

l'actualité chimique

Décembre
1995

N°7
ISSN 01519093



- Pasteur,
100 ans après
- Epreuves sélectionnées des
Olympiades (II)
- L'Europe des
formations :
le programme
Socrates
- Synthèse
combinatoire

DUNOD



S O M M A I R E

ÉDITORIAL	■ Chimie et biologie, une interaction féconde, par P. Potier	3
COURRIER DES LECTEURS	■ Chimie analytique. Toxicité du sulfure d'hydrogène, par R. Rosset	4
PASTEUR, 100 ANS APRÈS	■ Pasteur chimiste, par M. Julia	5
	■ Le dédoublement par cristallisation, un siècle et demi après Pasteur : une question toujours d'actualité, par A. Collet	15
	■ La microbiologie du vin. De Pasteur à nos jours, par P. Ribereau-Gayon	19
	■ Les anticorps catalytiques. Les biocatalyseurs préparés sur mesure pour le chimiste organicien, par M. Thérissod, H. Thérissod, L. Brochard	24
	■ La vie de Pasteur : quelques point forts	31
	■ Il y a cent ans	32
RECHERCHE	■ Synthèse combinatoire. Les autoroutes de la diversité, par L. Bourel, X. Williard, I. Pop, R. Baudelle, D. Horvath, B. Déprez, P. Melnyk, A. Tartar	33
	■ Du minéral osseux aux biomatériaux, un biominéral particulier : l'apatite, par C. Rey	41
	■ Les origines de la vie : aspects moléculaires, par M.-C. Maurel, J.-L. Décout	46
	■ Systèmes moléculaires organisés (SMO). École d'été de Cargèse, 22 août-3 septembre 1994, par L. Julien	55
	■ Le Prix Nobel 1995 couronne la chimie vitale de la stratosphère, par G. Montel	57
ENSEIGNEMENT	■ Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie. Chapitre 2 : La sécurité. La protection de l'environnement.	59
	■ La mobilité des étudiants en Europe dans le nouveau programme Socrates par C. Quivoron	67
LIVRES	■	72
EN BREF	■	73
INDEX	■	77
SFC INFO	■ Activités	
	■ Nouvelles d'ailleurs	
	■ Manifestations	

I - VIII



Vue du Laboratoire de Louis Pasteur dans sa maison-musée d'Arbois (Jura), rénovée par l'Académie des sciences (photo : Archives de l'Académie des sciences).

Index des annonceurs

Dunod	I ^e , II ^e , III ^e couv.
CNRS	p.40
SFC	p.71

Rédaction

Rédacteur en chef
Gérard Montel

Rédacteur en chef adjoint
Thérèse Chaudron

Rédacteur
Miren Helou

Secrétaire de rédaction, coordination,
réalisation, mise en page
Evelyne Girard

Comité de rédaction

G. Bram (GHDSO, Orsay)
J. Buendia (Roussel Uclaf)
P. Caro (Cité des Sciences)
M. Carréga (GFP)
A. Chauvel (IFP)
J.-B. Donnet (SIM et ancien
président de la SFC)
J.-P. Foulon (UDP)
J.-P. Guetté (CNAM)
B. Jacquet (SFC)
C. Jeanmart (SFC)
J.-M. Lefour (Polytechnique)
J.-C. Mendelsohn (Elf Atochem)
Th. Ortega (clubs de jeunes)
R. Ouliac (Rhône-Poulenc)
G. Ourisson (ULP, Strasbourg)
A. Picot (Prévention des risques
chimiques, Gif-sur-Yvette)

Publication analysée ou indexée par
Chemical abstracts
la base de données PASCAL.

Édition

DUNOD Gauthier-Villars
SPES - Service des Périodiques
5, rue Laromiguière
75005 PARIS
Tél. : 40 46 62 84
Fax : 40 46 62 21

Coordination éditoriale
et fabrication
J.-F. Timmel

Maquette
Andréas Streiff

Imprimerie
AGP - 28240 La Loupe

ISSN 0151 9093
Commission paritaire en cours

Publicité
Groupe Media Communication
23bis bd de la Varenne
94100 St Maur-des-Fossés
Tél. : (33-1) 41.81.01.12
Fax : (33-1) 41.81.01.50

Abonnements
SPES
BP 22
41354 Vineuil Cedex
Tél. : (33) 54 50 46 12
Fax : (33) 54 50 46 11

Prix de vente au numéro : 200 FF

La revue *Actualité Chimique* est une publication de Gauthier-Villars, société anonyme, constituée pour 99 ans au capital de 3 089 600 F. Siège social, 17 rue Rémy-Dumoncel, 75014 Paris. P.D.G. : J. Lissarrague. Actionnaire : Bordas S.A. (99,8 % des parts). Direction de la publication : J. Lissarrague.



L'Actualité Chimique

Revue de la Société Française de Chimie

250, rue St Jacques, 75005 Paris,
Tel. : (33-1) 43 25 20 78,
Fax : (33-1) 43 25 87 63,

éditée par Dunod.

Tarifs

L'Actualité Chimique
(7 numéros par an)
1995

Particuliers/Institutions

France	1000 FF
Export	1200 FF

Etudiants*

France	400 FF
Export	600 FF

* Sur présentation de la carte d'étudiant

Membres de la SFC

Tarif préférentiel
pour tous renseignements
contacter la SFC

© DUNOD, 1995

Tous droits réservés
Dépôt légal : Décembre 1995

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants droit, ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration.

En même temps qu'il m'était demandé d'écrire l'éditorial de ce numéro de L'Actualité Chimique, le sommaire m'en était communiqué. De quoi réfléchir à la chimie telle que nous la vivons et, surtout, telle que nous pourrions la faire vivre. Pasteur, toujours d'actualité, bien sûr : de la chimie à la biologie et à la médecine. Que dit-on de différent aujourd'hui ? L'interaction si naturelle entre ces disciplines est, en effet, d'une fécondité exceptionnelle tant pour la recherche fondamentale que pour ses applications : c'est le même arbre disait Pasteur. La compréhension complète d'un phénomène ou d'un événement biologique n'est-elle pas lorsque ce phénomène ou cet événement peuvent être transcrits en termes chimiques ? Les prix Nobel de chimie récompensent souvent des chercheurs ayant travaillé dans le domaine de la biologie : acides ribonucléiques, mécanismes de fonctionnement de centres photosynthétiques, interaction entre des effecteurs biologiques et leurs ligands. Les membres des jurys de ces prix prestigieux hésitent souvent : chimie, biologie, médecine ? Il serait peut-être temps, disent certains, de redéfinir de nouveaux prix. Est-ce bien évident ?

L'une des dernières affaires qui excitent certains chimistes : la synthèse combinatoire, décrite dans ce numéro par notre collègue Tartar. Mais la chimie du «Père Bon Dieu», n'est-elle pas le plus bel exemple de chimie combinatoire pas seulement restreinte

aux synthèses linéaires comme le sont les synthèses de peptides et de polynucléotides ? Il y a là-dessous du sérieux et du moins sérieux. Les anticorps catalytiques (M. Thérissod) : sujet important mais pour lequel, il y a quelques années, on fondait des espoirs que démentent les principes élémentaires de la thermodynamique. La cristallographie des apatites en relation avec les tissus osseux (C. Rey). Le principe même de la cristallisation est important : deux matrices protéiques portant l'une les cations (Ca^{2+}),

l'autre les anions (PO_4^{3-} ou CO_3^{2-}) ; la reconnaissance des deux laissant apparaître les distances réglementaires pour le développement de la maille cristalline : apatite, aragonite, calcite, etc. des os et des coquilles.

Bref, la chimie, discipline carrefour : les chimistes, communauté d'une grande diversité, donc d'une grande richesse, unie par un même langage : la symbolique chimique. Depuis la chimie de l'état solide, à la chimie organique et biologique en passant par la chimie «inorganique», la catalyse, etc. Nous ne sommes qu'une seule et même communauté.

Mais il reste beaucoup à faire pour, non seulement créer les conditions de l'innovation et de la découverte dans notre propre discipline : la chimie, mais aussi pour nous adapter aux progrès incessants des disciplines connexes : biologie, médecine, physique, sciences de l'univers, composants électroniques, etc. La chimie crée son objet. On parle souvent du «Grand horloger de l'univers». On peut parler, aussi, du «Grand Chimiste du monde». Il nous laisse encore beaucoup à découvrir : il a eu, dit-on, 4,8 milliards d'années pour arriver à ce que nous sommes et à ce dans quoi nous vivons. Ce pourrait être mieux ; mais ce n'est pas si mal. Observons ! Il y a encore tant à faire.

Pierre Potier,
membre de l'Institut

Chimie et biologie : une interaction féconde

Chimie analytique. Toxicité du sulfure d'hydrogène

Dans l'article que j'ai écrit sur la vie et l'œuvre scientifique de Gaston Charlot (*L'Actualité Chimique*, avril-mai 1995, 3, p. 63), j'indiquais que le sulfure d'hydrogène, outre son odeur nauséabonde, était un gaz très toxique, d'une toxicité voisine de celle de l'acide cyanhydrique.

Notre collègue J. Racine, dans une lettre à la rédaction parue dans le numéro d'août-septembre 1995 de *L'Actualité Chimique* (p. 4), conteste cette comparaison qu'il considère comme erronée.

Je ne partage pas ce point de vue. Certes, la comparaison de la toxicité de HCN et de H₂S n'est pas aussi simple qu'il y paraît, mais les données dont on dispose sont les suivantes.

Cyanure d'hydrogène : on connaît la DL50 pour trois animaux avec les durées d'exposition :

rat	: 544 ppm (5 minutes)
souris	: 169 ppm (30 minutes)
chien	: 300 ppm (3 minutes)

Chez l'homme, on considère que la mort peut résulter d'une exposition de quelques minutes à une concentration de 300 ppm (300 ml.m⁻³ soit 365 mg.m⁻³). Une exposition de 1/2 heure à 1 heure à une concentration de 150 ppm peut mettre la vie en danger. La dose moyenne fatale est comprise entre 50 et 60 mg.

Sans aucun doute, le cyanure d'hydrogène est extrêmement toxique et cela est bien connu de tous les chimistes et du public en général. Il n'en est pas de même du sulfure d'hydrogène dont seule l'odeur désagréable est prise en compte alors que sa toxicité est également très grande.

Sulfure d'hydrogène : la DL50 est connue chez le rat et la souris :

rat	: 713 ppm (1 heure)
souris	: 673 ppm (1 heure)

La toxicité de H₂S chez ces espèces est indéniablement plus faible que celle de HCN. Mais on lit aussi dans le *Merck Index* : un collapsus, le coma et la mort par arrêt respiratoire peuvent survenir seulement quelques secondes après une ou

Courrier

deux inspirations. En faisant une étude bibliographique détaillée, on vérifie que la toxicité de H₂S est considérable et que des accidents mortels sont survenus à plusieurs reprises.

Ainsi, C. L. Winek, W. D. Collom et C. H. Wecht (*The Lancet*, 18 mai 1968, p. 1096) relatent la mort d'un ouvrier de 55 ans qui était entré dans une cuve où régnait une concentration en H₂S comprise entre 1 900 et 6 100 ppm selon le niveau. Moins de cinq minutes plus tard, il était retrouvé inconscient par un collègue et la mort survenait peu après. Cet article indique qu'une concentration de 1 000 ppm est instantanément fatale, qu'une exposition de 400 à 700 ppm entre 1/2 et 1 heure est dangereuse. Ces concentrations sont un peu plus élevées que pour HCN (150 ppm) mais sont tout aussi préoccupantes. Le caractère brutal du décès de cet ouvrier ne l'est pas moins. La teneur en sulfure a été déterminée dans plusieurs tissus (les résultats étant exprimés en µg.g⁻¹, on a : sang 0,92 ; cerveau : 1,06 ; rein : 0,34 ; foie : 0,38). En faisant la moyenne de ces valeurs on trouve une dose létale, pour un individu de 75 kg : 50,6 mg, du même ordre de grandeur que celle du cyanure d'hydrogène.

Un autre article récent (K. Kimura, M. Hasegawa, K. Matsubara, C. Maseda, M. Kagawa, S. Takahashi, K. Tanabe, *Forensic Science International*, 1994, 66, 11-116) relate le décès de quatre personnes qui installaient une nouvelle canalisation d'amenée d'eau de mer dans un lac artificiel, au Japon, où se pratique l'aquaculture. Les quatre victimes étaient âgées, respectivement, de 30, 40, 45 et 60 ans. Trois d'entre elles sont décédées presque immédiatement, la quatrième (âgée de 45 ans) 7 jours plus tard. Les tissus des

trois premières victimes ont été analysés quant à leurs teneurs en sulfure : elles variaient entre 0,1 et 1,56 µg.g⁻¹. Si l'on fait la moyenne des teneurs et que l'on considère un poids moyen de 75 kg, on trouve que la dose létale a été de 46 mg. Elle est, là encore, du même ordre de grandeur que la dose létale du cyanure d'hydrogène (50 à 60 mg).

Pour en revenir à la lettre de J. Racine, je crois que l'on doit dire que le sulfure d'hydrogène est peut-être un poison un peu moins foudroyant que le cyanure d'hydrogène mais que sa toxicité est similaire ; les accidents décrits montrent que la mort peut survenir brutalement pour des individus se trouvant en présence d'une atmosphère chargée en ce gaz.

Cela étant, pour quelles raisons n'y a-t-il pas eu d'accidents graves (tout au moins peut-on le supposer) dans le cas des milliers de chimistes (étudiants, enseignants, chercheurs) qui ont pratiqué pendant près d'un siècle la méthode classique d'analyse qualitative des cations où le sulfure d'hydrogène était manipulé en permanence ? C'est la raison de son odeur nauséabonde qui faisait installer l'appareil de Kipp le générant (par action de l'acide chlorhydrique sur le sulfure de fer) dans un endroit bien ventilé, très souvent, en fait, à l'extérieur du laboratoire. Il n'empêche qu'il y a eu, je pense, assez souvent, des étudiants incommodés, voire atteints du « coup de plomb » où l'on tombe inanimé et où il faut très rapidement être retiré de l'atmosphère toxique (cela m'est arrivé en 1952 au lycée Saint-Louis où la méthode était pratiquée dans la classe de normale science expérimentale ; probablement, n'ai-je eu la vie sauve que par l'intervention rapide du professeur de l'époque,

M. Deluchat).

J. Racine dit regretter la méthode classique d'analyse qualitative ; sans aucun doute, elle apprenait les grandes propriétés des cations, mais elle avait l'inconvénient de privilégier un seul type de réaction chimique, les précipitations, et, surtout, elle était inefficace ; même un bon étudiant parvenait rarement à déterminer les cations présents, elle n'était pas sensible et laissait de côté de nombreux éléments, la plupart de ceux qui sont essentiels aux technologies modernes.

Sur un plan purement pédagogique, la « méthode Charlot », en raison de sa simplicité et de sa précision pouvait manquer son but (montrer les possibilités des diverses réactions chimiques acide base, redox, formation de complexes, extraction liquide-liquide, échange d'ions, réactifs spécifiques) et devenir, pour des étudiants simplement méticuleux mais ne réfléchissant pas à ses fondements, un simple exercice de virtuosité expérimentale. Une anecdote qui se situe à la fin des années cinquante est révélatrice : il y avait à PC un élève qui avait un frère jumeau étudiant en droit. Il décida de prendre une semaine de vacances non autorisées et demanda à son frère d'assister aux cours et aux travaux pratiques à sa place (à l'époque, le contrôle de l'assiduité était très strict) ; il eut soin de choisir une période où la promotion était au laboratoire de chimie analytique, dont le chef de travaux était Marie Bruzau. L'étudiant en droit ne connaissait rien à la chimie et, pour cette raison, il pratiqua la « méthode Charlot » d'une manière rigoureuse, sans prendre aucune liberté avec les modes opératoires décrits. Il identifia sans erreur tous les cations et anions des solutions soumises à la sagacité des élèves et fut félicité publiquement, devant toute la promotion réunie, par Madame Bruzau. Je doute qu'il serait parvenu au même résultat par la méthode classique dont les résultats étaient aléatoires.

Robert Rosset

Chaire de chimie analytique,
ESPCI

Pasteur chimiste

Marc Julia* membre de l'Institut, Président de la Société Française de Chimie

Si le monde entier a voué un véritable culte à Louis Pasteur en raison des bienfaits qu'il a apportés à l'humanité, nous autres chimistes sommes particulièrement sensibles à son message et soucieux d'en comprendre, si possible tout le contenu.

Si l'on dit que le cordonnier ne doit pas juger plus haut que la chaussure, il est vrai aussi que c'est en chimiste que Pasteur s'est comporté. C'est grâce à cette science, y compris aux progrès qu'elle a accomplis grâce à lui, qu'il a fait les découvertes que vous savez, et nous pouvons être fiers d'appartenir à la même corporation des artisans de la chimie.

Je voudrais tout de suite reconnaître ma dette envers des auteurs de livres qui m'ont été extrêmement précieux et à qui j'ai fait de larges emprunts, en particulier le livre de Jacques Nicolle sur *Louis Pasteur*, celui de René Dubos : *Louis Pasteur, franc tireur de la science*, récemment réédité, et celui tout nouveau de Jean Jacques : *La molécule et son double*.

Mais au juste, qu'est-ce que cela veut dire "chimiste ?", la chimie ?". J'ai eu souvent l'occasion de parler à des jeunes qui cherchaient à s'orienter et ce n'est pas si facile de définir la différence entre la

chimie et les autres sciences de la nature comme on dit partout sauf en France.

J'ai été amené à suggérer que les trois disciplines classiques physique, chimie et biologie avaient le même objet, c'est-à-dire le monde qui nous entoure et dont nous faisons partie. Mais les points de vue sont différents : pour les physiciens, c'est l'énergie, pour les chimistes c'est la matière et pour les biologistes, bien entendu, c'est la vie.

Il est frappant que ces trois approches reposent chacune sur un principe de conservation. Tout le monde connaît le principe de conservation de l'énergie de Joule ; les chimistes ont, grâce à Lavoisier que nous commémorions l'an passé, le principe de conservation de la matière ; et les biologistes ont le principe de la conservation de la vie, depuis Pasteur justement, car que signifie l'impossibilité de la génération spontanée sinon la conservation de la vie ? mais n'anticipons pas.

Les chimistes s'attachent à l'aspect matériel du monde.

Comment et pourquoi Pasteur était-il devenu chimiste ? Cette question des vocations ou des raisons qui font choisir un métier est, à vrai dire, passionnante pour tout le monde et encore plus dans le cas d'une personnalité comme celle de Pasteur.

Son père était tanneur. On imagine l'enfant voyant l'action de l'écorce de chêne sur les peaux d'animaux et la transformation de la matière.

En ce qui concerne ses études, on sait qu'il a obtenu, en 1840, son baccalauréat ès lettres et, en 1842, à 20 ans son baccalauréat en sciences mathématiques, nous disions plus tard math élém..., ou terminale C., malgré une note de chimie "médiocre".

On nous dit qu'il a été admissible la même année à l'École Normale Supérieure et qu'il a renoncé à entrer "pour avoir un meilleur rang l'année d'après". On y a vu une marque d'amour propre excessif. Il semble que l'explication, bien plus terre à terre mais combien crédible, est que, à cette époque, seulement les entrants les mieux classés bénéficiaient de la bourse qui subvenait à leurs besoins et que Louis Pasteur, du fait de la modeste condition de ses parents, souhaitait ne plus leur être à charge.

Toujours est-il qu'il passe l'année suivante au lycée Saint-Louis, et trouve le temps de suivre les cours de J.-B. Dumas en Sorbonne qui, nous dit on, lui donne le goût de la chimie, et il entre à l'École avec la promo 1843.

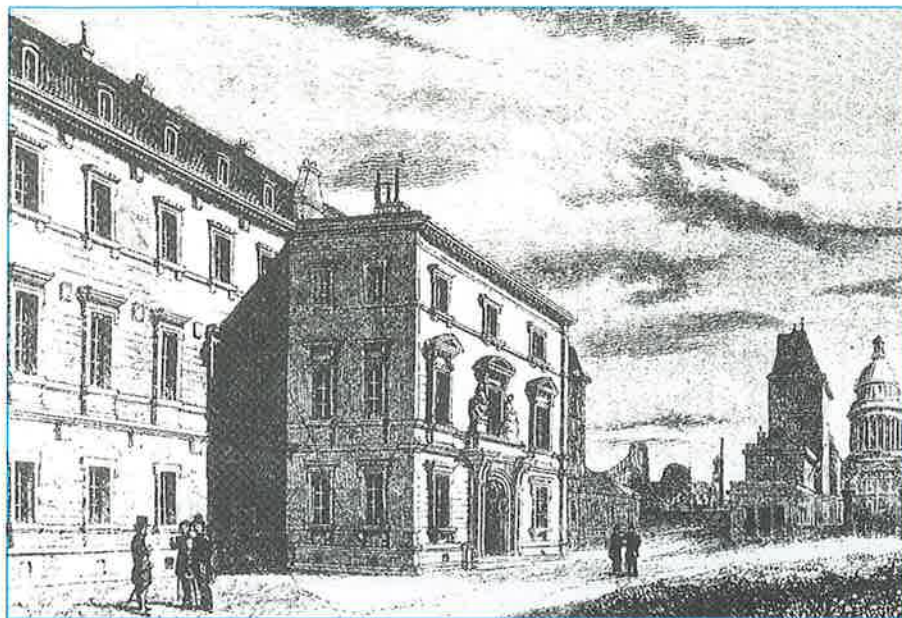
Mais qu'allait-il faire dans cette École où, à cette époque, on ne faisait pas beaucoup de recherche scientifique, tout étant organisé pour former des professeurs de lycée ? Il avait passé quelque temps, en 1838, à la pension Barbet dans la rue des Feuillantines chère à Victor Hugo, c'est-à-dire tout près de l'ENS qui devait emménager en 1845 dans les locaux de la rue d'Ulm tout neufs ?

Probablement rêvait-il d'une carrière studieuse et utile de professeur de lycée. C'est dans les murs de la vieille École qu'il a été, selon le mot de Dubos, visité par l'ange de la science ; cela arrive dans cette maison.

Comme élève à l'École, il reçoit des leçons particulières de Barruel, le préparateur de J.-B. Dumas. Celui-ci avait un rayonnement inhabituel. À sa grande réputation de chercheur, il joignait un talent oratoire extraordinaire ; le jeune Pasteur sortait des cours bouillant

* Conférence présentée à l'Académie de Pharmacie (Paris, 28 septembre 1995).

* Société Française de Chimie,
250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.
Tél. : (1) 43.25.20.78.
Fax : (1) 43.25.87.63.



L'École Normale Supérieure à l'époque de Louis Pasteur.

d'enthousiasme. Il avait aussi attiré l'attention d'Antoine Jérôme Balard, professeur à l'École. Celui-ci avait connu la célébrité à 24 ans en découvrant le brome. Il avait réussi à extorquer à l'administration quelques pièces sous prétexte d'y exposer des collections et les avait transformées en laboratoire. Il y avait installé son lit pour se libérer encore plus de la vie conventionnelle. A cette époque, il s'intéressait plus aux travaux des autres qu'aux siens propres et laissa la plus entière liberté au jeune chercheur, se contentant de l'encourager de son jovial optimisme. Original et pittoresque, Balard était aussi l'homme des convictions puissantes. Lorsqu'il apprit, quelques années plus tard, qu'une décision administrative du ministère de l'Instruction publique envoyait Pasteur dans un petit lycée loin de Paris, il déclencha à lui seul toute une campagne et le ministère dut céder sous un torrent de mots. Pasteur fut autorisé à passer un an de plus à l'École Normale ; il demeura toujours très reconnaissant à son maître de cette aide, et nous aussi quand on pense à ce qui eut pu ne pas arriver.

