malheureusement la difficulté provient du fait qu'il sera très difficile avec le Lapin de différencier les produits légèrement irritants, des produits modérément irritants.

La méthode suivie est celle mise au point par Draize [2].

Le produit à tester est appliqué pendant 24 heures sur la peau rasée, indemne ou abrasée du Lapin généralement sous pansement occlusif.

Les résultats sont observés 24, 48 et 72 heures plus tard et il est recherché l'apparition d'érythème (rougeur), d'escarre (nécrose) et la formation d'œdème (gonflement tissulaire).

Une échelle spécifique de notation des lésions cutanées permet de graduer ces lésions en notes. Les notes obtenues sur les zones saines ou abrasées aux 24^e et 72^e heures servent à calculer l'*indice d'irritation cutanée primaire* (IICP) qui est utilisé dans l'interprétation du pouvoir irritant du produit étudié.

Cette estimation se fait selon la notation suivante :

Valeur de IICP comprise entre :

0 et 2 → pouvoir irritant léger,

2 et 5 → pouvoir irritant moyen,

5 et 8 → pouvoir irritant sévère.

Par suite des problèmes éthiques liés à l'utilisation du modèle animal, actuellement des méthodes dites "alternatives" sont mises au point pour remplacer le Lapin dans ce type de test.

Pour l'irritation, les organes explantés, les cultures de cellules en monocouches et l'œuf de poule embryonné sont en cours d'évaluation. La peau reconstruite semble aussi intéressante, mais des recherches sont encore nécessaires pour trouver de réelles techniques de substitution.

4. Le cas particulier de l'œil

4.1. L'irritation oculaire

Parmi les accidents de laboratoire, ceux touchant les yeux sont les plus fréquents et aussi les plus graves.

Au niveau de l'œil, élément le plus vulnérable des organes sensoriels, la peau est transparente et a une structure particulière (figure 3).

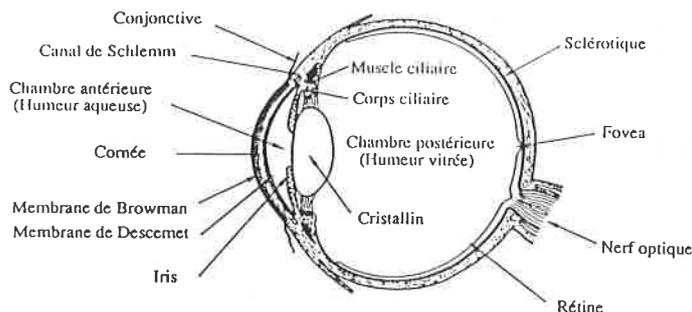


FIGURE 3. - Schéma de l'œil.

La cornée, composée de 5 couches (qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma cornéen, la membrane de Descemet, l'endothélium) bien différenciées, est la première concernée par l'irritation. Quand la cornée réagit au contact d'un produit chimique, elle passe de claire à un aspect trouble laiteux. Cette altération peut conduire à un défaut de la vision si la zone blessée est large. Quand elle est irritée, la cornée peut aussi s'épaissir.

Quand l'iris est irrité, il perd la capacité de se dilater et de se contracter quand l'intensité lumineuse change.

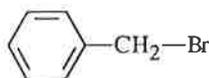
Les produits chimiques rentrant en contact avec l'œil peuvent aussi causer la précipitation des protéines dans la partie antérieure de l'œil et provoquer des dommages du cristallin (tableau I).

TABEAU I. - Effets de certains produits chimiques sur l'œil (d'après J.A. Hayes in Systemic Responses to Toxic Agents [8]).

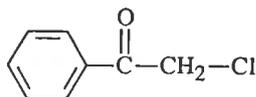
Site de la lésion	Type d'action	Produit chimique
Cornée	Dépôt cornéen	Chlorpromazine
Cristallin	Cataracte	Busulfan Naphthalène 2,4-Dinitrophénol Diquat
Rétine		Phénothiazine Iodoacétates alcalins Chloroquine Dithizone Tétracycline Agents chélatants
Nerf optique	Cécité	Sulfure de carbone Méthanol Chloramphénicol

En cas de projection dans les yeux, de nombreux paramètres (nature chimique du produit, état physique, concentration, température...) vont influencer le degré de gravité de l'atteinte oculaire parallèlement à sa localisation [19, 20, 21].

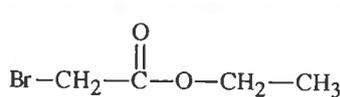
Un produit irritant peut entraîner un larmoiement important : c'est le cas des produits lacrymogènes suivants :



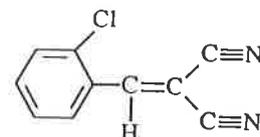
Bromure de benzyle



Chloroacétophénone



Bromoacétate d'éthyle



Ortho-chlorobenzalmonitrile

Beaucoup de composés lacrymogènes présentent dans leur structure un atome d'halogène en α d'une fonction activante, par exemple :

- les halogénures de benzyle (chlorure et bromure de benzyle),
- les α -halocétones (chloroacétones, bromoacétophénone),
- les α -haloesters (bromo- ou iodo-acétates),
- les α -chloronitroalcanes (chloropicrine...),
- les α -halonitriles...

Certains produits lacrymogènes peuvent conduire à une cécité, soit temporaire comme dans le cas de l'isocyanate de méthyle [18], soit définitive par exemple avec le tétroxyde d'osmium comme cela sera décrit ultérieurement.

Les bases minérales fortes (soude, potasse...) sont particulièrement dangereuses : une seule goutte de ces produits peut entraîner, s'il n'y a pas intervention rapide, la perte définitive de l'œil.

Les bases fortes catalysent l'hydrolyse des constituants cellulaires (lipides, protéines...) attaquant en profondeur les tissus ce qui peut entraîner une nécrose tissulaire très grave pouvant aboutir à la destruction de l'œil.

Les acides forts, quant à eux, provoquent une précipitation des protéines cellulaires ce qui ralentit momentanément la pénétration du produit. C'est pourquoi, les acides peuvent être considérés dans la plupart des cas comme étant moins agressifs pour les yeux que les produits basiques.

Les solvants agissent en se dissolvant dans les couches lipidiques des membranes, par exemple des solvants halogénés comme le chlorure de méthylène (dichlorométhane) ou le chloroforme peuvent entraîner des atteintes inflammatoires graves de la cornée.

4.2. Les méthodes d'évaluation du pouvoir irritant oculaire [2, 6]

L'évaluation de l'irritation oculaire d'un produit chimique est déterminée depuis de nombreuses années par le test de Draize sur l'œil de Lapin.

Dans cette méthode, le produit à tester est instillé dans le sac inférieur de la conjonctive de l'œil du Lapin. Une réponse oculaire est évaluée par l'observation de l'œil pendant une période de 21 heures après traitement. L'autre œil, non traité, constitue le témoin. La méthode d'évaluation de Draize subdivise l'effet global en trois composantes distinctes (altérations de la cornée, de l'iris et de la conjonctive) et l'ampleur de ces effets est graduée.

De cette façon, l'échelle de notation "Draize" s'est développée et a depuis procuré les bases d'évaluation des effets oculaires.

Diverses instances de réglementation ont adopté et modifié la méthode fondamentale de Draize pour l'évaluation du risque potentiel, au niveau de l'œil, des produits chimiques dont les cosmétiques et les produits ménagers. La publication de la directive OCDE pour le test TG-405 a permis l'harmonisation des différentes méthodes actuelles d'essais oculaires.

De nombreuses critiques du test de Draize ont été exprimées ces dernières années. Elles concernent essentiellement la méthodologie, la pertinence pour l'Homme et l'éthique. L'aptitude du test de Draize, sur le Lapin, à prédire un risque oculaire pour l'Homme a été critiquée du fait des différences biologiques entre espèces et du volume utilisé dans le test. Le test sur l'œil du

Lapin surestime le risque oculaire pour l'Homme, mais il est utile pour démontrer l'absence d'un risque oculaire. En raison des critiques du test de Draize, diverses approches pour l'évaluation du pouvoir irritant oculaire des produits chimiques ont été proposées parmi lesquelles les méthodes *in vitro*.

Ces méthodes dites aussi "méthodes alternatives" sont :

- les *cultures cellulaires* (fibroblastes hépatiques, cellules cornéennes... d'origine humaine ou animale),
- les *cultures d'organes* (yeux énucléés, cornée isolée, iléon isolé de Lapin),
- le *test sur la membrane chorioallantoïque d'un œuf fécondé de Poule*.

2^e partie : Principaux produits corrosifs et irritants pour la peau et l'œil

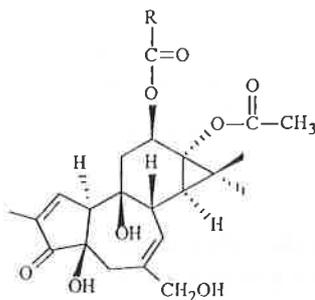
5. Principaux produits corrosifs et irritants pour la peau et l'œil

Un classement basé sur la réactivité chimique permet de regrouper les produits corrosifs et irritants pour la peau et les yeux en sept grandes catégories :

- les acides forts et leurs dérivés,
- les bases fortes et leurs dérivés,
- les agents oxydants,
- les agents réducteurs,
- les agents alkylants,
- les solvants,
- les détergents.

Certains produits corrosifs comme les phénols ne rentrent pas dans ces catégories et seront traités à part.

Nous ne prendrons pas ici en compte dans cette classification, des irritants puissants comme les *esters de phorbol*, très utilisés dans les laboratoires de biologie comme promoteurs de cancérogénèse.



Type d'esters de phorbol

5.1. Les acides forts et leurs dérivés

On peut classer dans cette catégorie :

- les *acides minéraux forts*,
- les *acides organiques forts*, leurs *anhydrides*, leurs *halogénures*, les *peracides organiques* et les *peranhydriques* correspondants,
- les *halogénures* et les *oxyhalogénures des composés minéraux*,
- les *halogènes*.

5.1.1. Les acides minéraux forts,

Les plus couramment utilisés en laboratoire sont :

- l'acide chlorhydrique : HCl,
- l'acide sulfurique : H₂SO₄,
- l'acide nitrique : HNO₃,
- l'acide perchlorique : HClO₄.

Acide fluorhydrique (HF)

Moins fréquemment mis en œuvre, doit être manipulé avec des précautions renforcées par suite de sa toxicité redoutable comme cela a été décrit précédemment.

Acide sulfurique (H₂SO₄)

En laboratoire, on trouve l'acide sulfurique sous diverses formes :

- l'*acide sulfurique fumant* ou *oléum*, correspond à une solution de *trioxyde de soufre* : SO₃ (anhydride sulfurique) dans l'*acide sulfurique anhydre* et renferme surtout de l'*acide pyrosulfurique* H₂S₂O₇,
- l'*acide sulfurique pur*, liquide sirupeux correspondant à l'acide sulfurique anhydre,
- des *solutions aqueuses d'acide sulfurique* à diverses concentrations.

La principale propriété de l'acide sulfurique concentré est son affinité pour l'eau ce qui en fait un déshydratant puissant. Cette réaction est exothermique, parfois explosive.

Ainsi, il déshydrate les sucres et les autres composés organiques hydroxylés (alcools...) souvent à l'état de carbone élémentaire (schéma 1).

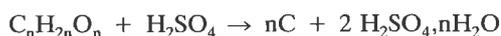


SCHÉMA 1. - Action de l'acide sulfurique concentré sur les sucres.

L'acide sulfurique concentré réagit aussi comme un *oxydant* et peut transformer le carbone élémentaire en dioxyde de carbone (CO₂) avec formation de dioxyde de soufre (SO₂) gaz très irritant (schéma 2).



SCHÉMA 2. - Oxydation du carbone par l'acide sulfurique.

Au niveau de la peau, l'acide sulfurique anhydre provoque une grave brûlure chimique due à une déshydratation brutale avec fort dégagement de chaleur. Les solutions concentrées d'acide sulfurique (pH > 1,5) sont aussi très agressives pour la peau et les muqueuses oculaires. Au niveau cutané si la décontamination n'est pas rapidement réalisée, la lésion brunit et évolue vers une escarre noirâtre (présence de carbone) très douloureuse. La cicatrisation est souvent lente et peut être à l'origine de gênes fonctionnelles plus ou moins handicapantes.

Acide nitrique (HNO₃)

L'acide nitrique se présente sous différentes formes :

- l'*acide nitrique fumant* correspond à une solution concentrée d'acide nitrique contenant du dioxyde d'azote (NO₂) qui colore la solution en jaune,
- les *solutions aqueuses d'acide nitrique* commercialisées ont des concentrations qui s'échelonnent de 58 à 99 % (en poids).

L'*acide nitrique* est un *agent de nitration puissant* en particulier pour les composés organiques aromatiques. Ses solutions

concentrées sont aussi très oxydantes, mais cette capacité devient négligeable pour des concentrations inférieures à 2 M.

L'acide nitrique concentré est un corrosif puissant qui attaque la peau plus rapidement que les autres acides minéraux (HCl, H₂SO₄...).

Il colore rapidement la peau en jaune brun. Cette coloration est surtout due à la *nitration des acides aminés aromatiques* (phénylalanine, tyrosine) ou hétérocycliques (tryptophane), constituants des protéines des cellules cutanées.

Une réaction colorée de caractérisation des protéines dite *réaction xanthoprotéique* consiste à chauffer doucement la protéine avec de l'acide nitrique concentré. La coloration jaune formée vire à l'orangé par saturation avec de l'ammoniaque. Cette réaction est due à la nitration des noyaux aromatiques des acides aminés aréniques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane). Ainsi la tyrosine se nitre facilement en formant une *2,6-dinitrotyrosine* jaune dont les sels d'ammonium sont colorés en orangé intense (schéma 3).

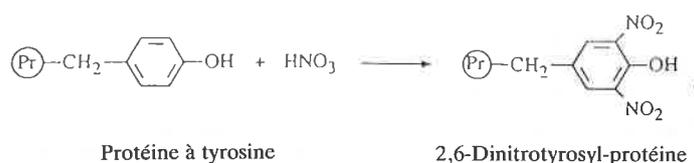


SCHÉMA 3. - Action de l'acide nitrique sur la tyrosine d'une protéine.

Pour le nettoyage de la verrerie de laboratoire, on utilise parfois l'*eau régale* (mélange 3:1 HCl C° + HNO₃ C°) oxydant puissant, très corrosif qui renferme du *chlorure de nitrosyle* (ClNO), irritant volatil très dangereux (schéma 4).



SCHÉMA 4. - Formation de l'eau régale.

Certains autres acides minéraux sont aussi des puissants agents corrosifs pour la peau et les muqueuses. C'est le cas de l'*acide chlorosulfurique* (ClSO₃H), qui provoque au contact de la peau des brûlures sévères dues à son hydrolyse rapide (schéma 5).

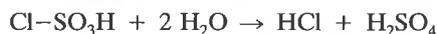


SCHÉMA 5. - Hydrolyse de l'acide chlorosulfurique.

Selon la concentration de ses solutions commerciales (de 35 à 85 % en poids de H₃PO₄) et du temps de contact, l'agressivité de l'*acide phosphorique* vis-à-vis de la peau et des yeux va d'un effet corrosif marqué à une irritation modérée.

De même, les contaminations cutanées et oculaires par de l'*acide perchlorique* (HClO₄) produisent des brûlures chimiques de gravité variable selon la concentration de la solution et le temps de contact.

Les acides minéraux seulement irritants sont en général des acides faibles. A titre d'exemple, l'*acide borique* (H₃BO₃) est un irritant faible pour la peau, modéré pour les yeux. Son usage classique pour neutraliser des brûlures chimiques par les bases fortes est déconseillé surtout si la peau est lésée, ce qui favorise beaucoup sa pénétration dans l'organisme et peut entraîner une intoxication systémique (effets neurotoxiques) surtout grave chez l'enfant.

5.1.2. Les acides organiques forts et leurs dérivés

Les premiers termes des acides organiques aliphatiques comme l'*acide formique* (H-C(=O)-OH) et dans une moindre mesure l'*acide acétique* (CH₃-C(=O)-OH) produisent des lésions caustiques locales

sévères si une décontamination n'est pas rapidement menée. En particulier les atteintes oculaires peuvent être graves avec opacification définitive de la cornée.

Dans la série des acides haloacétiques, le pouvoir corrosif est corrélé avec la facilité de dissociation de ces acides donc au pH comme l'indique le *tableau II*.

TABLEAU II. - Relation entre l'acidité et le pouvoir corrosif des acides chloroacétiques.

Acides	CH ₃ -COOH	Cl-CH ₂ -COOH	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$
pKa	4,76	2,87	1,25	0,66
Effet corrosif	+	++	+++	+++

+++ Fortement corrosif.
++ Moyennement corrosif.
+ Faiblement corrosif.

Ainsi, l'*acide trichloroacétique* (Cl₃C-COOH) est un acide fort dont le pouvoir corrosif sur la peau et les yeux est similaire à celui de l'acide chlorhydrique N.

L'effet inducteur (-I) des atomes de chlore situés en α de la fonction carboxyle favorise le départ du proton comme l'indique le schéma 6.



SCHÉMA 6. - Dissociation de l'acide trichloroacétique.

L'*acide trifluoroacétique* (F₃C-C(=O)-OH), fréquemment utilisé en laboratoire, est un acide fort très agressif qui précipite rapidement les protéines.

Les *anhydrides* R₁-C(=O)-O-C(=O)-R₂ et surtout les *halogénures d'acide* R-C(=O)-X (X = Cl, Br, I) sont des produits très agressifs pour la peau et les muqueuses en particulier pour les yeux (conjonctivite, atteinte de la cornée).

Un cas particulier est celui des *peracides* R-C(=O)-O-O-H et des *peranhydrides*, R₁-C(=O)-O-O-C(=O)-R₂, dérivés de l'*eau oxygénée* qui, en plus de leur pouvoir irritant lié à leur capacité à libérer l'acide carboxylique correspondant, sont aussi des agents oxydants puissants.

Ainsi l'*acide peracétique* CH₃-C(=O)-O-O-H et l'*acide trifluoro-peracétique* CF₃-C(=O)-O-O-H sont des produits instables très agressifs pour la peau et les muqueuses.

De plus, l'acide peracétique, comme beaucoup de dérivés de l'eau oxygénée, est un promoteur de cancérogénèse dont l'effet à long terme ne doit pas être négligé.

5.1.3. Les halogénures et oxyhalogénures des composés minéraux

Les halogénures de bore (BF₃, BCl₃, BBr₃), d'aluminium (AlCl₃...), de fer (FeCl₃...), de zinc (ZnCl₂...), d'étain (SnCl₄...), de titane (TiCl₄...), d'antimoine (SbCl₅, SbCl₃...), de silicium (SiCl₄...), de soufre (SCl₂...), de phosphore (PCl₃, PCl₅...), etc. sont en général des produits fortement irritants et parfois même très corrosifs.

Par hydrolyse, ces produits libèrent facilement l'hydracide correspondant comme dans le cas du chlorure d'aluminium (schéma 7).

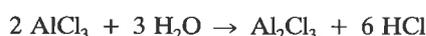


SCHÉMA 7. - Hydrolyse du chlorure d'aluminium.

Les oxyhalogénures de soufre (SOCl₂, SO₂, Cl₂...) et de phosphore (POCl₃...), très facilement hydrolysables, sont aussi fortement agressifs.

A titre d'exemple, le trichlorure de phosphoryle (POCl₃), plus connu sous le nom d'oxychlorure de phosphore, s'hydrolyse facilement au contact de l'eau ou de l'humidité atmosphérique en formant des produits acides corrosifs (schéma 8).

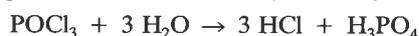


SCHÉMA 8. - Hydrolyse du trichlorure de phosphoryle.

La gravité des brûlures avec POCl₃, par contact cutané ou projection oculaire, dépend de la surface atteinte, de la durée du contact et de la concentration du produit. Les lésions oculaires sont très douloureuses et peuvent apparaître après quelques heures de latence, même pour des faibles concentrations en trichlorure de phosphoryle.

L'oxychlorure de sélénium (SeOCl₂) qui s'hydrolyse facilement en acide chlorhydrique et acide sélénieux est un liquide vésicant provoquant des brûlures de la peau avec nécrose profonde.

5.1.4. Les halogènes

Les quatre halogènes courants : iode (I₂), brome (Br₂), chlore (Cl₂) et fluor (F₂) sont des composés agressifs pour la peau et les muqueuses avec des degrés variables selon l'élément, sa concentration et son temps de contact.

Ainsi le brome, liquide rouge-brun attaque la peau, entraînant des brûlures avec phlyctènes et parfois mêmes des escarres. Son agressivité est due à sa grande réactivité, en particulier il se dissout dans l'eau en donnant une solution acide fortement oxydante renfermant en outre de l'acide hypobromeux (HBrO) (schéma 9).

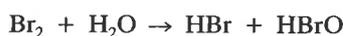


SCHÉMA 9. - Hydrolyse du brome.

5.2. Les bases fortes et leurs dérivés

Plusieurs classes de composés chimiques sont considérées comme des bases fortes :

- les bases alcalines comme la soude (NaOH) et la potasse (KOH). A ce groupe se rattache l'ammoniaque (NH₄OH),
- les bases alcalino-terreuses en particulier l'hydroxyde de calcium ou chaux éteinte [Ca(OH)₂], dérivé de l'oxyde de calcium ou chaux vive (CaO),
- l'hydrazine (H₂N-NH₂) et son hydrate (H₂N-NH₂, H₂O),
- les premiers termes des amines aliphatiques : méthylamines, éthylamines...,
- les hydroxydes d'ammonium quaternaire [(R)₄N⁺ OH⁻].

Par contact avec ces composés basiques, l'importance des lésions caustiques va dépendre de plusieurs paramètres :

- De la nature chimique des composés

Ainsi, les bases alcalines (NaOH, KOH, NH₄OH) sont beaucoup plus agressives que les bases dérivées des éléments alcalino-terreux (Ca²⁺, Ba²⁺, Mg²⁺...).