Pasteur était encore élève en cours d'études ; celles-ci se terminaient par l'agrégation.

En 1846, il a alors 24 ans, il travaille, comme agrégé-préparateur, c'est-à-dire assistant d'enseignement, dans le laboratoire de Balard avec Laurent (ce dernier, esprit original et indépendant, a eu sur lui une influence très heureuse). Il étudie les différentes formes des cristaux, apprend à

reconnaître leurs faces, à mesurer leurs dimensions et leurs angles. Il s'intéresse particulièrement aux questions de l'isomorphisme et du dimorphisme. Le mot important d'isomorphisme a été défini par notre regretté maître Marcel Delépine comme *"la relation entre des corps qui, ayant des compositions chimiques analogues, ont même forme cristalline et sont susceptibles de se mélanger en proportions variables"*. Autrement dit, dans ce cas, les molécules des deux substances s'acceptent les unes les autres pour constituer les édifices cristallins comme si elles étaient identiques. Inversement, si j'ose dire, certaines substances définies peuvent présenter plusieurs formes cristallines ; on appelle cela le dimorphisme.

En particulier, Pasteur lui-même signale que Laurent lui a montré un tungstate de soude "parfaitement" cristallisé mais qui présentait sous le microscope trois espèces de cristaux distincts !

Le choc, ressenti en constatant qu'un corps apparemment homogène, "pur" était en réalité un mélange, a dû le marquer profondément, car le réflexe qu'il a acquis ce jour-là lui a bien servi en d'autres occasions. Le premier devoir du chimiste n'est-il pas de se demander s'il a affaire à un corps pur ou à un mélange ? On rencontrera des situations de ce type avec les acides tartriques, mais aussi avec les micro-organismes, dont il a fallu reconnaître la diversité et les séparer les uns des autres, les purifier comme des substances inanimées.

Cet exemple et plusieurs autres, indique-t-il *"me firent apprécier tout le parti que les études chimiques pouvaient retirer de la connaissance des formes cristallines"*. Passant à l'action, il étudie, pour se faire la main (et l'œil ajoutez-nous), la série des tartrates. Pour comprendre l'importance accordée à la cristallographie à cette époque, il faut se rappeler que, depuis Lavoisier, il était recommandé de mesurer (peser surtout) tout ce qu'on pouvait avant de bâtir des théories. Or, on n'avait pas beaucoup d'autres choses à mesurer pour obtenir des renseignements sur les structures chimiques. Il est frappant de voir dans les publications de chimie, jusqu'à la fin du XIX^e siècle, le soin avec lequel les auteurs mesuraient les paramètres cristallins de toutes les nouvelles substances.

Il n'en est plus de même aujourd'hui : on a d'autres méthodes d'investigation bien plus puissantes. Mais les chimistes ne se reconnaissent-ils pas aussi à la fascination qu'exerce sur eux (je n'ai pas honte de le dire) la formation des cristaux à partir d'une solution saturée ? Il y a plus que l'effet esthétique pourtant incontestable. Il faut songer à ce qui se passe lorsqu'on purifie par cristallisation une substance : les molécules en solution, de même espèce que celles qui ont déjà formé un ou des cristaux, vont se déposer en s'alignant parfaitement sur le cristal alors que les impuretés vont rester en solution. Ceci dénote une force de cohésion très sélective entre congénères. D'autre part, les arrangements géométriques formés traduisent les particularités de ces attractions sélectives qui dépendent bien sûr étroitement des structures.

Ces travaux conduisent, le 23 août 1847, à une thèse de doctorat en chimie sur l'acide arsénieux et les arsénites, mais aussi, et c'est presque plus intéressant pour nous, à une deuxième thèse de physique sur *"1) l'étude des phénomènes relatifs à la polarisation rotatoire des liquides, 2) l'application de la polarisation rotatoire des liquides à la solution de diverses questions de chimie"*.

Ces titres mêmes posent plusieurs questions majeures :

- Qu'est-ce que la "polarisation" (sous entendu de la lumière) et
- pourquoi "rotatoire" ?
- Pourquoi "des liquides" alors que nous nous occupons de cristaux ?

– Enfin, quel était l'état des idées à l'époque sur ces questions ?

On dit qu'une lumière est polarisée quand elle privilégie une des directions perpendiculaires à son axe de propagation (plan de polarisation).

A partir des études et expériences de Huygens, Newton puis Malus (la fameuse observation de la lumière réfléchie sur les fenêtres du Palais du Luxembourg a été faite tout près d'ici), puis Arago et enfin Jean-Baptiste Biot, on savait que certains cristaux comme le cristal de roche (quartz) constitué de silice ou le spath d'Islande (carbonate de chaux) polarisaient la lumière ordinaire et faisaient tourner le plan de polarisation d'un angle qui dépendait de la substance, de la façon de tailler la lame, de l'épaisseur traversée et de la couleur de la lumière. On savait aussi que certains quartz faisaient tourner le plan dans un sens et d'autres variétés de quartz dans l'autre.

Jean-Baptiste Biot avait également trouvé que de nombreux produits naturels organiques possèdent eux aussi ce qu'on appelait le "pouvoir rotatoire". Le polarimètre servait à mesurer la teneur en sucre des liqueurs de sucrerie. Mais, et la différence est capitale, dans le quartz et certains autres cristaux, la propriété, présente à l'état cristallisé, disparaît en solution, tandis que le camphre, l'essence de térébenthine, le sucre, l'acide tartrique présentent cette propriété à l'état liquide ou en solution, et non plus cristallisé. Biot avait très justement conclu que, dans les premiers, la propriété résultait du mode d'agrégation des "molécules cristallines" (nous dirions des éléments cristallins) tandis que, dans les autres, elle était apportée, exercée, par les molécules elles mêmes.

Haüy avait aussi étudié des tronçatures (des sommets ou des arêtes) qui se trouvent sur certains cristaux (figure 1). Quelquefois la moitié seulement des parties identiques sont ainsi modifiées, on dit qu'il y a hémiedrie. Les solides ainsi modifiés peuvent être symétriques, c'est-à-dire superposables à leur image dans un miroir, mais parfois ils apparaissent sous deux formes symétriques l'une de l'autre mais non superposables. Herschell, en 1820, mit en rapport l'observation cristallographique d'Haüy avec la remarque optique de Biot et vérifia par l'expérience la corrélation entre sens de

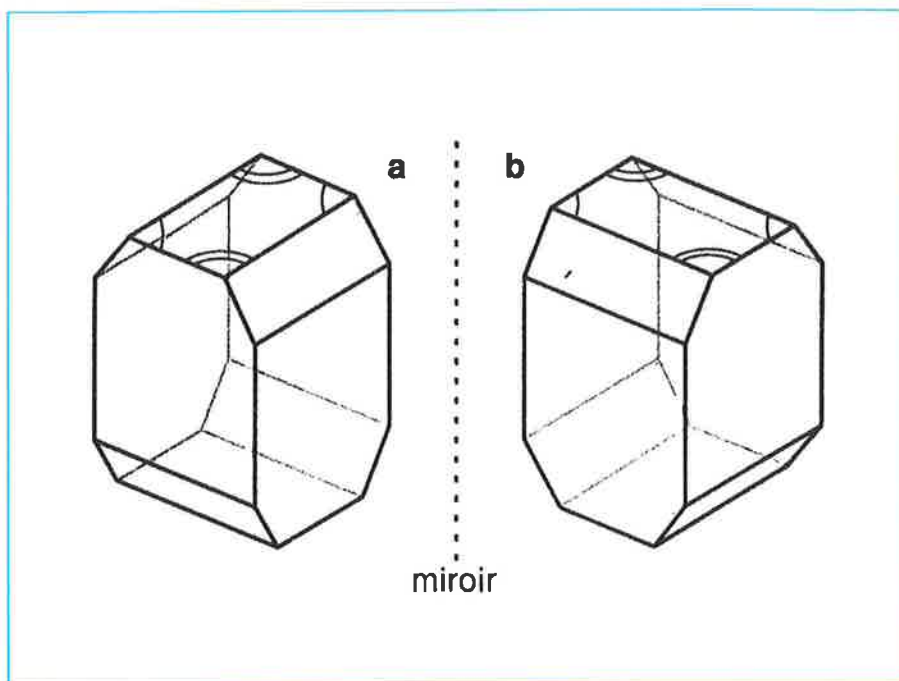


Figure 1 - Hémiedrie de cristaux étudiés par Haüy.

l'hémiedrie et sens de la rotation optique.

Libre après sa thèse de choisir son sujet d'étude, Pasteur a écrit lui même : *"Lorsque je commençai à me livrer à des travaux particuliers, je cherchai à me fortifier dans l'étude des cristaux, dans la prévision des secours que j'en retirerais pour mes recherches chimiques. Le moyen qui me parut le plus simple fut de prendre pour guide un travail un peu étendu sur des formes cristallines, de répéter toutes les mesures et de comparer mes déterminations avec celles de l'auteur"*. Quelle leçon! Encore valable aujourd'hui pour ceux qui croient qu'avec une grosse cervelle et la déduction on peut faire de bonnes recherches sans faire l'apprentissage des techniques expérimentales. On pense à l'habileté expérimentale de Berthelot, vers la même époque, qui pouvait faire passer, sans les perdre en route, quelques centimètres cubes de gaz d'un bout à l'autre de ses appareils, assemblages compliqués de tubes de verre et de bouchons.

On dit que c'est à la bibliothèque du laboratoire que l'élève Pasteur a lu la fameuse note de Mitscherlich présentée par Jean-Baptiste Biot, professeur au Collège de France, à l'Académie des sciences de Paris, le 14 octobre 1844, et relative aux acides tartriques. On dit même que c'est "par hasard" (c'est moi qui le souligne) qu'il a vu cette note. On peut, il est vrai, discuter sur la notion de

hasard : il semble bien qu'il ait remarqué que "quelque chose n'allait pas" ; la note conduisait à une contradiction, une impossibilité. Or l'attitude scientifique attribue les contradictions à des vues erronées ou, le plus souvent, incomplètes et la conclusion saine que Pasteur a tirée est qu'il y avait quelque chose à chercher. Ceci est important, car il s'agit tout d'abord, en recherche, de choisir un "bon problème". Que d'énergie a été et est encore gâchée à étudier des questions qui ne le méritent pas !

Il faut situer ces études dans le contexte historique : après la chute de la monarchie de juillet en février 1848, la IIe République avait réprimé en juillet l'insurrection. Le jeune chimiste a participé à ces journées mouvementées du côté des "forces de l'ordre" ; il ne négligeait pas pour autant l'étude des cristaux et c'est dans cette atmosphère agitée qu'il décida, en reprenant systématiquement l'étude des tartrates, d'éclaircir le problème posé dans la note de Mitscherlich.

Pour exécuter son programme d'entraînement, Pasteur reprend un travail de la Provostaye, publié en 1841, sur l'acide tartrique, l'acide paratartrique et leurs sels. Sa virtuosité expérimentale pour obtenir des cristaux très bien formés, grâce à de très nombreux essais de cristallisation dans des conditions un peu variées, lui permet déjà de constater que tous ses dérivés tartriques présentent l'hémiedrie. De plus, dans

toute la famille où les individus peuvent différer fortement dans leur composition, tartrates de métaux différents par exemple, l'hémiédrie est présente dans le même sens comme si l'élément tartrique imposait son sens. Il s'étonne, et nous aussi, que ni Mitscherlich ni la Provostaye n'aient observé la dissymétrie extérieure de ces cristaux.

Rapprochant ceci de la corrélation de Herschell, il envisage une corrélation entre l'hémiédrie des tartrates et leur propriété de dévier le plan de la lumière polarisée. Au passage, si je puis dire, il étend aux corps organiques actifs sur la lumière polarisée la corrélation de Herschell, ce que personne n'avait songé à faire.

Relation molécule-molécule. La chiralité

La scène est maintenant dressée et les acteurs en place ; la pièce peut commencer. Nous suivrons d'abord l'étude des relations molécule-molécule, puis les relations être vivant-molécule, puis viendront les relations entre êtres vivants.

Mais d'abord, qu'elle était cette note de M. Eilhard Mitscherlich, que j'ai citée plus haut, et que sont ces acides tartrique et paratartrique ?

On connaissait, depuis 1770 (Scheele), l'acide tartrique ; on le trouve dans le dépôt qui se forme dans les tonneaux de vin et qu'on nommait le tartre. On l'utilisait comme acide non toxique, dans les industries alimentaires par exemple.

Or, en 1820, un industriel d'Alsace, M. Kestner, avait obtenu dans sa fabrique, à Thann, un acide différent de l'acide tartrique, et encore inconnu. Gay-Lussac s'était rendu en 1826 dans cette fabrique, avait baptisé cet acide *racémique* du latin *racemus* = raisin. Berzelius étudia aussi cet acide ; il l'appela *paratartrique* (les problèmes de nomenclature ne datent pas d'aujourd'hui) et, surtout, introduisit à ce propos le mot *isomères* pour désigner des corps qui ont la même composition mais des propriétés différentes.

M. Mitscherlich, donc, avait étudié très soigneusement des tartrates et paratartrates et, en particulier, les sels doubles de soude et d'ammoniaque. Il avait trouvé que, dans ce cas, le tartrate

et le paratartrate avaient non seulement la même composition mais encore le même poids spécifique, la même forme cristalline avec les mêmes angles. Seule l'action sur la lumière polarisée était dramatiquement différente : l'un actif, l'autre rigoureusement inactif ! alors que l'identité de formes cristallines lui faisaient conclure que "*ici, la nature et le nombre des atomes, leur arrangement et leurs distances, sont les mêmes dans les deux corps comparés*".

Biot concluait après avoir refait lui-même l'expérience "*l'opposition réalisée dans la curieuse expérience de M. Mitscherlich est exactement telle qu'il l'annonce et elle offre assurément un fait bien digne d'intérêt*".

C'est le moins qu'on puisse dire.

Pasteur se proposa de lever cette contradiction apparente. Il ne pouvait admettre que si deux corps avaient des actions si différentes sur la lumière, ils puissent avoir le même arrangement moléculaire. Il reprépara donc les deux sels doubles et se dit "*M. Mitscherlich se sera trompé sur un point. Il n'aura pas vu que son tartrate double était hémiédrique alors que le paratartrate ne l'était pas et, si les choses sont telles, les résultats de la note n'ont plus rien d'extraordinaire et j'aurai là en outre le meilleur critérium de mon idée préconçue de la corrélation de l'hémiédrie et du phénomène rotatoire*".

Il trouva, comme il s'y attendait, que le tartrate double est hémiédrique comme les autres tartrates qu'il avait étudiés. Mais, chose bien étrange, *le paratartrate se montrait lui aussi hémiédrique*. Ce "petit fait" mettait la belle théorie par terre. Au lieu de se laisser abattre par cette contradiction, il poussa ses recherches plus avant, il regarda de plus près, au sens propre, et par un examen extrêmement attentif et poussé, en regardant les cristaux un par un à la loupe, il s'aperçut que les facettes hémiédriques étaient placées relativement aux faces principales des cristaux, tantôt à droite et tantôt à gauche. Il faut dire ici que le talent d'expérimentateur développé par Pasteur dans ses exercices préliminaires lui permettait d'obtenir des beaux cristaux gros et bien formés. Il n'aurait peut être rien pu remarquer avec des cristaux microscopiques. Malgré tout ce que cette observation avait d'inattendu, il sépara avec soin les cristaux

hémiédres à droite et les cristaux hémiédres à gauche et observa séparément leurs solutions dans son appareil de polarisation. Il vit alors "*avec autant de surprise que de bonheur*", que l'une des solutions déviait à droite et l'autre à gauche. Il fit ensuite une solution, à parties égales, des cristaux des deux types et constata que la solution obtenue est inactive sur la lumière ; les deux actions égales et de signes opposés s'étant exactement compensées.

Son doute sur l'identité de l'arrangement des atomes dans des corps qui diffèrent autant dans leur action sur la lumière était donc justifié. On croyait l'acide racémique pur parce qu'il résistait aux méthodes de séparation, mais il contenait en réalité deux espèces différentes. La différence, le type d'isomérisation étaient cependant tout à fait nouveaux ; il s'agissait de la parenté entre deux objets "*qui se regardent l'un l'autre dans un miroir*" mais qui ne sont pas superposables.

Il n'y avait donc pas lieu de remettre en cause la notion même d'espèce chimique ; qui était définie depuis Chevreul comme une "*collection d'êtres identiques par la nature, la proportion et l'arrangement des éléments*".

Tout le monde a entendu la merveilleuse histoire de l'accueil que fit Biot à l'annonce de ces résultats. Avant de les présenter à l'Académie, il voulut vérifier et fit refaire les expériences dans son propre laboratoire, sous ses yeux, avec de l'acide paratartrique qu'il avait étudié lui-même. La solution de paratartrate double fut abandonnée à la cristallisation en lieu sûr (au Collège de France !). Quand une bonne récolte fut présente (30-40 g, on ne lésinait pas sur les quantités en ce temps là) Biot rappela Pasteur pour effectuer devant lui la séparation, puis il fit lui-même les solutions des cristaux des deux types et les examina avec son polarimètre. Il vit immédiatement que tout est bien comme Pasteur l'avait dit et céda à l'émotion. Prenant son cadet dans ses bras il prononça la phrase célèbre : "*Mon cher enfant, j'ai tant aimé les sciences dans ma vie que cela me fait battre le cœur*". On comprend cette émotion car en ce jour, au sens propre, une troisième dimension a été ajoutée à la vision des chimistes sur le monde matériel. Nous en verrons les énormes conséquences plus loin.

De plus, pour M. Biot se mêlait à

l'émotion du savant le plaisir intime de voir ses prévisions se réaliser. Il s'était efforcé vainement depuis plus de trente ans de faire partager aux chimistes sa conviction que l'étude de la polarisation rotatoire offrirait l'un des plus sûrs moyens de pénétrer dans la connaissance de la constitution moléculaire des corps. Comme quoi les mérites et les difficultés de l'interdisciplinarité ne sont pas nouveaux non plus. Sur un plan plus personnel, il considérait un peu Louis Pasteur, de 50 ans son cadet, comme le fils qu'il aurait souhaité.

Il présente à l'Académie le 22 mai 1848 la fameuse *"note sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire"*. Il n'avait pas perdu de temps depuis la révolution de février.

Il est intéressant de remarquer qu'au départ la pureté des arrangements géométriques était le facteur attractif pour l'étude des cristaux ; mais il est alors apparu que c'est justement la petite irrégularité qui joue le rôle crucial. Comme l'a fort bien dit Françoise Balibar, *"la perfection de ses faces devint vite moins intéressante que les irrégularités qui affectent ses angles"*.

Bien plus tard, on retrouvera cette situation en physique et chimie du solide où le solide "parfait" est bien moins intéressant que ses défauts qui apportent les propriétés précieuses.

Les conséquences de cette découverte furent nombreuses et considérables, mais d'abord d'importantes questions se posèrent : l'acide tartrique naturel s'est montré identique en tous points à l'un des deux séparés, mais quelle est la structure de l'autre ? Il possède toutes les propriétés du naturel : solubilité, point de fusion mais diffère par le sens du pouvoir rotatoire et par le sens de l'hémiédrisme. Le mélange des solutions de mêmes concentrations précipite pour donner le racémique bien connu (Strasbourg 1849).

Pasteur eut l'intuition de lui attribuer une structure déduite de celle du naturel par symétrie par rapport à un plan avec l'information que la structure, bien que symétrique, ne lui était pas superposable. Il introduisit les deux classes de structures : superposables ou non à leur image dans un miroir et parla d'hémiédrisme superposable ou non. Les deux composés furent appelés inverses optiques ou antipodes ou énantiomères. Cette relation

s'éclaircira notablement par l'introduction du "carbone asymétrique" par Jacobus Hendricus van't Hoff et Joseph Achille Le Bel 25 ans plus tard en 1874.

On reste abasourdi en lisant les termes quasiment injurieux avec lesquels certains savants, pourtant éminents par leurs propres découvertes, accueillirent ces merveilleuses idées. Comme van't Hoff avait débuté dans une école vétérinaire, on supposait qu'il avait enfourché Pégase pour arriver à produire de pareilles élucubrations. La charité chrétienne m'empêche de citer l'auteur de cet aimable jugement.

On a, depuis, fait remarquer que, pour présenter le phénomène, les structures ne devaient pas avoir de plan de symétrie, bien sûr, ni de centre, mais qu'elles pouvaient fort bien avoir un axe de symétrie d'ordre 2. De sorte qu'en toute rigueur on ne doit pas parler d'asymétrie. Le nouveau vocable "chiral, chiralité" a été introduit pour en tenir compte.

On a dit que Pasteur avait eu de la chance. C'est en effet une coïncidence remarquable que les faits qui ont conduit à la découverte se sont produits juste quand il abordait la vie de chercheur autonome et que les notions nécessaires à la compréhension eussent été élaborées. La polarisation de la lumière, découverte par Malus en 1808, et les lois de Biot étaient des prémisses indispensables. Il reste qu'il a su reconnaître une question intéressante, c'est le moins qu'on puisse dire, et vous savez bien qu'en recherche le plus important est de choisir un bon problème : c'est-à-dire général, avec de vastes conséquences... et soluble avec les moyens de l'époque.



Louis Pasteur jeune.

Une autre chance moins connue est le mode de cristallisation de ce dérivé tartrique. On sait, en effet, que les racémiques forment le plus souvent des cristaux comportant, comme maille élémentaire, une paire d'antipodes avec un centre de symétrie, comme des empilements de boîtes contenant chacune une paire de chaussures ; on les appelle des composés racémiques. Il n'est pas question d'espérer séparer les antipodes par cristallisation dans ce cas.

On connaît, cependant, des cas relativement peu nombreux, quelques centaines à ce jour, où chaque cristal qui se forme contient seulement l'un ou l'autre des énantiomères. Chacun se comporte comme s'il était seul. On appelle le résultat un congoloméat. C'est naturellement très favorable à la séparation. On peut la faire à la pince comme Pasteur en cas d'hémiédrisme. Mais on en a tiré une méthode très efficace de séparation dite spontanée ou dédoublement par balance-

ment : si l'on ajoute à une solution saturée des deux antipodes un peu de l'un d'entre eux, il cristallise une quantité supérieure (double ?) de celui-ci. Si après filtration on dissout la même quantité de racémique, on récoltera par cristallisation l'autre antipode et ainsi de suite.

La chance de Pasteur apparaît encore plus grande si l'on sait que, à une température de peu supérieure à celle à laquelle il a travaillé, au dessus de 28 °C, le même tartrate double cristallise sous forme de composé racémique et non plus en conglomerat ; il n'aurait donc rien vu.

La formation de ces conglomerats est fascinante si l'on suit le destin d'une molécule en solution qui va choisir parmi les cristaux déjà déposés, en croissance, ceux qui sont constitués de ses congénères et pas les autres pour se déposer dessus ! On sait que la cristallogenèse n'est pas encore bien connue malgré son importance. On voudrait bien faire cristalliser de cette façon de très nombreuses substances, ne serait-ce que pour pouvoir leur appliquer la diffraction des rayons X et obtenir leurs structures.

A propos de cette chance on dit, je crois avec raison, qu'elle ne sourit qu'aux esprits préparés... et aux mains qui sont prêtes à effectuer un grand nombre d'expériences. D'autre part, en parlant de Balard, qui a été un peu le mentor de Pasteur, on a dit, le mot est resté : *"Ce n'est pas tellement Balard qui a découvert le brome mais plutôt le brome qui a découvert Balard"* ! L'intention malveillante était je crois présente, hélas ; vous savez comment sont parfois les *commentateurs*.

Mais on peut voir la chose autrement : les scientifiques n'aimant pas les coïncidences, on a parfois l'impression que, vu les conditions, telle découverte était sur la trajectoire (dirai-je dans la destinée) de tel chercheur.

N'est ce pas aussi de la chance d'avoir bénéficié de l'enseignement de gens comme Dumas, Balard déjà cité et d'Auguste Laurent, un des pionniers qui imposèrent non sans luttes et sans mal la théorie atomique alors que certaines sommités de l'époque n'étaient pas prêtes à l'admettre.

Pasteur avait cru pouvoir conclure que seuls les êtres vivants peuvent produire des substances asymétriques. C'était compréhensible à son époque, mais le préjugé de l'existence d'un mur entre "produits naturels" et produits

synthétiques avait déjà reçu un coup sérieux après la synthèse de l'urée par Wöhler en 1828. Il est vrai que ce préjugé subsiste encore de nos jours dans le grand public et même dans le petit. Pasteur ne croyait d'ailleurs pas à l'existence d'un mur, il l'a dit lui-même. Il constatait que l'Univers n'est pas superposable à son image dans un miroir et a cherché passionnément jusqu'à sa mort des conditions expérimentales propres à faire apparaître l'assymétrie, avec l'espoir qu'un jour, peut-être, elles conduiraient à la création de la vie. On sait que, beaucoup plus tard, l'influence de la lumière polarisée circulairement a pu être mise en évidence.

Une autre question est naturellement d'expliquer ce qui s'était passé dans l'usine de Thann où l'acide racémique était brusquement apparu. Il avait d'ailleurs disparu depuis, de sorte qu'on se demandait comment on trouverait les quantités de ce produit nécessaires aux études. Pasteur s'est livré à ce sujet à une véritable enquête policière. Il apprit que des marchands anglais en vendaient qu'ils importaient d'Allemagne. En 1851, Biot lui fit rencontrer Mitscherlich, de passage à Paris. Celui-ci lui donna l'adresse d'un certain M. Fikentscher, à Zwickau près de Leipzig. Pasteur y courut et bombarde de questions l'industriel. Il apprit qu'il utilisait des tartres de diverses origines : d'Autriche, de Trieste, de Naples, mais que les rendements étaient maintenant très faibles. Une des questions provoqua une étincelle (fit tilt) : les rendements en acide racémiques semblaient avoir baissé depuis que l'on recevait des tartres à demi raffinés. Après des visites à Vienne puis à Prague, Pasteur demanda à M. Kestner de traiter des tartres bruts et même les résidus (nous disons les eaux mères) de cristallisation de l'acide tartrique. Effectivement, il trouva de l'acide racémique en grande quantité. Pasteur envoya un télégramme à Biot *"Je transforme l'acide tartrique en acide racémique. Communiquez je vous prie à MM. Dumas et Senarmon"*.

Il a en effet conclu que le racémique s'était formé pendant les traitements d'isolement et n'était pas présent dès le début dans le tarte ! en somme que c'était un artefact. Cette conclusion semble un peu hardie, mais finalement heureuse car elle l'a conduit à soumettre le tartrate (de cinchonine) à des traite-

ments brutaux comme le chauffage pendant 6 h à 170 °C ; et effectivement l'acide droit (comme le gauche) peuvent être ainsi racémisés.

Cette opération semble sans grand intérêt puisque les isomères actifs sont plus précieux que les racémiques ; mais si l'on s'intéresse beaucoup plus à l'un des isomères, on voit que le dédoublement d'un racémique suivi de la racémisation du mauvais isomère et d'un nouveau dédoublement permet de tout transformer en l'isomère cherché.

La Société de Pharmacie lui décerne un prix de 1 500 F (environ 30 000 F de maintenant) dont la moitié servit à acheter du matériel de laboratoire.

Le dédoublement

J'ai dit tartrate de cinchonine. Pasteur venait, en effet, de trouver que si les acides énantiomères ont exactement les mêmes propriétés vis-à-vis des molécules inactives sur la lumière, ils se comportent comme des êtres tout à fait distincts dès qu'ils sont en présence de molécules elles-mêmes actives !

En préparant et étudiant de nombreux sels de ses acides tartriques, il avait fait une nouvelle observation fondamentale. Avec les bases "ordinaires" : soude, potasse ou ammoniaque, les énantiomères donnent des produits qui ont les mêmes propriétés, sauf bien sûr le pouvoir rotatoire. Par contre, avec les bases optiquement actives (naturelles), les sels obtenus sont nettement différents de sorte que la séparation des deux isomères (quand on est parti du racémique) se fait parfois par simple cristallisation ; on obtient ensuite les acides eux-mêmes par acidification ce qui permet de récupérer la base auxiliaire.

Ne faut-il pas adresser un mot de reconnaissance aux grands anciens, Pelletier et Caventou, qui isolèrent les alcaloïdes du quinquina en 1823.

Première conséquence : on peut, maintenant, préparer à volonté de grandes quantités des deux énantiomères et, même si le choix de la base qui permettra un dédoublement efficace demande parfois des tâtonnements, cette technique est très générale et très puissante. Elle est très employée encore actuellement : on peut séparer chaque isomère l'un après l'autre en principe. Les bases naturelles ont

permis de dédoubler l'acide tartrique ; à son tour, il permettra de dédoubler des bases racémiques, etc.

L'interprétation de ce résultat remarquable est que, quand la main droite et la main gauche tiennent chacune un cube (symétrique, superposable), les ensembles sont encore symétriques, tandis que si elles tiennent chacune le même objet chiral comme un tire-bouchon, les deux ensembles ne sont plus images l'un de l'autre et par conséquent sont dans une relation d'isomérisie ordinaire. Ils auront donc normalement des propriétés différentes et pourront être séparés par les méthodes ordinaires.

La synthèse asymétrique

Une autre énorme question posée par les résultats déjà obtenus était la possibilité de fabriquer des substances actives. Pasteur s'y est efforcé, mais peut-être n'y croyait-il pas. Il pensait que seul des êtres vivants pouvaient le faire. Quand il a reçu un échantillon d'acide malique racémique de synthèse, il n'a pas essayé de le dédoubler, alors qu'il avait inventé les méthodes pour le faire. Pourtant, il avait reconnu la différence d'action sur des énantiomères d'un réactif actif et en avait tiré une puissante méthode de dédoublement. Appliquant la même approche à la synthèse, il aurait très bien pu franchir ce pas là. Ce n'est pas parce qu'ils sont vivants que les organismes produisent des corps actifs, mais parce qu'il sont eux-mêmes composés de produits chiraux. Il faut cependant se rappeler les idées très vagues de l'époque sur la structure de la matière ; l'existence même des atomes était niée par certains.

La synthèse asymétrique, comme on dit, a utilisé tout d'abord la chiralité naturelle, un peu comme dans les civilisations de la cueillette. On peut ainsi en utilisant des corps asymétriques abondants comme les sucres, etc., découper des motifs chiraux et les incorporer efficacement dans les molécules à construire.

On a ensuite réussi à transférer la chiralité d'une molécule à l'autre en utilisant l'influence des motifs voisins sur la formation d'un nouveau centre asymétrique, ce qu'on appelle l'induction asymétrique.

Enfin, plus récemment, on a pu multiplier la chiralité par des réactions où le

catalyseur est asymétrique. Notre confrère Henri Kagan y a beaucoup contribué. Ceci a fait réaliser d'énormes progrès. La chose est d'une importance extrême pour toute la synthèse organique, mais particulièrement en pharmacie où beaucoup de principes actifs sont chiraux. L'administration de mélanges racémiques peut être lourde de conséquences, comme l'affaire de la thalidomide l'a montré, les deux antipodes n'ayant pas du tout les mêmes actions sur les organismes. L'exigence de fournir des produits optiquement purs se répandit rapidement sauf, bien sûr, pour ceux qui sont racémisés dans l'organisme. Nous sommes toujours dans les conséquences de la découverte de Louis Pasteur.

Il reste une question essentielle : si les deux antipodes dévient la lumière l'un à droite et l'autre à gauche et ont des structures symétriques, on voudrait bien connaître la structure exacte de chacun d'entre eux... (lequel est lequel?). Cette question de la détermination de la configuration absolue n'a pu être résolue que bien longtemps après par le néerlandais Johannes Martin Bijvoet, en 1954.

Enfin, on a posé la question : pourquoi les grands produits naturels chiraux : sucres, acides aminés, appartiennent-ils à des "séries", D pour les sucres, L pour les autres ? La question à vrai dire est double : comment la première molécule optiquement active est-elle apparue et, ensuite, comment a été décidé le sens des autres ? On ne peut répondre clairement à la première question (peut-être est-ce parce que l'Univers est chiral), mais, pour la deuxième, notre confrère René Thom a fait remarquer qu'on peut vivre avec un système de circulation automobile à droite et aussi avec un système à gauche, mais on ne peut pas avoir les deux systèmes en action à la fois. La prépondérance des configurations actuellement observées doit être le résultat d'un long processus d'optimisation qu'on appelle quelquefois l'évolution biochimique.

Les fermentations. Interactions vivant-inerte et inerte-vivant

Si la première partie de l'œuvre de Pasteur peut être appelée "études sur les interactions molécule-molécule", la deuxième partie que nous abordons

maintenant devrait s'appeler "études des interactions molécules-êtres vivants ou plutôt êtres vivants (sur) molécules".

Comment ce premier tournant majeur dans la trajectoire de Pasteur s'est-il opéré ?

Il a été nommé en 1848 (à 26 ans), après un court passage à Dijon pour enseigner la physique élémentaire, professeur suppléant (chargé de cours) à la faculté des sciences de Strasbourg. Il était très occupé par la préparation de ses cours et le mystère de l'apparition et de la disparition de l'acide paratartrique (j'ai évoqué ci-dessus les voyages nécessités par son enquête). Il s'est marié à ce moment-là avec la fille du recteur, Marie Laurent. Celle-ci a été pour Louis Pasteur une compagne exemplaire par sa compréhension et son dévouement dans les bons et les mauvais jours.

Biot lui avait signalé, dès 1849, que l'alcool amylique de fermentation déviait le plan de polarisation de la lumière. Pasteur n'étudiera cette question que vers 1855.

Entre temps, en 1854, il a été nommé professeur et doyen de la nouvelle faculté des sciences de Lille. Des possibilités nouvelles y étaient données aux étudiants, en particulier pour les travaux pratiques et, d'autre part, un nouveau diplôme était créé pour les jeunes gens se destinant à l'industrie. Le point me paraît très important : on a en effet assez reproché aux universités, à la fin du XIX^e siècle, de ne s'occuper que de leur propre reproduction sans se préoccuper de former des gens pour la vie active et on a, pour cette raison, créé les écoles d'ingénieurs. On aurait très bien pu apparemment éviter la dualité que nous connaissons et qui n'a pas que des avantages.

Pasteur lui-même organisait des visites d'usines, etc., et cherchait à s'instruire lui-même des nouveaux procédés de l'industrie. Il est patent et général que la science et l'enseignement en France étaient en ces temps beaucoup plus près des problèmes pratiques et de la vie économique que maintenant.

Toujours est-il qu'à l'automne 1856, un industriel de Lille, M. Bigo, vint demander des conseils à Pasteur, car lui et ses confrères avaient des difficultés dans leur fabrication d'alcool de betterave (la démarche est instructive). Il fut très bien accueilli par notre savant qui se rappelait peut-être le problème de l'alcool amylique.



Le Pavillon Pasteur à l'École Normale Supérieure.

Il se rendit bientôt sur place et commença son investigation. Il observa au microscope que, quand la fermentation était normale (alcoolique), il apparaissait dans les jus de fermentation des globules ronds, alors que, dans les mauvaises campagnes (où il se formait de l'acide lactique), on voyait des globules allongés...

On savait que le ferment de la fermentation du lait peut transformer le sucre en acide lactique surtout (1843 Pellouze et Gélis) si, par addition de base (par exemple le carbonate de chaux ou craie), on neutralise l'acide formé qui empêcherait la poursuite de la fermentation.

Pasteur isola des "mauvaises fermentations" une substance grise qui est capable d'en faire autant. Elle ressemble beaucoup à la levure de bière. Ces ferments se trouvent naturellement (spontanément) dans les matières naturelles qu'on utilisait et, selon les cas, les conditions, l'un ou l'autre l'emporte ; le lactique étant plus rapide s'il est seul. Il faut dire que, dans ces opérations, on "abandonnait à la fermentation" les matières premières qui en réalité n'étaient pas précisément définies.

Pasteur avait reconnu un problème de séparation ; il s'agissait de micro-organismes, mais sa formation de chimiste, entraîné à séparer des substances, le préparait à cette tâche. Et il y a diverses méthodes de séparation : ses récents résultats sur la séparation des constituants d'un mélange racémique l'avaient bien montré.

Les ferments proviennent de l'air mais,

si on ne laisse accéder aux matières fermentescibles que de l'air qui a dû passer sur une toile métallique chauffée au rouge, aucune fermentation ne se produit. On reviendra là dessus plus tard.

Un résultat considérable était que, sur des milieux synthétiques, donc de composition connue, il arrivait à faire croître et se multiplier les ferments. Ceci était bien sûr un outil fondamental et indispensable dans ce qui deviendra la microbiologie.

Autre point essentiel : Cagniard de la Tour avait suggéré, en 1836, que les ferments sont des êtres vivants qui transforment le sucre en alcool par "*quelqu'effet de leur végétation*".

Le célèbre chimiste allemand Liebig n'était pas du tout d'accord et, depuis 1839, maintenait que les ferments sont "*des substances instables qui engendrent des décompositions en ébranlant les molécules*".

Pasteur apporta à cette controverse une expérimentation rigoureuse : il dosa tout et, grâce à ses solutions nutritives synthétiques, put montrer, à partir d'une très petite quantité de ferment, la formation de grandes quantités de matière vivante, en tout cas organique, à partir de tartrate d'ammoniaque comme seule source d'azote et de sucre comme source de carbone. Jamais le sucre n'éprouve la fermentation alcoolique sans que les globules de levure ne soient présents et vivent, et Pasteur conclut : "*La fermentation est un acte corrélatif de la vie et non de la mort ou de la putréfaction de ces globules ; pas plus qu'elle n'appa-*

raît comme un phénomène de contact où la transformation du sucre s'accomplirait en présence du ferment sans rien lui donner ou lui prendre", opposition complète avec les vues de Liebig qui était pour le "tout chimique". En particulier (grand mémoire de 1860), il ne pouvait accepter le résultat que la levure et la fermentation aient pu être produites dans un milieu minéral sucré. Ceci est tout de même assez curieux puisque la multiplication des êtres vivants est un phénomène tout à fait courant et souligne l'importance de la découverte par Pasteur de l'usage des milieux de culture synthétiques.

On sait maintenant que Liebig n'avait pas tout à fait tort en ce sens que l'action des "ferments vivants" s'exerce par la production d'enzymes molécules inertes qui sont pourtant les vrais catalyseurs. L'un comme l'autre auraient pu montrer, 30 ans avant Buchner, que des extraits de levure sans êtres vivants peuvent provoquer la fermentation.

Autre résultat capital : les recherches de Pasteur montrent la possibilité pour des êtres (il dit des animalcules infusoires) de vivre sans air ! On en a fait un adage, "la fermentation, c'est la vie sans air". L'oxygène qui leur est nécessaire serait enlevé aux substances peu stables (!) qu'ils transforment par la fermentation. On appelle ces organismes anaérobies par opposition à ceux qui ont besoin de gaz oxygène pour vivre et qu'on appelle aérobies.

On s'intéresse plus maintenant à l'énergie que les êtres vivants tirent de ces fermentations qu'au transfert d'oxygène. On explique ainsi le paradoxe apparent de fermentations qui produisent des substances qui les inhibent comme l'acide lactique ou l'alcool. Si l'on veut bien considérer que ce n'est pas "pour faire de l'alcool" que la levure fait toute cette chimie, mais pour produire de l'énergie nécessaire à sa croissance, on comprend mieux qu'un sous-produit de cette production d'énergie puisse être toxique. Si on regardait la Terre depuis la Lune, ne verrait-on pas d'énormes quantités de fumées et de gaz carbonique, etc.? Vous savez bien que ce n'est pas pour le plaisir (sauf peut être pour la fumée de tabac), mais pour produire de l'énergie.

Il découvrit aussi, en 1857, un mode de fermentation de l'acide tartrique qui "*s'applique très facilement à l'acide*

droit ordinaire et très mal ou pas du tout à l'acide tartrique gauche". Si l'on utilise le mélange racémique, le droit disparaît et le gauche reste inchangé. C'était une troisième méthode de préparation des composés actifs qui, elle aussi, a été très employée depuis, même si elle détruit un des isomères.

Il s'agit bien dans ce chapitre des interactions entre molécules et organismes (inerte et vivant), plus précisément de l'action des êtres vivants sur les molécules.

Pendant ces études, Pasteur avait quitté Lille pour l'École Normale Supérieure à Paris où il avait été nommé, en 1857, directeur des études scientifiques (il avait 35 ans). Mais on ne lui donna pas de laboratoire ; il y avait un professeur normal (!) d'ailleurs éminent, M. Sainte Claire-Deville, qui occupait le laboratoire. Il dut aménager tout d'abord deux petites pièces dans les combles qu'il équipa avec ses fonds personnels. Au bout de quelque temps, après les succès des études sur les fermentations, on lui accorda un assistant à plein temps, une nouveauté à l'époque, et cinq petites pièces à convertir en laboratoire avec un petit cagibi sous l'escalier pour l'étuve dans le pavillon qui longe la rue d'Ulm, près de l'angle de la rue Claude Bernard. On s'émerveille de ce qui a été découvert dans ces quelques mètres carrés.

Il est piquant de rapprocher ceci des efforts actuels de décentralisation, qui sont bien intentionnés, mais oublient que les laboratoires parisiens sont souvent moins bien pourvus que ceux d'autres grandes villes de France.

Toute la suite de l'œuvre de Pasteur a été accomplie dans cette école et beaucoup de ses disciples en venaient.

Les générations spontanées

Nous avons déjà entrevu l'émergence de cette question à propos des fermentations. Tout le monde autrefois croyait dur comme fer aux générations spontanées, puisqu'on "voyait" des vers apparaître sur la viande avariée, etc. Au XVII^e siècle, cette croyance avait été contestée, il est vrai.

L'Anglais Needham et Buffon lui-même tenaient que des molécules organiques étaient libérées par la mort et contribuaient ainsi à la formation de

nouveaux êtres vivants. A l'état "naissant", elles bénéficiaient, croyait-on, d'une réactivité particulière qui leur permettait de s'assembler en organismes vivants : la génération spontanée moléculaire en quelque sorte. Il est intéressant de constater que les transformations ci-dessus sont admises aujourd'hui sans qu'on les emploie pour justifier la notion de génération spontanée, et pourtant, de grands efforts sont effectués pour réaliser les conditions de la chimie dite prébiotique, c'est-à-dire la génération spontanée absolue, ou encore essayer la synthèse de la vie. La synthèse de molécules complexes comme l'adénine se fait pratiquement toute seule (dirai-je spontanément ?), des acides aminés s'attachent les uns aux autres, mais il est vrai qu'on n'a pas encore pu donner un "sens" à ces résultats remarquables. Je veux dire qu'on est arrivé à fabriquer les constituants de la matière vivante mais qu'on n'a pas pu leur insuffler la vie.

Revenons en arrière : Spallanzani, en 1765, montra que le chauffage en vase clos de produits végétaux les empêche de pourrir, et l'on sait que le Français Appert, en 1810, codifia la fabrication des conserves. Gay Lussac attribuait le résultat incontestable du procédé à la disparition de l'oxygène. Mais, en 1836, le Dr Schwann, à Berlin, fit faire un grand progrès à la question en montrant qu'une conserve de bouillon de viande ainsi préparée continue à se conserver en présence d'air, si celui-ci a été lui-même chauffé. Il concluait "pour la fermentation alcoolique comme pour la putréfaction, ce n'est pas l'oxygène, du moins l'oxygène seul de l'air atmosphérique, qui les occasionne, mais un principe renfermé dans l'air ordinaire et que la chaleur peut détruire". Ce n'était pas mal raisonné et l'expérience était superbe.

Pasteur savait tout cela ; de plus, il était chimiste et cristallographe. Il remarqua donc un travail de Loewel, en 1850, intitulé : "Observations sur la sursaturation saline" dans lequel il montre que l'air ordinaire devient impropre à provoquer la cristallisation du sulfate de soude, lorsqu'il a été filtré sur du coton ! Vous devinez où nous allons. D'ailleurs Schroeder et von Dusch, en 1854, utilisèrent des tampons de coton pour filtrer de l'air dans des expériences sur la viande, le mout de bière, le lait : les deux premiers restent

sains, le troisième pourrit. Ils conclurent que certaines fermentations spontanées ne demandent que de l'oxygène tandis que d'autres ont besoin d'un principe inconnu contenu dans l'air. La question paraissait si embrouillée que l'Académie proposa un prix pour qui "jetterait un jour nouveau sur la question des générations spontanées". La question était très difficile : les tenants de l'idée ne prétendaient pas que des animalcules surgissaient tout adultes comme Athéna du crâne de Jupiter, mais que "sous l'influence de forces inexplicables, il se produit soit dans les animaux eux mêmes soit ailleurs, un groupement des molécules, qui leur impose un mode spécial de vitalité dont il résulte enfin un nouvel être". Un de leurs représentants illustre, M. Pouchet, précisa même que les organismes nouveaux n'apparaissent qu'"à même la nature expirante, au moment où les éléments des êtres à partir desquels ils s'engendrent entrent dans de nouvelles combinaisons chimiques".

Pasteur put aller plus loin, de nouveau grâce à son expérimentation, car dans les cas précédents, les auteurs avaient introduit (sans le savoir bien sûr) les causes d'erreur comme les germes de la cuve à mercure ou les germes qui ne sont pas tués à 100 °C. En filtrant l'air sur du coton poudre, puis, en dissolvant celui-ci dans un mélange alcool-éther, il trouva un moyen de préparer de bonnes quantités des poussières pour pouvoir les étudier, par exemple les placer sous un microscope, les trier, etc. Il y trouva des corpuscules organisés.

Par ailleurs, il standardisa la production de ballons scellés et (nous dirions maintenant) stérilisés et put étudier l'influence des facteurs les plus divers : les poussières en particulier déclenchent la fermentation (on peut encore voir certains de ces ballons, par exemple, dans la bibliothèque du laboratoire de chimie de l'École Normale, comme aussi, un flacon d'acide tartrique "dédoublé" par Monsieur Pasteur.

Par contre, l'air des caves de l'Observatoire, jamais dérangé, qui a eu le temps de laisser déposer toutes les poussières, ne le fait pas ; pas plus que celui qu'on prélève au Montenvert à 2 000 m d'altitude. La polémique ne finit pas pour autant. Une commission de l'Académie fut constituée devant laquelle durent être refaites les expériences. Elle donna

raison à Pasteur ; mais attention, celui-ci n'a jamais dit que la génération spontanée n'existait pas ; il a même eu le désir de "créer la vie" ; quelle ambition pour un chimiste ! Il a seulement démontré que toutes les expériences qu'on apportait à l'appui de cette théorie étaient entachées d'erreur. Il a écrit, en 1878, "*La génération spontanée, je la cherche sans la découvrir depuis 20 ans. Non, je ne la juge pas impossible*".