Le pouvoir irritant des amines est lié à la structure chimique de ces composés organiques : les amines aliphatiques de faible poids moléculaire (méthylamines, éthylamines...) sont beaucoup plus agressives que les amines aromatiques (aniline...).

- De l'état physico-chimique des composés

Beaucoup de bases fortes sont des liquides, mais certaines à l'état pur sont des solides extrêmement corrosifs comme la soude, la potasse et l'oxyde de calcium (chaux vive).

- De la concentration

Plus la concentration des bases fortes est élevée, plus les brûlures sont profondes et étendues.

- Du temps de contact

Plus le temps de contact avec la peau et les muqueuses est long, plus les lésions seront sévères : même un contact bref avec une base forte peut produire des brûlures graves.

- De la localisation de la contamination

Les bases fortes sont caustiques pour la peau et les muqueuses, mais leur action destructrice est particulièrement grave au niveau des yeux. Contrairement à une idée répandue, la gravité de la brûlure oculaire est souvent plus importante que celle provoquée par la même quantité d'acide.

La projection dans un œil, même d'une seule goutte d'une solution de base forte, va entraîner des ulcérations conjonctivales et cornéennes s'accompagnant fréquemment d'une iritis et parfois d'un glaucome. A terme, des séquelles invalidantes (opacités cornéennes, glaucome, cataracte...) sont classiques.

Les amines aliphatiques de faible poids moléculaire comme la méthylamine (CH₃-NH₂), l'éthylamine (CH₃-CH₂-NH₂)... entraînent aussi des brûlures oculaires redoutables. L'irritation prolongée par des vapeurs de ces composés peut conduire à un œdème cornéen avec troubles de la vision.

Le mécanisme précis d'action des bases fortes sur les constituants cellulaires n'a pas été jusqu'à présent étudié en détail mais doit correspondre à une dégradation des protéines, en particulier de la kératine, ainsi qu'à une hydrolyse des lipides constituant les biomembranes cellulaires.

Schématiquement, l'hydrolyse de lipides simples comme les triglycérides en présence d'une catalyse basique est rapide et conduit à la libération de glycérol et des acides gras constitutifs que l'on peut isoler sous forme de leurs sels (les sels alcalins sont des savons) (schéma 10).

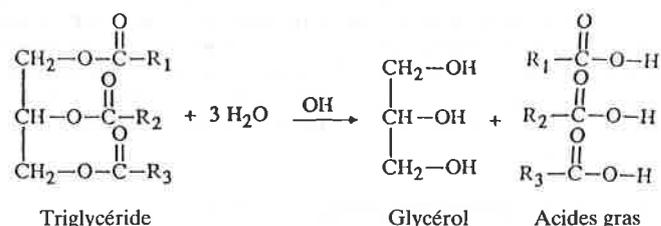


SCHÉMA 10. - Hydrolyse d'un triglycéride.

Le mécanisme d'action des amines vis-à-vis des lipides membranaires doit être assez similaire et il est probable qu'il en est de même pour l'hydrazine.

5.3. Les agents oxydants

De nombreux agents oxydants sont très agressifs pour la peau, les yeux et les muqueuses.

Beaucoup d'oxydants sont des produits minéraux, mais quelques composés organiques, en particulier ceux dérivés de l'eau oxygénée (hydroperoxydes, peroxydes, peracides...), sont aussi doués de propriétés oxydantes.

Les principaux agents oxydants agressifs pour les constituants cellulaires peuvent être regroupés dans quatre catégories principales.

5.3.1. Les acides minéraux oxygénés forts

En particulier l'acide nitrique décrit précédemment. Dans une moindre mesure l'acide perchlorique (HClO_4), l'acide periodique (HIO_4) et même l'acide sulfurique (H_2SO_4) présentent des propriétés oxydantes variables selon les conditions.

5.3.2. Les dérivés de chrome hexavalent (Cr^{6+})

Parmi ces produits très utilisés comme réactifs d'oxydation, on trouve le trioxyde de chrome ou acide chromique (CrO_3), les chromates (CrO_4^{2-}) et les bichromates ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) alcalins.

Par contact avec la peau, le trioxyde de chrome déclenche des brûlures graves. La projection dans les yeux de poussières ou de solutions aqueuses concentrées peut entraîner des lésions sévères de la cornée allant jusqu'à l'opacification.

Le contact répété avec la peau peut conduire soit à des ulcérations profondes à bord net très douloureuses (rossignols) ou non (pigeonneaux), soit à des eczémas souvent récidivants.

Si les bichromates alcalins, comme le bichromate de potassium constituant du mélange sulfochromique, sont aussi corrosifs que le trioxyde de chrome, les chromates alcalins sont moins agressifs surtout au niveau oculaire.

Tous les dérivés du chrome hexavalent sont très allergisants et peuvent être responsables de dermites allergiques difficiles à traiter.

Par ailleurs, les composés du chrome hexavalent sont mutagènes et peuvent à long terme conduire à des processus tumoraux surtout au niveau broncho-pulmonaire. Pour ces différentes raisons l'usage du mélange sulfochromique pour nettoyer la vaisselle de laboratoire doit être totalement proscrit, des solutions de remplacement sont applicables [20].

Le mécanisme d'action des composés hexavalents du chrome, qui sont métabolisés dans l'organisme par réduction sous forme de dérivés trivalents du chrome (Cr^{3+}), reste à préciser.

5.3.3. Le peroxyde d'hydrogène et ses dérivés

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou eau oxygénée est un oxydant puissant à l'état pur. Il est surtout utilisé sous forme de solutions aqueuses : ainsi, la solution officinale dite à 10 volumes contient environ 3 % en poids de peroxyde d'hydrogène.

A forte concentration, le peroxyde d'hydrogène est un irritant pour la peau et les yeux. Un contact très bref avec la peau ne provoque en général qu'une sensation de brûlure avec un blanchiment passager des téguments due à une ischémie locale produite par les bulles d'oxygène libérées lors de la décomposition du peroxyde d'hydrogène. Si le contact se prolonge, surtout avec des solutions dont la concentration dépasse 35 %, des phlyctènes apparaissent.

Les expositions répétées à des vapeurs de peroxyde d'hydrogène peuvent conduire à des plaques pigmentaires cutanées jaunâtres associées à une décoloration des cheveux. Parmi les composés minéraux dérivés de l'eau oxygénée, les peroxydisulfates ou persulfates comme le persulfate d'ammonium ($(\text{NH}_4)_2\text{S}_4\text{O}_8$) sont des produits irritants cutanés.

Les dérivés organiques du peroxyde d'hydrogène comme les hydroperoxydes $\text{R}-\text{O}-\text{O}-\text{H}$, peroxydes $\text{R}_1-\text{O}-\text{O}-\text{R}_2$, les per-

acides $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{O}-\text{H}$, peranhydrides $\text{R}_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_2$,

les peresters $\text{R}_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{O}-\text{R}_2$ sont, en général, des composés irritants de la peau et des yeux.

Le peroxyde d'hydrogène et ses dérivés (les hydroperoxydes, les peracides, etc.) sont des oxydants des constituants cellulaires en particulier des protéines. Cette oxydation qui semble toucher plus particulièrement les fonctions soufrées (méthionine) pourrait être impliquée dans le mécanisme d'action cytotoxique de ces composés.

D'autre part, le peroxyde d'hydrogène et certains de ses dérivés (hydroperoxyde de t-butyle, acide peracétique, peroxyde de dibenzoyl...) sont des promoteurs de cancérogénèse et, si leurs effets à long terme restent à préciser, ils doivent être néanmoins manipulés avec précaution.

5.3.4. Le permanganate de potassium

Le permanganate de potassium (KMnO_4) est très utilisé en laboratoire comme réactif oxydant puissant (en milieu acide ou basique). En milieu sulfurique, le permanganate de potassium est proposé comme solution de remplacement du mélange sulfochromique pour le nettoyage de la verrerie car, au contraire des sels hexavalents de chrome, les permanganates alcalins ne sont ni allergisants ni cancérogènes. A une concentration supérieure à 1 %, les solutions aqueuses de KMnO_4 peuvent provoquer des brûlures cutanées. A forte concentration, le permanganate de potassium détruit les tissus et les muqueuses et peut provoquer la mort en cas d'absorption orale.

5.3.5. Le tétroxyde d'osmium

Le tétroxyde d'osmium (OsO_4) ou acide osmique est un réactif oxydant utilisé en synthèse organique et comme fixateur en histologie. C'est un composé volatil d'odeur déplaisante (osme = odeur). Son contact avec la peau colore celle-ci en noir et conduit à une dermatose évoluant parfois vers une ulcération. Mais c'est surtout un irritant redoutable pour les yeux. Le simple contact avec même des traces de tétroxyde d'osmium occasionne une irritation intense qui provoque des larmoiements traduisant une conjonctivite. Ensuite apparaît une sensation de brûlure avec vision de halo qui peut évoluer vers la cécité.

Le mécanisme d'action du tétroxyde d'osmium doit s'apparenter à sa forte affinité pour les composés insaturés, tout spécialement vis-à-vis des lipides insaturés, principaux constituant des biomembranes cellulaires.

En effet, l'action oxydante du tétroxyde d'osmium intervient surtout sur les doubles liaisons des composés éthyléniques. Elle correspond à une cis-addition électrophile stéréospécifique avec formation d'un ester cyclique osmique, hydrolysable en cis-diol.

L'apparition d'une coloration noire par contact cutané avec le tétroxyde d'osmium pourrait être due à la réduction de l'ester osmique avec libération de dioxyde d'osmium (OsO_2) noir et ceci en présence de composés soufrés comme le glutathion (schéma 11).

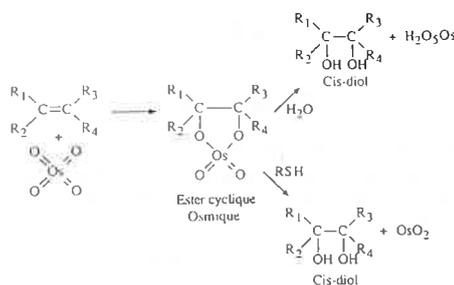


SCHÉMA 11. - Action du tétroxyde d'osmium sur une double liaison.

L'oxydation des composés éthyléniques par le permanganate de potassium en milieu dilué procède aussi par un mécanisme de cis-addition de ce type.

Il en est de même pour le *tétoxyde de ruthénium* (RuO_4), réactif oxydant extrêmement irritant pour les yeux, les muqueuses nasales et bronchiques.

5.3.6. Autres composés oxydants

De nombreux autres composés oxydants présentent aussi des propriétés agressives vis-à-vis de la peau et des muqueuses. C'est le cas des *halogènes* qui, en milieu aqueux, forment des entités oxyhalogénées très oxydantes. Ainsi le *brome* en présence d'eau conduit à de l'*acide hypobromeux* (schéma 9) et, si la température s'élève, à de l'*acide bromique* (HBrO_3) fortement oxydant (schéma 12).



SCHÉMA 12. - Hydrolyse du brome en acide bromhydrique et en acide bromique.

5.4. Les agents réducteurs

Les produits chimiques fortement réducteurs de par leur grande réactivité sont souvent très agressifs pour les téguments cutanés et muqueux.

Ces produits réducteurs peuvent appartenir à diverses familles chimiques pour la plupart inorganiques.

On peut citer :

- des *métaux* comme les *métaux alcalins* (potassium, sodium, lithium),

- des *métalloïdes* comme le *phosphore blanc*,

- des *hydrures simples* (hydrures alcalins...) ou *complexes* (aluminohydrures).

Ces derniers sont des agents déshydratants puissants qui, en présence d'humidité, forment des bases caustiques,

- des *sels* comme les *sulfites alcalins*, les *hypophosphites*, etc.

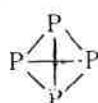
Parmi les composés organiques réducteurs beaucoup sont doués de propriété acide qui intervient aussi dans leur agressivité : c'est

le cas de l'*acide formique* ($\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{H}$), du *2-mercaptoéthanol* ($\text{H}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}$), etc.

Le mécanisme d'action de tous ces produits, de structure si variée, n'a pas été étudié en détail mais doit faire intervenir des perturbations au niveau des équilibres oxydo-réducteurs cellulaires.

Le produit réducteur le plus réactif et le plus agressif pour les organismes vivants est le *phosphore blanc* dont l'usage, de ce fait, a été pratiquement abandonné dans les laboratoires de recherche.

Le *phosphore blanc* (P_4) est une variété allotropique du phosphore, extrêmement réactive présentant une structure tétraédrique.



Phosphore blanc

Ce composé s'enflamme spontanément à l'air à température ordinaire en formant des *oxydes de phosphore* dans le *dipentoxyde de phosphore* (P_4O_{10}) et qui sont très irritants pour les muqueuses (schéma 13).

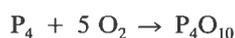


SCHÉMA 13. - Oxydation du phosphore blanc en pentoxyde de phosphore.

L'action de l'eau permet d'éteindre un feu de phosphore.

Au contact de la peau, le phosphore blanc en brûlant provoque des brûlures graves caractérisées par des escarres très douloureuses cernées de phlyctènes.

Les atteintes oculaires sont particulièrement sévères et peuvent entraîner la perte de l'œil atteint.

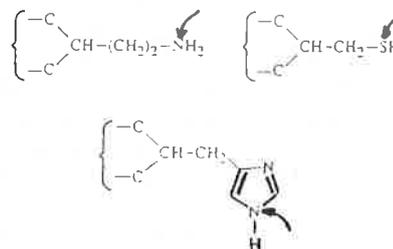
Les brûlures par le phosphore blanc sont souvent très difficiles à guérir et on n'est pas à l'abri d'une intoxication systémique qui peut toucher gravement le foie (ictère hémorragique).

5.5. Les agents alkylants

Les *agents alkylants puissants* sont en général des produits très agressifs pour la peau et les yeux entraînant des brûlures cutanées et, au niveau oculaire, une irritation plus ou moins importante.

Ces agents alkylants très réactifs sont considérés comme des *alkylants directs* car ils réagissent eux-mêmes sur les centres nucléophiles (fonctions $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, etc.) des macromolécules cellulaires et ceci sans bioactivation enzymatique.

Au niveau de la peau et des muqueuses, ces agents alkylants directs attaquent plus particulièrement les protéines, ce qui va entraîner une nécrose tissulaire. Les centres nucléophiles dans les protéines cutanées sont surtout des fonctions $-\text{NH}_2$ (amine terminale de la lysine), des fonctions $-\text{SH}$ (dans la cystéine) et le noyau imidazole (présent dans l'histidine).



Principaux sites d'attaque nucléophile dans les protéines

Schématiquement, une réaction d'alkylation correspond à l'attaque par un doublet électronique du site nucléophile (par exemple d'une protéine : $\text{Pr}-\text{Nu}$) d'une entité électrophile (déficiente en électron) E , correspondant à l'agent alkylant, et ceci avec création d'une liaison covalente solide (schéma 14).



SCHÉMA 14. - Alkylation du site nucléophile d'une protéine par un réactif électrophile.

A titre d'exemple, l'*iodoacétamide*, produit irritant utilisé comme réactif de caractérisation de divers sites nucléophiles des protéines, réagit facilement avec le $\text{N}-\text{H}$ du cycle imidazole de l'histidine d'une protéine (schéma 15).

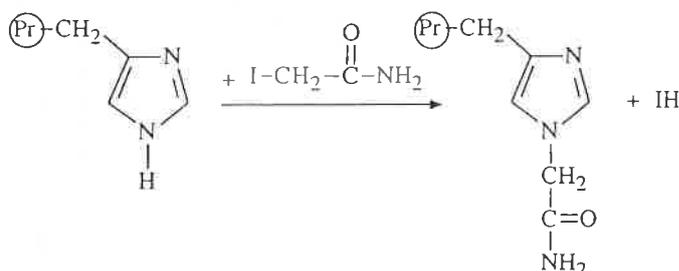
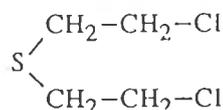


SCHÉMA 15. - Alkylation de l'histidine d'une protéine par l'iodoacétamide.

Les principaux agents alkylants directs reconnus très agressifs pour la peau et les muqueuses peuvent être regroupés dans les catégories suivantes.

5.5.1. Les dérivés thiohalogénés

Le plus connu est le *sulfure de bis (2-chloroéthyle)* : gaz moutarde ou *ypérite* (gaz vésicant) utilisé comme gaz de combat durant la première guerre mondiale. Son utilisation en laboratoire est exceptionnelle : c'est un irritant très violent de la peau, des yeux et des poumons.



Sulfure de bis (2-chloroéthyle)

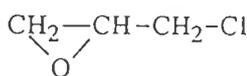
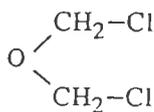
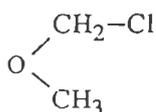
Lors d'exposition, on n'observe aucun effet immédiat mais, 30 minutes à 3 heures après surviennent des démangeaisons sévères, de l'érythème et une conjonctivite.

L'inflammation des voies respiratoires est en général très grave et peut aboutir à la mort.

5.5.2. Les chloroéthers

Les chloroéthers utilisés en laboratoires sont :

- le *chlorométhyl méthyléther* (CMME),
- le *bis-chlorométhyléther* (BCME),
- l'*épichlorhydrine*.

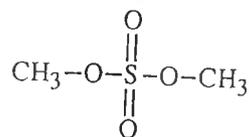


Chlorométhyl méthyléther Bis-(chlorométhyléther) Épichlorhydrine

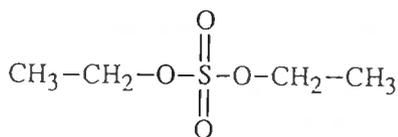
Ces liquides incolores sont utilisés en laboratoire et doivent être manipulés avec beaucoup de précaution. Ce sont des irritants puissants de la peau, des yeux et de la muqueuse respiratoire.

5.5.3. Les sulfates de dialkyle

Le *sulfate de diméthyle* (DMS) et le *sulfate de diéthyle* (DES) sont les sulfates de dialkyle les plus utilisés en laboratoire.



Sulfate de diméthyle

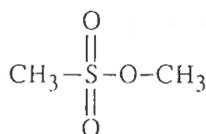


Sulfate de diéthyle

Le contact du sulfate de diméthyle avec la peau, conduit au bout de quelques heures (6 heures ou plus) à une irritation sévère : phlyctènes puis ulcérations.

Le sulfate de diéthyle est un peu moins agressif.

A ces sulfates d'alkyle se rattachent les *méthanesulfonates d'alkyle*, comme le *méthanesulfonate de méthyle* (mésylate de méthyle), qui sont aussi de puissants irritants cutanéomuqueux.

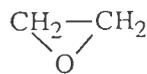


Méthanesulfonate de méthyle

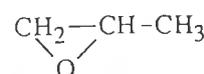
Les *phosphates d'alkyle* et les *silicates d'alkyle* sont beaucoup moins irritants que les sulfates ou sulfonates d'alkyle correspondants.

5.5.4. Les époxydes

L'*oxyde d'éthylène* ou l'*oxyde de propylène* sont les époxydes les plus couramment utilisés en laboratoire :



Oxyde d'éthylène



Oxyde de propylène

Ces deux époxydes sont des irritants de la peau (dermites de contact) et des yeux (atteinte conjonctivale et cornéenne).

Des cas de cataractes ont été rapportés chez des personnes en contact prolongé avec l'oxyde d'éthylène.

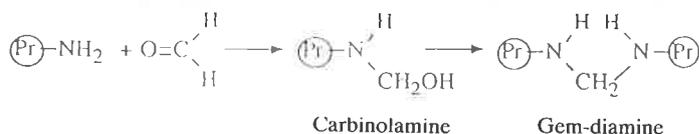
5.5.5. Les aldéhydes et leurs dérivés

Les *aldéhydes aliphatiques*, surtout les premiers termes les *aldéhydes α - β insaturés* et les *halo-aldéhydes*, sont en général des produits très irritants pour la peau, les yeux et les voies respiratoires.

Pour les aldéhydes aliphatiques simples, le pouvoir irritant décroît avec l'augmentation du poids moléculaire : ainsi le *formaldéhyde* $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ est plus irritant que l'*acétaldéhyde* $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$.

Chez l'Homme, le formaldéhyde est un irritant oculaire puissant et ceci déjà pour des concentrations selon les individus comprises entre 0,1 et 1 ppm. La projection d'une solution concentrée (40 %) entraîne des lésions graves, si la décontamination précoce n'est pas réalisée : opacité cornéenne, glaucome, iritis et même destruction totale du globe oculaire.

Le pouvoir irritant du formaldéhyde semble être lié à sa grande réactivité avec les fonctions amines libres des protéines avec lesquelles il forme des carbinolamines facilement dimérisables en gem-diamines (schéma 16).



Pr-NH₂ = Protéine à NH₂ terminal (reste de lysine)

SCHÉMA 16. - Action du formaldéhyde sur la fonction amine primaire d'une protéine.

Il va en résulter des pontages intra- et intermoléculaires qui vont modifier profondément les protéines cutanées.

Le *glutaraldéhyde* : $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$, constituant de préparation bactéricide et utilisé comme réactif en biologie moléculaire, produit aussi facilement des pontages avec les protéines. C'est un produit irritant pour la peau (surtout les solutions à plus de 20 % de glutaraldéhyde) et pour les yeux (solution à 1 % ou plus).

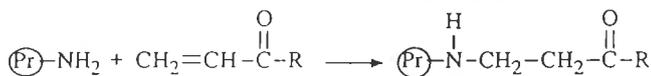
De même l'*acroléine*, $\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$, est un irritant puissant de la peau et des yeux (conjonctivite, brûlure cornéenne).

Il faut remarquer que beaucoup de dérivés renfermant un

enchaînement vinylique $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{R} \end{array}$ comme l'*acrylamide*

$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$, l'*acrylonitrile* $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$, les *acrylates* $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}'$,

etc. exercent une action irritante sur les muqueuses oculaires et la peau. Tous ces composés, très réactifs, sont capables de réagir directement sur les amines primaires terminales des protéines cellulaires, selon une réaction de substitution nucléophile particulière dite réaction de Michael (schéma 17).