Le vinaigre et les maladies des vins

À la demande des fabricants d'Orléans, Pasteur étudia la transformation du vin en vinaigre. La plus grande confusion régnait et, faute de connaissances précises, l'empirisme et la non-reproductibilité des fabrications. En ce qui concerne l'agent responsable de la transformation, on pensait que c'était la matière visqueuse appelée mère du vinaigre ou les copeaux de hêtre qui avaient une influence bénéfique, la sciure de bois, ou les matières azotées du vin ou de la levure. Pasteur montra que c'est en réalité un être organisé, *Mycoderma aceti*, qui est responsable mais on peut rencontrer aussi le *Mycoderma vini* qui a un tout autre effet, et des "anguillules" que certains croyaient bénéfiques et que Pasteur montra au contraire néfastes... Il y avait beaucoup de coupables possibles dans cette enquête et le problème était de savoir quel était le bon (ou plutôt le mauvais !). C'était un problème d'analyse : au lieu de séparer des substances inertes, on devait séparer des êtres vivants minuscules. Le talent de Pasteur pour isoler, au sens plein du terme, le facteur responsable fit merveille à nouveau, et il proposa, en 1861, une méthode pour travailler à coup sûr. Il prit un brevet pour décrire cette méthode et la laissa tomber intentionnellement dans le domaine public. Ce désintéressement proverbial est d'autant plus remarquable que la France connaissait alors un développement industriel rapide et rattrapait un peu son retard. La maxime de Guizot "*Enrichissez vous*" était récente. Beaucoup de gens voudraient bien pouvoir la pratiquer : il reste naturellement à faire bon usage des richesses ainsi créées, mais il est important d'en produire.

On a calculé que les bénéfices que diverses industries françaises avaient obtenus, grâce aux travaux de Pasteur, ont permis de payer la rançon considérable imposée par le traité de 1871.

C'est à la demande de Napoléon III lui-même, en 1863, que Pasteur étudia les maladies des vins qui bien sûr étaient et sont une grande richesse de notre pays. Il se rendit à Arbois en 1864 et il installa dans un café un petit laboratoire de fortune avec Émile Duclaux. Une fois encore, la difficulté vint de la multiplicité des maladies, des agents et des dommages causés : vin piqué (Pasteur montra que le responsable est le *Mycoderma aceti*), vins tournés ou vins filants ou vins amers. Le rôle de l'oxygène et des micro-organismes fut mis en évidence. Après avoir essayé sans succès des désinfectants chimiques, Pasteur essaie la chaleur. On connaissait la technique d'Appert mais le vin était "cuit" par la chaleur. La technique fut modifiée et établie sur des bases scientifiques rigoureuses utilisant les différences de sensibilité à la chaleur des divers germes. Ici, le chauffage à l'abri de l'air entre 50 et 60 °C pendant quelques instants empêche toute détérioration des vins. Aujourd'hui, ce traitement est surtout appliqué au lait sous le nom de pasteurisation. On voit toute l'importance de ces résultats pour des industries considérables.

L'étude des maladies de la bière est apparentée : celle-ci était beaucoup plus difficile à conserver que le vin. Pasteur l'entreprit au lendemain des désastres de 1870 pour que la France puisse concurrencer l'Allemagne dans cette fabrication. Il travailla d'abord à Clermont-Ferrand dans le laboratoire de E. Duclaux, puis revint à l'ENS. Il visita les brasseries en action à Chamalières et en Angleterre. Il identifia les ferments parasites qui les provoquent et proposa les moyens de les éviter.

Il apporte ici encore des solutions aux problèmes.

Maladies infectieuses

Dans la partie précédente, les interactions à étudier se produisaient, sur la matière inerte, par des micro-organismes vivants. Il est remarquable que Pasteur ne se soit pas intéressé aux actions des substances inertes sur les êtres vivants, c'est-à-dire à l'approche de la chimie

thérapeutique. Il ne pouvait pas, à vrai dire, tout étudier et ses apports dans le domaine de l'immunité sont immenses. Il ne pouvait pas savoir que c'est "le terrain", cher à Hippocrate, qui secrète les anticorps, armes de l'autochimiothérapie.

En 1873, Pasteur entra à l'Académie de médecine. Il était déjà bien sûr en rapport avec des médecins comme Claude Bernard. Lister, en Grande Bretagne, montrait l'importance en chirurgie de la stérilisation des instruments. Le docteur Alphonse Guérin adopta le pansement ouaté qui permet à l'air d'accéder aux blessures mais enlève les poussières.

Dans la suite, il attaqua des problèmes d'interaction entre êtres vivants : les études sur les maladies des vers à soie sont, à vrai dire, déjà de ce type. Il s'intéressa beaucoup aux problèmes de prévention des maladies qui prennent maintenant une très grande importance.

Conclusion

Mes collègues vous parleront de ces aspects de l'œuvre de Louis Pasteur. J'ai essayé de vous montrer comment sa formation et ses modes de raisonnement et d'expérimentation de chimiste l'avaient aidé dans ses découvertes mais que la physique aussi était sa mère nourricière. Par la suite, la chimie et la biologie sont restées étroitement entrelacées dans ses recherches avec les merveilleux résultats que j'ai rappelés. Encore maintenant, un siècle après, les résultats spectaculaires de la biologie dite moléculaire montrent la fécondité de cette approche et bien sûr ce n'est pas fini.

Le dédoublement par cristallisation, un siècle et demi après Pasteur :

une question toujours d'actualité

André Collet* professeur

L'essor de la synthèse asymétrique, de la chromatographie chirale et des bioconversions auquel nous avons assisté au cours des deux dernières décennies n'a pas pour autant supplanté les méthodes "traditionnelles" de dédoublement des racémiques par cristallisation, découvertes par Louis Pasteur au milieu du siècle dernier. Il est légitime de s'interroger sur les raisons de cette persistance. S'agit-il, comme certains le pensent, d'un combat d'arrière-garde, ou, à l'inverse, la cristallisation a-t-elle encore un avenir ? Posée de cette façon, la question n'a guère de sens : en matière de procédé industriel, seule la réalité économique compte, et si aujourd'hui le dédoublement par cristallisation fournit les deux tiers des principes actifs pharmaceutiques qui ne proviennent pas eux-mêmes directement de substances naturelles [1], c'est sans doute que la méthode possède de solides atouts.

Il ne faut pas croire, en effet, que le dédoublement par cristallisation est resté en l'état depuis l'époque de Pasteur - si c'était le cas, on n'en parlerait plus guère aujourd'hui. A l'instar des autres méthodes, la cristallisation a fait des progrès très significatifs, et tout particulièrement au cours des dernières années, grâce à une meilleure compréhension des équilibres entre phases qui constituent la clé du phénomène. Le terme "traditionnel" ne s'applique plus guère à beaucoup des procédés actuels de dédoublement, qui reposent sur des principes physico-chimiques parfaitement maîtrisés. C'est dans cet esprit que nous examinerons successivement ici quelques applications modernes des deux grandes méthodes pastoriennes, à savoir le dédoublement par cristallisation de diastéréoisomères et le dédoublement par cristallisation directe des racémiques.

Cristallisation de diastéréoisomères

Malgré une médiocre réputation, due principalement à une mauvaise information ou à une pratique incorrecte, le dédou-

blement par cristallisation de diastéréoisomères est une technique dont l'intérêt peut être facilement illustré par quelques exemples industriels importants. La D-phénylglycine et la D-*p*-hydroxyphénylglycine sont ainsi produites par DSM à une échelle dépassant les 1 000 tonnes par an pour chacun d'entre eux, par cristallisation de leurs sels diastéréoisomères avec les acides (+)-10-camphre-sulfonique et (+)- α -bromo- π -camphresulfonique, respectivement. On sait que la D-phénylglycine et la D-*p*-hydroxyphénylglycine sont utilisées dans la production de l'ampicilline et de l'amoxicilline, antibiotiques majeurs dont le marché annuel représente plus de 15 milliards de francs. Dans les deux cas, l'acide aminé L non désiré est racémisé et recyclé de sorte que la quasi-totalité du racémique est finalement transformée en énantiomère utile.

Le S-naproxène, qui est aujourd'hui le chef de file des anti-inflammatoires non-stéroïdiens, avec un chiffre d'affaires annuel dépassant les 5 milliards de francs, est actuellement produit par Syntex par un procédé dont la simplicité et l'élégance n'ont rien à envier aux plus belles synthèses asymétriques (figure 1). Le racémique est obtenu en une étape (> 90 %) par réaction du magnésien de la bromonéoline avec le sel chloromagnésien de l'acide 2-bromopropionique. Autrefois dédoublé par la cinchonidine, il l'est maintenant par une amine originale (N-alkylglucamine) dont la recherche a été conduite de manière systématique. De plus, le procédé utilise la méthode de Pope et Peachey (1899), qui consiste à utiliser 1/2 équivalent de base chirale et 1/2 de base achirale. Cette vieille méthode, dont l'utilisation est très délicate, a été remise à jour à la suite d'une étude physico-chimique détaillée effectuée par le groupe de J. Jacques au Collège de France [2]. Le sel diastéréoisomère désiré précipite avec un rendement presque quantitatif, et fournit directement le S-naproxène, la glucamine auxiliaire étant récupérée à plus de 98 %, tandis que les eaux-mères

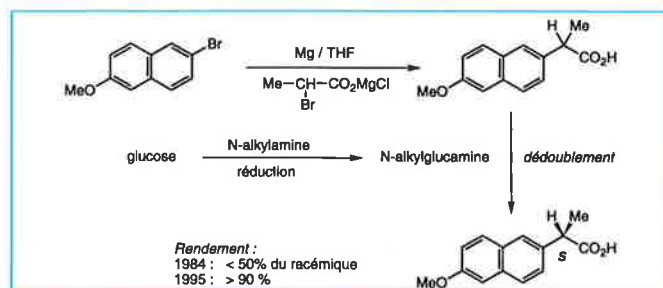


Figure 1 - Le procédé Syntex pour la production du S-naproxène en 1995.

* École normale supérieure de Lyon/Institut Universitaire de France, Stéréochimie et interactions moléculaires, Unité mixte de recherche CNRS/ENS-Lyon (UMR 117), 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07. Tél. : 72.72.83.93. Fax : 72.72.84.83.

contenant le sel d'amine achirale du *R*-naproxène sont racémisées par chauffage. Grâce à ces améliorations, le rendement du dédoublement, qui était inférieur à 50 % du racémique en 1984, dépasse maintenant les 90 %. Ce résultat est largement dû à une approche rationnelle prenant en compte la physico-chimie des équilibres entre phases [3].

La production de *S*-naproxène a été estimée autour de 1 000 tonnes en 1992, et, du fait de la probable libéralisation de ce médicament (actuellement vendu sur ordonnance), le marché pourrait décupler au cours des prochaines années. Ceci donne une idée de l'enjeu industriel : 1 % du marché représenterait 100 tonnes de *S*-naproxène. Le procédé Syntex est non seulement techniquement efficace, mais aussi difficile à battre économiquement. L'une des raisons de sa supériorité tient simplement au coût de la matière première qu'il utilise. La bromonéroline est, en effet, actuellement le seul produit de départ utilisable pour la synthèse du naproxène qui soit accessible à un coût acceptable, autour de 50 F le kg. Les principaux procédés concurrents, la synthèse diastéréosélective de Zambon et les synthèses asymétriques d'Union Carbide et de Monsanto (figure 2), utilisent comme point de départ des composés au minimum deux fois plus chers ce qui, compte tenu des tonnages concernés et des contraintes de prix final, paraît constituer un lourd handicap. A l'heure actuelle, seuls d'autres procédés de dédoublement avec racémisation simultanée pourraient sans doute rivaliser avec le procédé Syntex.

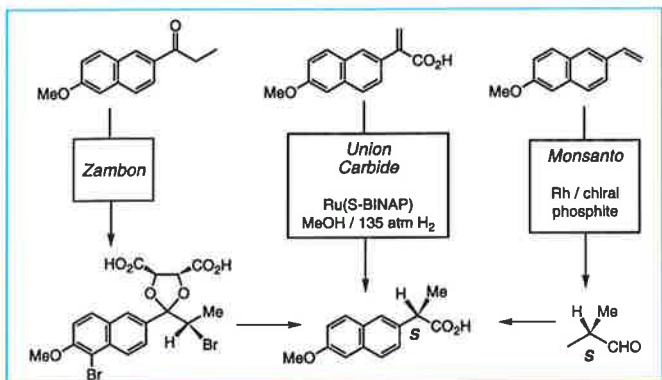


Figure 2 - Procédés industriels concurrents pour la production du *S*-naproxène. Le coût des précurseurs naphthaléniques est très supérieur à celui de la bromonéroline utilisée par Syntex.

La plupart des dédoublements industriels modernes, surtout lorsqu'ils concernent des tonnages importants, prennent en compte l'exigence de la valorisation ou du recyclage de l'énan-

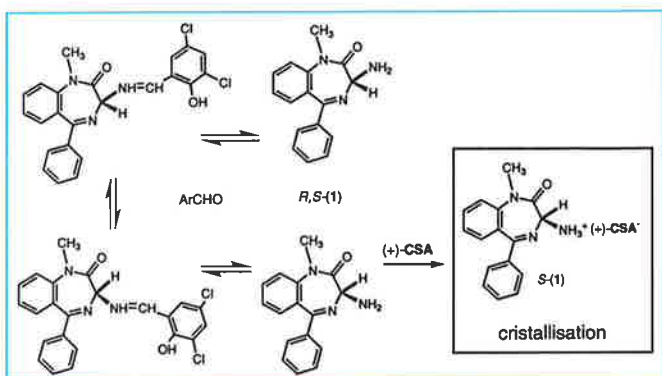


Figure 3 - Transformation asymétrique de sels diastéréoisomères. Procédé Merck pour la préparation de l'intermédiaire MK-329.

tiomère non désiré. Dans ce contexte, la transformation asymétrique de diastéréoisomères induite par cristallisation peut représenter une solution simple et expéditive pour les composés épimérisables. Elle peut s'appliquer à des sels aussi bien qu'à des diastéréoisomères covalents. La préparation de l'intermédiaire MK-329 de Merck (figure 3) et celle de la deltaméthrine de Roussel Uclaf (figure 4) en fournissent deux illustrations. La deltaméthrine, chef de file des pyréthroides de synthèse, était produite en 1990 à hauteur de 500 tonnes, équivalant en pouvoir insecticide à 75 000 tonnes de DDT [4]. Dans des procédés de ce type, l'étude des équilibres entre phases pourrait très certainement se révéler d'une grande utilité en permettant une mise au point plus rapide des bonnes conditions opératoires [5].

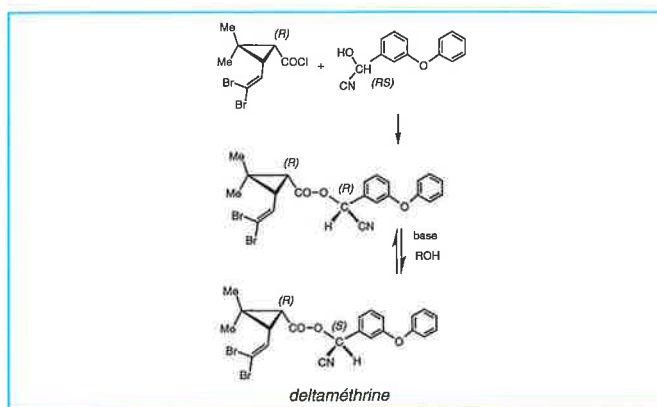


Figure 4 - Transformation asymétrique de diastéréoisomères covalents : l'exemple de la deltaméthrine de Roussel Uclaf.

Il est maintenant bien compris que la séparation par cristallisation de diastéréoisomères ne peut être pratiquée de façon rationnelle que par le biais de l'étude des diagrammes de phases (figure 5). Seuls les systèmes présentant un eutectique suffisamment excentré et dépourvus de solutions solides terminales sont acceptables. Ils ne représentent cependant que 20 à 25 % des cas, d'où la nécessité de savoir les identifier à coup sûr. Les composés d'addition ne sont pas séparables, et les solutions solides, assez fréquentes, ne peuvent être séparées que très difficilement par la technique de "cristallisation fractionnée", qu'il ne faut pas confondre avec la technique usuelle de cristallisation (ou recristallisation) qui permet de séparer les eutectiques.

C'est sans doute la fréquence relativement grande des solutions solides entre diastéréoisomères qui est responsable de la mauvaise image du dédoublement traditionnel. Les solutions solides sont à l'origine de la plupart des difficultés que peuvent rencontrer ceux qui ne pratiquent le dédoublement qu'occasionnellement, et qui ne sont généralement pas en mesure de poser le bon diagnostic. La cristallisation fractionnée de solutions solides est un processus long et fastidieux qu'il convient

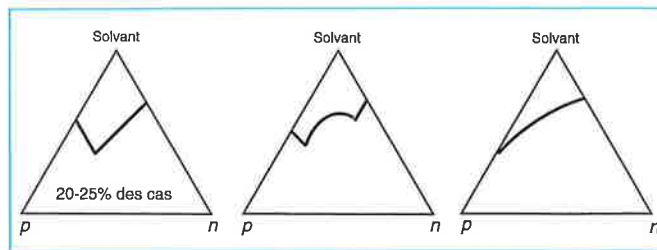


Figure 5 - Les diagrammes de phases, clés des dédoublements classiques. Seul le diagramme de gauche (eutectique) présente un intérêt pratique.

d'éviter, sauf dans les cas désespérés, pour lesquels aucune alternative n'a été trouvée. Le dédoublement de l'acide bromochlorofluoroacétique par séparation de ses sels de strychnine en fournit un exemple. La méthode de simples recrystallisations successives initialement utilisée par Doyle et Vogl [6] a été récemment reprise à l'ENS de Lyon pour aboutir à un procédé de cristallisations fractionnées dont une partie est décrite *figure 6*. Ce travail de romain [7] a permis l'obtention de diastéréoisomères suffisamment purs pour être analysés par rayons X, fournissant ainsi la configuration absolue de l'acide bromochlorofluoroacétique[8].

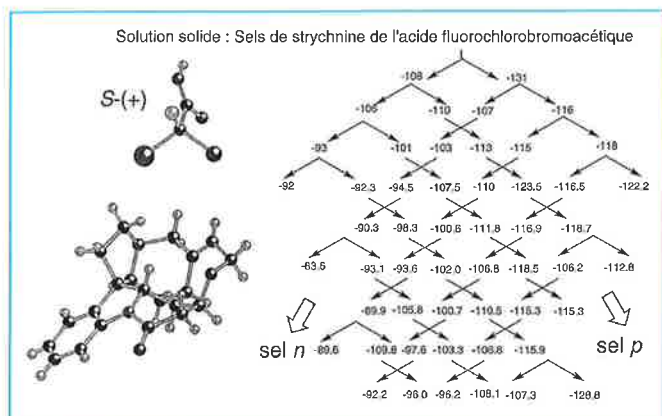


Figure 6 - La cristallisation fractionnée permet de séparer les diastéréoisomères formant des solutions solide (cas des sels de strychnine de l'acide bromochlorofluoroacétique). Il s'agit d'une technique complexe que l'on utilise en dernier recours dans les cas désespérés.

La sélection du bon agent de dédoublement reste encore aujourd'hui l'étape la moins prévisible d'un dédoublement. Grâce aux études menées par J.-Jacques et ses élèves, il a cependant été possible de définir, dans le cas des sels, un protocole systématisé pour la sélection des auxiliaires chiraux conduisant à des systèmes de diastéréoisomères à eutectique. Ce protocole présente l'intérêt de donner rapidement une réponse - positive ou négative - sur la faisabilité d'un dédoublement par diastéréoisomères. En cas de réponse positive, la construction des diagrammes de phases permet de définir très facilement les conditions optimales du procédé de séparation, qui ne doit normalement pas comporter plus d'une ou deux cristallisations [9]. Dans le diagramme de la *figure 7*, c'est le mélange de composition F qui permet d'obtenir ce résultat.

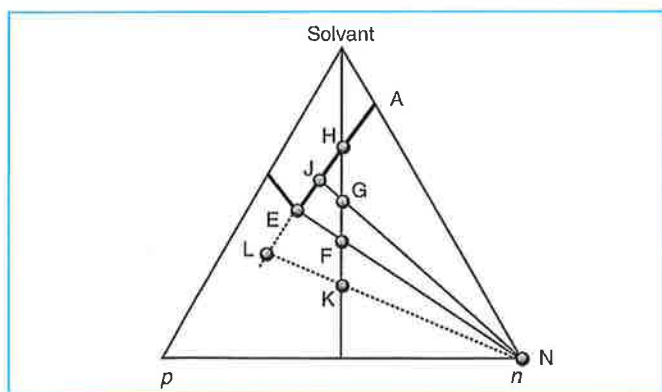


Figure 7 - Dans ce diagramme ternaire à eutectique, seuls les mélanges de composition comprise entre F et H permettent d'obtenir par cristallisation le diastéréoisomère n pur à partir du mélange 1:1. Le rendement maximum est obtenu avec le mélange F.

Cristallisation directe du racémique

D'une manière paradoxale, la première méthode de Pasteur, le dédoublement par cristallisation directe du racémique, est encore aujourd'hui très mal connue, sans doute en raison de l'image un peu désuète du tri manuel des cristaux droits et gauche de racémate de sodium et d'ammonium qui lui est souvent associée. On sait que ce type de dédoublement concerne les racémiques existant sous forme de conglomérat d'énantiomères (*figure 8*), qui ne représentent que 5 à 10 % des cas. Cette fréquence qui peut paraître faible signifie cependant qu'il existe, en fait, un très grand nombre de cas de conglomérats et que, quand on en cherche, on finit presque toujours par en trouver ; on en connaît aujourd'hui plusieurs centaines. C'est ainsi que beaucoup de substances présentant un intérêt pharmaceutique ou économique, et qui ne sont pas elles-mêmes des conglomérats, possèdent des dérivés qui présentent cette propriété. La *figure 8* en fournit une liste très loin d'être exhaustive.

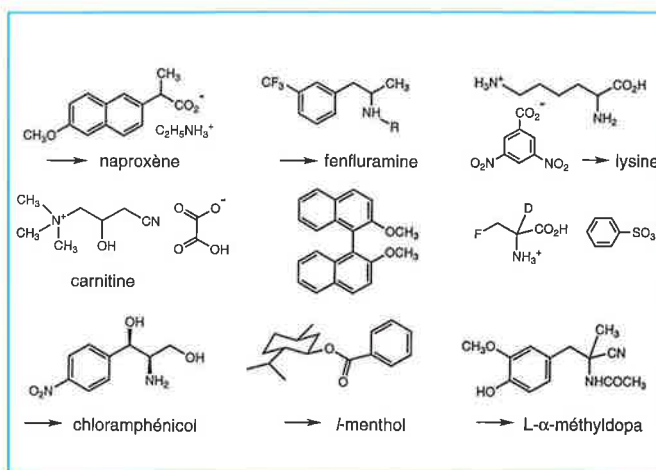


Figure 8 - Quelques dérivés de substances d'intérêt pharmaceutique formant des conglomérats.

Il existe essentiellement deux types de procédés permettant la séparation des énantiomères d'un conglomérat dans une perspective réellement préparative y compris à l'échelle industrielle. Le premier consiste à faire cristalliser simultanément les deux énantiomères dans des enceintes séparées dans lesquelles circule une solution racémique légèrement sursaturée. Cette technologie est utilisée dans des unités spécialement conçues pour la production à long terme d'un produit. C'est le cas du procédé Harmann et Reimer de production du (-)-menthol (via le benzoate de menthyle) et de celui utilisé par Merck pour la production de la L-α-méthyl dopa (*figure 9*). Dans les deux cas, l'énantiomère non désiré est racémisé et recyclé. Des installations de ce type peuvent avoir des capacités de production de quelques centaines de tonnes ou plus par an.