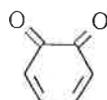


R = N : acroléine
 = NH₂ : acrylamide
 = OH : acide acrylique
 = O-R' : acrylate.

SCHÉMA 17. - Attaque d'une amine primaire libre d'une protéine sur un dérivé vinylique activé.

Ce sont des mécanismes de même type qui sont avancés pour expliquer le pouvoir allergisant de beaucoup de ces composés.

Les quinones sont aussi des produits très irritants, qui peuvent réagir directement avec les fonctions nucléophiles (-SH, -NH₂...) des protéines selon un mécanisme proche du précédent.



Ortho-benzoquinone



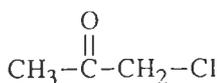
Para-benzoquinone

Les dérivés halogénés de tous ces composés sont souvent des irritants encore plus puissants que les produits initiaux.

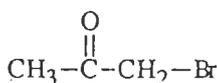
En règle générale, les dérivés halogénés dont l'halogène est situé en α d'une fonction carbonyle ou carboxyle sont des irritants oculaires importants : ce sont des produits lacrymogènes très actifs.

Certaines réactions de synthèse peuvent libérer de tels produits pour lesquels il faut assurer un piégeage efficace.

C'est le cas lors de l'halogénéation de composés carbonyles. Ainsi, la bromation ou la chloration de l'acétone peuvent libérer de la bromoacétone ou de la chloroacétone particulièrement lacrymogènes.



Chloroacétone



Bromoacétone

5.5.6. Le diazométhane

Le diazométhane est un gaz jaune très instable :



Diazométhane

C'est un irritant puissant de la peau (dermatose) et des muqueuses oculaires (conjonctivite, ulcération de la cornée).

5.6. Les solvants

La majorité des solvants sont d'excellents dissolvants de la couche protectrice lipidique et ils sont pour beaucoup d'entre eux des irritants de la peau et des muqueuses. Le pouvoir irritant des solvants croît des dérivés oxygénés aux hydrocarbures saturés (tableau III).

TABLEAU III. - Principaux solvants irritants.

Pouvoir irritant croissant ↑	Hydrocarbures saturés (pentane, hexane...)
	Hydrocarbures aromatiques (toluène, xylènes...)
	Dérivés halogénés des hydrocarbures (chloroforme, tétrachlorure de carbone, trichloroéthylène...)
	Alcools (méthanol, éthanol...)
	Esters (formiates, acétates...)
	Cétones (méthylbutylcétone...)

5.6.1. Les solvants hydrocarbonés saturés

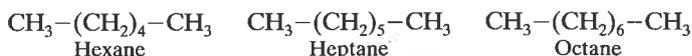
• Les solvants aliphatiques saturés

Les alcanes sont des irritants de la peau et des muqueuses.

L'hexane provoque une irritation des yeux et de la peau.

L'heptane peut provoquer une irritation des yeux à de très fortes concentrations de vapeurs. Il a une action délipidante sur la peau, ce qui produit l'apparition de rougeurs et d'irritation.

L'octane, aussi bien sous forme de vapeur que sous forme liquide, est irritant pour les yeux. Il a également une action délipidante sur la peau.



L'intensité de l'irritation cutanée produite par les alcanes serait dépendante de la longueur de la chaîne hydrocarbonée.

En effet, Moloney et coll. [16], en utilisant des alcanes à très longue chaîne carbonée : dodécane (C-12), tridécanne (C-13), tétradécane (C-14), hexadécane (C-16), octadécane (C-18) et éicosane (C-20) qui ne sont plus des liquides mais des produits solides, ont montré, en utilisant comme modèle animal (l'œdème de l'oreille chez la Souris), que le tétradécane est l'irritant le plus puissant de la série.

• Les solvants alicycliques

Ils présentent aussi une action irritante sur la peau et les muqueuses (cyclohexane...).

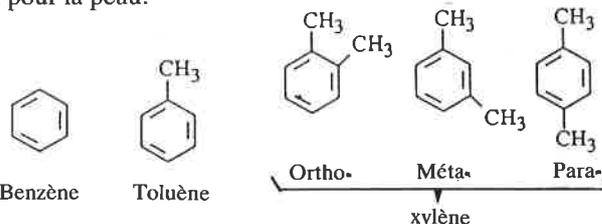
5.6.2. Les solvants aromatiques

Le benzène est un irritant pour les yeux (aussi bien sous forme liquide que sous forme de vapeur) et pour la peau. Le contact du benzène liquide sur la peau peut provoquer un érythème, une desquamation asséchante et secondairement une infection.

Le toluène peut causer une irritation des yeux, qui peut conduire à une brûlure d'intensité variable si le contact se prolonge. C'est un délipidant puissant et un irritant cutané.

Les xylènes, aussi bien sous forme liquide que sous forme de vapeur, sont des irritants pour les yeux et une exposition répétée aux vapeurs peut conduire à des lésions et à une conjonctivite.

Le xylène (mélange de 3 isomères) sous forme liquide est un irritant pour la peau.



5.6.3. Les solvants halogénés

Parmi les solvants halogénés, les dérivés polychlorés :



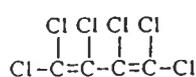
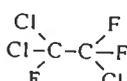
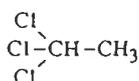
1,2 - dichloroéthane $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$
 chlorure de méthylène ou dichlorométhane $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{Cl}$
 trichloroéthylène $\text{Cl}-\text{CH}=\text{CCl}_2$
 tétrachlororéthylène $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$

provoquent, lors de contacts cutanés ou oculaires, une vive irritation.

Les travaux réalisés pour Duprat et coll. [3] sur la peau et les muqueuses oculaires du Lapin ont permis de comparer les pouvoirs irritants cutanés et oculaires des principaux solvants chlorés aliphatiques et de l'hexachlorobutadiène pur.

Dans les conditions expérimentales décrites, il a été constaté que les solvants agressent plus ou moins les muqueuses oculaires du Lapin. Le 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane apparaît comme pratiquement non irritant ; l'hexachlorobutadiène est un irritant faible ; le trichloroéthylène, le perchloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le 1,1,1-trichloroéthane et le 1,2-dichloroéthane sont des irritants légers ; le 1,2-cis-dichloroéthylène est un irritant moyen ; le chlorure de méthylène et le chloroforme doivent être considérés comme des irritants sévères.

En résumé, seul le 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane peut être considéré comme pratiquement non irritant. Le 1,1,1-trichloroéthane, l'hexachlorobutadiène sont des irritants moyens ; le trichloroéthylène, le perchloroéthylène, le chloroforme, le chlorure de méthylène, et le 1,1,2-trichloroéthane sont des irritants sévères.



1,1,1-Trichloroéthane

1,1,2-Trichloro-1,2,2-trifluoroéthane

Hexachlorobutadiène

5.6.4. Les autres solvants

• Les alcools

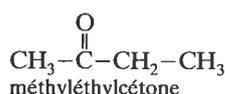
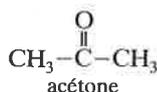
Les alcools (méthanol CH_3OH , éthanol $\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{OH}$...) sont moyennement irritants pour la peau et plus irritants pour les muqueuses.

• Les esters

Les esters (acétate d'éthyle, acétate d'amyle, acétate de méthyle, acétate de propyle, acétate d'isopropyle, acétate de butyle...) sont irritants pour la peau et les muqueuses.

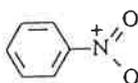
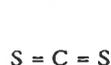
• Les cétones

Les cétones (méthyléthylcétone, acétone...) sont des irritants moyens de la peau.



• Les autres solvants

Le sulfure de carbone, le tétrahydrofurane, le dioxane et le nitrobenzène sont des irritants pour la peau. Le sulfure de carbone est un irritant pour les yeux. Le contact avec la peau provoque l'apparition de rougeurs et une sensation de brûlure, suivie par une délipidation de la peau. Selon l'intensité de l'irritation il peut y avoir apparition de brûlure du second degré.



Sulfure de carbone

Tétrahydrofurane

1,4-Dioxane

Nitrobenzène

5.7. Les savons et détergents

Les détergents et les savons sont des substances destinées à favoriser l'élimination par l'eau des souillures non solubles dans l'eau pure.

Ces agents de surface, possédant une extrémité hydrophile, polaire ou ionique et une extrémité carbonée, longue et hydrophobe, ont tendance à gagner la surface de l'eau. Le pôle hydrophile est "immergé" et le pôle hydrophobe est "sorti" de l'eau. Dès que la concentration le permet, il se forme un film mince monomoléculaire. Dans ce cas, les extrémités hydrophiles chargées : $-\text{CO}_2^-$ $-\text{O}^-$ $-\text{SO}_3^-$ $-\text{N}^+$ des savons, des arylsulfates, des ammoniums quaternaires se repoussent et diminuent l'effet de pellicule tendue qui est responsable de la formation de gouttes.

Ces substances qui abaissent la tension superficielle de l'eau sont appelées tensio-actifs. Cet effet est commun à tous les détergents.

Les savons et détergents ont en général une action irritante à forte concentration ; cette action varie selon la nature du produit :

- dénaturation des protéines de la couche cornée ce qui entraîne une desquamation par rupture de la cohésion des cellules ; d'où une plus grande perte d'eau, une sensation de sécheresse et, parfois, démangeaisons et érythème ;

- cette dénaturation provoque une pénétration accrue du tensio-actif et, éventuellement, des substances qui l'accompagnent ce qui aggrave les signes d'irritation ;

- la fragilisation de la peau, est encore accrue par la disparition du sébum, couche lipidique protectrice.

5.7.1. Les tensio-actifs anioniques

Les tensio-actifs sont principalement constitués d'une chaîne hydrocarbonée (saturée ou faiblement insaturée) sur laquelle est fixé un groupement hydrophile, en général une fonction acide fort de type sulfate ou sulfonate. Ils s'ionisent dans l'eau et la partie anionique constitue l'élément actif.

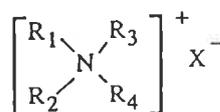
Parmi les tensio-actifs anioniques, les savons sont en général irritants. Les savons sont des sels d'acides gras ayant pour formule

chimique générale $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^- \text{M}^+$ (le groupement R étant le plus souvent un reste d'acide laurique, myristique, palmitique, stéarique ou oléique). Ils sont d'autant plus irritants qu'ils contiennent des acides gras courts et/ou insaturés.

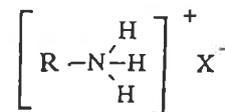
Les réactions d'intolérance se manifestent par un assèchement de la peau. En effet, les savons classiques alcalins peuvent faire disparaître l'enduit gras superficiel cutané qui a pour rôle de prévenir la déshydratation de la peau.

5.7.2. Les tensio-actifs cationiques

Ce sont principalement des sels d'ammonium quaternaire, et des sels d'amine (par exemple, le chlorhydrate d'octadécylamine). Ils s'ionisent dans l'eau, le cation en constitue la partie active.



Sels d'ammonium quaternaire



Sel d'amine

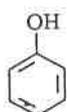
Les sels d'ammonium quaternaire appliqués sur la peau, à des concentrations égales ou supérieures à 10 % entraînent des brûlures intenses, voire des nécroses. Des concentrations supérieures à 0,1 % sont irritantes pour les muqueuses. La durée d'utilisation et l'état de la muqueuse jouent un rôle important dans la tolérance de la muqueuse oculaire.

Les solutions à 0,01 % de *chlorure de benzalkonium* peuvent provoquer des lésions et retardent la cicatrisation de l'épithélium cornéen.

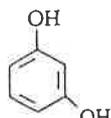
La détermination de l'indice d'irritation cutanée primaire et de l'indice d'agressivité superficielle cutanée, selon les méthodes de contrôle des cosmétiques et produits d'hygiène corporelle, classe les solutions à 1 % dans la catégorie "légèrement irritante".

5.8. Divers

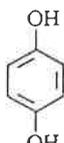
Le *phénol* est un solide qui se dissout dans l'eau (1 g se dissout dans 15 ml d'eau). Le phénol et ses solutions concentrées exercent une action caustique sur la peau, dont la gravité est fonction du temps de contact, de l'étendue de la zone exposée, de la concentration de la solution et de la susceptibilité individuelle du sujet.



Phénol



Résorcinol



Hydroquinone

La surface exposée devient blanche. Le phénol ayant une action analgésique la douleur due à la brûlure ne se manifeste qu'avec retard. Sans lavage abondant à l'eau de la zone de contact (10 à 15 min) on peut avoir une destruction tissulaire et une gangrène.

Le phénol étant très rapidement absorbé, les contaminations cutanées étendues ou répétées peuvent être suivies d'une intoxication systémique qui se traduit par une atteinte polyviscérale et parfois létale.

Les phénols dénaturent et précipitent les protéines cellulaires, ainsi la kératine au niveau de la peau est rapidement dénaturée. Les projections sur l'œil de phénol ou de solutions concentrées aqueuses provoquent une irritation sévère qui peut aller jusqu'à la destruction de la cornée s'il n'y a pas de décontamination immédiate.

Chez l'animal (Lapin), l'application d'un cristal ou d'une goutte de solution concentrée de phénol sur l'œil provoque une opacification instantanée de l'épithélium cornéen ; cinq semaines après, la conjonctive est cicatrisée mais la cornée reste opaque.

Les autres phénols présentent une toxicité assez similaire à celle du phénol. L'application cutanée de solution renfermant 3 à 25 % de *résorcinol* (1,3-dihydroxybenzène) provoque une hyperhémie, un prurit, un œdème, voire une desquamation superficielle. Sur l'œil, des lésions sérieuses peuvent survenir en cas de projection accidentelle.

L'*hydroquinone* (1,4-dihydroxybenzène) déclenche au niveau de la peau des dermatites de type irritatif et elle peut dépigmenter la peau de façon réversible ou définitive selon la durée du contact.

Les atteintes oculaires (par vapeurs ou projections de poussières ou de solutions) varient en fonction de la concentration du produit et de la durée de l'exposition :

- à des concentrations de l'ordre de 10 mg/m³ à 30 mg/m³, il y a apparition d'une pigmentation brune verdâtre ou grisâtre de la conjonctive et de la cornée qui s'accompagne d'une gêne visuelle et d'un astigmatisme persistant même quand la pigmentation a disparu ;

- à forte concentration, il peut apparaître une conjonctivite avec photophobie, photolarmoiement, sensation de brûlure et parfois ulcération cornéenne.

3^e partie : La prévention

6. La prévention [9, 10, 13]

6.1. Le confinement

La mise en œuvre de produits chimiques, quels qu'ils soient, crée un risque de dissémination de ces substances au poste de travail ou dans l'environnement.

Les produits peuvent se retrouver à l'état solide (soude ou potasse en pastilles), liquide (acides, bases en solution aqueuse) ou gazeux (acide chlorhydrique, chlore...).

Des mesures de sécurité sont à prendre dès la conception des installations pour prévenir ces risques. Ces mesures sont fondées notamment sur le *principe de confinement* qui consiste à isoler les substances dangereuses de l'opérateur et de l'environnement.

Le confinement peut être réalisé conjointement de deux manières, l'une *statique* et l'autre *dynamique*. Dans le cas de la manipulation de produits irritants, seul le confinement dynamique se présente comme un système de prévention collective efficace.

Le confinement dynamique peut être réalisé par la mise en place de sorbonnes de laboratoire ou de toute enceinte en dépression visant à empêcher les fuites éventuelles d'atmosphère polluée de l'intérieur vers l'extérieur.

Le confinement dynamique fait appel à deux fonctions :

- une admission d'air ou d'atmosphère contrôlée (filtrée, stérile, flux laminaire...) à travers les ouvertures,
- une extraction d'air localisée à l'émission du point source ou répartie dans l'enceinte.

Les débits d'admission d'air et d'extraction doivent se compenser si l'on veut avoir un régime d'équilibre.

Le confinement (dynamique) a une grande importance en tant que moyen efficace de sécurité intégrée et de protection collective mais peut parfois se révéler insuffisant.

6.2. La protection individuelle

Le port de verres protecteurs individuels est indiqué lorsque :

- la *protection collective*

- est insuffisante,
- est techniquement impossible ou trop onéreuse ;

- il s'agit d'un travail limité dans le temps (de durée inférieur à la journée).

6.2.1. Conditions d'efficacité

Pour être efficace, un équipement de protection individuelle doit être adapté aux conditions de travail et assurer une protection suffisante contre les risques.

Une étude préalable du poste de travail pour déterminer la nature et la gravité de ces risques est donc nécessaire. Un équipement de protection individuelle induit toujours une gêne plus ou moins importante ; aussi l'équipement retenu représente le meilleur compromis possible entre la moindre réduction du confort, les exigences dictées par la nature du travail, la résistance aux agressions chimiques...

Pour rester efficace, les équipements de protection individuelle doivent être correctement entretenus et stockés de manière à être immédiatement disponibles.

6.2.2. Protection des yeux

Les produits chimiques susceptibles de léser les yeux sont :

- les projections de liquides corrosifs (la température aggravant le facteur de risque),

- les irritations provoquées par les gaz, vapeurs corrosives ou fumées de soudage.

Les équipements de protection individuelle des yeux comprennent :

1. les lunettes,
2. les écrans faciaux,
3. les cagoules.

Les lunettes de protection sont constituées de verres optiques maintenus par une monture.

En laboratoire, les qualités requises pour les verres protecteurs sont :

- neutralité optique,
- indéformabilité,
- résistance aux produits chimiques.

Selon la nature de leur matériau, les verres sont minéraux ou organiques.

Les verres minéraux sont inadaptés en laboratoire.

Les verres organiques utilisés pour la conception des protecteurs oculaires sont constitués de résines :

- **Résines thermoplastiques :**

- *acétate de cellulose*, léger, mais inflammable,
- *polyméthacrylate de méthyle*, léger, peu résistant à l'abrasion : manipulation de produits corrosifs.

- **Résines thermodurcissables :**

- *polycarbonates*, excellente résistance aux chocs, bonne résistance aux projections de particules, bonne résistance aux solvants et acides.

Pour une efficacité supérieure, et souvent d'un confort plus grand, il est préférable d'utiliser des *écrans faciaux*.

Ils protègent non seulement les yeux, mais partiellement ou totalement la face, et peuvent être maintenus sur la tête par une coiffe réglable ou fixée au casque de protection.

Ces écrans peuvent être équipés d'un oculaire en verre organique de mêmes caractéristiques que ce qui a été décrit précédemment.

Le port de *lentilles cornéennes* est totalement contre indiqué dans une atmosphère où la présence de composants chimiques est possible. Les projections de produit comme l'acide sulfurique peuvent provoquer un dessèchement de la cornée et se traduire par des kératites "dystrophiques" : la cornée se dessèche, devient opaque, la vision diminue [26, 10].

6.2.3. Protection des mains

1. Indication

Plus que toute autre partie du corps, la main est particulièrement exposée aux accidents, comme il ressort des statistiques nationales : les lésions de la main représentent un tiers environ des blessures causées par les accidents de travail et la moitié des maladies professionnelles pour l'ensemble des branches d'activité relevant du régime général de la Sécurité Sociale.

2. Types d'équipements

Suivant leur forme, leur coupe et la partie de la main ou de l'avant-bras qu'ils recouvrent, les équipements de protection individuelle des mains comprennent les types suivants :

- le gant classique, à cinq doigts, avec ou sans manchette,

- les doigtiers (protection du bout des doigts),
- le gant de boîtes à gants.

Les gants sont fabriqués en trois à cinq *tailles*. Ceux qui s'adaptent indifféremment à la main droite et à la main gauche sont qualifiés d'ambidextres.

Parmi les innombrables modèles disponibles sur le marché, on peut citer les exemples suivants adaptés à des conditions de travail classiques ou à des risques spécifiques :

- Gants à cinq doigts, en élastomères divers (latex, néoprène, caoutchouc Butyl, Viton), polychlorure de vinyle, etc.
- Gants à cinq doigts, en tissu fin et souple, coton ou fibre synthétique, pour travaux délicats requérant dextérité et sensibilité tactile. Ces gants peuvent être portés sous les gants étanches pour absorber la transpiration.

L'utilisation des gants doit être adaptée en fonction de la spécificité des produits manipulés, afin d'assurer une protection maximale à l'utilisation. Dans le domaine de manipulation de solvants (produits couramment employés, une étude a été faite par le laboratoire de chimie de la Caisse Régionale Assurance Maladie (CRAM) sous contrôle de l'INRS.

Il apparaît que les gants en contact avec les solvants doivent répondre à certains critères :

- perméabilité (ou vitesse de passage du solvant à travers les gants) (excellent pour les gants laissant passer 0 % de solvants en 3 heures),
- dégradations chimiques et mécaniques des gants avec du solvant.

Le choix des gants dépend, en dehors du coût et du choix des fournisseurs, de plusieurs paramètres dont :

- *l'hygiène du gant* : réaction cutanée, absence d'agents pathogènes, réaction acido-basique avec la peau...,
- *la sécurité* : étanchéité du gant, élasticité et épaisseur,
- *la qualité* : conservation du gant dans le temps, et aptitude à remplir sa fonction de protection vis-à-vis d'un produit chimique.

La protection de la main peut être aussi assurée par des *crèmes protectrices* souvent appelées *crèmes barrières*. Les crèmes ne peuvent constituer qu'un moyen complémentaire de la prévention du risque cutané de l'agression par irritation ou causticité directe, de la pénétration transcutanée d'un produit chimique ou d'une substance biologique, du développement d'une allergie... mais ne peuvent en aucun cas se substituer à l'emploi de gants en matière de sécurité optimale.

D'après l'INRS [24], les crèmes barrières, savons d'atelier ou tout autre produit visant à protéger la peau ne paraissent pas posséder des caractéristiques suffisantes de performances et de tolérances.

Il paraît abusif d'utiliser le terme de gants (gants liquides), qui ne peuvent être utilisés en lieu et place de vrais gants recommandés pour se protéger contre l'agression de produits chimiques.