Le second type de procédé consiste à faire cristalliser alternativement les deux énantiomères au sein d'une solution sursaturée du racémique (dédoublement par entraînement). Il a, en particulier, été longtemps pratiqué par Roussel Uclaf pour la production d'un intermédiaire du chloramphénicol (*figure 10*). Le dédoublement était mis en œuvre dans un réacteur de 3 m³ et comportait une vingtaine de cycles aboutissant à envi-

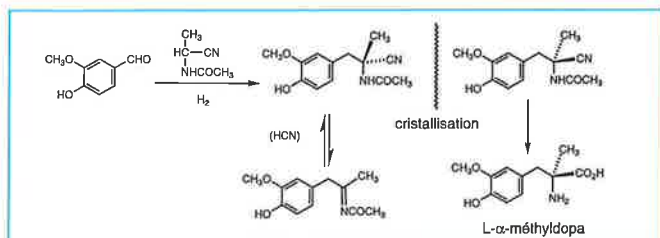


Figure 9 - Procédé Merck pour la production de la L- α -métyldopa. L'amidonitrile intermédiaire préparé à partir de la vanilline est un conglomerat. L'énantiomère non désiré de cet intermédiaire est racémisé en présence de HCN.

ron 500 kg de chaque énantiomère, pour une production annuelle de 35-40 tonnes de l'isomère désiré.

Le dédoublement par entraînement présente plusieurs avantages. Il ne nécessite pas d'appareillage ni d'installations spécifiques, et peut se pratiquer aussi bien à l'échelle du laboratoire, pour préparer des dizaines ou des centaines de grammes d'énantiomères, que dans l'industrie pour la préparation de centaines de kg ou de dizaines de tonnes, voire plus. Ici encore, l'utilisation des diagrammes de phases, avec l'appui de logiciels spécialisés, permet la mise au point de tels procédés dans des délais très brefs, sans commune mesure avec ceux requis pour la synthèse asymétrique ou les méthodes biologiques.

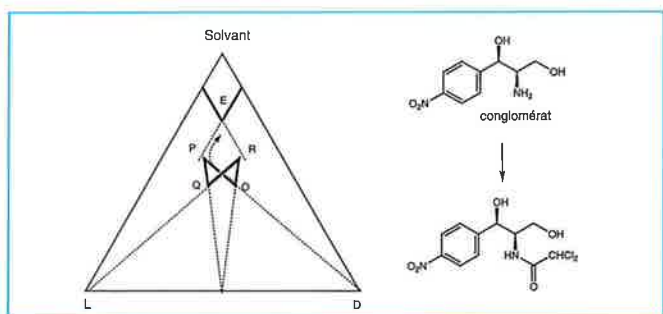


Figure 10 - Dédoublement par entraînement d'un précurseur du chloramphénicol (Roussel Uclaf). Le diagramme de phase permet de visualiser les cycles alternés de cristallisation du D (de O à P et de Q à R). Les segments PQ et RO correspondent à l'addition du racémique.

Le procédé idéal, en matière de dédoublement, est peut-être celui où la cristallisation d'un énantiomère pur à partir du racémique est accompagnée de la racémisation catalysée du produit dans la solution (transformation asymétrique d'énantiomères). Bien qu'il existe dans la littérature et dans les brevets de nombreux exemples de tels procédés - on peut citer les cas de l' α -amino- ϵ -caprolactame et du naproxène - il ne semble pas encore y avoir d'applications industrielles bien établies. Il est vrai que la mise en œuvre de ce type de transformation asymétrique nécessite à la fois la maîtrise des équilibres entre phases et des cinétiques de cristallisation qui permettent le dédoublement par entraînement, et celle de la cinétique de racémisation en phase liquide.

En conclusion, si le dédoublement "artisanal" tel qu'il pouvait être pratiqué depuis Pasteur jusqu'à une époque encore relativement proche n'a plus guère d'avenir, ce n'est pas le cas de ses évolutions actuelles qui présentent un caractère de rigueur et de rationalité au moins égal à celui des méthodes concurrentes, qu'elles soient chimiques ou biologiques. On peut affirmer sans grand risque de se tromper qu'au moins, dans un avenir prévisible,

le dédoublement par cristallisation restera l'une des voies principales d'accès aux substances énantiopures, en particulier dans l'industrie [10]. Les raisons en sont assez facile à établir : (i) sauf rares exceptions, la synthèse d'un racémique est le plus souvent moins chère que la synthèse asymétrique ou stéréosélective d'un énantiomère ; (ii) un dédoublement par cristallisation peut généralement être mis au point dans des délais très brefs, surtout dans le cas de sels diastéréoisomères ou dans celui du dédoublement par entraînement ; (iii) il n'implique que des technologies simples et faciles à maîtriser. A l'inverse, il existe des cas où le dédoublement par cristallisation ne s'applique pas ou ne marche pas ; il s'agit le plus souvent de composés ne donnant pas de dérivés cristallisables, ou dont la chiralité résulte de la présence de groupes peu différents (Cl / Br / Me...) et qui conduisent facilement à la formation de solutions solides entre diastéréoisomères ou entre énantiomères. Il peut également exister des cas où une synthèse asymétrique est potentiellement supérieure à un dédoublement : certains procédés récents d'époxydation et de dihydroxylation asymétrique, tout comme l'hydrogénation asymétrique en offrent des exemples convaincants, dans la mesure où les produits de départ et les catalyseurs requis ne sont pas eux mêmes trop coûteux - voir le cas du naproxène cité plus haut. D'une façon générale, l'élaboration d'une stratégie d'accès à une substance énantiopure nécessite une étude cas par cas qui doit considérer l'ensemble des solutions possibles, le dédoublement par cristallisation étant l'une d'entre elles ; le rejeter a priori est une erreur qui peut coûter très cher !

Quoi qu'il en soit, de nombreuses questions fondamentales restent à éclaircir concernant les relations pouvant exister entre la structure moléculaire et les propriétés cristallines, et les facteurs qui gouvernent les équilibres de phases dans les systèmes d'énantiomères et de diastéréoisomères. Ces questions peuvent aujourd'hui être abordées avec un état d'esprit nouveau, et bénéficier des connaissances rassemblées au cours de la dernière période dans l'étude des interactions moléculaires et des phénomènes de reconnaissance et d'organisation qui se produisent dans les systèmes complexes. Comme on le voit, le travail commencé avec Pasteur est encore loin d'être achevé.

Références

[1] Voir : *Chirality in Industry*, édité par A. N. Collins, G. N. Shel-drake et J. Crosby, J. Wiley & Sons, **1992**, p. 20.
 [2] Leclercq M., Jacques J., *Nouv. J. Chim.*, **1979**, 3, p. 629.
 [3] Jacques J., Collet A., Wilen S.H., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, J. Wiley & Sons, New York, **1981**. Réimpression, 1991 et réédition avec corrections, Krieger, Malabar, Florida **1994** (447 pages).
 [4] Voir notamment : *Le Monde*, 13 avril **1990**.
 [5] Collet A., à paraître.
 [6] Doyle T.R., Vogl O., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, p. 8510.
 [7] Thèse de doctorat de Jeanne Costante (ENS Lyon), **1996**.
 [8] Costante J., Lecocq S., Perrin M., Collet A., à paraître.
 [9] Voir référence [2] et : Collet A., *Optical resolution par crystallization methods*, in *Optical resolution by HPLC*, édité par A. M. Krstulovic, Ellis Horwood Ltd., Chichester **1989**, chapitre 4 ; Collet A., *Optical resolution*, in *Comprehensive supramolecular chemistry*, vol. 10, édité par D. N. Reinhoudt, Pergamon Press, Oxford, **1995**.
 [10] Selon *Chirality in Industry*, [réf 1, p. 399] "Crystallization phenomena will continue to provide the keystones in many efficient processes".
 NDLR : Les sous-titres ont été introduits par la rédaction.

La microbiologie du vin

De Pasteur à nos jours

Pascal Ribereau-Gayon* professeur

La présentation des travaux de Pasteur, à l'occasion du centenaire de sa naissance, montre qu'il a consacré la moitié de sa vie scientifique à l'étude théorique et pratique des fermentations. Plus particulièrement, pendant quatre années, le vin a été son thème principal de recherche, non seulement la fermentation et les maladies d'origine microbienne, mais aussi la constitution chimique et les transformations au cours du vieillissement. Les résultats acquis au cours d'une période aussi courte sont considérables ; ils satisferaient certainement la carrière complète de tout chercheur normal (voir encadré Monographie des travaux de Pasteur).

Plusieurs raisons ont probablement orienté Pasteur vers l'étude du vin. N'oublions pas d'abord qu'il est originaire d'Arbois où il possède une vigne. Abordant l'étude des fermentations, tout naturellement il prendra la fermentation vinaire comme modèle, d'autant plus qu'il retrouve dans le vin l'acide tartrique qu'il a largement utilisé dans ses études de cristallographie. Enfin, il s'attache à la compréhension des maladies du vin, parce qu'il a l'intuition qu'elles constituent une voie d'approche des contami-

nations microbiennes de l'homme et des animaux et aussi parce qu'il réussit à intéresser l'empereur Napoléon III à ce sujet, "auquel je me suis consacré dès lors avec la pensée de son intérêt pour l'une des plus grandes productions agricoles de la France".

Apports de Louis Pasteur à la microbiologie du vin

La fermentation du moût de raisin

Le phénomène est connu depuis longtemps. Il suffit d'abandonner du raisin écrasé ; spontanément il s'échauffe, une ébullition se manifeste, le goût change. Les noms levure ou ferment désignent l'agent responsable. Mais personne n'a pu démontrer définitivement s'il s'agit d'un phénomène purement chimique ou si les fonctions vitales d'un organisme vivant sont impliquées. Au moment où Pasteur a abordé cette étude, la deuxième hypothèse a été envisagée par certains observateurs, mais la théorie chimique, à laquelle le grand chimiste allemand Liebig apportait toute l'autorité de son nom, était reconnue par la majorité de la communauté scientifique : "Le ferment (c'est-à-dire la levure) n'intervient que pour communiquer son mouvement de décomposition aux autres parties de la liqueur fermentescible".

Le premier mérite de Pasteur sera de montrer l'intervention d'un micro-organisme dans toute fermentation, en particulier dans le cas de la fermentation lactique dont les bactéries (les ferments), très petites, sont difficiles à voir au microscope. La fermentation résulte de

Monographie des travaux de Pasteur

Présentée par l'Institut Pasteur en 1922 à l'occasion du centenaire de sa naissance

1847	Dissymétrie moléculaire
1857	Fermentations
1862	Générations dites spontanées
1863	Études sur le vin
1865	Maladie des vers à soie
1871	Études sur la bière
1877	Maladies virulentes
1880	Virus, vaccins
1885	Prophylaxie de la rage

40 années de vie scientifique :

10 ans	Dissymétrie moléculaire
20 ans	Fermentations et générations spontanées, vin, bière (intermédiaire "vers à soie")
10 ans	Maladies de l'homme et des animaux

la croissance d'un être vivant et non de la décomposition d'une matière organique : "L'acte chimique de la fermentation est essentiellement un phénomène corrélatif d'un acte vital, commençant et s'arrêtant avec ce dernier".

Pasteur s'intéresse à l'équation du phénomène tel qu'il a été décrit par ses prédécesseurs. Il critique Lavoisier qui utilise la fermentation alcoolique pour affirmer le principe de la conservation de la matière. Celui-ci croit avoir trouvé que les poids de gaz carbonique et d'alcool formés correspondent au poids de sucre fermenté ; en réalité il oublie, d'un côté la molécule d'eau nécessaire pour hydrolyser la molécule de saccharose du sucre de canne, de l'autre les produits secondaires formés par la fermentation.

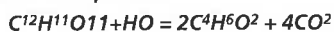
* Université de Bordeaux II, Faculté d'œnologie, 351, cours de la Libération, 33405 Talence Cedex.
Tél. : 56.84.64.56. Fax : 56.84.64.68.

Lavoisier exposa le premier les vues les plus judicieuses sur les produits de la fermentation alcoolique. Le Mémoire inséré dans ses *Éléments de Chimie sur cet objet est singulièrement curieux. Défectueux à l'excès dans les déterminations numériques, il est admirable si on le considère au point de vue des idées générales et philosophiques. C'est là qu'on trouve ces belles paroles : "Rien ne se crée ni dans les opérations de l'art ni dans celles de la nature, et l'on peut poser ce principe, que dans toute opération il y a une égale quantité de matière avant et après l'opération, que la qualité et la quantité des principes est la même et qu'il n'y a que des changements, des modifications. C'est sur ce principe qu'est fondé tout l'art de faire des expériences en chimie".*

Quoi qu'il en soit, les opérations que rapporte Lavoisier ne confirment ses vues préconçues que par suite de compensations d'erreurs considérables.

Avec une très grande habilité expérimentale, il vérifia que l'équation dite de Gay-Lussac (qu'il écrit avec C=6, H=1, O=8) n'est pas rigoureusement satisfaite

"Quinze jours après, la fermentation est terminée, et je me suis assuré en effet ultérieurement par la liqueur de cuivre, qu'il n'y avait plus traces de sucre. Si l'équation



était celle de la fermentation alcoolique, 1,440 de sucre candi devrait donner 374 cc. 8 de gaz carbonique à 0° et 760 de pression. Or, après toutes les corrections de température et de pression, j'ai trouvé, pour le volume du gaz à 0° et à 760, un volume égal à 358 cc.0. La différence avec le volume théorique est de 16 cc.8".

Il démontre que la fermentation forme aussi, à partir du sucre, des quantités non négligeables de glycérol et d'acide succinique et il cherche à construire une équation plus proche de la réalité. Mais même cette dernière ne le satisfait pas vraiment ; il comprend bien que la fermentation n'est pas un phénomène chimique et, par conséquent, elle n'admet pas une équation fixe ; cette équation est variable en fonction des conditions, *"assujétie aux mille variations que comportent les phénomènes de la vie"*.

"C'est à ce point de vue et avec ces réserves que l'équation suivante mérite d'être mentionnée.

On trouve que 4,5 de sucre candi en se détruisant selon l'équation



Ac. succin. + glycérine + ac. carbon. fournissent

Acie succinique 0,760

Glycérine 3,607

Acide carbonique 0,708

Total 5,075

Ces nombres, en ce qui concerne la glycérine et l'acide succinique, diffèrent peu de ceux de l'expérience, pour une fermentation de 100 grammes de sucre. Quant à la proportion de l'acide carbonique, c'est bien également celle qui est exigée".

Liebig disait très justement à Pasteur : *"Votre expression phénomène vital marque un phénomène chimique qu'il s'agit de décrire"*. Pasteur ne le conteste pas : *"Maintenant en quoi consiste pour moi l'acte chimique du dédoublement du sucre et quelle est sa cause intime ? J'avoue que je l'ignore complètement"*. Il faudra attendre l'émergence de l'enzymologie pour aborder ces mécanismes. Pasteur a l'intuition qu'il ne sert à rien d'aborder les phénomènes chimiques tant que l'on n'aura pas parfaitement analysé leurs bases biologiques ; c'est en ce sens que sa démarche est féconde.

L'origine des levures dans les fermentations vinaïres

L'étape suivante sera la mise en évidence de l'origine des levures. D'après la théorie chimique, l'agent de la fermentation, c'est-à-dire le ferment ou levure, apparaît par décomposition des matières albuminoïdes du substrat ; c'est la théorie des générations spontanées. Un grand mérite de Pasteur sera de montrer que les ferments sont des organismes microbiens, véhiculés avec les poussières de l'air. Il imagine un certain nombre de manipulations originales qui mettent définitivement en évidence la présence des levures sur les raisins eux-mêmes, au moment de la récolte ; elles inoculent le moût qui fermente spontanément.

Pasteur prépare des ballons munis d'un tube effilé recourbé qui arrête les poussières de l'air ; ils contiennent du jus de raisin porté à ébullition ; la fermentation ne se déclenche pas. L'addition dans ces ballons de quelques gouttes d'eau de lavage des raisins entraîne la fermentation ; celle-ci ne se manifeste pas si l'eau de lavage est chauffée. Quelques gouttes de moût de raisin, prélevées aseptiquement à l'intérieur du grain, ne provoquent pas la fermentation.

Pasteur croyait avoir définitivement démontré l'origine des ferments. Quelques années plus tard, des notes manuscrites de Claude Bernard, publiées après sa mort, remirent tout en question. Pasteur en fut d'autant plus surpris qu'il entretenait d'excellentes relations avec son collègue qui n'avait jamais, devant lui, mis en doute ses théories. Peut-être s'agissait-il de simples hypothèses que l'auteur souhaitait confirmer, avant de les rendre publiques. Quoi qu'il en soit Claude Bernard fait intervenir, pour expliquer la fermentation, des *"formations protoplasmiques"* qui apparaîtraient dans le raisin pendant sa maturation et disparaîtraient ensuite ; ce concept permettait d'expliquer que la fermentation soit possible avec le raisin à maturité mais qu'elle ne le soit pas avec le raisin vert (le verjus) ou avec le raisin pourri. Cette circonstance oblige Pasteur à imaginer de nouvelles expériences dans lesquelles il enveloppe des raisins verts dans du coton et il en place d'autres dans des serres, pendant toute la durée de leur maturation. Dans un cas comme dans l'autre, les raisins prélevés aseptiquement à maturité donnent des jus infermentescible, parce que les raisins n'ont pas été inoculés par les levures, véhiculées par les poussières de l'air au cours de la maturation. Aujourd'hui, on attache une place prépondérante aux insectes dans la dissémination des levures dans le vignoble.

Les maladies des vins et la pasteurisation

Ce sera un autre grand succès des recherches de Pasteur sur le vin de montrer l'existence d'autres micro-organismes que les levures que nous appelons aujourd'hui des bactéries. Il effec-

tue des observations microscopiques extrêmement soignées qui lui permettent de distinguer, à côté des cristaux de tartre et des dépôts de matière colorante, des cellules de levures de forme elleptique et d'autres parasites qui sont des petits filaments beaucoup plus difficiles à voir (photo 1).

Sur le rôle de ces microbes, il s'exprime ainsi : "Une source de changements propres au vin ne doit pas être cherchée dans l'action spontanée d'une matière albuminoïde, modifiée par des causes inconnues, mais dans la présence de végétations parasitaires microscopiques, qui trouvent dans le vin des conditions favorables à leur développement et qui l'altèrent, soit par soustraction de ce qu'elles lui enlèvent pour leur nourriture propre, soit principalement par la formation de nouveaux produits qui sont un effet même de la multiplication de ces parasites dans la masse du vin".

Pasteur croit identifier différents micro-organismes (bactéries) provoquant plusieurs maladies bien caractérisées : amertume, tourne, graisse. On admet aujourd'hui que les différents microbes peuvent conduire à des attaques plus ou moins profondes et variées ; une multitude d'altérations différentes est possible. Elles se traduisent, entre autre, par une formation d'acide lactique et surtout d'acide acétique dont le taux, limité par la réglementation, traduit l'importance de l'altération.

En tout cas, ces recherches auront servi à Pasteur de voie d'approche de l'étude des maladies contagieuses de l'homme et des animaux : "Lorsqu'on voit la bière et le vin éprouver de profondes altérations parce que ces liquides ont donné asile à des organismes microscopiques, qui se sont introduits d'une manière invisible et fortuitement dans leur intérieur, où ils ont ensuite pullulé, comment n'être pas obsédé par la pensée que des faits de même ordre peuvent et doivent se présenter quelquefois chez l'homme et chez les animaux ?". Pour cette raison, sans doute, il utilise l'expression "maladies du vin" alors que "altérations" serait plus correct, puisque les transformations sont définitives, sans réversibilités entre un "état sain" et un "état malade".

Il était tout à fait dans la démarche de Pasteur, après avoir expliqué un phénomène, de chercher les applications



Photo 1 - Maladie des vins tournés : coupe microscopique.

pratiques, en l'occurrence le moyen de prévention des maladies du vin ; Il sait que la chaleur détruit les microbes ; tout naturellement, il applique ce procédé au vin ; ce sera la pasteurisation. Il constate l'efficacité du procédé ; il suffit de chauffer entre 60 et 100 °C pendant quelques minutes ; il vérifie que la qualité du vin n'est pas affectée ; il prend un brevet qui fera l'objet de contestations, car le chauffage du vin a été pratiqué avant lui, mais sans donner l'explication de son efficacité. Enfin il décrit de nombreux appareillages industriels pour conduire l'opération dans les chais.

Il est certain que la pasteurisation des vins n'a pas rencontré le succès prévu par son inventeur et on peut en donner plusieurs raisons. D'abord les soins d'hygiène ont été constamment améliorés et les populations microbiennes contaminantes nettement diminuées. Également, pour être tout à fait efficace, le procédé devrait conduire à l'asepsie totale qui est impossible dans un chai ; stériliser du vin par la chaleur ne pose pas de difficultés majeures, mais le manipuler et le conserver de manière stérile est un problème beaucoup plus complexe, sauf éventuellement à l'occasion de la mise en bouteille. Enfin on a appris à utiliser le dioxyde de soufre qui est un antiseptique très efficace, mais est engagé dans des réactions chimiques complexes qui affectent ses propriétés. Pasteur connaît

l'emploi de ce produit, mais il note que son efficacité est aléatoire et on ne saurait en être surpris.

La microbiologie du vin après Pasteur

La fermentation malolactique

Il est admis aujourd'hui, tout au moins dans le cas des vins rouges, que leur vinification fait intervenir deux phénomènes fermentaires ; après la fermentation alcoolique principale, la fermentation malolactique transforme l'acide malique en acide lactique (figure 1). La conséquence est une baisse d'acidité favorable à la qualité gustative et une meilleure stabilité, malgré l'augmentation du pH, parce que l'acide malique est une molécule facilement biodégradable, dont la décomposition éventuelle dans le vin en bouteille est un accident grave. Bien qu'elle soit provoquée par les mêmes bactéries, responsables des maladies qu'il a étudiées, Pasteur n'a pas vu la fermentation malolactique. On peut en donner plusieurs explications. D'abord, on conçoit très bien qu'il ne puisse pas imaginer que les bactéries, responsables dans bien des circonstances de l'altération du vin, puissent avoir un effet bénéfique sur la qualité dans d'autres cas. Pasteur connaît, également, la présence de l'acide malique dans le raisin, mais il note la difficulté de l'isoler pour en faire un dosage. Il faudra attendre la chromatographie sur papier, en 1953, pour avoir un moyen simple et précis pour suivre l'évolution de l'acide malique. En 1946, E. Peynaud a pu écrire à ce sujet, "Il n'est peut-être pas exagéré de dire que la science œnologique aurait été très différente si Pasteur, au lieu de nous laisser les bases d'une parfaite méthode de dosage de l'acide tartrique, nous avait appris à doser l'acide malique".

Des documents du siècle dernier montrent, indiscutablement, l'existence de la fermentation malolactique ; mais

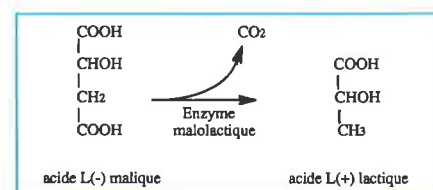


Figure 1.

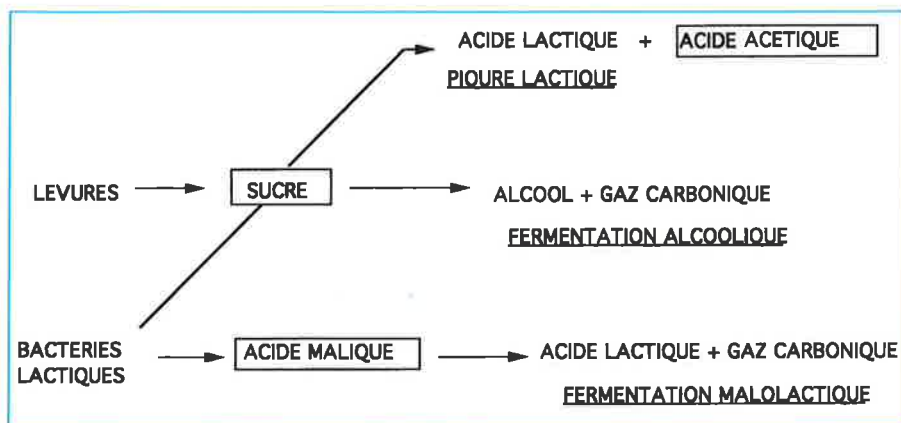


Figure 2 - Schéma des principes modernes de vinification.

son interprétation n'était pas comprise. Il faudra attendre plusieurs décennies, et les années 1960, pour que la fermentation malolactique soit définitivement reconnue comme une étape indispensable de la vinification des vins rouges. Il était effectivement difficile d'imposer une théorie à l'encontre de celle du grand savant qui interprétait systématiquement la présence de bactéries par un début d'altération.

Par ailleurs, les bactéries lactiques du vin dégradent préférentiellement les sucres (glucose et fructose) et l'acide malique ; dans le premier cas, il s'agit d'un accident grave qui se traduit par la formation d'acide acétique (acidité volatile). Ces mêmes bactéries, ou tout au moins certaines d'entre elles, peuvent aussi attaquer d'autres constituants du vin (acide tartrique, glycérol) et conduire aux maladies décrites par Pasteur (tourne, amertume) ; elles correspondent à un manque total d'hygiène et ont pratiquement disparu aujourd'hui.

Un schéma (figure 2) montre que les principes modernes de vinification consistent à mettre les bactéries lactiques en situation de pouvoir dégrader uniquement l'acide malique, parce qu'elles interviennent lorsque tous les sucres ont été, au préalable, fermentés par la levure ; l'œnologie est très attentive à éviter les arrêts

de la fermentation alcoolique qui laissent un milieu sucré, dans lequel l'intervention de bactéries peut avoir des conséquences graves. Il intervient dans ces arrêts de fermentation, les carences nutritionnelles, mais aussi des phénomènes d'inhibition par l'éthanol et d'autres substrats (acides gras en C₆ et C₈) ; la levée de cette inhibition est au moins aussi efficace sur l'activation de la fermentation que l'amélioration de la nutrition des levures.

Le schéma montre, également, comment les dosages du sucre, de l'acide malique et de l'acide acétique permettent simplement un contrôle efficace des fermentations alcoolique et malolactique, également des éventuels déviations bactériennes. La conséquence a été, depuis les années 1960, une amélioration certaine de la qualité des vins dont l'analyse chimique rend parfaitement compte.

Application des données de la biologie moléculaire à l'identification des souches

Du temps de Pasteur on différencie deux types de levures au microscope : les "apiculées" (*Kloeckera apiculata*) et les "elliptiques" (*Saccharomyces ellipsoideus* ou *Saccharomyces cerevisiae*). On imagine l'existence d'espèces et de races variées, mais sans aucun moyen de les

identifier. Il est impossible de suivre la population qui assure une fermentation donnée, en particulier l'intervention effective d'une souche inoculée.

Aujourd'hui, on dispose d'au moins trois méthodes d'identification des souches qui s'appuient sur l'analyse du génome ; elles possèdent des performances et des conditions de mise en œuvre différentes :

a) Des endonucléases coupent l'ADN mitochondrial et les fragments sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose.

b) Les caryotypes peuvent être analysés par séparation directe des chromosomes par électrophorèse en champ pulsé.

c) La méthode PCR (réaction de polymérisation en chaîne) amplifie une région cible de l'ADN et analyse les fragments obtenus par électrophorèse.

Il est possible, ainsi, d'effectuer de véritables études écologiques des levures de vinification. On constate, dans le vignoble, une prépondérance de quelques souches résistantes aux conditions de milieu ; la répartition obéit au hasard et il n'est pas possible d'identifier des levures spécifiques des différents crus.

Une autre remarque concerne l'intervention des levures sur d'autres substrats que le sucre, avec la production de métabolites différents de ceux dérivant de la fermentation alcoolique proprement dite (éthanol, glycérol, acide succinique, autres produits secondaires).

Certaines souches sont susceptibles de communiquer des défauts (H₂S, acétate d'éthyle...) ; on peut les éviter par inoculation d'une souche sélectionnée judicieusement choisie.

Mais, aussi, la levure peut intervenir sur l'expression aromatique. Dans le cas du cépage sauvignon, la 4-mercapto-4-méthyl-pentan-2-one a été identifiée parmi les constituants de son arôme typique (figure 3). Cette molécule est extrêmement aromatique, puisque son seuil de perception dans l'eau est de 1 ng/l ; elle existe dans le raisin sous la forme d'un dérivé de la cystéine non aromatique ; elle est libérée par action d'une β-lyase des S-conjugués. La levure intervient dans cette libération d'arôme, différemment selon les souches ; à partir du même raisin, plusieurs souches de levure donnent des vins de sauvignon plus ou moins aromatiques. Si les mêmes

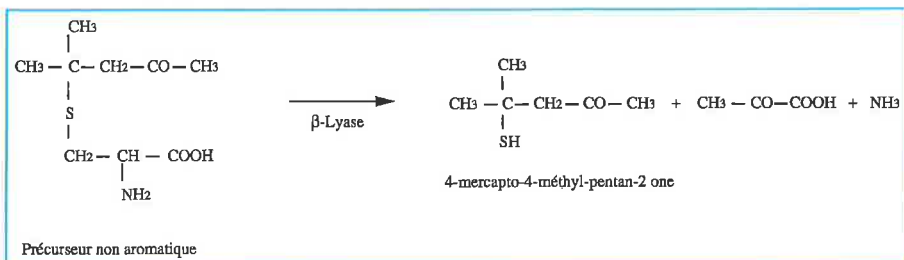


Figure 3.

levures fermentent un goût aromatique-ment neutre, elles sont sans incidence.

Création de souches nouvelles de levures par génie génétique

Les techniques du génie génétique permettent d'envisager la modification du génome de la levure, l'élimination ou plus généralement l'adjonction d'un gène. On peut ainsi espérer l'obtention d'une nouvelle levure, n'existant pas dans la nature et douée de propriétés intéressantes. Les problèmes soulevés par une telle démarche sont certains et, pour le moment, aucune tentative n'a débouché sur des applications industrielles.

Différents objectifs ont fait l'objet de travaux de recherche :

a) Modification de la biosynthèse des stérols, avec formation de terpénols et accumulation de géraniol et de linalol qui communiquent un arôme de muscat.

b) Introduction d'une activité protéolytique, afin d'hydrolyser les protéines instables du vin.

c) Transformation d'une partie du sucre en acide lactique, afin d'obtenir

une boisson moins alcoolisée et plus acide.

d) Réalisation simultanée de la fermentation alcoolique et de la fermentation malolactique. A partir de la séquence des acides aminés de la protéine de l'enzyme malolactique, le gène codant pour cette enzyme a pu être transféré et exprimé dans une levure. Dans l'état actuel des connaissances, la transformation de l'acide malique n'est que partielle ; une optimisation des systèmes de transfert reste à faire.

Bien entendu, on peut concevoir des objections concernant l'opportunité de la diffusion dans la pratique industrielle de telles souches de levures dont on ne maîtrise pas forcément toutes les conséquences.

Conclusion

Dans le domaine du vin, comme dans bien d'autres, on peut être admiratif devant l'importance des découvertes réalisées par Pasteur en peu de temps. Ses travaux sont le reflet de ses qualités exceptionnelles de chercheur, parmi lesquelles on relève l'habileté expéri-

mentale, le don d'observation rigoureuse et aussi une grande intuition qui lui permet de privilégier les voies de recherches les plus porteuses de progrès.

Sans doute, toutes les prévisions de Pasteur n'ont-elles pas connu les développements qu'il avait envisagés, en particulier la pasteurisation. Sans doute, aussi, n'a-t-il pas vu l'existence de la fermentation malolactique qui pourtant est un phénomène tout à fait spontané. Cette notion donne un rôle utile aux bactéries ; elle va à l'encontre des théories pasteuriennes ; manifestement, cette circonstance a retardé sa diffusion. Mais ces réserves n'enlèvent rien à la fécondité de l'œuvre du grand savant qui a dominé pendant plus d'un siècle la microbiologie du vin.

Au cours de la dernière décennie, l'utilisation des méthodes de la biologie moléculaire et du génie génétique ont commencé à renouveler complètement ce domaine. L'œnologie fait de plus en plus appel à la microbiologie, même si elle reste profondément attachée à ses bases chimiques sur lesquelles elle s'est essentiellement appuyée pendant longtemps.

Les anticorps catalytiques

Des biocatalyseurs préparés sur mesure pour le chimiste organicien

Michel Thérissod* professeur, Hélène Thérissod* maître de conférences, Laurent Brochard** docteur ès science

La subtilisine de *Bacillus amyloliquefaciens* est une protéase à sérine. Son activité catalytique s'appuie sur une "triade catalytique" aspartate-histidine-sérine, que l'on rencontre également dans la chymotrypsine, la trypsine, certaines lipases. La liaison ester (amide) à couper est attaquée par la fonction alcool de la sérine, préalablement activée sous forme d'alcoolate par transfert du proton sur le carboxylate de l'aspartate via l'imidazole de l'histidine. C'est dire si ces trois acides aminés paraissent indispensables à l'activité de cette protéase. En 1988, des chercheurs ont fabriqué, par mutagenèse dirigée, une variante de l'enzyme, dans laquelle chaque membre de la triade était remplacé par un acide aminé neutre, l'alanine [1]. On pourrait penser que cette enzyme modifiée n'est plus active, puisque les groupements chimiques impliqués dans la catalyse ont disparu. Elle l'est cependant : 10^6 fois moins que l'enzyme originale. Mais en sa présence, l'hydrolyse d'une liaison amide est mille fois plus rapide que la réaction non catalysée. Il faut préciser que cette enzyme, qui a perdu ses outils catalytiques garde une affinité respectable pour ses substrats habituels.

La persistance de cette petite activité peut être considérée comme une preuve de la validité de l'hypothèse de L. Pauling (1948) [2], que l'on peut résumer ainsi : les enzymes diminuent l'énergie d'activation de la réaction qu'ils catalysent, et un des processus impliqués est une stabilisation de l'état de transition, bien mieux adapté au site actif que le substrat ou le produit de la réaction. Cet état de transition est une espèce, par nature, éphémère et instable, qui se retrouve collée au site actif par une multitude d'interactions, qui n'existent pas dans le complexe enzyme-substrat ni dans le complexe enzyme-produit. La

subtilisine mutée a perdu la triade d'acides aminés responsable de la catalyse nucléophile, mais elle a toujours les résidus du site actif capables de lier l'état de transition de la réaction d'hydrolyse et d'abaisser son énergie. *Il suffit donc, pour qu'une protéine accélère une réaction, qu'elle ait une affinité pour l'état de transition de cette réaction.*

Par nature, un état de transition est une espèce fugace, de haute énergie, de temps de vie limité, dans laquelle des liaisons covalentes sont partiellement coupées ou établies, où des charges apparaissent ou disparaissent. Si on croit connaître la structure de l'état de transition d'une réaction, on peut synthétiser une molécule stable qui lui ressemble : on a ainsi préparé un grand nombre d'inhibiteurs d'enzymes dits "analogues d'état de transition". Si on injecte à un animal un tel produit, il va réagir en produisant contre cet "antigène" (substance étrangère à l'organisme) des protéines, dites "anticorps", chargées de le neutraliser en se fixant à lui (les complexes antigènes-anticorps ont des constantes de dissociation couramment de l'ordre de 10^{-10} ou mieux). Ces anticorps vont aussi avoir une certaine affinité pour l'état de transition (le vrai) de la réaction choisie, donc le stabiliser, donc accélérer la réaction.

Les premières tentatives faites au début des années 70 pour produire des anticorps catalytiques ont souffert de ce qu'elles avaient porté sur des polyclonaux, mélanges dans lesquels les anticorps catalytiques, s'ils étaient présents, étaient sans doute trop dilués. Après l'invention des anticorps monoclonaux par Kohler et Milstein en 1975 [3], l'idée est devenue plus réaliste. Les anticorps polyclonaux sont obtenus simplement à partir du sérum de l'animal immunisé ; c'est un mélange d'anticorps (plusieurs dizaines peut-être), d'affinités et de spécificités différentes vis-à-vis de l'antigène, pratiquement impossibles à séparer. Un anticorps monoclonal, au contraire, est une protéine pure, qu'on peut obtenir en grande quantité (plusieurs centaines de mg). Les premiers anticorps (monoclonaux) catalytiques ont été décrits en 1986 par la parution quasi simultanée des résultats des groupes de R. Lerner (Scripps, La Jolla, Californie) [4] et P. Schultz (Berkeley, Californie) [5]. Dans les deux cas, la réaction catalysée était l'hydrolyse d'une fonction ester ; l'haptène ayant servi à induire les anticorps était un composé contenant un groupement phosphonate mimant l'intermédiaire tétraédrique (proche de l'état de transition) qui se forme pendant l'hydrolyse (figure 1). Depuis, plusieurs dizaines d'articles

* LGPC, Pôle Sciences, Université de La Rochelle, 17042 La Rochelle Cedex 1. Tél. : 46.45.82.68. Fax : 46.45.82.47.

** 39, rue Nusement, 28100 Dreux. Tél. : 37.42.36.64.

sont parus, de nombreuses équipes se sont lancées à la chasse aux "abzymes" (ab : antibodies) et les stratégies imaginées pour l'induction des anticorps catalytiques se sont diversifiées.

Les stratégies

Stabilisation de l'état de transition

La méthode originelle, décrite ci-dessus, est celle qui a été la plus employée. Elle présuppose que l'on sache à quoi ressemble l'état de transition de la réaction que l'on veut étudier. La stratégie est illustrée par les deux exemples rapportés ci-dessous :

– On sait que l'hydrolyse en milieu basique d'un ester (ou d'un carbonate, ou d'un amide, ou d'un carbamate...) passe par la formation d'un intermédiaire tétraédrique chargé négativement. On peut mimer efficacement cet intermédiaire par un groupement phosphonate (ou phosphate, ou phosphonamide...) (*figure 1*). Nombre d'inhibiteurs de protéases et d'estérases ont été préparés selon ce principe [6]. Un simple alcool secondaire peut aussi jouer ce rôle. Dans de nombreux cas, on a montré que les anticorps dirigés contre des haptène contenant de tels groupements pouvaient catalyser des réactions d'hydrolyse [4, 5].

– Dans l'autre exemple (*figure 1*), l'haptène mime l'apparition de charges dans l'état de transition d'une réaction d'oxydation d'un sulfure par le périodate.

Pièges à entropie

La stratégie est très proche de la précédente, puisqu'elle consiste également en la synthèse d'un analogue d'état de transition. On pense cependant que les anticorps catalytiques correspondants agissent en réduisant les degrés de liberté des substrats sur lesquels ils agissent, plutôt qu'en stabilisant l'état de transition. En d'autres termes, le facteur touché est l'entropie d'activation de la réaction plutôt que l'enthalpie d'activation. Il y a, en contrepartie, un gros risque d'inhibition par le produit. Dans le cas de la réaction de Diels et Alder, l'haptène ressemble en fait au produit de la réaction, dont l'état de transition est proche. L'anticorps incite les substrats à se rapprocher l'un de l'autre, et le diène à adopter une conformation *s-cis* réactive (*figure 2*).

Introduction de groupements responsables d'une catalyse chimique

Dans le cas de la subtilisine de *B. amyloliquefaciens*, qui interagit avec l'état de transition de la réaction, la présence d'une catalyse chimique permet de multiplier la vitesse par 10^6 . La présence de groupes catalytiques dans un anticorps reconnaissant le substrat peut être également efficace.

Induction de charge

Un groupement chargé dans un haptène peut induire la présence d'un groupement de charge opposée dans l'anticorps: un acide carboxylique présent dans le site de fixation peut ainsi servir, selon qu'il est ou non protoné, à une catalyse acide ou

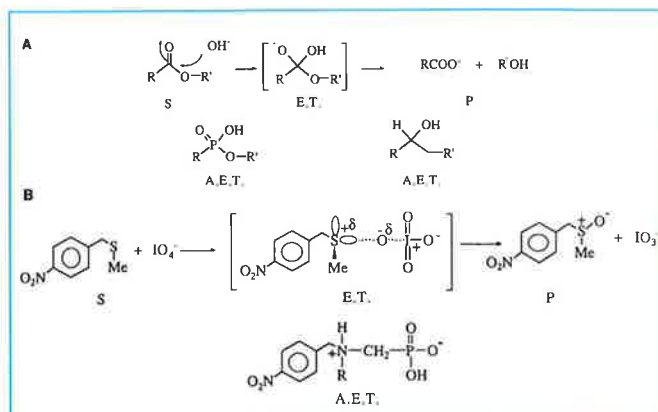


Figure 1 - Réactions catalysées par des anticorps catalytiques : A : hydrolyse d'ester ; B : oxydation d'un sulfure en sulfoxyde par le périodate. Substrats (S), produits (P), états de transition (E.T.) et analogues stables d'état de transition (A.E.T.) ayant servi d'antigène (B : Hsieh L.C., Schultz P.G. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 2167).

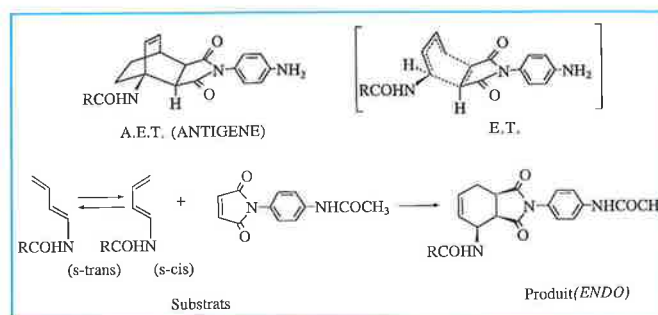


Figure 2 - Réaction de Diels et Alder catalysée par un anticorps monoclonal. L'état de transition (E.T.) et l'analogue stable utilisé pour l'immunisation sont très proches du produit (Braisted A.C., Schultz P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 7430).

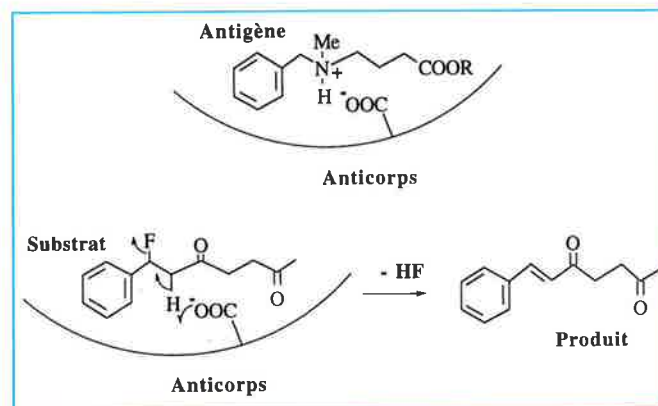


Figure 3 - Réaction d'élimination catalysée par un anticorps induit par immunisation avec un analogue chargé du substrat. La réaction est facilitée par la présence du carbonyle dans le substrat (Shokat K.M., Schultz P.G. et al., *Nature*, 1989, 338, 269 ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 2261).

basique générale. La charge dans l'haptène doit être placée de façon à induire une charge opposée idéalement située dans l'anticorps. La méthode a été utilisée plusieurs fois avec succès.

Ainsi, dans le cas présenté (*figure 3*), on a pensé que la présence d'un ammonium dans l'haptène puisse induire un groupe carboxylate dans l'anticorps (ce qui fut vérifié *a posteriori*). Le carboxylate joue le rôle d'une base qui catalyse l'élimination de HF (facilitée par la présence de la cétone). Noter que l'haptène est un analogue du substrat, et plus de l'état de transition.

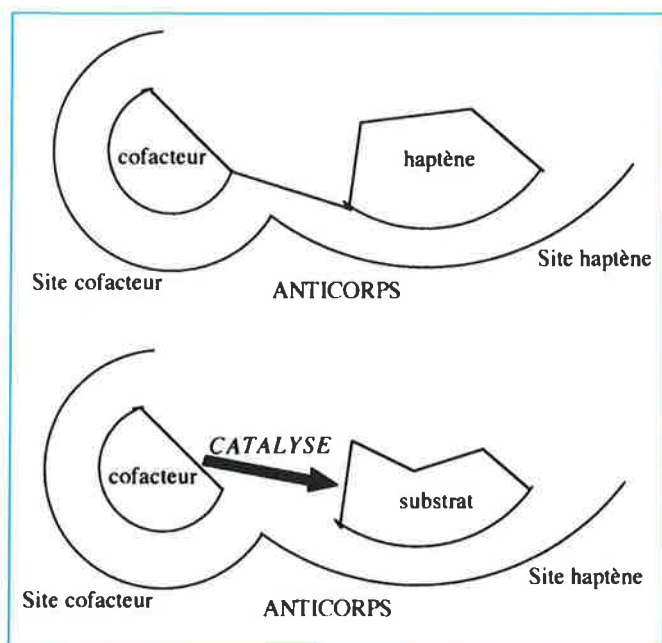


Figure 4 - Préparation d'un anticorps reconnaissant un haptène et le cofacteur qui lui est associé (pyridoxal, flavine, ion métallique, complexe...). Lors de la réaction, le cofacteur est ainsi idéalement placé pour catalyser la transformation du substrat.

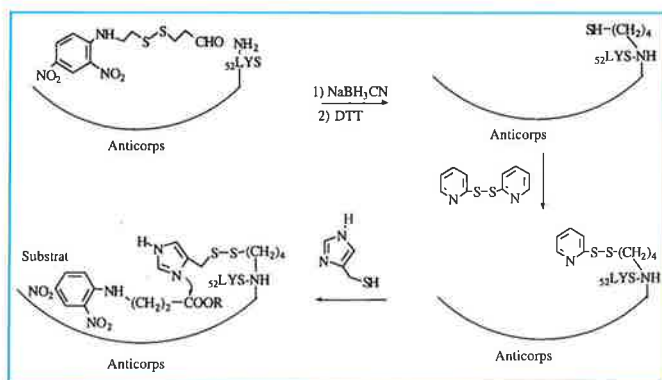


Figure 5 - Modification chimique d'un anticorps (non catalytique) spécifique d'un groupement DNP. L'introduction d'un groupe imidazole rend l'anticorps capable d'hydrolyser certains esters grâce à une catalyse nucléophile. Le substrat doit être porteur d'un DNP pour être reconnu par l'anticorps (Pollack S.J., Schultz P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 1929).

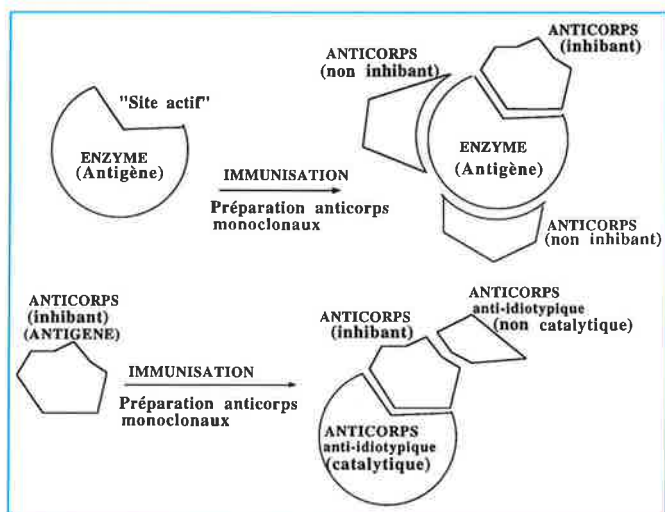


Figure 6 - Préparation d'anticorps catalytiques anti-idiotypiques. L'équipe d'Alain Friboulet, à Compiègne, a rapporté ainsi la préparation d'anticorps à activité acétylcholinestérase (Izadyar L., Thomas D. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90, 8876).