Bibliographie

- [1] D.R. Bickers, The skin as a site of drug chemical metabolism, in *Current concept in cutaneous toxicity* edited by Victor A. Drill et Paul Lazaid, Academic Press, 1980, p. 95-126.
- [2] J.H. Draize, G. Woodard, H.O. Calvery, Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1944, 82, 377.
- [3] P. Duprat, L. Delsaut, D. Gradiski, Pouvoir irritant des principaux solvants chlorés aliphatiques sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin, *Eur. J. Toxicol.*, 1976, 9, (3), 171-177.
- [4] P. Duprat, L. Delsaut, D. Gradiski, Pouvoir irritant des acides et bases usuels sur la peau et les muqueuses oculaires du lapin, Les notes scientifiques et techniques de l'INRS, n° 10, 1976, INRS, Paris.

- [5] R.H. Dreisbach, Abrégé de toxicologie clinique p. 275-279, Piccin Ed, 1987, Padova.
- [6] ECETOC (European Chemical Industry Ecology and Toxicology Center), Tests d'irritation oculaire, Monographie n° 11, juin 1988, (traduction française, Chimie et Ecologie, septembre 1989).
- [7] E.A. Emmett, Toxic responses of the skin, in *Toxicology : the basic science of poisons*. Casarett and Doull's, Third edition, 1986, chapitre 15, p. 412-431.
- [8] J.A. Hayes, Dermatotoxicology, in Systemic responses to toxic agents, in "A guide to general Toxicology", 1989, 2nd revised edition, J.K. Marquis Ed, p. 26-31.
- [9] INRS, Gants liquides : une mise au point de l'INRS.
- [10] D.W. Kingston, Contact Lenses in the Laboratory, *J. Chem. Ed* 58 A, octobre 1991, 289 à 290.
- [11] C.J. Kirwin, Eye and skin local toxicity testing, in *Toxicology : Principles and Practices*, F. Sperling, 1984, Vol. 2, Chapitre 9, 159-197.
- [12] K. Kragballe, J.J. Voorhees, A. Arbor, Arachidonic acid and leukotrienes in dermatology, *J. Invest. Dermatol*, 1983, 81, 293-296.
- [13] J.N. Lodwing, Organic Hazard for safety goggles, *J. Chem. Ed* 56, 1979, 354.
- [14] T.A. Loomes, Skin and eye tests, in *Toxicologic Testing Methods in "Essentials of Toxicology"*, 1978, Third edition, p. 226-232.
- [15] L.F. Marzul, H.I. Maibach, Dermatotoxicology, 3 Ed, 1987, Hemisphere Pu, New York.
- [16] S.J. Moloney, J.C. Teal, Alliance induced edema formation and cutaneous barrier dysfunction, *Arch. Dermatol. Res.*, 1988, 280, 375-379.
- [17] E. Patrick, H.I. Maibach, A. Burkhalter, Mechanisms of Chemically induced skin irritation. I) Studies of time course, dose response, and components of inflammation in the laboratory mouse, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1985, 81, 476-490.
- [18] A. Picot, Bhopal : fuite mortelle d'isocyanate de méthyle dans l'usine de pesticides d'Union Carbide, *L'Actualité Chimique*, janvier-février 1985, 97-98.
- [19] A. Picot, Le risque chimique en laboratoire. Description et prévention, *L'Actualité Chimique*, octobre 1987, 305-317.
- [20] A. Picot, P. Grenouillet, La sécurité en laboratoire de chimie et de biochimie, Librairie Lavoisier, 2^e éd., 1992, Paris.
- [21] Projection de produits chimiques dans les yeux : Réactions chimiques et produits dangereux, note n° 1, *L'Actualité Chimique*, septembre 1983, p. 48-49.
- [22] R.L. Rietschel, Dermatotoxicity : Toxic effects in the skin in industrial toxicology, safety and health. Applications in the workplace, edited by P.L. Williams and J.L. Burson, 1985, Chapter 8, p. 138-161.
- [23] T. Ruzicka, M.P. Printz, Arachidonic acid metabolism in skin : A review, *Physiol Biochem. Pharmacol*, 1984, 100, 122.
- [24] J. Sndergaard, M.W. Greaves, H.P. Jrgensen, Recovery of prostaglandins in human. Primary irritant dermatitis, *Arch. Dermatol*, 1974, 110, 556-558.
- [25] J.E. Waulberg, H.I. Maibach, Nonanoic acid irritation a positive control routine patch testing, *Contact Dermatitis*, 1980, 6, 128-130.
- [26] C.M. Willis, C.J.M. Stephens, J.D. Wilkinson, Epidermal Damage induced by irritants in man : a light and electron microscopic study, *Invest Dermatol*, 1989, 93, 695-699.

Références supplémentaires :

- Ph. Grandjean, Skin Penetration. Hazardous chemicals at work, 1990, Taylor and Francis, Commission of the European Communities.
- U. Wormser, Toxicology of mustard gas, *TIPS*, April 1991, 12, 164-167.

L'art de la parfumerie : des fleurs aux produits de synthèse *

Maurice Chastrette

La parfumerie est une de ces activités privilégiées où se rencontrent l'art, les techniques et la science. La parfumerie est d'abord un art, aboutissement d'une très longue histoire et riche de traditions, particulièrement en France. C'est aussi un ensemble de techniques, dont certaines remontent à plusieurs millénaires, faisant un large appel à la chimie. C'est enfin une industrie puissante et variée, basée sur la chimie organique fine.

Il n'est pas de ma compétence de traiter des aspects artistiques de la parfumerie. Je me contenterai de faire remarquer que le langage de la parfumerie fait référence au langage de la musique auquel il a emprunté les termes de note et d'accord. En ce qui concerne le processus même de la création, le petit livre de E. Roudnitska intitulé "le Parfum" [1] présente les idées d'un grand créateur et indique les sources bibliographiques importantes.

Cet exposé est centré sur les rapports entre la parfumerie d'une part et les concepts et les techniques de la chimie d'autre part.

La parfumerie et les techniques de la chimie

L'histoire des parfums est aussi vieille que l'histoire de notre civilisation puisqu'ils étaient déjà utilisés dans des cérémonies il y a plusieurs milliers d'années. Les parfums étaient très coûteux et sont demeurés, en dehors des usages religieux, l'apanage des souverains et des puissants depuis l'antiquité pratiquement jusqu'aux temps modernes.

L'obtention des constituants du parfum relève de techniques plus ou moins compliquées qui permettent de produire des substances odorantes à partir de matières premières plus ou moins rares.

Les sources de matières premières

A l'origine, et pendant des siècles, la seule source de matières premières a été la nature, à travers les plantes, les arbres et parfois, hélas, les animaux. Dans une fleur ou une plante existent plusieurs centaines de composés chimiques, en proportions

variables avec l'espèce, le climat, la partie du végétal et même l'heure du jour (ce point explique pourquoi il est nécessaire de cueillir les roses aux premières heures du jour...).

Il existe une très grande variété d'espèces de plantes (environ 300 000) et, donc, un nombre très élevé de composés potentiellement utilisables. Le problème est d'extraire du tissu végétal les constituants de l'odeur. Pour cela plusieurs techniques différentes sont utilisées, qui fournissent des mélanges différents à partir des mêmes sources.

Les techniques de combustion

La myrrhe et l'encens véritable, ou oliban, qui sont des oléogommes résinées récoltées sur des arbres de la famille des Burseracées, figurent parmi les plus anciennes substances odorantes utilisées par l'homme. Elles étaient utilisées dans les cultes des dieux, en médecine et, déjà, comme produits de beauté en Égypte [2].

La myrrhe se présente sous forme de gouttes, qu'Ovide appelait des larmes, souvent agglutinées, allant d'un jaune clair à un rouge assez foncé. L'encens véritable se présente aussi sous forme de larmes, d'une taille allant jusqu'à celle d'une noix et de couleur jaune pâle ou ambrée (Barbier, 1988).

La myrrhe et l'encens sont brûlés et c'est leur combustion qui dégage les odeurs bien connues. C'est probablement ce type d'utilisation des matières odorantes qui a donné le mot parfum, en passant par le latin *per fumum* (à travers la fumée).

Le papyrus Ebers (2 000 ans avant J.C.) atteste l'emploi de myrrhe et aussi de cannelle (cinnamon) et de galbanum chez les Égyptiens [3].

Les Croisés furent séduits par les parfums à base de résines utilisés en Orient et ramenèrent avec eux la mode des aromates qui dura plusieurs siècles. Aux XIV^e et XV^e siècles on a beaucoup utilisé les oyselets de Chypre qui sont un mélange d'aromates réduits en pâte et moulés en forme d'oiseau qu'on brûlait pour parfumer l'air. Ils étaient composés de storax liquide, de calamite et de labdanum liés avec une gomme adragante [4].

Les techniques d'extraction par les lipides

Une peinture dans la tombe de Neferrenpet à Thèbes (environ 1 250 avant J.C.) montre des femmes assistant à un dîner, tenant des fleurs de lotus dans leurs mains. Elles ont placé sur leur tête des cônes de cire parfumée qui fondaient pendant la soirée, coulaient sur leurs perruques et dégageaient une odeur agréable.

Déjà, à cette époque, les huiles et les graisses parfumées étaient obtenues par des techniques d'extraction par les lipides, généralement à chaud, ce qui augmente la vitesse d'extraction. Les substances odorantes étaient aussi utilisées pour la toilette et il est fait mention du Kyphi, une des premières eaux de toilette, reprise par les Grecs et les Romains, et composée de quelques 16 ingrédients [5].

Les Hébreux apprirent de l'Égypte des recettes de parfums dont un exemple est trouvé dans le livre de l'Exode.

“Prends des aromates d'excellente qualité, cinq cent sicles de myrrhe vierge, la moitié de ce poids, soit deux cent cinquante sicles, de cinnamome, deux cent cinquante sicles de canne aromatique, cinq cents sicles de casse, au poids du sanctuaire, et enfin un hin d'huile d'olive. Tu en feras une huile pour l'onction sainte, un mélange odoriférant composé selon l'art de l'apothicaire”.

Un grand progrès technique apparaît avec l'utilisation de lipides plus purs et l'obtention de pommades et de concrètes.

Les *pommades* sont des substances grasses qui contiennent des substances odorantes. Elles sont obtenues par action d'un corps gras qui dissout les composés lipophiles, mais pas les composés hydrophiles, et qu'on appelle enfleurage.

Dans l'enfleurage à chaud les fleurs sont immergées dans un liquide gras tel que l'huile. Dans l'enfleurage à froid les fleurs ne sont pas au contact du corps gras solide et c'est seulement les substances volatiles qui sont dissoutes.

Les *concrètes* sont obtenues en extrayant la fleur avec un solvant comme l'hexane, l'éther de pétrole ou le toluène. Après évaporation du solvant, on obtient un résidu contenant les constituants volatiles et non volatiles, dont certains sont insolubles dans l'alcool. La concrète ne peut pas être utilisée telle quelle en parfumerie alcoolique mais peut être employée pour les savons. Les concrètes sont donc plutôt des intermédiaires.

Récemment est apparue une technique d'extraction nouvelle par CO₂ supercritique, qui donne de bons résultats.

Les techniques de distillation

La distillation à la vapeur qui a permis l'obtention des essences et des eaux odorantes semble avoir été inventée en plusieurs endroits et à plusieurs dates mais est arrivée en Europe grâce aux Arabes. On trouve mention de la distillation à la vapeur pour obtenir de l'eau de rose en 961 après J.C.

La technique de distillation à la vapeur d'eau de la matière première permet d'obtenir un distillat qui décante. La partie surnageante est appelée huile essentielle ou essence. La phase aqueuse ne contient en général pas d'odorant sauf dans quelques cas où la plante renferme des composés très solubles dans l'eau. C'est ainsi qu'on obtient l'eau de rose, qui peut être utilisée telle quelle ou extraite à son tour, et l'eau de fleur d'orange.

Les huiles essentielles ou essences, qui n'ont pas été utilisées aussi tôt que les eaux, sont maintenant des sources très importantes pour les parfumeurs.

Les produits contenus dans l'huile essentielle ne sont évidemment pas entièrement les mêmes que ceux qu'on trouve dans l'absolue (voir ci-dessous) ou la concrète, par suite du jeu des pressions de vapeurs et des différentes solubilités. Ainsi, l'essence de rose contient peu de β -phényl éthanol qui se trouve en abondance dans l'eau de rose mais l'absolue de rose en contient entre 60 et 75 %.

Les eaux ont été à la mode pendant très longtemps. La plus ancienne est l'Eau de la Reine de Hongrie, à base de romarin. Rimmel [4] écrit : *“En l'an 1370, la reine Elisabeth obtint d'un*

ermite... la recette d'une eau merveilleuse et, après s'en être servie quelque temps, elle devint si belle que le roi de Pologne, en étant éperdument amoureux, la demanda en mariage”.

A la même époque florissait la mode des pommandres ou pommes d'ambre, qui sont des boules aromatiques qu'on portait souvent dans des récipients sphériques et qu'on pouvait tenir dans la main. Les comptes royaux de 1400 mentionnent *“une pomme d'or garnie de musc”*. Ceux de 1528 mentionnent *“trois pommes rondes d'or à mettre senteurs, en chacune desquelles il y a un miroir et un cadéran”*.

Rimmel [4] cite une recette de pommandre d'après un écrivain de cette époque : *“Prenez du terreau fin nettoyé et trempé pendant sept jours dans de l'eau de rose, puis du labdanum, du benjoin, des deux storax, de l'ambre, de la civette et du musc, incorporez les ensemble et faites en des boules, et avec cela, si vous n'avez pas l'haleine trop forte, vous sentirez aussi bon que le petit chien d'une dame”*.

La reine Élisabeth d'Angleterre (1558-1603) possédait aussi des pommandres. On les trouve encore en Orient à la fin du XIX^e siècle, quoique avec une taille beaucoup plus grande.

Les techniques d'extraction par l'alcool

Il est bien difficile de savoir quand fut créée la parfumerie alcoolique, en tout cas certainement après 1300 qui est la date de l'apparition de l'alcool sous la forme d'aqua ardens et d'aqua vitae.

La véritable parfumerie alcoolique ne fit son apparition qu'à la fin du XVIII^e siècle lorsqu'il fut possible de produire de l'alcool non odorant.

Depuis 1809, on sait extraire des composants des pommades par l'alcool à 85 degrés pour obtenir des extraits de pommade. En 1870, Louis Maximin Roure imagina de concentrer sous vide les lavages alcooliques obtenus avec de l'alcool à 95° dit alcool azéotropique, préparé selon le procédé de Chaptal, pour obtenir des essences concrètes de pommade bien solubles dans l'alcool.

Les *absolues* sont obtenues par traitement de la concrète par l'éthanol suivi de filtration. Les cires insolubles sont éliminées et l'éthanol est évaporé. Le résidu obtenu est évidemment soluble dans l'alcool et utilisable en parfumerie.

Les *résinoïdes* sont obtenus par extraction par le méthanol, l'éthanol ou le toluène d'exsudats de plantes balsamiques. Ils sont souvent utilisés comme fixateurs.

Les *teintures* sont des solutions alcooliques ou hydroalcooliques obtenues par action directe de l'alcool sur la matière première.

L'ère de la chimie de synthèse

Au XIX^e siècle, la chimie organique de synthèse s'est développée en France, en Suisse, en Allemagne et en Angleterre et plusieurs des nouveaux composés obtenus avaient des odeurs attrayantes.

Alors commença de déferler un flot de nouvelles substances synthétiques qui exercèrent une énorme influence sur la parfumerie.

La synthèse de la coumarine par Perkin en 1868 marque le tournant vers la parfumerie moderne. Cette substance a été peu utilisée jusqu'à ce que le parfumeur Paul Parquet l'introduise dans son fameux parfum Fougère Royale créé en 1882 pour Houbigant, fabricant de gants et parfumeur à Paris. La coumarine (figure 1) possède une odeur douce qui rappelle le foin coupé. Son addition à une eau de Cologne classique donne un accord nouveau caractéristique du type Fougère. Fougère Royale a été vendu sous le nom de H pour Homme (en 1955).

L' α -ionone et la méthylionone synthétisées par Tiemann en 1898 et par Chuit en 1903 ont été utilisées en 1905, par Coty dans Origan, un parfum décrit comme ambré, fleuri et épicé.

Le salicylate d'amyle synthétisé par Darzens a été utilisé par Piver pour le parfum *“Trèfle Incarnat”* (1898) qui est le prototype de l'accord trèfle.

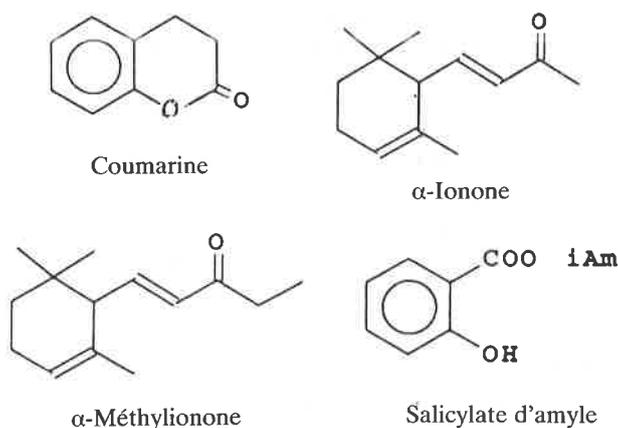


FIGURE 1.

Une nouvelle substance odorante, pour un parfumeur, est un individu nouveau dont les performances, encore inconnues, doivent être révélées. En premier lieu le parfumeur la sent pour évaluer sa complexité et en apprécier les facettes, puis il évalue son action dans différentes conditions (dans l'alcool, dans un savon, en aérosol, sur la peau, les cheveux, les habits...). Enfin il essaie quelques accords simples avec d'autres composés ou avec des mélanges connus, avec l'espoir de découvrir des accords inédits qui seraient mis à profit dans un nouveau parfum.

Bien que chacune des substances citées ci-dessus ait joué un rôle important dans la parfumerie et puisse être citée en exemple, nous nous limiterons à deux exemples très célèbres de l'influence de nouvelles substances.

Deux parfums prestigieux

La création du n° 5 de Chanel

Les aldéhydes gras (C_8 à C_{12}) ont été obtenus par Blaise, en 1903, par réduction des acides gras correspondants. Ces aldéhydes n'ont pas tout de suite été exploités par les parfumeurs qui ne savaient pas bien comment utiliser des produits à odeur forte, parfois même désagréable, pour les plus légers. Au début des années 1920 (1921 à 1925 selon les auteurs). Ernest Beaux créa le Chanel n° 5 à partir d'une base fleurie poudrée contenant des extraits d'une plante exotique appelée Ylang/Ylang, en ajoutant des aldéhydes en C_{12} , principalement le n-dodécanal. L'addition d'aldéhydes produisit un accord d'un type nouveau qui fait de Chanel n° 5 l'archétype de la famille des parfums fleuris-aldéhydés.

Certes, on savait qu'à très petites concentrations ces aldéhydes accentuent certaines notes florales, mais il fallut attendre la création de Chanel n° 5 pour les voir apparaître en concentration élevée dans les compositions.

Comme E. Beaux a utilisé les essences les plus pures, dont quelques-unes préparées spécialement pour lui, ceci a fait du Chanel n° 5 un parfum extrêmement coûteux mais aussi un succès commercial extraordinaire. Ce parfum a marqué le début de l'influence des grands couturiers français sur la parfumerie.

La création de l'Eau Sauvage de Dior

En 1962, Demole, chimiste de Firmenich SA à Genève, découvrit dans l'essence de jasmin le jasmonate de méthyle, puis en fit la synthèse ainsi que celle d'un dérivé, le dihydrojasmonate de méthyle (figure 2), plus facile à préparer industriellement, et connu sous le nom d'Hédione (en fait un mélange de deux isomères) [2].

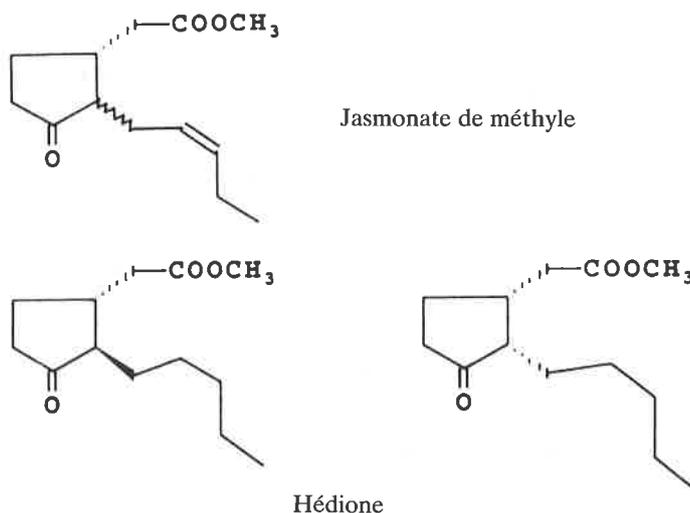


FIGURE 2.

L'Hédione, grâce à sa très belle odeur et à son effet sur plusieurs accords, a été utilisée dans de nombreux parfums célèbres. Il est curieux de constater que, pour la plupart des personnes, l'Hédione pure a une odeur très faible (doux, fleur de jasmin), mais qu'elle donne aux compositions un remarquable effet d'amplification.

Le premier parfumeur à l'utiliser a été E. Roudnitska qui a créé l'Eau Sauvage, lancée par Dior en 1966. L'Eau Sauvage, parfum pour hommes adopté par beaucoup de femmes, a été et demeure un énorme succès qui a marqué un tournant dans l'art de la parfumerie en induisant le passage de parfums sensuels à des parfums plus doux et élégants. Parmi la postérité artistique de l'Eau Sauvage, on trouve de nombreuses copies mais aussi des parfums originaux comme le n° 19 de Chanel (1970).