Mutagenèse dirigée

La méthode permet d'introduire à coup sûr dans le site de reconnaissance de l'anticorps un groupe catalytique (acide aminé chargé, imidazole d'histidine...). Elle suppose qu'on connaisse tout de l'anticorps qu'on veut muter (structure tridimensionnelle déduite de la diffraction des RX), donc qu'on l'a cristallisé, si possible avec son haptène, et qu'on sait le faire produire par un micro-organisme (qu'on l'a cloné). Ainsi, le remplacement d'une tyrosine par une histidine dans un anticorps spécifique de la 2,4-dinitrophénylaniline a permis de rendre cet anticorps actif dans l'hydrolyse d'un ester contenant ce groupement, au prix d'une petite diminution de l'affinité [7].

Reconnaissance simultanée d'un cofacteur

L'haptène mime le substrat et le cofacteur correctement placés (figure 4) ; celui-ci peut être un co-enzyme [8], un complexe métallique [9], ou "simplement" (mais c'est en fait le plus difficile à réaliser) un ion métallique (Zn^{++}) [10]. Dans ces deux derniers cas, le but avoué est la préparation d'abzymes à activité de type protéase à zinc (carboxypeptidase).

Modification chimique

Cette stratégie n'a été utilisée à ce jour que dans deux cas. Elle consiste à introduire, par modification chimique, un groupe catalytique dans le site de fixation d'un anticorps dirigé contre le substrat qu'on veut traiter. Elle ne nécessite pas forcément de connaître les acides aminés présents. On peut envisager, par ailleurs, de toucher plusieurs acides aminés de la protéine, dont un du site de fixation. Le risque est alors de toucher un résidu nécessaire à une bonne reconnaissance.

Dans l'exemple rapporté, un anticorps non catalytique spécifique de la 2,4-dinitrophénylalanine est traité par l'haptène porteur d'un bras (linker). L'aldéhyde terminal va permettre une fixation covalente sur la protéine *via* une lysine qu'on suppose présente. Après réduction du pont disulfure, l'haptène est éliminé et remplacé par un imidazole qui catalyse l'hydrolyse d'un ester de coumarine (figure 5).

Anticorps anti-idiotypiques

En réponse à l'injection d'une enzyme E exogène, un animal produit des anticorps anti-E. Parmi ceux-ci, certains sont dits inhibants : présents en quantités stoechiométriques, ils annulent l'activité de l'enzyme. Parmi ceux-ci, certains sont spécifiques du site actif de E. En réponse à l'injection de ces anti-E (préparés monoclonaux), l'animal produit des anti-anti-E (anti-idiotypiques). Ces derniers peuvent être préparés monoclonaux ou polyclonaux. On espère retrouver ainsi dans le site de fixation une image positive du site actif de l'enzyme (figure 6). La stratégie a été utilisée avec succès par l'équipe du LTE à Compiègne [11].

Les performances des abzymes

L'efficacité des abzymes peut être discutée en terme de vitesse de réaction et en terme de sélectivité des réactions catalysées.

Vitesse

Par rapport à la réaction non catalysée, l'accélération due à la catalyse par abzyme est dans la majorité des cas publiés extrêmement modeste par rapport à celle due aux enzymes naturelles : parfois quelques dizaines de fois, souvent quelques centaines à quelques milliers, exceptionnellement 10^6 à 10^7 [12]. La palme revient aux anticorps antiidiotypiques mimant l'acétylcholinestérase [11]. Mis à part ce cas particulier, les meilleurs abzymes sont de l'ordre de mille fois moins actifs que les enzymes. Plus grave, le "turnover" est souvent très faible, l'abzyme s'usant excessivement vite, souvent par inhibition due au produit (souvent un nitrophénol). Le tout premier abzyme décrit avait un turnover de 1 ! [13]. On peut espérer que, dans un avenir proche, ces limitations seront levées (pour partie) par l'utilisation sur un anticorps donné des techniques évoquées plus haut, la mutagenèse dirigée en particulier. On peut cependant difficilement espérer faire aussi bien que les enzymes naturelles, résultat de quelques millions d'années de perfectionnement. Comme on va le voir dans le chapitre suivant, les anticorps catalytiques ont pour eux bien d'autres atouts !

Nature des réactions catalysées

S'ils sont souvent décevants par leur efficacité, les abzymes sont imbattables sur le plan de la variété et de la spécificité des réactions qu'ils catalysent, qui en font des catalyseurs sur mesure. Un grand nombre de réactions différentes ont déjà été décrites. Parmi celles-ci, certaines peuvent être catalysées par des enzymes naturelles : on demande alors à l'abzyme un "plus" : spécificité plus grande, ou qui n'existe pas chez les enzymes connues (hydrolyse d'une liaison peptidique particulière, par exemple), voire inversée par rapport à l'enzyme (hydrolyse plus rapide d'un phényléster que d'un nitrophényléster par exemple). Pour d'autres réactions catalysées, il n'existe pas d'enzymes connues : Diels-Alder, réarrangement de Cope, hydrolyses d'éthers...). Quelques exemples sont rapportés ci-dessous où les abzymes montrent une spécificité remarquable :

Hydrolyse d'esters de phényle et de nitrophényle

Les lipases, protéases, estérases naturelles hydrolysent plus rapidement les esters de nitrophényle que les esters de phényle. Si un anticorps est spécifique d'un noyau phénylique non substitué, on peut voir la sélectivité inverse [14].

Réductions régio- et énantiosélectives

Un anticorps catalytique induit contre un haptène donné ne "voit" dans un substrat possédant plusieurs fonctions que celle présente dans la partie de la molécule ressemblant à l'haptène. C'est la situation évoquée dans la figure 7, où une seule fonction carbonyle sur les deux présentes est réduite (régiosélectivité). Le produit obtenu est en plus optiquement actif (énantiosélectivité). Il n'y a que peu de chance de trouver une déshydrogénase capable d'une discrimination aussi fine.

Transtérfication dans l'eau

Un ester activé traité dans l'eau par un alcool en présence d'une lipase ne donne pratiquement que du produit d'hydrolyse. Dans les mêmes conditions, un abzyme peut faire une

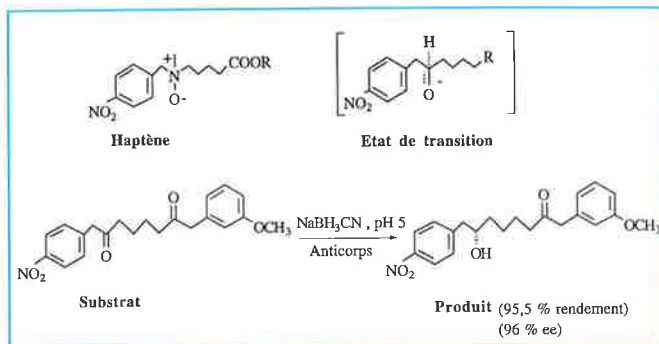


Figure 7 - Réduction régio- et énantiosélective d'une dicéto par un anticorps catalytique (à pH 5, le cyanoborohydrure n'est pas capable seul de réduire une cétoène (Hsieh L.C., Schultz P.G. et al., Science, 1993, 260, 337).

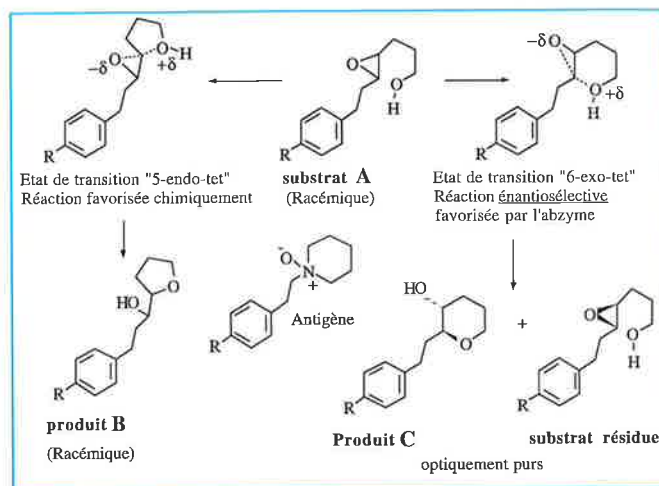


Figure 8 - Réaction cinétiquement défavorisée ("anti Baldwin") catalysée par un anticorps catalytique (Janda K.D., Lerner R.A. et al., Science, 1993, 259, 490).

transtérfication, car il ne reconnaît pas l'eau comme son substrat. La réaction peut être en plus énantiosélective [15].

Catalyse de réactions cinétiquement défavorisées

L'alcoolyse purement chimique et non catalysée de l'époxyde A conduit au produit B via un état de transition cinétiquement favorisé (figure 8). Le produit C, accessible via un état de transition de plus haute énergie, n'apparaît pas (règle de Baldwin). Un abzyme induit contre un analogue de ce dernier état de transition est capable d'inverser la situation. De plus, la réaction est énantiosélective, conduisant à un produit et au substrat résiduel (l'énantiomère qui n'a pas réagi) optiquement purs.

Mécanismes des réactions catalysées

De plus en plus de publications rapportent maintenant des résultats d'études de mécanismes de fonctionnement des anticorps catalytiques. Dans une première période de l'histoire des abzymes, les auteurs ont cherché à montrer qu'un grand nombre de réactions différentes pouvaient être catalysées par des anticorps. Ils ont à chaque fois déterminé les caractéristiques cinétiques principales de leurs meilleurs anticorps (K_M , k_{cat} , k_{cat}/k_{uncat} , pH optimum...). Dans un deuxième temps seulement, ils ont cherché les mécanismes mis en jeu.

Les abzymes "ordinaires" agissent en stabilisant l'état de transition, comme prévu à l'origine. On ne peut alors pas mettre en évidence de catalyse chimique [16]. Dans d'autres cas (les

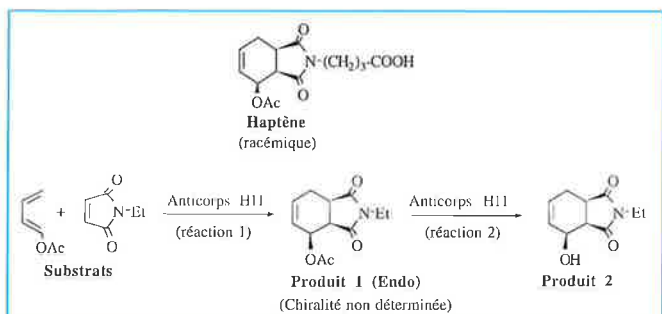


Figure 9 - Deux réactions successives catalysées par un même anticorps ; l'hydrolyse de l'acétate est sans doute due à la présence fortuite dans le site actif d'un acide aminé responsable d'une catalyse basique ou nucléophile (Suckling C.J. et al., *J. Chem. Soc. Perkin I Trans.*, 1993, 1925).

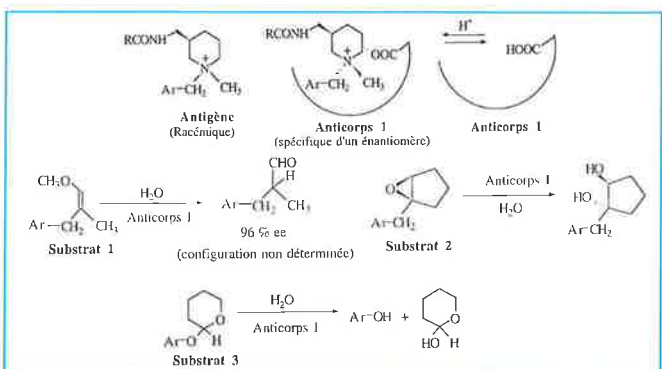


Figure 10 - Grâce au groupe carboxylique (carboxylate) induit dans l'anticorps 1 par la stratégie dite de "l'induction de charge", celui-ci peut catalyser trois réactions différentes sur trois substrats. Les substrats ont tous une analogie structurale avec l'antigène. Les réactions catalysées impliquent une attaque électrophile par l'acide carboxylique du site actif (Reymond J.L., Lerner R.A. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 3909 ; Sinha S.C., Reymond J.L. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4893 ; Reymond J.L., Lerner R.A. et al., *Angew Chem, Int. Ed.* 30, 1991, 1711).

meilleurs abzymes ont été choisis pour faire des études mécanistiques), on voit intervenir de façon active un résidu du site de fixation (tyr, his, asp, arg [17]). Dans la stratégie dite de l'induction de charge, c'est ce qui était voulu. Dans les autres stratégies, la présence d'un groupe catalytique est purement fortuite. Dans certains cas, la catalyse est due à une diade ou une triade d'acides aminés et il peut se former un acyl-abzyme [18, 19]. Un cas intéressant, rapporté il y a peu, est celui de deux anticorps (estérolytiques) issus de la même immunisation et qui fonctionnent différemment : l'un grâce à une diade histidine-sérine, avec formation intermédiaire d'un acyl-anticorps ; l'autre, seulement quatre fois moins actif, grâce à une simple catalyse basique générale [20]. Les phénomènes mis en jeu sont alors les mêmes que dans les enzymes, avec cependant une efficacité imparfaite. Ainsi, il semble que l'anticorps capable de cliver les dimères de thymine (rétro 2 + 2 photochimique) fonctionne selon le même principe que l'enzyme naturelle correspondante (DNA photolyase) [21].

Et avec un peu de chance

Un anticorps qui catalyse deux réactions différentes

Réaction 1 : cycloaddition de Diels et Alder (ce pour quoi il avait été préparé) ; réaction 2 : hydrolyse d'une fonction ester du produit ; cette dernière réaction est sans doute due à la présence fortuite d'un résidu pouvant effectuer une catalyse basique générale (figure 9).

Et avec beaucoup de chance (et de talent)...

Cinq réactions différentes catalysées par des anticorps préparés contre un unique haptène !

L'haptène a été préparé selon la stratégie de l'induction de charge. La présence (supposée) d'une fonction acide carboxylique dans le site de fixation de l'anticorps permet d'accélérer des réactions acido-catalysées, sur des substrats ressemblant à l'haptène utilisé (figure 10)

- Un anticorps qui catalyse trois réactions différentes (figure 10) :

- 1) Hydrolyse énantiosélective d'un éther d'énol.
- 2) Hydrolyse énantiosélective d'époxyde.
- 3) Hydrolyse d'acétal.

- D'autres anticorps produits contre le même haptène catalysent d'autres réactions (figure 11) :

- 4) Époxydation énantiosélective.
- 5) Réarrangement-1,2 type Wagner-Meerwein.

Préparation des anticorps monoclonaux catalytiques

Aujourd'hui : par fusion cellulaire

La technique, un peu lourde à mettre en œuvre pour un laboratoire de chimie, a été mise au point initialement par Kohler et Milstein en 1975 [3]. Elle consiste à faire fusionner des cellules cancéreuses (immortelles) de myélome avec des cellules spléniques de souris immunisées pour produire des hybridomes (immortels) excréant des anticorps. Le rendement (au sens où on parle du rendement d'une réaction chimique) des opérations de fusion et de sélection des hybridomes est dérisoire, puisqu'à partir des 1 à 2.10⁸ cellules d'une rate de souris, on sélectionne quelques dizaines de clones dont quelques uns (parfois un seul ! [11]) sont catalytiques. Même si l'haptène est bien choisi, on peut craindre de ne pas obtenir d'anticorps catalytiques parce que l'échantillonnage est insuffisant. On a, en tout cas, peu de chance de tomber sur les meilleurs possibles. Autre problème : les quantités importantes d'anticorps nécessaires à une utilisation comme catalyseur dans un laboratoire de chimie. Elles nécessitent la production chez la souris sous forme d'ascites. Cette utilisation discutable de l'animal sera à terme proscrite, et une autre méthode de production en masse d'anticorps monoclonaux devra être employée. Malgré ces limitations, l'ensemble de la technologie a fait ses preuves.

Demain

La production d'anticorps catalytiques se fera *via* les banques combinatoires [22]. Cette technologie utilise les techniques de biologie moléculaire, et permet, en principe, de préparer rapidement, à partir de l'ARN prélevé sur l'animal immunisé, un échantillonnage de plusieurs millions d'anticorps différents. Par les techniques de chromatographie d'affinité, on peut ensuite isoler les anticorps spécifiques du substrat à transformer, et faire un premier test d'activité. L'ensemble ne prend en principe que deux à trois semaines (contre au minimum trois mois pour la technique classique qui ne permet de produire que quelques centaines d'anticorps différents). Les anticorps intéressants seront ensuite exprimés chez des micro-organismes et produits dans leur milieu de

culture. On échappe ainsi presque entièrement à l'utilisation d'animaux et aux difficiles techniques de culture cellulaire. En plus, par le jeu des combinaisons aléatoires, la technique permet de fabriquer des anticorps qui n'existeraient pas *in vivo*.

Prouver l'activité abzymatique

Les anticorps sont toujours issus de milieux très riches en enzymes (liquides d'ascite, milieux de culture *in vitro* pour les monoclonaux, sérum sanguin pour les polyclonaux). Même après purification, la probabilité de présence d'une "contaminase" reste importante. Le chercheur peut se sentir plus serein si l'abzyme catalyse une activité pour laquelle il n'y a pas d'enzyme connue (mais l'enzyme n'est elle pas inconnue parce qu'on ne l'a jamais recherchée ?). La situation est plus délicate si l'anticorps mime une activité enzymatique naturelle. Vue son efficacité réduite (10^3 à 10^6 moins actif qu'une enzyme), on l'utilise à des concentrations importantes, conditions dans lesquelles l'éventuelle contamination, même faiblement présente, se révèle. Seule l'accumulation de preuves peut alors convaincre. Celles-ci sont entre autres :

- L'inhibition de la catalyse par l'antigène ; cet élément, toujours présenté comme une preuve, est pourtant très discutable : si l'antigène est un analogue d'état de transition de la réaction étudiée, ce doit être un excellent inhibiteur de l'enzyme contaminante qui catalyse la même réaction.
- L'absence d'activité d'un anticorps produit par un hybride issu de la même fusion et au même stade de purification.
- La constance de l'activité spécifique après plusieurs purifications successives, et parmi celles-ci, au moins une chromatographie d'affinité.
- Dans le cas d'une préparation polyclonale, la montée en parallèle du titre en anticorps et de l'activité catalytique dans le sérum de l'animal en fonction du temps pendant les quelques semaines que dure l'immunisation [23].
- Des caractéristiques différentes entre l'anticorps préparé et l'enzyme naturelle correspondante, si elle existe (K_M , k_{cat} , inhibiteurs spécifiques [11]).
- Les abzymes, enfin, se différencient des enzymes par une sélectivité accrue vis-à-vis de leurs substrats possibles (régio-, stéréosélectivité). Cette différence peut être assez marquée pour constituer une preuve de l'activité abzymatique.

Perspectives

Les progrès technologiques en cours

Le mélange des stratégies

Dans l'exemple rapporté *figure 12*, l'haptène possède un groupement chargé (induction de charge) et un alcool secondaire (mimant l'état de transition tétraédrique de l'hydrolyse d'un ester). L'abzyme correspondant n'est en plus actif qu'en présence d'ions Zn^{++} (cofacteur) qui active la fonction carboxyle de l'ester.

L'induction hétérologue

Cette stratégie a été récemment introduite par le groupe du

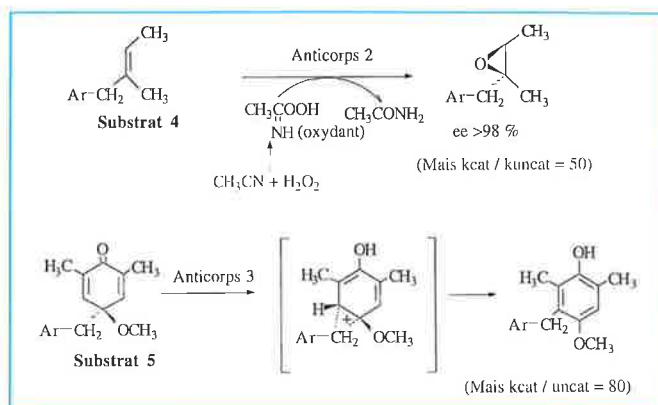


Figure 11 - Deux autres anticorps monoclonaux préparés à partir du même antigène catalysent d'autres types de réaction (Koch A., Lerner R.A. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 803 ; Chen Y., Lerner R.A. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1994, 33, 1607).

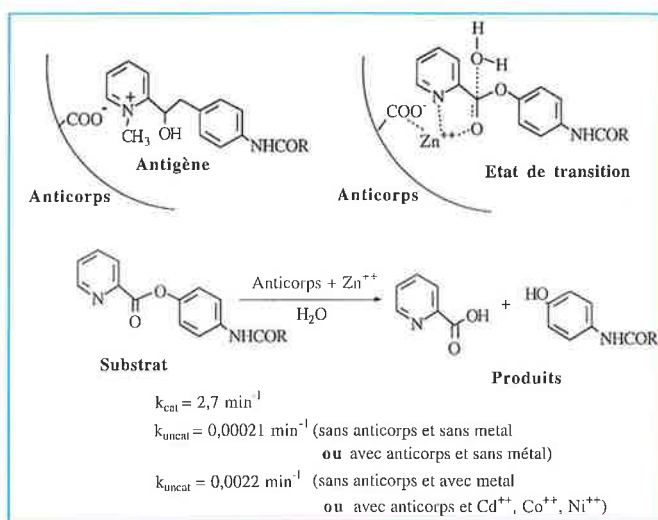


Figure 12 - L'anticorps préparé possède dans son "site actif" un carboxylate, induit par une charge positive dans l'antigène ; il est, en outre, conçu pour avoir de l'affinité pour l'état de transition de la réaction à catalyser ; il sait aussi lier un ion Zn^{++} (cofacteur). Pratiquement, la réaction ne marche qu'en présence de ce métal (Wade W.S., Lerner R.A. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4906).

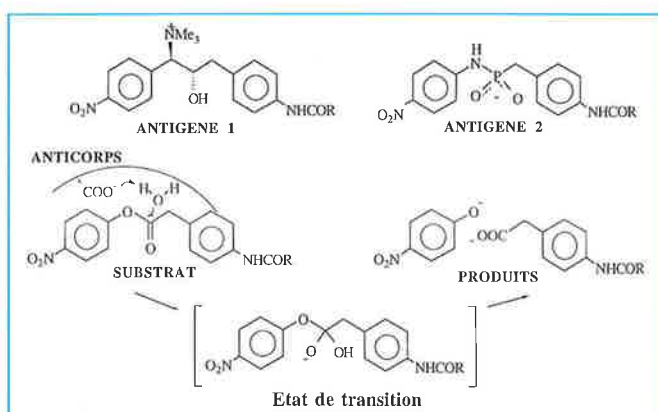


Figure 13 - Un anticorps monoclonal peut être préparé en réponse à deux antigènes injectés successivement à l'animal : le premier antigène (chargé positivement) va induire un carboxylate ; le deuxième va plutôt induire la capacité à lier l'état de transition tétraédrique et chargé (Suga H., Masamune S. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 6026).

MIT. Elle consiste à immuniser un animal successivement avec deux antigènes structurellement assez proches pour que les lymphocytes activés par le premier s'adaptent au second. Dans l'exemple de la *figure 13*, le premier antigène (1) est

chargé positivement pour induire un carboxylate dans l'anticorps qui pourra effectuer une catalyse basique. Les rappels sont ensuite faits avec un autre antigène (2), structuralement très proche du premier, mais porteur d'un élément nouveau (ici, un groupement mimant l'état de transition de l'hydrolyse en milieu basique d'un ester). Pour le chimiste, l'avantage est de pouvoir présenter les éléments d'un immunogène idéal dans des molécules différentes, plutôt que de tenter la synthèse scabreuse d'une seule molécule complexe.

L'immunisation *in vitro*

Cette technique permet de gagner plusieurs semaines sur le délai nécessaire à la préparation classique des anticorps par fusion cellulaire [24].