Bien que son créateur considère que l'Hédione n'est pas absolument indispensable pour obtenir l'effet artistique de l'Eau Sauvage, le succès du parfum a fait le succès de la substance. L'Hédione est de plus en plus employée dans les parfums, d'autant plus que son prix est descendu en dessous de 400 F le kg. On en trouve de grandes quantités importantes dans quelques parfums célèbres :

Parfum	Année	% Hédione (approx.)
Eau Sauvage Dior	1966	3
Calandre Paco Rabanne	1968	7
Rive Gauche Yves Saint Laurent	1970	2
Chanel n° 19 Chanel	1971	13
Charlie Revlon	1973	7
First Van Cleef et Arpels	1976	22
Anaïs Anaïs Cacharel	1979	8

Relations structure-odeur

L'analyse des besoins de la parfumerie, d'une part, de la disponibilité et des prix des matières premières, d'autre part, montrent qu'il est indispensable de disposer de molécules odorantes de synthèse.

Une première démarche dans ce but consiste à analyser très finement les essences naturelles, à identifier les composés d'odeur puissante et à en faire la synthèse. Ainsi la découverte de la β -damascone a engendré une série de belles synthèses de cette substance et d'analogues.

Une deuxième démarche consiste, comme on le fait en pharmacologie, à modifier des molécules existantes pour augmenter leur rapport qualité-prix. Compte tenu du prix de revient d'une synthèse, il est souhaitable de synthétiser autant que possible seulement les molécules intéressantes. On est donc amené à établir entre la structure chimique des molécules et leur odeur des relations permettant de prédire l'odeur de molécules non encore synthétisées.

Quelques-unes de ces relations seront présentées dans cet article, après un bref examen des différentes théories sur lesquelles elles s'appuient.

Les théories de l'olfaction

Interaction avec les récepteurs

La perception des odeurs résulte d'une cascade d'événements qui commence par l'arrivée de molécules de l'odorant avec l'air respiré à la périphérie du système olfactif et se termine par une réponse à ces stimuli constituée par des effets physiologiques et psychologiques.

Chez l'homme les réponses explicites sont généralement verbales et sont liées à la détection, la reconnaissance ou la discrimination des odeurs et à l'estimation de leur intensité. La plupart des relations structure-odeur chez l'homme sont basées sur une ou plusieurs de ces réponses.

La structure des molécules joue évidemment un rôle dans deux étapes importantes de l'olfaction : l'arrivée des molécules au voisinage des récepteurs et l'interaction entre la molécule et le site récepteur.

Arrivée de l'odorant au voisinage du récepteur

Les molécules présentes dans l'air doivent, avant d'atteindre les récepteurs, se dissoudre dans une couche de mucus de l'ordre de 30 μm d'épaisseur (quand on n'est pas enrhumé car l'épaisseur du mucus atteint 100 μm quand on l'est). La concentration dans le mucus au voisinage des récepteurs dépend donc, en gros, de la concentration de la substance odorante dans l'air et de sa solubilité dans le mucus, solution de glycoprotéines et de sels dans l'eau. Les substances qui ont une faible pression de vapeur ont une concentration faible dans l'air et ont généralement un seuil olfactif élevé (il en faut beaucoup pour qu'on les sente).

Cependant les substances dissoutes dans le mucus doivent ensuite quitter la couche aqueuse pour rencontrer le site récepteur sur la membrane et donc présenter un coefficient de partage entre le mucus et la membrane convenable. Ceci limite les solubilités minimales et maximales permises pour un odorant.

Le méthane, par exemple, qui a une pression de vapeur élevée mais une très faible solubilité dans l'eau, est normalement inodore mais devient cependant odorant lorsqu'on le fait respirer dans l'air fourni à des plongeurs sous 13 atmosphères [6].

Si l'on représente le logarithme de la solubilité (ou du coefficient de partage octanol-eau) des substances en fonction du logarithme de la pression de vapeur, on obtient une courbe arrondie limitant le domaine des substances odorantes. On peut donc prévoir approximativement la présence ou l'absence d'une odeur, pour une molécule donnée dans une famille chimique. Cependant, la qualité de l'odeur dépend de bien d'autres propriétés et en particulier de l'interaction avec le récepteur.

Interaction avec le récepteur

Il est très généralement admis que les molécules odorantes interagissent avec des récepteurs situés à la surface des cils olfactifs. Par un processus complexe, cette interaction déclenche l'ouverture de canaux ioniques, l'échange d'ions à travers la membrane

de la cellule olfactive, et finalement l'apparition d'un train de potentiels d'action à l'autre extrémité de la cellule.

Dans le modèle en faveur actuellement, les sites récepteurs sont situés dans les parties externes de protéines incorporées dans la membrane des cellules olfactives. Des techniques, comme la microscopie électronique avec cryofracture, montrent effectivement des îlots de protéines sur les membranes ciliaires. La nature protéinique des récepteurs explique la capacité, bien connue maintenant, des humains à distinguer les odeurs d'énantiomères, ce qui implique une association diastéréotopique entre la molécule et un site récepteur chiral.

Les théories anciennes

Plusieurs dizaines de théories ont été avancées, dont seules les plus citées sont présentées ici.

La *théorie de Wright* [7-8], qui reprend une idée de Dyson [9] (1937) formulée par de nombreux autres auteurs, repose sur une interaction par transfert d'énergie à très courte distance et relie l'odeur au spectre IR lointain (300 à 50 cm^{-1}) de la molécule.

Cette théorie n'est pas compatible avec la différence d'odeur de certains énantiomères qui ont bien évidemment le même spectre IR.

La *théorie d'Amoore* [10-12] postule l'existence d'un nombre limité d'odeurs primaires qui correspondent à des sites récepteurs très spécifiques. Une odeur quelconque est conçue comme une combinaison d'odeurs primaires dont le nombre a été fixé à sept, puis étendu récemment [13] à une trentaine environ sur la base d'une étude des anosmies spécifiques. L'interaction est reliée à la forme du récepteur, très soigneusement décrite par Amoore et à la forme, la taille et la distribution électronique de la molécule odorante. Il semble donc que les forces d'interaction considérées soient plutôt des forces de dispersion avec quelquefois des forces électrostatiques. Par exemple, une molécule musquée posséderait cette odeur primaire parce qu'elle entrerait bien dans un site ovale de dimension 11,5 $\text{\AA} \times 9 \text{\AA}$ et de profondeur de 4 \AA dont les autres caractéristiques ne sont pas précisées.

Cette théorie a eu un grand succès mais elle est peu compatible avec l'idée de récepteurs protéiniques et surtout avec le fait que les cellules olfactives de la grenouille (et dans une moindre mesure du rat) sont "généralistes" c'est-à-dire répondent à de nombreuses molécules très différentes [14].

La *théorie de Beets* [15-17] diffère de la précédente sur plusieurs points fondamentaux. Beets n'accepte pas le concept d'odeur primaire et propose le concept de modalité (informational modality) qui est "l'élément informationnel commun aux messages sensoriels reçus de tous les composés semblables dans notre environnement" (Beets, 1982).

Une autre différence importante est le point de vue statistique choisi par Beets. Il considère que la stimulation par une substance pure, c'est-à-dire "une collection de molécules homogènes quant à leurs structures, leurs configurations et leur chiralité mais différentes par leurs conformations et leurs orientations", engendre un motif informationnel qui contient plusieurs modalités à des niveaux variés d'intensité.

Deux caractéristiques moléculaires sont considérées comme importantes dans l'interaction : la forme de la molécule et la nature et la disposition de ses groupes fonctionnels, qui déterminent la direction du dipôle de la molécule et par conséquent son orientation.

La théorie de la liaison hydrogène

Chastrette et Zakarya [18] ont proposé une théorie basée sur des interactions par forces de dispersion et par liaison hydrogène. L'approche statistique de Beets est conservée mais l'accent est mis sur la liaison hydrogène et non plus sur l'interaction dipôle-dipôle. Il est établi que, d'une manière générale, une substance

donnée présente plusieurs notes (2,8 en moyenne) mais que, pour certaines odeurs, une note est très largement prédominante. Ces notes dites "isolées" ont été identifiées par une analyse statistique fine des descriptions des odeurs de 2 500 substances pures. Il était tentant de penser que des relations structure-odeur devraient être établies assez facilement pour des notes isolées telles que le musc, l'anis, le santal, l'ambre par exemple.

L'idée fondamentale est que, dans ce type de notes, un récepteur relativement spécifique donne à l'odeur son caractère, bien que les molécules puissent interagir avec d'autres récepteurs pour donner des signaux de plus faible intensité. Cette théorie va être présentée en détail à propos de la note musquée.

Relations structure-odeur pour les muscs

Par suite de l'intérêt de la note musquée et de la difficulté d'approvisionnement en musc naturel, les parfumeurs ont cherché très tôt à synthétiser des muscs artificiels. Dès 1891, Baur a synthétisé des muscs benzéniques nitrés dont l'odeur est très sensible à la structure. Les muscs synthétiques sont fabriqués en quantités importantes (environ 5 000 t/an dont 1 000 t/an pour le galaxolide).

Il existe environ 350 substances de structures voisines dont certaines ont une odeur musquée plus ou moins marquée. Ces substances ont été classées en neuf familles dont les trois plus importantes sont les nitrobenzènes, les dérivés de l'indane et ceux de la tétraline. Il faut ajouter les représentants des muscs macrocycliques tels que la muscone. Nous avons mis à profit le grand nombre de composés musqués ou non musqués connus dans les trois séries principales pour utiliser une approche statistique.

Étapes de la recherche d'un modèle d'interaction

La première étape a été de constituer un échantillon de 244 substances pures, bien définies chimiquement et olfactivement. Dans cet échantillon figurent 104 muscs et 140 non-muscs.

La deuxième étape est une étude critique des règles connues, associée avec une recherche des éléments de structure pertinents pour la présence de l'odeur.

La troisième étape est la combinaison de ces éléments de structure selon des dispositions géométriques bien définies pour aboutir à la définition d'un motif responsable de l'odeur appelé en général motif osmophore et dans ce cas muscophore.

La quatrième étape est la définition d'un modèle d'interaction précisant comment le motif osmophore peut interagir avec le site récepteur, de structure inconnue, rappelons-le. Il s'agit, en quelque sorte, d'imaginer comment une clé peut ouvrir une serrure en disposant d'un vaste trousseau de clés dont certaines ouvrent, et d'autres non, une serrure cachée.

Le modèle est considéré comme bon s'il conduit à des prédictions correctes et s'il ne viole aucune des règles de la physico-chimie. Il est donc important de disposer d'un échantillon test, non utilisé pour établir le modèle, sur lequel on peut tester le pouvoir prédictif.

Modèle d'interaction pour le musc

La troisième étape a fourni non pas un motif muscophore, mais trois (figure 3). Il est assez facile de fusionner les motifs II et III en un seul motif que nous appelons IV, en admettant que X peut être C ou N. A ce stade, deux voies peuvent être choisies :

Selon une première hypothèse il existerait deux types de récepteurs pour le musc, correspondant aux motifs I et IV. On devrait alors trouver des différences assez nettes dans les descriptions olfactives de ce que Beets appelait les ortho-muscs (motif I) et les méta-muscs (motif IV). Bien que les parfumeurs distinguent des nuances, ils reconnaissent pour les deux types le caractère musqué et nous avons finalement abandonné cette hypothèse.

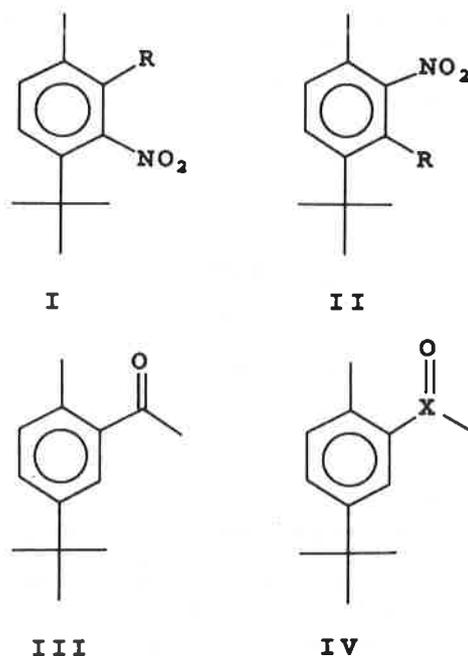


FIGURE 3.

La deuxième hypothèse consiste à supposer que, malgré leurs différentes géométries, les deux motifs interagissent avec le même récepteur. La théorie de Beets conduit à rejeter cette hypothèse car les moments dipolaires ne peuvent être orientés de la même façon par rapport au noyau aromatique et au groupe t-butyle dans les deux motifs.

C'est alors que nous avons imaginé que l'interaction principale ne soit pas due au moment dipolaire mais à la liaison hydrogène, ce qui nous a conduit à rejeter cette partie de la théorie de Beets.

Rôle de la liaison hydrogène

Les contraintes géométriques de la liaison hydrogène sur le groupe carbonyle ont été déterminées récemment [19-20] à partir d'une étude statistique de la banque de données cristallographiques de Cambridge.

Les points importants (figure 4) sont que l'atome d'hydrogène, lié au carbonyle, doit se trouver dans le plan du carbonyle, à une distance de 1,7 à 1,8 Å de l'atome d'oxygène et que l'angle COH a une valeur optimale de 135° avec une déviation possible de plus ou moins 15 à 20° ; l'angle O-H-A ayant une valeur optimale de 180 plus ou moins 10°.

En l'absence d'information sur le groupe NO₂, nous avons admis, compte tenu de sa géométrie, qu'il se comportait comme le carbonyle.

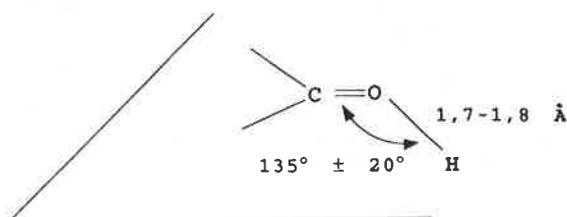


FIGURE 4.

Un seul récepteur ou deux ?

Les motifs I et IV ne peuvent agir avec le même récepteur que s'il est possible que, le t-butyle et le noyau aromatique étant fixés, les atomes d'hydrogène H₁ et H₄, liés respectivement aux

motifs I et IV, occupent la même position par rapport à ce groupe et au noyau aromatique.

Ceci n'est pas possible si les groupes NO₂ sont dans le plan du noyau, mais la présence de substituants en ortho des groupes NO₂ entraîne un encombrement stérique tel que ces groupes font avec le plan du noyau des angles α_1 et α_4 (figure 5) plus ou moins grands.

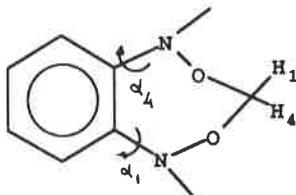


FIGURE 5.

La question du récepteur unique peut alors être reformulée en : "peut-on trouver un couple d'angles α_1 et α_4 tels qu'il soit possible de superposer le noyau aromatique, le groupe t-butyle et les atomes H₁ et H₄ liés au groupe fonctionnel selon les contraintes géométriques de la liaison hydrogène ?".

Il est possible de montrer, à l'aide du programme Alchemy II, que ceci est réalisé pour $\alpha_1 = -52^\circ$ et $\alpha_4 = +51^\circ$, la distance H₁-H₄ étant alors de 0,04 Å (figure 5).

Nous pouvons donc accepter l'hypothèse d'un récepteur unique sous réserve que ces angles soient raisonnables, ce que nous avons vérifié par le calcul et par comparaison avec des résultats cristallographiques [21-22] concernant des molécules benzéniques nitrées encombrées, qui montrent que des valeurs élevées de α sont très fréquentes.

Recherche d'un optimum

Notre modèle implique qu'on puisse relier l'intensité de la note musquée à l'angle α et qu'il existe un optimum pour cet angle dans la famille des muscs benzéniques nitrés. Nous n'avons pas pu le tester directement sur cette famille mais on voit sur plusieurs séries, dont celle des indanes (figure 6), que l'intensité de l'odeur est très clairement reliée à la taille du substituant R et donc à l'angle α .

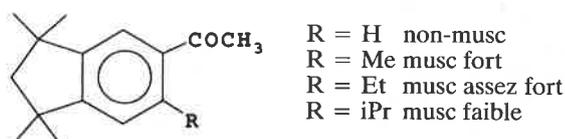


FIGURE 6.

Le modèle d'interaction suggère qu'il pourrait y avoir une taille optimale pour la partie de la molécule responsable des interactions de dispersion. En comparant les groupements isopropyle, t-butyle, t-amyle et t-hexyle, on arrive à un optimum pour t-butyle et t-amyle mais, évidemment, la forme change en même temps que la taille. Les résultats obtenus par Wrobel et Wannagat [23] permettent de fixer la taille optimale à celle de Si(CH₃)₃. En effet, l'odeur d'un musc bien connu augmente en intensité quand on substitue le silicium au carbone dans le groupe t-butyle et disparaît quand on remplace le carbone par du germanium (figure 7).

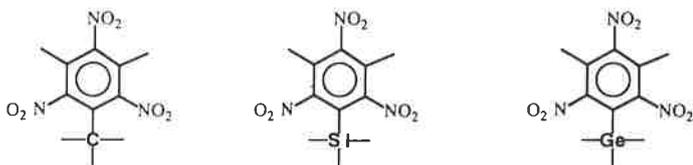


FIGURE 7.

Test du modèle

La qualité du modèle peut être testée par une approche statistique pour 240 molécules qui comportent un noyau benzénique portant un groupement NO₂ ou COR. Les résultats obtenus sont bons puisqu'on a des taux de classification de l'ordre de 85 %, sauf pour une famille particulière de muscs qui comporte une dizaine de molécules et n'est pas compatible avec le modèle.

Superposition de modèles de molécules

L'approche simple utilisable dans la plupart des cas n'est pas possible lorsqu'on veut comparer des muscs aromatiques et des muscs macrocycliques. Nous avons alors développé une autre méthode consistant à superposer les modèles des molécules de sorte que les parties interagissant avec le site soient bien superposées. Pour les macrocycles, il faut connaître la conformation privilégiée soit par une étude cristallographique soit par calcul des énergies des différentes conformations et recherche du minimum. C'est le modèle de la molécule dans sa conformation d'énergie minimale qui est superposé avec le modèle d'un musc aromatique ou avec un motif muscophore. Dans le cas de la muscone, la superposition est possible si l'on accepte l'idée que les forces de dispersion sont amenées par les groupements CH₂ des carbones notés 5, 6, et 7 (figure 8).

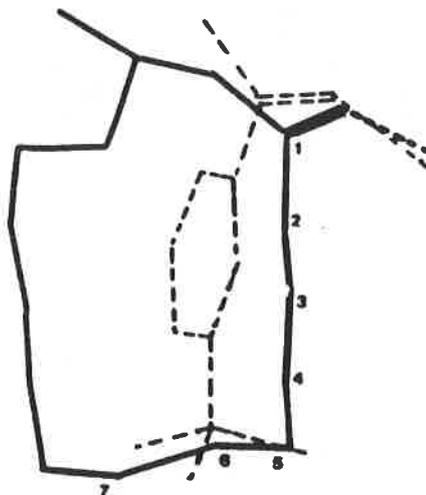


FIGURE 8. - Superposition de IV sur la muscone.

Énantiomérie et odeur : un test pour les théories

Deux énantiomères ont en commun tous leurs éléments de structure et ne diffèrent que par la disposition relative de ces éléments. La justification de l'odeur des couples énantiomères constitue donc une pierre de touche des différentes théories de l'olfaction.

Pendant longtemps, le fait même d'une différence d'odeur entre énantiomères a été discuté parce qu'on pouvait toujours supposer qu'une trace d'impureté très odorante était la cause de la différence d'odeur. Wright pensait encore, en 1982, qu'il n'y a pas de différence entre les énantiomères. Une expérience cruciale a montré qu'en passant d'un énantiomère à l'autre, par deux voies chimiques différentes, on observait toujours les mêmes différences importantes d'odeur. Depuis, de nombreux couples d'énantiomères ont été décrits mais ils ne possèdent pas toujours des odeurs très différentes.

L'étude de 69 paires d'énantiomères dont la structure et l'odeur sont bien connues a permis (Rognon, 1991) d'établir une classification des couples d'énantiomères en 3 catégories : odeur pratiquement identique (cas du camphre), note principale identique avec des notes secondaires différentes et des variations dans l'intensité, note principale et intensité différentes (exemple : la

(+) androsta 4-6 dien 3-one, phéromone sexuelle du verrat, sent l'urine et la sueur avec un seuil très bas tandis que son énantiomère est inodore à toutes les concentrations [24].

L'exemple de l'essence de rose

La première mention de la préparation d'essence de rose par distillation à la vapeur d'eau se trouve dans le calendrier Haribs en 961 après J.C.

L'essence la plus cotée actuellement est l'essence de rose Bulgare qui constitue la référence en la matière. Elle peut atteindre le prix très élevé de 50 000 F/kg, qui s'explique par les huit cents heures de main-d'œuvre nécessaires pour cueillir à la main, aux premières heures du jour, les trois à quatre tonnes de pétales de rose qui donneront un kilogramme d'essence. La concrète est obtenue par extraction des pétales par l'hexane, avec un rendement de 0,25 %. A Grasse, en 1982, on a produit 345 tonnes de fleurs de Rose de Mai qui ont fourni environ 750 kg de concrète. Le traitement par l'éthanol de la concrète cireuse et légèrement colorée fournit une absolue visqueuse.

Le prix très élevé de l'essence de rose et la disponibilité limitée de la matière première ont incité les parfumeurs à composer des essences de rose artificielles, avec un succès très limité jusqu'à une date récente.

La première étape dans la reconstitution d'une essence naturelle est bien entendu l'identification de ses constituants. Les constituants principaux de l'essence distillée de rose Bulgare sont connus depuis longtemps puisque, en 1950, on avait déjà identifié sept constituants qui représentaient à eux seuls 83 % en poids de l'essence (tableau I).

TABLEAU I. - Découverte progressive des principaux constituants de l'essence de rose Bulgare, d'après Ohloff [2].

Constituants	%	Année de découverte	% cumulé
Paraffines C ₁₄ -C ₂₃	16	1870	16
(-) Citronellol	38	1894	54
Géranol	14	1894	68
(-) Linalol E	1,4	1900	69,4
Nérol	7	1904	76,4
β-phényl éthanol	2,8	1903	79,2
Éther Me de l'eugénol	2,4	1949	82,6
Eugénol	1,2		83,8
Farnesol	1,2		85
(-) Oxyde de rose	0,46	1959	85,5
(-) Carvone	0,41		85,9
Rosénfuran	0,16	1968	86,1
β-Damascénone	0,14	1970	86,2
β-Ionone	0,03		86,3

Sur l'ensemble des quelques 400 constituants actuellement connus de l'essence de rose, quelques-uns ont une influence déterminante sur l'odeur et la reconstitution satisfaisante d'un parfum d'essence de rose n'est pas possible sans eux.

Jusqu'en 1957, les constituants connus présents à plus de 1 % en poids ne permettaient d'obtenir que des compositions de piètre qualité. En 1959, Seidel et Stoll [25] découvrent l'oxyde de rose (-), un mélange des diastéréoisomères 1 et 2 (figure 9).

Ce constituant, en quantité proche de 0,5 %, est responsable de la note de tête fleurie verte de l'essence de rose Bulgare.

Cependant, les progrès décisifs vers la reconstitution de l'essence de rose ne furent faits qu'en 1970 avec la découverte des deux composés clés que sont la β-damascénone 3 et la β-damascone 4 [26] (figure 10).

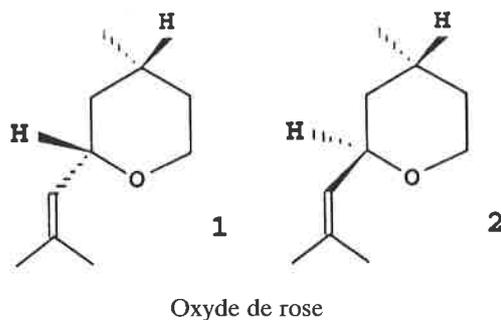


FIGURE 9.

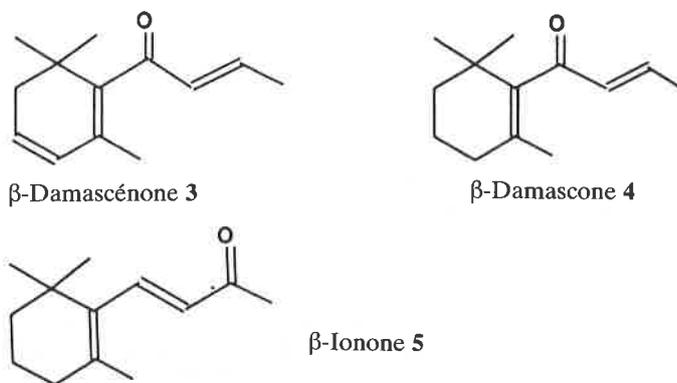


FIGURE 10.

Kovats [27] réussit à identifier 127 constituants supplémentaires de l'essence de rose. Les composés 6, 7, 8 et 9 (figure 11), malgré leurs différences de structure, contribuent ensemble à la note fraîche type citrus de l'huile essentielle. Bien qu'à eux tous les composés 1 à 9 cités ci-dessus ne représentent que 1 % du poids total, ils constituent l'essentiel de l'odeur [28].

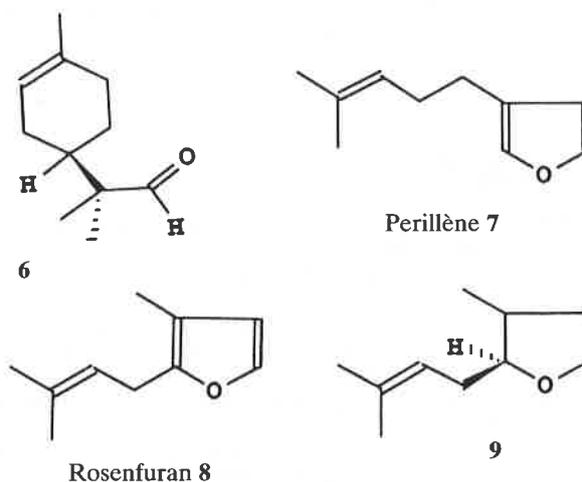


FIGURE 11.

Pour évaluer l'importance relative des différents constituants dans la qualité de l'odeur, il est intéressant de calculer le nombre d'unités d'odeur apportées par chacun des constituants. L'unité est définie comme le rapport entre la concentration dans le mélange et le seuil olfactif de la substance pure. La contribution d'une substance est donc d'autant plus grande qu'elle est plus concentrée et que son seuil est plus bas.

Le tableau II indique les contributions des différents constituants de l'essence de rose. Il est clair que la β-damascone représente 0,14 % en poids mais 70 % de l'odeur et la β-ionone représente 0,03 % du poids et 19,2 % de l'odeur, alors que le citronellol, avec 38 % du poids, ne représente que 4,3 % de l'odeur.

TABLEAU II. - Contributions olfactives des différents constituants de l'essence de rose, d'après Ohloff [2].

Constituants	Conc. %	Seuil ppb	10 ⁻³ unités	% du total	% cumulé
(-) Citronellol	38	40	9 500	4,3	
Paraffine C ₁₄ -C ₂₃	16		0	0	4,3
Géranol	14	75	1 860	0,8	
Nérol	7	300	233	0,1	
β-phényl éthanol	2,8	750	37	0,02	
Eugénol méthyl éther	2,4	820	29	0,01	
(-) Linalool E	1,4	6	2 300	1,0	6,2
Eugénol	1,2	30	400	0,18	
Farnesol	1,2	20	600	0,27	
(-) Oxyde de rose	0,46	0,5	9 200	4,1	
(-) Carvone	0,41	50	82	0,04	
Rosenfuran	0,16	200	8	0,003	10,8
β-Damascénone	0,14	0,009	156 000	70	
β-Ionone	0,03	0,007	42 860	19,2	

Il faut noter que la reconstitution de l'odeur d'une essence de rose n'est pas nécessairement le but du parfumeur qui cherche plutôt à composer un mélange qui donne une impression artistique associée à la rose sans copier la nature.

Les premiers parfums à note de rose, tels que Rose blanche (1922) ou Wardia (1934), étaient composés avec des essences naturelles. On peut maintenant avoir le même effet pour des prix dix fois inférieurs en utilisant des produits synthétiques comme dans Nahéma de Guerlain (1979), Nocturne de Caron (1981) ou Paris de Yves Saint Laurent (1983).

Enfin apparaît dans les dernières années un nouveau type de parfums où les constituants 3 et 4 et l'α-damascénone sont employés en concentrations élevées (1 000 fois plus que dans l'essence). On peut citer en particulier Poison de Dior (1985) et Panthère de Cartier (1987).

Bibliographie

- [1] E. Roudnitska, Le parfum, Presses Universitaires de France, Que sais-je ?, Paris, 1980.
 [2] G. Ohloff, Riechstoffe und Geruchssinn. Springer, Berlin, 1990.
 [3] Shibamoto, Application of high resolution capillary columns on flavor and fragrance analysis, in : Analysis of volatiles, Walter de Gruyter, Berlin, 1984.
 [4] E. Rimmel, Le livre des parfums, 1882, réédition 1990, Éditions 1900, Paris.
 [5] M. Seu-Salerno, J. Blackway, La mousse de chêne, une base de parfumerie, Pour la Science, mai 1987, 82-92.
 [6] P. Laffort, C. Gortan, Olfactory properties of some gases in hyperbaric atmosphere, Chem Sens., 1987, 12 (1), 139-142.
 [7] R.H. Wright, Odour and molecular vibration. I Quantum and thermodynamic considerations, J. Appl. Chem., 1954, 4, 611-615.
 [8] R.H. Wright, R.E. Burgess, Musk odour and far-infrared vibration frequencies, Nature, London, 1969, 224, 1033-1035.

- [9] G.M. Dyson, Some aspects of the vibration theory of odour, Perfum. Essent. Oil Rec., 1928, 19, 456-459 ; Raman effect and the concept of odour, Perfum. Essent. Oil Rec., 1937, 28, 13-19.
 [10] J.E. Amoore, The stereochemical specificities of human olfactory receptors, Perf. Ess. Oil. Rec., 1952, 43, 321-330.
 [11] J.E. Amoore, Current status of the steric theory of odor, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 11, 457-476.
 [12] J.E. Amoore, Odor Theory and Odor Classification, in : Theimer E.T. (ed) : Fragrance Chemistry. The Science of the Sense of Smell. Academic Press, New York, 1982.
 [13] P. Pelosi, Designing odors, Quintessenza, 1989, 5, 13, 36-46.
 [14] A. Holley, A. Duchamp, M. Revial, A. Juge, P. Macleod, Qualitative and quantitative discrimination in the frog olfactory receptors : Analysis from electrophysiological data, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1974, 237, 102-114.
 [15] M.G.J. Beets, Structure and odour, in : Molecular Structure and Organoleptic quality : Society of Chemistry Industry, London, 1957.
 [16] M.G.J. Beets, A molecular approach to olfaction, in : Ariens EJ (ed) : Molecular Pharmacology, Vol II, Academic Press, New York, 1964.
 [17] M.G.J. Beets, Structure-activity relationships in human chemoreception, Applied Science Publishers, London, 1978.
 [18] M. Chastrette, A. Elmouaffek, D. Zakarya, Étude statistique multidimensionnelle des similarités entre 24 notes utilisées en parfumerie, C. R. Acad. Sci., 1986, 303, sér. II, 1209-1214.
 M. Chastrette, D. Zakarya, A. Elmouaffek, Relations Structure-Odeur dans la famille des muscs benzéniques nitrés, Eur. J. Med. Chem., 1986, 21, 6, 505-510.
 M. Chastrette, D. Zakarya, Sur le rôle de la liaison hydrogène dans l'interaction entre les récepteurs olfactifs et les molécules à odeur de musc, C. R. Acad. Sci., 1988, 307, sér. 2, 1185-1188.
 M. Chastrette, A. Elmouaffek, P. Sauvegrain, A multidimensional statistical study of similarities between 74 notes used in perfumery, Chem. Sens., 1988, 6, 295-306.
 [19] P. Murray-Rust, J.J. Glusker, Directional hydrogen bonding to sp² and sp³ hybridized oxygen atoms and its relevance to ligand-macromolecule interactions, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 1018-25.
 [20] A. Vedani, J.D. Dunitz, Lone pair directionality in hydrogen bond potential functions for molecular mechanics calculations : the inhibition of human carbonic anhydrase II by sulfonamides, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 653-58.
 [21] J.H. Bryden, The crystal structure of 2,4,6 trinitro m-xylene (TNX), Acta Cryst., 1972, 28, 1395-98.
 [22] W.V. Havere, A.T.H. Lenstra, H. Geise, 4-Terbutyl 3,5-dinitro anisole, Acta Cryst., 1982, 38, 3119-20.
 [23] D. Wrobel, U. Wannagat, Sila substituted perfumes, sila derivatives of some musk scents, J. Organomet. Chem., 1982, 228, 203-10.
 [24] G. Ohloff, B. Maurer, B. Winter, W. Giersch, Structural and Configurational Dependence of the Sensory Process in Steroids, Helv. Chim. Acta, 1983, 66, 192.
 [25] C.F. Seidel, M. Stoll, Zur Kenntnis des Rosenöls. 1 Mitt. Über die tietsiedenden Bestandteile des Bulgarischen Rosenöls, Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 1830.
 [26] E. Demole, P. Enggist, U. Sauberli, M. Stoll, E. sz. Kovats, Structure et synthèse de la damascénone (triméthyl-2,2,6 trans-crotonoyl-1-cyclohexadiène-1,3), constituant odorant de l'essence de rose Bulgare, Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 541.
 [27] E. sz. Kovats, Composition of essential oils. Part 7. Bulgarian rose oil (rosa damascena Mill.), J. Chromatog., 1987, 406, 185.
 [28] G. Ohloff, E. Demole, Importance of the odoriferous principle of Bulgarian rose oil, in Flavor and fragrance chemistry, J. Chromatog., 1987, 406, 181.

“quand il se présente à la culture scientifique, l'esprit n'est jamais jeune. Il est même très vieux, car il a l'âge de ses préjugés”

Gaston Bachelard

Depuis plus de dix-sept ans maintenant, mes activités professionnelles m'amènent à observer d'assez près des élèves et à discuter avec leurs professeurs. La fréquentation familiale des enfants et de leurs parents s'ajoutant à cela, j'ai éprouvé le besoin et, la Société Française de Chimie m'ouvrant ses colonnes, j'en ai la possibilité, de livrer quelques réflexions sur l'enseignement de la chimie et de la physique.

Si je voulais définir en très peu de mots ma “philosophie” en la matière, je dirais qu'il nous faut :

- Œuvrer dans le sens d'une *pédagogie plus adaptée à la réalité du public*, public qui n'est pas plus mauvais qu'autrefois comme l'affirment certains, mais qui est simplement différent.

- Chercher, par le contact avec d'autres milieux professionnels de notre pays, mais aussi de pays étrangers, à *relativiser notre point de vue*.

Une idée assez banale

Nos élèves ne sont ni réellement pires, ni franchement meilleurs que par le passé. Les enfants sont plus ouverts, mais - est-ce leur faute ? - plus dispersés : leurs acquis sont plus larges et, corollaire évident, moins profonds. La question n'est plus de savoir s'il y a là motif à regretter le passé. Il faut s'accommoder de cette nouvelle situation et, mieux, l'exploiter.

Il est certain que les élèves sont a priori intéressés par ce qui les entoure mais, et cela n'est pas toujours perçu, ont des attentes relativement précises vis-à-vis de notre enseignement.

Une enquête particulièrement sérieuse et décapante de Régine Boyer et Andrée Tiberghien, publiée par l'Union des Physiciens **, sur l'opinion de professeurs et d'élèves au sujet de l'enseignement des sciences physiques, est révélatrice.

On peut presque dire que les attentes des deux catégories sont diamétralement opposées :

En fait leurs comportements relèvent de plusieurs logiques implicites :

“- celle du *système éducatif* avec ses programmes et ses modes d'évaluation qui définissent la réussite scolaire,

- celle de la *discipline* qui peut être considérée :

- soit comme une *discipline objet* : le but de l'enseignement est alors la maîtrise par les élèves du savoir de la discipline,
- soit comme une *discipline instrument*, le savoir scientifique étant dans cette perspective utilisé à d'autres fins, par exemple sociales et/ou techniques,”

et, “si les contraintes du système éducatif pèsent aussi fortement sur les représentations des uns et des autres, professeurs et élèves s'écartent considérablement sur les choix concernant les enjeux

du savoir disciplinaire enseigné : développement de la connaissance scientifique (choix des enseignants) ou *utilisation sociale de ce savoir* (choix majoritaire des élèves)”.

Il y a donc dans l'enseignement de la chimie et de la physique un problème de fond.

Mais il y a aussi un problème de forme que je vais aborder, tout d'abord :

Quelques observations quant à la forme de l'enseignement des sciences

1. - On voit peut-être, d'après ce qui précède, se profiler le spectre, tant redouté de certains, de la vulgarisation. Il n'y a pas à craindre cette approche à condition que chacun joue le jeu ! On rencontre des classes où souffle un air vivifiant parce que, dans le cadre actuel du programme officiel et de ses instructions, le monde extérieur pénètre largement l'école sans le moindre manque de rigueur.

Un exemple : lors de chaque contrôle, outre les 20 points alloués aux exercices traditionnels, on offre 2 ou 3 points aux élèves qui répondent à des “questions d'actualité” relatives à des nouvelles scientifiques récentes, vues à la télévision, entendues à la radio, lues dans les journaux, ou bien à des informations non évoquées en cours, mais figurant sur le livre de la classe.

Il est donc possible d'intéresser les élèves aux sciences. Mais soyons attentifs aux risques de dérapage :

- le premier est la *tentation de la démagogie* : l'ouverture sur l'extérieur est souvent interprétée comme un abandon des programmes et des finalités de l'enseignement, tels que décrits par les textes actuels ou à venir, au profit d'un papillonnage au gré des demandes des élèves ;

- le second écueil à éviter est celui qui consiste à croire qu'expliquer quelque chose nécessite que l'on revienne aux principes qui le sous-tendent. Lorsqu'un élève de 4^e demande ce qu'est un laser, il ne demande pas de lui expliquer comment cela fonctionne, il n'a pas envie qu'on lui parle d'inversion de population. Il souhaite simplement être conforté dans ses acquis sur le sujet, ou que ceux-ci soient clairement infirmés. Au fond, lorsqu'une classe pose une question sortant nettement du cadre du programme, il faut, me semble-t-il, commencer par s'assurer de l'état des connaissances des élèves. On s'aperçoit que le besoin est avant tout de connaître l'aspect fonctionnel du sujet et celui-ci est souvent assez clair dans l'esprit des élèves.

2. - *Grave et extrêmement sournoise* est la *distorsion entre le champ sémantique* des enseignants et celui des apprenants ou des interlocuteurs (car le problème n'est pas limité au cas des seuls élèves de lycées ou collèges). Les mots ont des significations différentes, voire antithétiques, entre notre milieu et les autres.

Inspecteur pédagogique régional/inspecteur d'académie, Rectorat, 2, Esplanade Grand Siècle, 78007 Versailles Cedex.

* Prix de la division “Enseignement de la chimie” de la Société Française de Chimie, en 1990.

** N° 712 (mars 1989).

Deux exemples :

- prenons le mot équilibre en mécanique ou en chimie : il signifie que l'antagonisme des causes (forces, réactions) étant total, on se trouve dans un état de repos au moins apparent. Mais dans la langue courante, il a manifestement la signification limitative d'instabilité : "le crayon est posé en équilibre sur le bord de la table" sous-entend qu'il risque de tomber !

- le mot hypothèse, qui implique dans le jargon scientifique, solidité de la base de départ, signifie presque le contraire dans la langue de tous les jours, "c'est une hypothèse" signifie que le contraire serait tout à fait imaginable...

Songeons alors à ce qui se passe dans le conscient ou, pire, dans le subconscient des élèves devant de semblables situations.

Plaignons ce pauvre élève de sixième, mari d'apprendre que l'air est un gaz, alors que tous les jours passe devant chez lui un camion arborant l'information arrogante : "air liquide" !

Nous n'aurons plus à plaindre, pour cela et pour ce qui suit, les élèves des premières classes de collège puisqu'ils ne feront plus de chimie et de physique : mais, tout de même, songeons à leur désarroi lorsqu'on leur demandait de citer les propriétés de l'état liquide ? les propriétés sont-elles à la montagne, à la mer ou à la campagne ?

Ces exemples d'écueils se réfèrent plus à la physique qu'à la chimie. Ce n'est peut-être pas fortuit : c'est peut-être une des chances de la chimie que d'être une science qui crée son vocabulaire en même temps que le concept qu'il décrit. Par rapport à la physique ou aux mathématiques, et de façon similaire aux sciences biologiques ou géologiques, le vocabulaire propre de la chimie est immense. Ceci n'est pas sans créer des problèmes au niveau de l'enseignement puisque on reproche assez couramment à la chimie de trop demander à la mémoire (nous y reviendrons). Mais, en contrepartie, les élèves n'éprouvent pas trop de difficultés, semble-t-il, à se démarquer du vocabulaire courant. Il y a assez peu de mots en chimie, sauf peut-être le mot "équilibre" justement, qui se prêtent à des remarques du type de celles faites tout à l'heure.

Cela dit, nous ne sommes pas totalement innocents en ce domaine. En voici un exemple :

La lecture de la ligne qui suit ne crée pas d'émoi particulier dans l'esprit du chimiste :



Et pourtant, si on écrit maintenant :

$$a > b \rightarrow b < a$$

Il est évident que les deux flèches n'ont pas la même signification :

Dans le second cas, la proposition $a > b$ ne cesse pas d'être vraie pour autant qu'elle entraîne la proposition $b < a$. Les deux propositions coexistent.

Au contraire, à condition que l'on ait mis le mélange dihydrogène/dioxygène en mesure de réagir, ce qui est la moindre des choses, la proposition "il existe $\text{H}_2 + 1/2 \text{O}_2$ " est incompatible, au sens du bilan d'une réaction, avec la proposition "il existe H_2O ".

La difficulté d'interprétation de ce symbole existe dans l'esprit des élèves de seconde voire de première.

Rassurons-nous cependant : tout ceci n'est pas trop grave dans la mesure où le professeur le sait et pense à soulever et régler ce problème, mais encore faut-il qu'on le dise, ce qui est fait...

Observations quant au fond

Elles sont dictées, pour certaines, par la fréquentation assez assidue du jury des Olympiades internationales de la chimie.

La France figure très honnêtement dans cette compétition : rappelons que, en 1990, l'équipe de notre pays s'est située à la sixième place sur vingt-huit nations. Mais, malgré la qualité des candidats, malgré le dévouement et la ferveur des enseignants qui assurent la préparation, nous n'avons pas encore réussi à hisser un ou des élèves au niveau de la médaille d'or. A cela il y a en fait de multiples raisons.

- On peut en retenir une première, qui a ses racines très profondément ancrées dans notre mode d'enseignement de la chimie et qui est maintenant bien reconnue : *nos enfants ne connaissent pas la chimie de base*. Nous avons trop tendance, solidement assis sur nos dix, vingt, trente ans ou plus de chimie active, à penser qu'il est inutile de connaître toutes ses prémices.

Ainsi, lorsque quelqu'un écrit le mot soufre (parlons par exemple de l'élément), une foule de concepts, de noms et propriétés de composés, voire de valeurs numériques, surgissent dans nos esprits, peut-être seulement dans notre subconscient, mais nous sommes prêts à structurer ou restructurer un modèle préexistant en fonction des informations que l'on nous demande d'accueillir.

Il fut un temps où cela était aussi possible pour les élèves. On ne le regrette certes pas totalement, mais il est certain que l'on a été trop loin dans l'autre sens. La culture chimique de base est faible, voire nulle chez nos enfants.

Entre la monographie que nous avons, pour certains, acceptée sans grand enthousiasme en tant qu'élèves, et la modélisation approximative que nous avons connue récemment il y a un terme moyen.

Cela dit, et revenant sur une affirmation énoncée plus haut, ne craignons pas d'affirmer que le professeur de chimie doit annoncer courageusement à ses élèves que cette science n'est vraiment maîtrisée que lorsqu'on accepte de faire un effort mnémonique important : combien voit-on de candidats bloqués lors d'une épreuve parce qu'ils ignorent la formule d'un composé pourtant très commun.

Ce que l'on ne dit pas assez, c'est que, à la différence de la physique, la chimie n'est pas modélisable avant la classe de première, et encore très modestement :

- très tôt un élève possède en physique des modèles parfaitement valables : la loi d'Ohm, la formule de la puissance électrique, etc., tout ceci est extrêmement sécurisant ;

- rien de tel en chimie : aucun modèle simple ne permet de prévoir, avant d'avoir été initié au concept de potentiel redox, le sens d'une réaction redox.

- Un second point semble très préoccupant, qui concerne toutefois avant tout la catégorie (majoritaire) des élèves dits non scientifiques : la chimie et la physique se réduisent à ce que l'on sert pour telles dans les classes. Il ne leur vient pas vraiment à l'esprit que l'électronique, le laser, l'exploration de l'espace, les matériaux nouveaux, les médicaments nouveaux... aient un rapport avec les dites sciences !

Interrogeant en janvier 1991 de bons élèves d'un excellent lycée professionnel sur d'éventuelles applications de la physique et de la chimie dans la vie de tous les jours, je me suis seulement attiré une unanimité de moues étonnées.

Plus grave, des élèves de terminale C d'un très bon lycée n'ont pas pu me citer deux grandes découvertes en chimie et en physique dans les cinquante dernières années !

Nous avons donc un sérieux travail de publicité à entreprendre : dire tout simplement qui nous sommes, à quoi nous servons.

- Enfin, une dernière question : notre conception des livres scolaires, structurée par année d'étude et section - 4^e, 3^e, ... 1^{re} S, 1^{re} AB, ... - est-elle la seule possible ?

Et la meilleure ? Ce n'est pas sûr.

Ne pourrait-on pas imaginer des ouvrages ou des opuscules longitudinaux, c'est-à-dire traitant d'un grand sujet (l'oxydoréduction par exemple) d'un niveau élémentaire à un niveau termina-

le, et sans doute légèrement au-delà, avec un balisage clair en ce qui concerne les acquis contractuels en vue du baccalauréat, mais aussi la possibilité pour tout élève à tout niveau d'aller plus loin s'il le désire.

Dans notre pays ces livres restent à faire.

Mais est-il interdit d'y penser ?

Conclusion

Je ne voudrais pas que mes propos paraissent en aucune façon pessimistes. En fait, à la plupart des problèmes rencontrés il y a une solution, souvent très simple. Dans bien des cas, même, la solution est donnée par la seule prise de conscience du problème.

J'ai donc bon espoir :

La participation de notre pays aux Olympiades internationales de la chimie est désormais régulière. Elle mériterait seulement un peu plus de publicité !

Les Olympiades nationales de la chimie connaissent un succès exceptionnel : elles sont devenues un événement majeur dans beaucoup de lycées.

Les Olympiades nationales de physique voient le jour.

Dans tous les cas, le milieu professionnel et celui de la recherche sont parties prenantes et déterminantes. Des liens très étroits sont enfin liés entre l'enseignement secondaire, les universités et l'industrie.

Un grand pas est franchi : désormais la chimie ou la physique des lycées et collèges et celles des laboratoires, ainsi que de l'industrie, sont les mêmes. On avait failli en douter !

La sécurité dans les laboratoires d'enseignement de chimie

Bernard Montfort

(Département Chimie IUT, Besançon)

L'adaptation pour le public francophone de "Safety in the School Laboratory" de T.R. Hitchings, monographie publiée par le Comité pour l'Enseignement de la chimie de l'IUPAC (IUPAC-CTC), s'insère dans une action internationale pour développer la sécurité dans les laboratoires d'enseignement. Elle vient après les adaptations en espagnol et en portugais déjà parues ou en cours de parution.

Il s'agit d'un guide concis, complet, simple, facile à lire et peu onéreux qui est destiné à aider les enseignants de chimie dans la pratique de leur métier, particulièrement ceux qui débutent ou ceux qui n'ont pas l'aide journalière de personnels très qualifiés, collègues ou techniciens.

Ce fascicule, de 32 pages, aborde rapidement et simplement la plupart des questions sur la sécurité que peut ou doit se poser tout enseignant qui assure des travaux pratiques ou effectue des démonstrations expérimentales, depuis l'école primaire jusqu'à l'université. Il indique les précautions élémentaires permettant d'éviter les accidents les plus fréquents et, dans le cas où l'un de ceux-ci se serait produit, il propose les conduites d'urgences à tenir.

Il ne s'agit pas de décourager, mais de montrer que la chimie peut être une activité motivante et enrichissante tout en maintenant un niveau de risque très bas dans les laboratoires.

Édité par la division "Enseignement de la chimie" de la Société Française de Chimie pour permettre une diffusion la plus large possible, ce fascicule est proposé à un prix très compétitif, pratiquement équivalent au coût d'une reproduction par photocopie. Il pourrait également servir de point de départ à une réflexion plus spécifique sur les problèmes rencontrés par les enseignants français dans ce domaine.

On peut l'obtenir en s'adressant à la division "Enseignement de la chimie" de la SFC, M^{me} D. Cros, Université de Montpellier II, case 016, 34095 Montpellier Cedex 5.

Suivant les quantités commandées, le prix est le suivant :

- de 1 à 19 exemplaires 20 FF l'unité (port compris),
- de 20 à 99 exemplaires 15 FF l'unité (port compris),
- à partir de 100 exemplaires . . . 12 FF l'unité + port en sus.



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

250, rue Saint-Jacques
75005 PARIS
Tél. : (1) 43 25 20 78
Télécopie : (1) 43 25 87 63

GLOSSAIRE

d'équivalents français d'expressions ou de termes
principalement anglo-saxons
couramment utilisés dans le domaine de la chimie

Ce glossaire est proposé par la Commission de Terminologie Chimique¹ agissant sous les auspices de la Délégation Générale à la Langue Française.

Remarque : Le présent glossaire est destiné à fournir des équivalents français, acceptés dans la Communauté francophone, à des termes ou expressions :

a - dont la traduction peut ne pas être immédiatement évidente, ou

b - dont la traduction ne figure pas dans les dictionnaires usuels, au moins dans leur signification chimique.

Toute remarque ou commentaire est à adresser au secrétariat de la Commission au siège de la SFC.

A

Acid catalyzed reaction	Réaction acidocatalysée (ou catalysée par les acides)
Acid promoted reaction	Réaction acido-induite (ou déclenchée par les acides)
Accommodation	Pouvoir d'acceptation
Accommodate (to)	Pouvoir accepter (ex. : une charge)
Adduct	Adduit
Admixture	Admixture
Alkaloid	Alcaloïde
Alkoxide	Alcoolate
Alkylation	Alkylation (remplace alcoylation)
Allergen	Allergène
All-cis & all-trans	Tout-cis & tout-trans
Ambident	Ambident
Anchimeric assistance	Assistance anchimérique
Annulation	Anellation
Anomer	Anomère
Anomeric	Anomère*
Antarafacial	Antarafacial
Anti-clockwise rotation	Rotation à gauche
Anti feedant	Anti-appétant
Antifouling agent	Agent antisouillure
Anti-Markovnikov addition	Addition anti-Markovnikov
Antitumoral	Antitumoral
Asymmetric induction	Induction asymétrique
Atom core electron	Electron de cœur
Atropisomer	Atropisomère

B

Baeyer strain	Tension de Baeyer
Back bonding (or back donation)	Rétrodonation
Back titration	Titrage en retour
Banana (or tau) bond	Liaison banane
Base catalyzed reaction	Réaction basocatalysée (ou catalysée par les bases)
Base-promoted reaction	Réaction baso-induite (ou déclenchée par les bases)
Basic data	Donnée fondamentale
Basis set	Ensemble de fonctions de base
Batch reactor	Réacteur discontinu
Bathochromic	Bathochrome*
Bending	Déformation angulaire (en infrarouge)
Bimer	Dimère
Binding site	Site de liaison (ou site liant)
Biosynthetic pathway	Voie biosynthétique
Biradical	Diradical
Bleaching	Décoloration (ou Blanchiment)
Bleaching agent	Agent de blanchiment
Bond	Liaison
Bond number	Multiplicité de liaison
Bond order	Indice de liaison
Bonding	Liant (ou de liaison)
Bonding number	Indice de valence formelle (en nomenclature)
Bonding (anti-bonding) orbital	Orbitale liante (antiliante)

¹ **Commission de Terminologie Chimique :** La Commission était composée de :

M. Bohy (SFC, Fr), L. Depecker (DGLF, Fr), Ch. R. Engel (Ca), R. Panico (Fr), J.C. Richer (Ca), J. Rigaudy (Fr), M.F. Ruasse (Fr), C. Schmitz (Fr), P. Vogel (Su), C. Vormus (Fr), B. Wilmet (Be).

(Be : Belgique ; Ca : Canada ; Fr : France ; Su : Suisse.)

* Dans les cas signalés par * la terminaison « ique », bien que moins préférée, peut être acceptée pour l'adjectif.

Bond-line notation Bowsprit	Représentation linéaire Beaupré (liaison exocyclique quasi-équatoriale dans le cyclohexane en conformation bateau)
Bridgehead atom	Atome en tête de pont
Bulk of a solution	Volume d'une solution
Bulkiness	Grosseur (excessive) ou encombrement
Burn up	Epuisement (d'un combustible nucléaire)

C

Cage compound	Composé cage
Carbanionoid	Carbanionoïde
Carbenoid	Carbénoloïde
Carcinogen	Cancérogène
Catalyst	Catalyseur
Cavitand	Cavitand
Chain-transfer agent	Agent de transfert de chaîne
Chelate	Chélate
Chelation	Chélation
Cheletropic, chelotropic (reaction)	Chélétrope, chélotrope* (réaction)
Chemical shift	Déplacement chimique (en RMN)
Chemoselectivity	Chimiosélectivité
Chiral center	Centre chiral
Chirality	Chiralité
Chiroptical	Chiroptique
Configurations Interaction (abrev. CI)	Interaction de configurations
Cine substitution	Ciné-substitution
Clathrate	Clathrate
Clockwise rotation	Rotation à droite
Cluster	Cluster (ou agrégat)
Comproportionation	Commutation
Collide (to)	Entrer en collision
Configurational isomer	Isomère configurationnel
Conformational isomer	Isomère conformationnel
Conformer	Conformère
Constitutional isomer	Isomère de constitution
Contributive resonance form (or contributing resonance structure)	Structure limite de résonance
Coordination	Coordination
Coordination bond	Liaison de coordination (ou dative)
Coordination number	Nombre (ou indice) de coordination
Cope rearrangement	Réarrangement de Cope
Coronand	Coronand
Counter-clockwise rotation	Rotation à gauche
Counter ion	Contre-ion
Coupling constant	Constante de couplage (en RMN)
Cracking	Craquage
Crossed condensation	Condensation croisée
Cross-linking	Réticulation (de polymères)
Crown ether	Ether couronne
Cryptand	Cryptand
Cryptate	Cryptate
Crystal lattice	Réseau cristallin
Cycloadduct	Cycloadduit

D

Dative bond	Liaison de coordination (ou dative)
Decay	Déclin (ou désintégration en chimie nucléaire)
Defoliant	Défoliant
Delayed fluorescence	Fluorescence retardée
Deshielding	Déblindage (en RMN)
Deutero vs Deuterio	Deutério
Deuterated	Deutérié
Dextrorotatory	Dextrogyre
Diastereotopic	Diastéréotopique
Dimer	Dimère

Diradical	Diradical
Diradicaloid	Diradicaloïde
Disproportionation	Dismutation
Donation	Don
Drastic conditions	Conditions sévères
Driving force	Force motrice
Dropwise addition	(d'une réaction chimique) Addition goutte à goutte

E

Eclipsed conformation	Conformation éclipsée
Electrofugal	Electrofuge
Electron deficient	Electroniquement déficient
Electron donating group	Groupe donneur d'électrons
Electron withdrawing group	Groupe attracteur d'électrons
Electrophilic addition	Addition électrophile
Electrophilicity	Electrophilie
Electrophilic	Electrophile
Eluent	Eluant
Emittance	Emittance (en spectroscopie)
Empirical formula	Formule brute
Enantiomer	Enantiomère
Enantiomeric	Enantiomère*
Enantiomer resolution	Dédoublément (d'un racémique)
Enantiotopic	Enantiotopique
Endocyclic	Endocyclique
Ene reaction	Réaction ène
Energy profile	Profil d'énergie (ou énergétique)
Entering group	Groupe entrant
Epimer	Epimère
Excimer	Excimère
Exciplex	Exciplexe
Exciton	Exciton
Exocyclic	Exocyclique

F

Finger print region	Région des empreintes digitales (en infrarouge)
Fischer projection	Projection de Fischer
Flagpole (bond)	Mât (liaison exocyclique quasi-axiale dans le cyclohexane en conformation bateau)
Flash chromatography	Chromatographie éclair
Flash photolysis	Photolyse éclair
Floppy group	Groupe mobile
Fluxional species	Espèce chimique en fluxion (ou fluctuante)
Forensic chemistry	Chimie judiciaire
Fractionation	Fractionnement
Frontier orbital	Orbitale frontière
Functional group	Echange de groupes fonctionnels
interconversion	Fonctionnalisation
Functionalisation	

G

Gauche conformation	Conformation gauche (en stéréochimie)
Gelling agent	Agent gélifiant
Ground state	Etat fondamental
Guest molecule	Molécule incluse

H

Half-acid half-ester	Ester acide
Haloform reaction	Réaction haloforme
Handedness	Chiralité
Handle (for resolution of stereoisomers)	Groupe auxiliaire (pour le dédoublément des racémiques)

Heat capacity
Helicity
Heteroatom
Heterolysis
Heterolytic (or homolytic) cleavage
Heterotopic
Hole burning

Capacité calorifique
Hélicité
Hétéroatome
Hétérolyse
Scission hétérolytique (ou homolytique)
Hétérotopique
Photo-extinction (d'une bande d'émission ou d'absorption)
Homolyse
Hôte
Effet hyperchrome*
Hyperconjugaison
Effet hypochrome*
Effet hypsochrome*

Homolysis
Host
Hyperchromic effect
Hyperconjugation
Hypochromic effect
Hypsochromic effect

I

Imaging
Inductive effect
Interconversion
Intersystem crossing

Imagerie
Effet inducteur
Interconversion
Passage ou conversion intersystème (en photochimie)
Paire d'ions
Paire d'ions de contact
Formation de paire d'ions
Isoélectronique
Isolobe
Isolobie
Isologue
Isomère
Isomère*
Effet isotopique

Ion pair
Ion pair (tight- or intimate)
Ion pairing
Isoelectronic
Isolobe
Isolobism
Isologous
Isomer
Isomeric
Isotope effect

J-K

Ketal
Ketazine

Cétal
Cétazine

L

Labelled (isotopically-)
Labelling (isotopic)
Leaving group
Left handed screw
Levorotatory
Lewis formula
Lewis (or electron dot) structure
Life-time
Ligancy
Ligand
Light induced reaction
Lock

Marqué isotopiquement
Marquage isotopique
Groupe partant
Hélice gauche
Lévogyre
Formule de Lewis
Structure de Lewis
Durée de vie
Coordination
Ligand (ou coordina)
Réaction photo-induite
Asservissement champ fréquence (en RMN)
Paire libre (ou doublet non liant)
Luminophore

Lone pair

Lumiphore
(or Luminophore)

M

Magic acid
Main group element
Matched
Maximisation
Mean free path
Mediated
Merry go-round reactor

Acide magique
Élément de groupe principal
Adapté
Maximisation
Libre parcours moyen
Contrôlé par...
Photoréacteur tournant (ou carrousel)
Métallation
Métathèse
Méthanolate
Minimisation
Inadapté

Metallation
Metathesis
Methoxide
Minimisation
Mismatched

Moiety
Multident
Multistep synthesis
Mutagenesis

Motif (ou partie)
Multicoordiné
Synthèse multistade
Mutagénèse

N

Narcissistic reaction
Neighbouring group assistance
Neutralisation equivalent
Non-bonded interaction
Nucleofugal
Nucleophilic
Nucleophilicity

Réaction narcissique
Assistance de groupe voisin
Equivalent de neutralisation
Interaction de groupes non liés
Nucléofuge
Nucléophile
Nucléophilie

O

Off-resonance decoupling
One-pot reaction
Orbital overlap
Orbital symmetry
Outer-shell electron
Overall yield
Over potential
Oxy-Cope rearrangement
Oxydative cleavage
Oxydative coupling

Découplage hors résonance (en RMN)
Réaction monotope (ou en récipient unique)
Recouvrement d'orbitales
Symétrie des orbitales
Electron de la couche externe
Rendement global
Surtension
Réarrangement oxy-Cope
Scission oxydante
Couplage oxydant

P

Packing
Paired (or unpaired) electron
Parent chain
Parent name
Pesticide
Phase-transfer agent
Phenoxide
Pheromone
Photo curing
Photo imaging
Pinacol rearrangement
Planarity
Plot (tot)
Podand

Empilement
Electron apparié (ou non apparié)
Chaîne fondamentale
Nom fondamental (en nomenclature)
Pesticide
Agent de transfert de phase
Phénolate
Pheromone
Photo durcissement
Photo-imagerie
Transposition pinacolique**
Planarité
Tracer (une courbe)
Podand (dans la complexation des cations)
Traiter, mettre en œuvre (pour les polymères)
Composé irritant

Process (to)

Pungent compound

Q

Quencher

Quenching

Quenching of an intermediate

Désactivateur ou extincteur (en photochimie)
Désactivation ou extinction (en photochimie)
Piégeage d'un intermédiaire

R

Radiant flux
Radicalic
Random error

Puissance radiative
Radicalaire
Erreur aléatoire

** Le terme « transposition » implique une migration d'atome ou de groupe d'atomes.

INFORMATIONS GÉNÉRALES

L'industrie chimique belge : 1991 a été difficile

Par rapport à 1990, dans une conjoncture morose, l'évolution du chiffre d'affaires de l'industrie chimique belge représente une croissance de 1,4 % (1989/1990 : + 1,6 %), pour un montant de 952 milliards de BEF. La chimie a mieux résisté que d'autres secteurs grâce à sa diversité.

Notons le budget record pour la recherche : 30,7 milliards de BEF pour 1991.

L'industrie pétrolière française en 1991

L'industrie pétrolière française a obtenu de bons résultats en 1991 malgré la crise du Golfe et avec les prix hors taxes les plus bas d'Europe. Ces bons résultats, qui sont la conséquence de toute une série d'efforts de rationalisation et de restructuration dans les réseaux, ont permis d'investir 11 GF en 1991 ; les dépenses pour l'environnement se sont élevées à 1,2 GF. Cependant, la profession devra investir pour 45 GF dans la protection de l'environnement pour les années 1991-1999, en particulier pour l'amélioration des rejets aqueux et des émissions, pour les supercarburants sans plomb, pour la désulfuration, pour la récupération des vapeurs d'hydrocarbures et pour les conversions profondes.

BASF en 1991 : un chiffre d'affaires sans changement

La baisse de la demande et la concurrence accrue ont généré une forte pression sur les prix de beaucoup de produits, ce qui se reflète aussi dans les affaires du groupe BASF. Cependant, les quantités vendues se sont maintenues en 1991, avec un chiffre d'affaires se situant au même niveau que celui de l'année précédente à 46,6 milliards de DM, mais avec des résultats après impôts en baisse de 6 %.

Le volume des investissements a augmenté de 7,7 % à 4,8 milliards de DM. Ils ont concerné principalement l'activité produits chimiques, les matières plastiques et les fibres (40 % des investissements). Comme en 1990, les dépenses de recherches et de développement se sont élevées à 2,1 milliards de DM.

En 1991, L'Oréal a poursuivi sa croissance

Malgré la conjoncture économique maussade de l'année 1991, L'Oréal a poursuivi sa crois-

sance régulière. Le groupe a fait preuve de dynamisme et a réalisé, au cours de cet exercice, une progression de 10,2 % de son chiffre d'affaires consolidé qui a atteint 33,4 GF (à chiffres comparables, l'augmentation a été de 9,6 %). Notons que la part du chiffre d'affaires réalisé en France a encore décliné et que, à l'étranger, elle a augmenté de 1 % (en 1991, 34,7 % du CA ont été réalisés en France, soit 11,6 GF).

Cette année de réussite sur un marché médiocre est due à la croissance élevée réalisée au Japon (+ 16,6 %), en RFA (+ 13 %) et en Italie (+ 13 %).

La production des fibres chimiques

L'industrie des fibres chimiques d'Europe occidentale a connu un très net ralentissement en 1991 (- 6 %). Les fibres pour l'habillement et les textiles techniques ont été plus particulièrement touchés par le recul. Cependant, la production mondiale de fibres chimiques a atteint, avec 1 % de hausse en 1991, son niveau record de 19,3 millions de tonnes. L'augmentation ne concerne que les fibres synthétiques. Les celluloses ont enregistré un recul de plus de 4 %, pour passer à 3,1 MT, et cela principalement en Europe de l'Ouest et de l'Est.

Nylon et acryliques : transaction entre ICI et Du Pont

ICI et Du Pont ont conclu un accord de principe portant sur deux transactions selon lesquelles :

- ICI fera l'acquisition du secteur acrylique de Du Pont aux États-Unis, c'est à dire les unités de production de méthacrylate de méthyle (MMA) situées à Beaumont (Texas) et à Memphis (Tennessee), des installations de production de feuilles acryliques également à Memphis et dans le Delaware,

- Du Pont acquerra l'activité polymères intermédiaires nylon et les fibres d'ICI ; les installations de production concernées comprennent les unités de fibres de Pontypool, Doncaster, Gloucester (Royaume-Uni), d'Oestringen (Allemagne), d'intermédiaires chimiques nylon de Wilton (Royaume-Uni), de "compoundage" de Billingham (Royaume-Uni), de Rozenburg (Pays-Bas), de polymères de Wilton et de Rozenburg, et de non-tissés de Camtex de Workington (Royaume-Uni).

Rhône-Poulenc et Prayon créent Europhos

Le secteur Intermédiaires organiques et minéraux de Rhône-Poulenc et la Société chimique Prayon-Rupel (Belgique) ont signé un accord portant sur la création d'une société commune, Europhos. Elle est destinée à mettre en commun leurs activités (hors États-Unis) dans le domaine des phosphates spéciaux pour toutes applications et des triphosphates (TPP) pour lave-vaisselle uniquement. La production de phosphates spéciaux sera assurée par l'usine de Roches de Condrieu (Isère) - faisant d'Europhos l'un des leaders européens pour ces produits - et celle de TPP par l'usine d'Engis, près de Liège.

Le Kraton G sera produit à Berre

Shell Chimie a commencé la construction d'une unité de fabrication de l'élastomère thermoplastique Kraton G sur le site de Berre. Le montant total de l'investissement dépassera 600 MF. Démarrant en 1994, l'unité viendra compléter les trois lignes d'élastomères thermoplastiques de Berre. De capacité supérieure à 20 000 t/an, la production est destinée à l'approvisionnement de marchés aussi variés que les adhésifs et revêtements, l'automobile, la câblerie, l'électroménager, les jouets ou le médical. Elle permettra également de produire des modificateurs de viscosité pour lubrifiants.

Une unité de déshydrogénation du propane

La plus grande unité de déshydrogénation de propane, située à Kallo (Belgique), a été inaugurée par la North Sea Petrochemicals, une "joint venture" entre Himont (filiale de Montecatini) et le norvégien Statoil. L'unité utilise le procédé d'United Catalyst/Lummus Crest Catofin pour produire 250 000 t/an de propylène pour polymères en partant directement du propane des gisements de pétrole de Statoil en Mer du Nord. À côté de l'unité fonctionne une usine de purification de propylène d'une capacité de 400 000 t/an, ce qui lui permet de traiter, en plus des 250 000 t/an de propylène par l'unité de déshydrogénation, 150 000 t de propylène de raffinerie provenant de l'unité de raffinage norvégienne de Statoil.

Elf Atochem investit dans les amines

Elf Atochem renforce sa gamme d'amines avec la construction d'une unité de production de diéthylhydroxylamine à La Chambre,

près de Chambéry, renforçant ainsi sa production de Riverview aux États-Unis.

Elf Atochem est, grâce au rachat de Penwalt en 1989, un des premiers producteurs mondiaux d'amines avec des unités de fabrication en France (La Chambre et Feuchy) et aux États-Unis (Riverview, Michigan). En particulier, elle occupe la première place mondiale en diméthyléthylamine, diéthylhydroxylamine et diisopropylamine.

Solvay inaugure deux unités à Tavaux

• La première unité d'électrolyse à membrane à avoir été mise en service en France est celle de Solvay à Tavaux (Jura) (production 100 000 t/an de sel), représentant un investissement de 500 MF. Ce procédé consomme environ 20 % d'énergie en moins que par les procédés classiques.

• Solvay augmente sa capacité de production de l'hydrofluoroalcane (HFA) Solkane 142b par la mise en service d'une unité dans son usine de Tavaux. Le Solkane 142b permet de remplacer partiellement le CFC 12 utilisé dans l'isolation, le bâtiment, les transports, la réfrigération. La nouvelle unité a été spécialement conçue pour permettre également la production prochaine d'un autre substitut, l'hydrofluoroalcane (HFA) Solkane 141b.

Solvay France réalise 7,8 GF de chiffre d'affaires en France (18,4 % du CA du groupe - exportations non comprises) et fabrique 2,5 Mt de produits par an.

• Notons, également, l'acquisition par Solvay de l'activité carbonate de sodium de Tenneco qui ouvre au groupe la production de soude "naturelle" et accroît sa diversification vers les États-Unis.

Nouvelles de Rhône-Poulenc

• Rhône-Poulenc se dote d'un outil de prévision et de mobilisation interne : le plan environnement, qui intégrera l'environnement dans la planification stratégique du groupe. Toutes les unités seront mobilisées, les chan-

gements devront être prévus et les priorités établies seront garanties. Rhône-Poulenc s'engage à faire le bilan et à publier les résultats chaque année.

• Pour faire face au nouveau défi du 21^e siècle, Rhône-Poulenc mise sur l'innovation : d'ici l'an 2000, le groupe lancera huit nouvelles molécules dans le secteur de l'agrochimie, en particulier : trois nouveaux fongicides qui devraient générer un chiffre d'affaires de plus de 2,5 GF (le Bromuconazole, le Concept 727 et le 397), une nouvelle famille de produits entièrement nouveaux pour le domaine des insecticides (les Fiproles) et, sur le marché des herbicides/régulateurs de croissance, un herbicide (le Flurtamone) et un régulateur de croissance (le 946).

Le secteur Agro du groupe réalise un chiffre d'affaires de 11,1 GF (dont 80 % à l'étranger). Il occupe 8 000 personnes.

Nomenclature 92 de l'industrie des appareils de laboratoire en France

L'ouvrage d'une soixantaine de pages, préparé par Fabrilabo, la Chambre Syndicale des Fabricants et Négociants d'Appareils de Laboratoire, donne la nomenclature par rubrique d'appareils de la fabrication en France. Cette étude, non exhaustive, répertorie ce qui se conçoit et se fabrique en France dans le secteur de l'appareillage destiné au laboratoire. Les sociétés sont regroupées par type d'appareillage en trois rubriques : le secteur de la biologie clinique, le secteur de l'industrie et du matériel général, le secteur des biotechnologies.

On retrouve également une présentation de Fabrilabo, la liste des sociétés ayant adhéré au syndicat, les adresses des sociétés figurant dans cette nomenclature et une liste des fabricants de verrerie travaillée au chalumeau.

Rappelons que le syndicat Fabrilabo regroupe depuis 1944 des entreprises françaises produisant ou distribuant des appareils de laboratoire.

LIVRES

Perfumes, Art, Science, Technology

P.M. Müller, D. Lamparsky

Elsevier Applied Science, 1991

Ce livre a pour ambition de faire le point sur toutes les connaissances liées à l'industrie de la parfumerie. Il est divisé en 8 parties et 21 chapitres originaux :

Partie 1 : The Art of Perfumery (E. Roudnit-

ska). Partie 2 : Perfumery as a Topic in Life Sciences : Odours and Perfumes as a system of Signs (J.S. Jellinek) ; Semiochemicals : Mevalogenins in System of Chemical Communication (W. Francke) ; Origin of Natural Odorants (R. Croteau, F. Karp) ; A Consideration of Some Psychological and Physiological Mechanisms of Odor Perception (A.N. Gilbert, M.R. Kare). Partie 3 : The measuring of Odors (N. Neuner-Jehle, F. Etzweiler) ; Trapping, Investigation and Reconstitution of Flower Scents (R. Kaiser).

CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



CNRSFormation

au service de l'Entreprise

**RMN haute résolution
homo et hétéronucléaire :
méthodes
multi-impulsionnelle
et 2 D**

STRASBOURG (67)
du 21 au 24 sept. 1992

**Analyse quantitative
de gaz par
spectrométrie de masse**
VILLEURBANNE (69)
du 5 au 9 octobre 1992

**Initiation à l'analyse
par activation neutronique**
SACLAY (91)
du 19 au 23 octobre 1992

**Spectrométrie
d'absorption atomique
Perfectionnement**
BONDY (93)
du 16 au 20 nov. 1992

**Caractérisation des
solides poreux ou divisés**
MARSEILLE (13)
du 16 au 20 nov. 1992

Catalogue,
programmes et inscriptions :

CNRSFormation

1 place Aristide Briand
92195 MEUDON Cedex
Tél. : (1) 45 07 58 80
Fax : (1) 45 07 59 00

Livres parus

Partie 4 : Classification of Odours : Empirical Classification of Odours (M. Thiboud) ; Chemical Classification and Structure-Odour Relationships (G. Ohloff, B. Winter, C. Fehr). *Partie 5* : Compository Techniques and Application Segments : Creative Perfumery : Composition Techniques (J.-C. Elle-na) ; Support Materials for Odorant Mixtures (B. Streschnak) ; Perfumery Applications : Functional Products (J.K. Funesti) ; The Impact of Market Research (J.S. Jellinek). *Partie 6* : Production of Perfumes : The Chemistry of Synthetic Raw Material Productions (J. Dorsky) ; Compounding (A. Boeck, H.U. Fergen) ; The Toxicology and Safety of Fragrances (R.A. Ford) ; The Fragrance Industry in a Changing World (M. Manowitz, R.E. Naipawer). *Partie 7* : Topics in Perfumery Research : Receptors : Current Status and Future Directions (F.L. Margolis, T.V. Getchell) ; Natural Products (M. Petrzilka, C. Ehret) ; Synthetic Products (G. Frater, D. Lamparsky). *Outlook* (P.M. Müller).

La lecture des titres des chapitres montre que ce livre constitue une somme qui prend en considération tous les aspects, artistique, scientifique et technologique, de l'industrie de la parfumerie. Il décrit avec précision, et en s'appuyant sur de nombreuses références, les progrès de cette industrie très particulière qui conjugue faits sociaux, physiologie de la perception, production agricole, chimie structurale et synthèse organique. L'évolution des recherches a permis de rapprocher ces divers aspects et l'ensemble constitue un domaine original à l'interface chimie-biologie.

Les différents chapitres sont rédigés par des auteurs particulièrement reconnus dans leur spécialité comme chercheurs, praticiens ou industriels.

De nombreux schémas, graphiques et même 17 photographies en noir et blanc illustrent un texte agréable à lire. Il est en particulier possible de connaître la structure de nombreux produits habituellement évoqués par leurs noms commerciaux.

Outre les industriels qui trouveront une documentation irremplaçable sur leur domaine d'activité, cet ouvrage s'adresse aux chercheurs qui s'intéressent à la physiologie de l'odeur, et surtout aux chimistes organiciens. Ceux-ci pourront enrichir leurs connaissances en chimie des produits naturels et en synthèse organique fine ayant un intérêt économique. L'élégance et l'efficacité des stratégies de synthèse représentent des modèles stimulants pour le chercheur et des exemples significatifs pour l'enseignant.

M. Santelli

Biosensors (Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry, vol. 11), par F. Scheller, F. Schubert.
370 p.
Elsevier Science Publishers, 1992.

Element-Specific Chromatographic Detection by Atomic Emission Spectroscopy (ACS Symposium Series, n° 479), sous la direction de P.C. Uden.
Relié, 350 p.
American Chemical Society, 1991.

New Developments in Ion Exchange. Materials, Fundamentals and Applications (Proceedings of the ICIE '91, Tokyo), sous la direction de M. Abe, T. Kataoka, T. Suzuki.
649 p.
Elsevier Science Publishers, 1991.

Polyimides and Other High-Temperature Polymers (Proceedings of the STEPI 2, Montpellier, 1991), sous la direction de M.J.M. Abadie, B. Sillion.
564 p.

Elsevier Science Publishers, 1991.

Design and Optimization in Organic Synthesis (Data Handling in Science and Technology, vol. 8), par R. Carlson.
552 p.

Elsevier Science Publishers, 1991.

Modified Polyester Fibres (Textile Science and Technology, vol. 10), par J. Militky, V. Vanicek, J. Krystufek.
264 p.

Elsevier Science Publishers, 1991.

Transition Metal Nuclear Magnetic Resonance (Studies in Inorganic Chemistry, vol. 13), sous la direction de P.S. Pregosin.
364 p.

Elsevier Science Publishers, 1991.

Slurry Handling. Design of Solid-Liquid Systems, sous la direction de N.P. Brown, N.I. Heywood.

681 p.
Elsevier Science Publishers, 1991.

Biotechnology, 2nd edition (Measuring, Modelling and Control, vol. 4), sous la direction de H.J. Rehm, G. Reed.
VCH, 1991.

Corrosion Atlas, par E.D.D. During.
480 feuilles mobiles, 2 vol.
Elsevier Science Publishers, 1991.

Thermal Decomposition of Materials. Effect of Highly Intensive Heating (Studies in Modern Thermodynamics, vol. 12), par O.F. Shlensky, L.N. Aksenov, A.G. Shashkov.
308 p.

Elsevier Science Publishers, 1991.

Chlorine in Coal (Proceedings of the International Conference), (Coal Science and Technology, vol. 17), sous la direction de J. Stringer, D.D. Barnejee.
520 p.

Elsevier Science Publishers, 1991.

Table des annonceurs

CNRS FORMATION	273
ENSEIGNEMENT DE LA CHIMIE	267
HELVETICA CHIMICA ACTA	220
JOURNÉE DE CHIMIE ORGANIQUE	3 ^e de couv.
K'92 DÜSSELDORF	2 ^e de couv.
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE	4 ^e de couv.
RHÔNE-POULENC	1 ^{re} de couv.

PETITES ANNONCES

Au cœur de l'Hérault, le bassin industriel de Bédarieux propose aux créateurs d'entreprises :

- 1) une pépinière d'entreprises,
- 2) des aides financières (notamment par Charbonnages de France) et des services mis en place par l'Agence de développement économique,
- 3) un tissu économique extrêmement favorable aux entreprises de production.

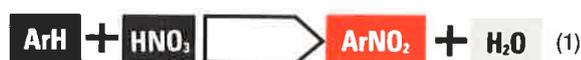
Contact : AOD, M. Pages - Tél. : 67.95.01.72.

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.

Aspects industriels de la nitration aromatique

La nitration d'un noyau aromatique (éq. 1) a été un des premiers processus utilisés pour fonctionnaliser des composés pétroliers de base et les transformer en matières premières pour des structures chimiques plus élaborées. Cette réaction est connue depuis 1834 et est employée à une échelle industrielle depuis 1847.



Aujourd'hui, la nitration aromatique est toujours d'une importance vitale pour l'industrie chimique, comme en témoigne le tableau I.

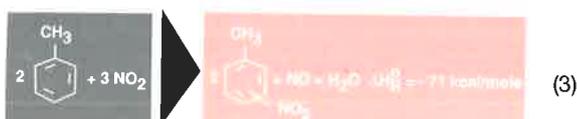
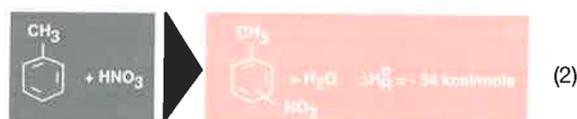
TABLEAU I. - Capacités mondiales par pays de composés aromatiques nitrés (1985).

		Capacités (kt/an)				
		mondiale (sans les pays de l'Est)	USA	Europe	Japon	autres
H	1	1 700	650	670	90	290
Me	1	200	20			
	2	930	320	380	90	140
Cl	1	≈ 150	40	60		
OH	1	40-50				

Des produits de base à tonnages importants, comme le TDi (toluène-diisocyanates) et le MDi (méthylène-diphényldiisocyanates) proviennent d'une nitration initiale du toluène et du benzène respectivement.

Aspects techniques

Les réactions de nitration sont fortement exothermiques (30-70 kcal/mole) et doivent être réalisées avec prudence. Elles peuvent être conduites en phase liquide (éq. 2) ou en phase vapeur (éq. 3).



Pour des raisons de sécurité et, en particulier, dans le cas de substrats portant des substituants réducteurs (alkylaromatiques, phénols, etc.), il est recommandé de travailler en phase liquide.

Habituellement, on emploie les mélanges "sulfonitriques" classiques avec un léger excès molaire d'acide nitrique 98 % p. par rapport au substrat (5-18 % mol.) et un équivalent d'acide sulfurique 70 à 96 % p.

A titre d'exemples, on citera le procédé continu de nitration du benzène (figure 1) et le schéma réactionnel de l'accès aux dinitrotoluènes (schéma 1).

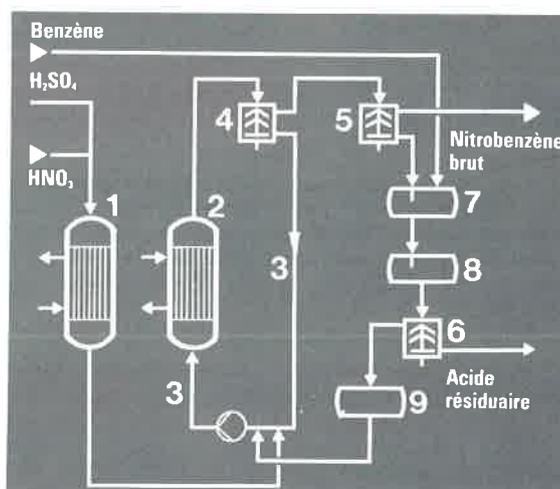


FIGURE 1. - Schéma du procédé continu de nitration du benzène de Bofors Nobel Chemie.

1 et 2 : condenseurs ; 3 : réacteur à circulation ; 4, 5 et 6 : centrifugeuses ; 7 et 8 : enceintes agitées ; 9 : stockage du benzène.

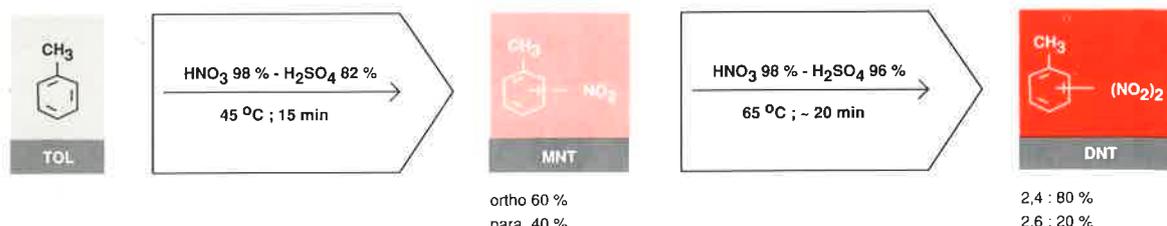


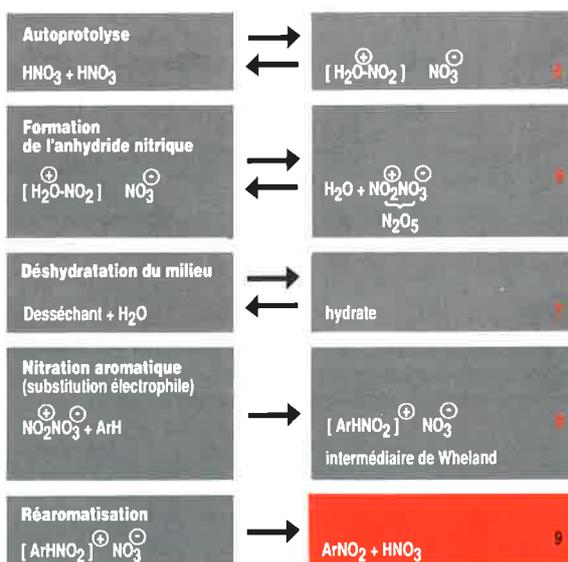
SCHÉMA 1. - Voie industrielle d'accès aux DNT à partir du toluène.

Les réactions nécessitant l'emploi de mélanges sulfonitriques sont des procédés hétérogènes liquide-liquide. La vitesse de nitration est directement proportionnelle à la concentration du substrat et à celle

des ions nitronium (NO_2^+) formés dans le mélange sulfonitrique (éq. 4).

$$v = k_{\text{obs.}} [\text{ArH}]^1 [\text{NO}_2^+]^1 \quad (4)$$

Le mécanisme le plus général permettant de tenir compte d'un ensemble important de données expérimentales est résumé dans les équations 5 à 9.



L'acide nitrique seul est capable de s'autoprotolyser pour mener formellement à un "hydrate d'anhydride nitrique" (éq. 5). L'acide sulfurique est certainement capable de catalyser l'obtention de cet équilibre, mais son rôle essentiel correspond à celui d'un desséchant (éq. 7).

L'enrichissement du milieu en NO_2^+ (N_2O_5) est primordial pour obtenir des vitesses de réactions acceptables dans l'étape cinétiquement déterminante (éq. 8).

Développements récents par catalyse acide

Malgré l'excellente efficacité et le faible coût de l'acide sulfurique, son emploi est lié à certains inconvénients. Tout d'abord, compte tenu de son rôle de desséchant, il ne peut pas être recyclé directement sans une étape de déshydratation à haute température (concentration sulfurique à ≈ 300 °C). En absence d'une concentration sulfurique, les effluents acides doivent être neutralisés et produisent des sels indésirables pour l'environnement. De plus, l'acide sulfurique dilué peut provoquer une corrosion de l'installation.

Ainsi, les recherches récentes se sont orientées soit vers la substitution de l'acide sulfurique par des catalyseurs acides solides utilisés en phase liquide (résines sulfoniques) ou en phase vapeur (oxydes, acides sulfuriques ou phosphoriques supportés, argiles, zéolithes), soit vers d'autres systèmes nitrants comme les vapeurs nitreuses ou une combinaison des vapeurs nitreuses avec de l'ozone.

Conclusion

Bien que très classiques d'un point de vue chimie organique, les réactions de nitration connaissent actuellement une renaissance sur le plan industriel.

Le but est de maintenir, et si possible d'augmenter la productivité, tout en améliorant la sélectivité afin de minimiser les effluents écotoxiques. Cette démarche nécessite une révision complète des procédés existants et le développement de technologies nouvelles, incluant notamment la substitution de l'acide sulfurique par des solides acides.

Pour en savoir plus

- H.G. Frank, J.W. Stadelhofer, *Industrial Aromatic Chemistry*, Springer Verlag, Berlin, 1988.
- L. Bretherick, *J. Chem. Educ.*, 1989, 66, A220.
- G.A. Olah, R. Malhotra, S.C. Narang, *Nitration Methods and Mechanisms (Organic Nitro Chemistry*

Series), Verlag Chemie, Weinheim, 1989.

- K. Weissermel, H.J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim, 1978, pp. 326-334.
- M.H. Gubelmann, C. Doussain, P.J. Tirel, J.M. Popa, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 1991, 59, 471.