Détection précoce et sensible de l'activité

Dans la pratique courante, l'activité n'est testée que sur les clones sélectionnés pour leur bonne affinité pour l'antigène (1 ou 2 dizaines de clones généralement), après culture *in vitro* ou en ascites. Échappent ainsi aux tests plusieurs dizaines de clones "moyens" du point de vue de la reconnaissance, mais peut-être très actifs. Inversement, on fait pousser et on teste des dizaines de clones sélectionnés pour leur bonne affinité, mais qui ne sont pas actifs. Quand la production d'anticorps *via* les banques combinatoires sera routinière, se seront des millions de clones qui devront être testés. Un test rapide, précoce, sensible de l'activité s'imposera alors.

Utilisations potentielles

Elles sont *a priori* illimitées en chimie fine, puisqu'on peut produire des catalyseurs sur mesure, hypersélectifs pour un substrat donné. Ils seront les bienvenus dans le domaine de la chimie des groupements protecteurs de composés multifonctionnels (sucres par exemple). L'utilisation dans les processus industriels se heurtera aux mêmes réticences que celles exprimées vis-à-vis des enzymes. Celles-ci sont dues au coût élevé et à la fragilité des biocatalyseurs (mais les immunoglobulines sont dans l'ensemble plus stables que les enzymes). Surtout, les abzymes sont des catalyseurs d'efficacité encore limitée, et leur production en masse pose problème. Parce que les quantités nécessaires sont plus faibles, l'utilisation dans le domaine biomédical est plus prometteuse à court terme. En thérapeutique, les anticorps sont utilisables comme vecteurs de molécules actives, pour amener celles-ci à l'organe cible [25]. Un anticorps catalytique peut être à la fois vecteur, grâce à sa spécificité, et outil, grâce à son activité : il pourrait aller couper une liaison peptidique ou glycosidique particulière sur une (glyco)protéine virale, par exemple. Alternativement, conjugué à un autre anticorps vecteur, spécifique lui de l'organe à soigner, un anticorps catalytique pourrait être chargé d'activer une prodrogue passant à proximité de la cible. Mieux, si le bien fondé de la stratégie des anticorps catalytiques anti-idiotypiques se confirme, on peut envisager que les anticorps soient produits par le malade lui-même, immunisé par l'antigène adéquat. On a identifié à ce jour deux anticorps catalytiques naturels, vraisemblablement anti-idiotypiques dans le sérum de patients atteints de maladies auto-immunes [26, 28]. D'après les auteurs qui s'intéressent à ce sujet, le phénomène serait moins rare qu'il paraît de prime abord [27]. Immuniser un malade pour qu'il produise des anticorps cataly-

tiques est une vision futuriste, mais pas irréaliste.

Dans le domaine de la chimie analytique, les abzymes pourraient donner un nouvel essor à la technologie des biosenseurs [14]. Il est possible ainsi de préparer une électrode répondant spécifiquement à la substance qu'on veut doser (on a préparé un anticorps qui hydrolyse spécifiquement la cocaïne [29] ; la réaction libère des ions H⁺, de telle façon qu'une électrode à cocaïne branchée sur un pH-mètre permettrait de doser simplement cette drogue). Les essais d'utilisation des anticorps en solvants organiques profitent de l'expérience acquise avec les enzymes. Il semble, comme on aurait pu le penser, que les deux types de biocatalyseurs aient les mêmes contraintes, soit pour simplifier : un solvant le moins polaire possible, et une quantité minimum d'eau pour fonctionner [30].

Mais, comme d'habitude, les utilisations les plus intéressantes des abzymes seront celles qu'on n'a pas encore prévues.

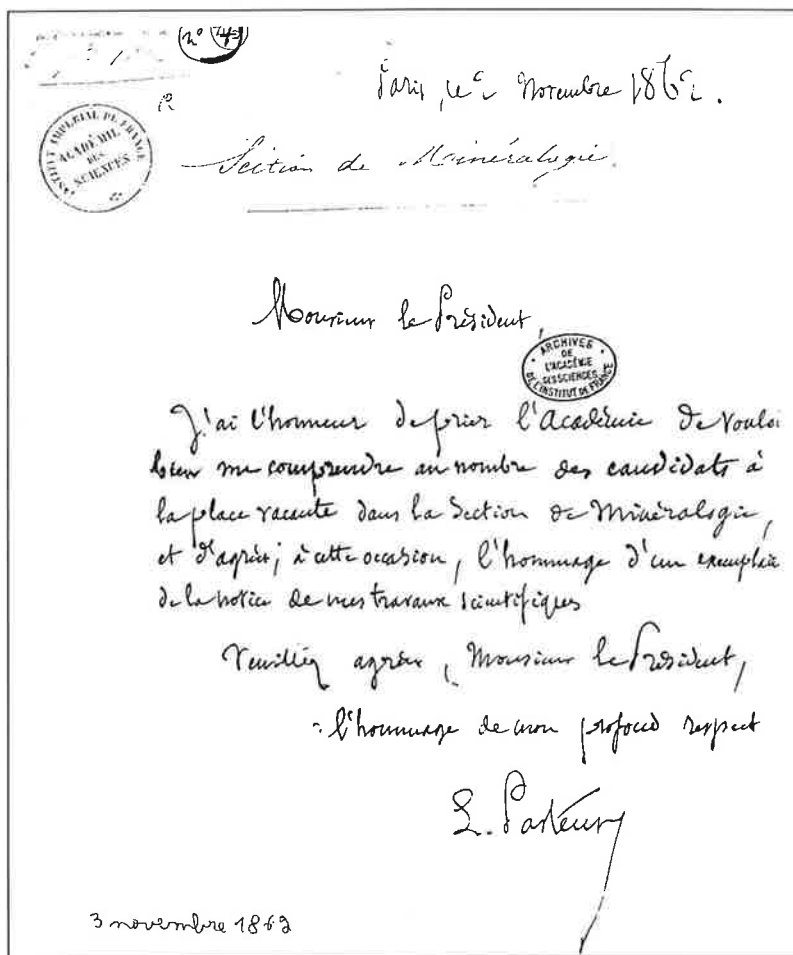
Références

- [1] Carter P., Wells J.A., *Nature*, **1988**, 332, p. 564.
- [2] Pauling L., *Nature*, **1948**, 161, p. 707.
- [3] Kohler G., Milstein C., *Nature*, **1975**, 256, p. 495.
- [4] Tramontano A., Janda K.D., Lerner R.A., *Science*, **1986**, 234, p. 1566.
- [5] Pollack S.J., Jacobs J.W., Schultz P.G., *Science*, **1986**, 234, p. 1570.
- [6] Wolfenden R., *Ann. Rev. Biophys.*, **1976**, 5, p. 271.
- [7] Baldwin E. Schultz P. G., *Science*, **1989**, 245, p. 1104.
- [8] Cochran A.G., Schultz P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, p. 9414.
- [9] Iverson L.I., Lerner R.A., *Science*, **1989**, 243, p. 1184.
- [10] Iverson B.L., Iverson S.A., Roberts V.A., Getzoff E.D., Tainer J.A., Benkovic S.J., Lerner R.A., *Science*, **1990**, 249, p. 659.
- [11] Izadyar L., Friboulet A., Rémy M-H., Roseto A., Thomas D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, p. 8876.
- [12] Tramontano A., Ammann A.A., Lerner R.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, p. 2282.
- [13] Tramontano A., Janda D., Lerner R.A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1986**, 83, p. 6736.
- [14] Balckburn G.F., Talley D.B., Booth P.M., Durfor C.N., Martin M.T., Napper A.D., Rees A.R., *Anal. Chem.*, **1990**, 62, p. 2211.
- [15] Fernholz E., Schloeder D., Liu K.K-C., Bradshaw C.W., Huang H., Janda K.D., Lerner R.A., Wong C.H., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, p. 4756.
- [16] Haynes M.R., Stuna E.A., Hilvert D., Wilson I.A., *Science*, **1994**, 263, p. 646.
- [17] Nakatani T., Uneshita R., Hiratake J., Shinkazi A., Suzuki T., Nakajima H., Oda J., *Biomed. Chem.*, **1994**, 2, p. 457.
- [18] Stewart J.D., Liotta L.Z., Benkovic S.J., *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, p. 396.
- [19] Wirsching P., Ashley J.A., Benkovic S.J., Janda K.D., Lerner R.A., *Science*, **1991**, 252, p. 680.
- [20] Guo J., Huang W., Zhou G.W., Fletterick R.J., Scanlan T.S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, 92, p. 1694.
- [21] Jacobsen J.R., Cochran A.G., Stephans J.C., King D.S., Schultz P.G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, p. 5453.
- [22] Posner B., Smiley J., Lee I., Benkovic S., *TIBS*, **1994**, 19, p. 145.
- [23] Stephens D.B., Iverson B.L., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1993**, 192, p. 1439.
- [24] Stahl M., Goldie B., Bourne S.P., Thomas N.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, p. 5164.
- [25] Baghawe K.D., *J. Control Release*, **1994**, 28, p. 187.
- [26] Paul S., Sun M., Mody R., Tewary H.K., Stemmer P., Massey R.J., Gianferrara T., Mehrotra S., Dreyer T., Meldal M., Tramontano A., *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267, p. 13142.
- [27] Paul S., Li L., Kalaga R., Wilkins-Stevens P., Stevens F.J., Solomon A., *J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, p. 15257.
- [28] Shuster A.M., Gololobov G.V., Kvashuk O.A., Bogomolova A.E., Smirnov I.V., Gabilov A.G., *Science*, **1992**, 256, p. 665.
- [29] Landry D.W., Zhao K., Yang G.X-Q., Glickman M., Georgiadis T.M., *Science*, **1993**, 259, p. 1899.
- [30] Okahata Y., Yamaguchi M., Tanaka F., Fujii I., *Tetrahedron*, **1995**, 51, p. 7673.

La vie de Pasteur : quelques points forts...



Louis Pasteur, président de la Société Chimique de Paris en 1860, 1865 et 1869.



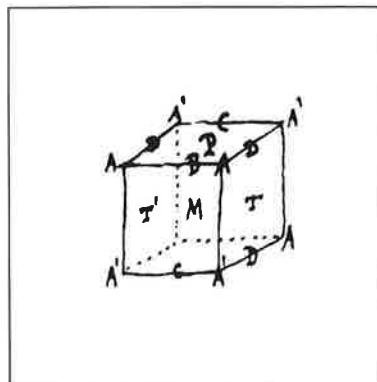
Lettre de candidature de Louis Pasteur à l'Académie des sciences (Archives de l'Académie).

Mémoire sur les Tartrates et les Paratartrates

J'ai l'honneur d'adresser à l'Académie des Sciences, sous pli cacheté, les résultats principaux d'un travail sur les Tartrates et les Paratartrates. En étudiant avec soin les formes cristallines de tous les Tartrates quelle que soit d'ailleurs leur formule chimique, j'ai vu qu'il y avait entre toutes ces formes cristallines une relation frappante dans certains angles, indice certain de l'existence d'un groupe moléculaire invariable [...].

Voici le fait : Tous les Tartrates cristallisent dans le système du prisme droit à base rectangle et du prisme oblique à base rectangle. Les arêtes B portent une modification tangente ainsi que les arêtes C. Quand le prisme est oblique il l'est toujours très peu $M : P = 90^\circ$ ou 88 à 90° . Or voici ce qui a lieu dans tous les tartrates - $M : P =$ voisin de 90° comme on vient de le dire et $b : P$ est voisin de 130° . Il n'y a de différence entre les Tartrates que par les côtés T et T'. Si les arêtes D sont modifiées elles le sont diversement de même que les angles A. Ces relations d'angles des faces M, P, b, c se retrouvent dans les sels doubles comme dans les sels simples,

dans les émétiques et les sels acides. Il est tout à fait impossible d'attribuer au hasard de telles relations et on est obligé dès lors d'admettre qu'il y a dans le groupe moléculaire intérieur quelque chose de commun réglant la position de ces plans [...].



Académie des sciences, séance du lundi 16 mars 1964 : présentation de trois plis cachetés de Louis Pasteur (plis ouverts le 16 décembre 1963). Nous reproduisons le début du Mémoire sur les tartrates et les paratartrates, ainsi que le schéma des tartrates de la main de Pasteur. Extrait des Archives de l'Académie des Sciences.

EXTRAITS DES PROCÈS VERBAUX DES SÉANCES

Séance du 8 novembre 1895
(Soc. Chim., 1895, 3e série, XIII, p. 1041)

M. le Président annonce que la Société s'est fait représenter aux obsèques de son ancien président, M. Pasteur, et ajoute que la Société a reçu à ce propos de la Société chimique américaine la lettre suivante :

American Chemical Society
New York Section
Office of the Secretary, 127, Pearl St.
New York, octobre 1895

A Monsieur le Secrétaire de la Société Chimique de Paris

Les chimistes des États-Unis ont appris, avec les plus profonds regrets, la douloureuse perte qu'a subie le monde scientifique entier, et tout particulièrement la chimie française, dans la mort si récente de Louis Pasteur, cet homme illustre qui a enrichi la science pure et appliquée, la chimie autant que la médecine et l'hygiène, des dons merveilleux de son génie, de sa sagacité et de sa persévérance.

La prochaine séance de l'American Chemical Society est encore bien éloignée, aussi la section de New York, en séance le 4 octobre, s'est-elle crue autorisée et même obligée de parler, non seulement en son propre nom, mais encore en celui de toute la fraternité chimique américaine, pour témoigner la profonde admiration qu'a toujours excitée ici le génie de Pasteur, et la reconnaissance de toutes les classes du peuple pour l'amélioration que ses travaux ont apportée à la santé et à l'hygiène publiques, et pour exprimer notre sympathie dans leur deuil à nos confrères français, aux amis et aux proches du grand savant décédé.

Que la Société Chimique de Paris veuille bien accepter pour elle-même, ainsi que pour toute la science française, l'assurance de notre condoléance. Nous y joignons les vœux les plus sincères pour l'amitié internationale des admirateurs et des bénéficiaires du génie de Louis Pasteur.

Au nom de la Section :

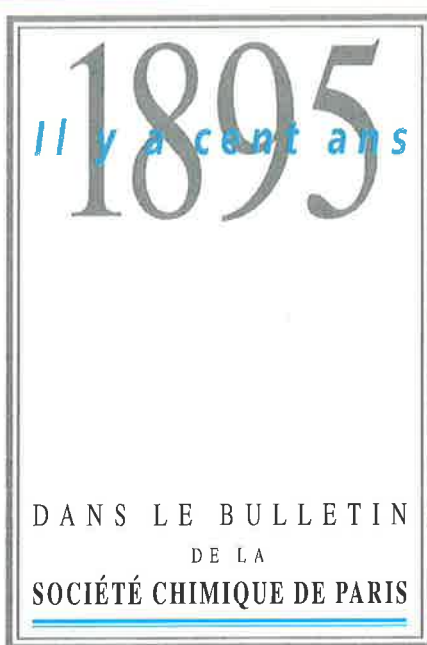
Durand Woodmann, secrétaire
Peter T. Austen, président

M. le Président remercie, au nom de la Société Chimique, l'American Chemical Society de son témoignage de sympathie.

EXTRAIT DES PROCÈS VERBAUX DES SÉANCES

Séance du 13 décembre 1895
(Soc. Chim., 1896, 3e série, XV, p. 3)

M. Béchamp pose en principe que le lait doit être spontanément altérable. Il décrit l'expérience qui lui a permis de démontrer



cette vérité et de découvrir que la cause de l'aigrissement et de la coagulation du lait n'est ni l'oxygène de l'air, ni les germes qu'une autre expérience lui avait fait découvrir dans l'air commun, mais les microzymes propres que le lait, comme toutes les humeurs, tissus et cellules, contient en tant qu'éléments anatomiques essentiels, fondamentaux et constants.

Il défend ensuite cette expérience et en développe les conséquences par de nouvelles expériences. Voici les principaux points de sa démonstration :

1° L'aigrissement est le phénomène essentiel de l'altération du lait ; c'est une fermentation complexe : lactique, acétique et alcoolique, sans dégagement de gaz.

2° Ce que l'on appelle la coagulation du lait aigri est un phénomène secondaire : la précipitation de la caséine des caséinates du lait par les acides lactique et acétique de l'aigrissement.

3° L'acide lactique ne coagule pas le lait ; il précipite la caséine des caséinates et peut la redissoudre ensuite.

4° Le lait, au moment de la mulsion, contient déjà de l'alcool et de l'acide acétique ; ils ne font qu'augmenter pendant et après l'aigrissement de la précipitation qui lui succède.

5° Les microzymes sont innombrables dans le lait dès l'issue de la glande ; ils peuvent en êtres isolés.

6° Les phénomènes de l'aigrissement et de la formation du caillé sont les mêmes à l'abri absolu de l'air, en présence de la créosote, ou, sans créosote, au contact d'un volume limité d'air ou d'un volume illimité de cet air commun, même quand on ne prend aucune précaution contre les poussières atmosphérique.

7° Dans tous les cas, au moment où l'aigrissement a amené la formation du caillé, on ne découvre pas autre chose que les microzymes dans la préparation.

8° La créosote, le phénol, etc., à certaines doses déterminées, retardent plus ou moins le phénomène, mais il s'accomplit toujours de la même manière.

9° Après la formation du caillé, même en présence de la créosote à dose convenable pendant l'aigrissement, des bactéries apparaissent inévitablement dans le lait. Ces bactéries paraissent d'une seule espèce.

10° Les bactéries ne sont que la dernière phase de l'évolution des microzymes ; les phases qui précèdent sont les microzymes en forme de 8 et des chapelets à 3, 4, 5, 6... microzymes.

11° L'évolution des microzymes du lait créosoté est nécessairement fonction de la température de l'étuve, 30°.

12° Le lait créosoté, à la dose qui permet l'évolution microbienne des microzymes, peut être séparé de ses microzymes et globules laiteux par une filtration soignée aux environs de zéro. Le liquide limpide est désormais inaltérable au contact d'un volume limité d'air.

13° La créosote, le phénol, l'éther, le chloroforme, le sublimé, à dose suffisante, à la température ordinaire de notre climat, empêchent absolument l'évolution des microzymes du lait. Si la dose est assez forte, elle l'empêche même à la température de 30 à 40°.

14° Sous l'influence de ces agents, employés aux doses qui empêchent l'évolution des microzymes, à la températures ordinaire, ou à 25-30-40°, l'aigrissement ne se produit plus, mais un certain mode de coagulation se manifeste après un plus ou moins long temps, qui peut aller à six mois.

15° Les microzymes laiteux deviennent bactéries par évolution, lorsqu'ils ne sont plus dans leurs conditions normales d'existence qui sont réalisées physiologiquement dans la glande mammaire ; inversement, les bactéries peuvent, par régression, se résoudre en microzymes lorsque, pour elles aussi, les conditions d'existence viennent à changer. Ce qui est vrai des microzymes laiteux, l'est de ceux des humeurs et tissus ; de telle façon que, généralement, les microzymes atmosphériques sont des microzymes de bactéries et peuvent avoir acquis d'autres fonctions [...].

Synthèse combinatoire

Les autoroutes de la diversité

Line Bourel* pharmacien doctorant, **Xavier Williard*** pharmacien doctorant, **Iuliana Pop*** ingénieur doctorant, **Romuald Baudelle*** ingénieur, **Dragos Horvath*** ingénieur, **Benoît Déprez*** pharmacien, **Patricia Melnyk*** docteur ingénieur, **André Tartar* et**** professeur

En l'espace de quelques années, l'émergence des méthodes de synthèse combinatoire est en passe de révolutionner une étape clé dans le processus complexe de découverte d'un nouveau médicament : l'identification d'une nouvelle tête de série (lead compound) [1, 2]. Cette tête de série, après une suite d'optimisations structurales, conduira au candidat requis, tant au point de vue toxicologique que pharmacologique, pour entrer en développement clinique.

Alors que d'importants efforts étaient entrepris dans le "design" rationnel de nouvelles molécules, l'industrie pharmaceutique n'a jamais abandonné l'approche purement empirique reposant sur le criblage systématique de grands nombres de composés, méthode qui a conduit et conduit encore à la découverte de la majorité des têtes de série identifiées.

Devant les succès remportés par cette méthode, des efforts considérables ont été consacrés à l'amélioration des performances des tests de criblage : l'augmentation du nombre et de la diversité des cibles est rendue possible par les avancées de la biologie moléculaire mais surtout par l'accroissement considérable de la capacité des tests (les ensembles robotisés disponibles actuellement peuvent évaluer plusieurs centaines de milliers de composés par an).

Traditionnellement, les composés testés provenaient des échantillons des sociétés pharmaceutiques, alimentées au fil des années par la production des chimistes ou par les substances naturelles, qu'elles soient issues de plantes, d'animaux ou de fermentation microbienne. Depuis quelques années, le facteur limitant est devenu l'alimentation des tests de criblage en composés nouveaux. D'une part, les échantillons chimiques sont périssables, de réapprovisionnement problématique (les chimistes ayant réalisé les synthèses ont souvent quitté la société) et surtout de faible diversité structurale, car elles sont le reflet des grands programmes

développés antérieurement. Le nombre de composés appartenant à la famille des benzodiazépines ou des β -lactames, pour lesquels les tests de criblage ont récemment mis en évidence des activités totalement inattendues, s'explique probablement en grande partie par leur surreprésentation au sein des échantillons.

A l'opposé, les produits d'origine naturelle sont une source beaucoup plus importante de diversité structurale. Par contre, ils exigent des étapes longues et difficiles de purification et d'analyse structurale, pouvant conduire *in fine* à des composés que leur complexité chimique peut rendre difficilement exploitables (synthèse totale difficile, faible nombre d'analogues accessibles).

Ce problème de la diversité moléculaire est donc crucial comme en témoigne le nombre de publications s'y reportant, en croissance exponentielle (figure 1).

Pour résoudre ce problème, les chimistes ont été conduits depuis quelques années à proposer des solutions originales et rationnelles pour répondre aux exigences du criblage. Il s'agit, en fait, de synthétiser le plus rapidement possible un grand nombre de molécules, très différentes les unes des autres.

Afin d'accélérer le processus, la purification et l'identification structurale n'interviennent que si une activité intéressante a été détectée.

A la base de toutes ces solutions originales se trouve le concept de synthèse combinatoire.

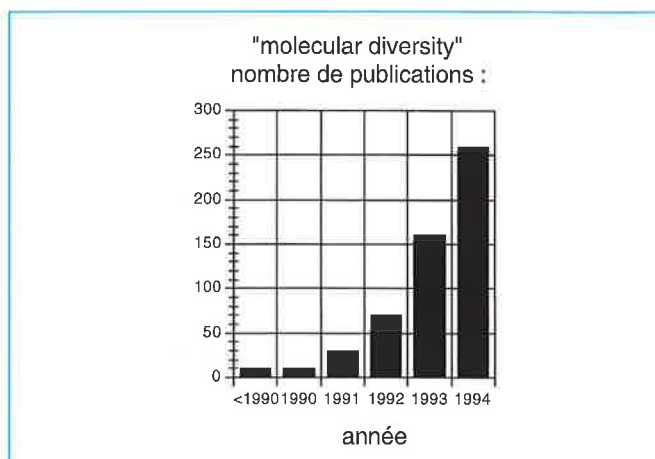


Figure 1 - Évolution annuelle du nombre de publications traitant de la diversité moléculaire.

* Institut Pasteur de Lille, Chimie des biomolécules, URA CNRS 1309, 1 rue du Pr Calmette, 59019 Lille Cedex. Tél. 20.87.71.96. Fax : 20.87.73.77.

** Faculté de pharmacie, rue du Professeur Laguesse, 59045 Lille Cedex.

Définition et principe de la synthèse combinatoire

Le principe général de la synthèse combinatoire est schématisé sur la *figure 2*. Traditionnellement, en synthèse organique, deux réactifs A et B sont mis en réaction l'un avec l'autre dans des conditions conduisant à un produit A-B sinon unique, pour le moins majoritaire.

A l'opposé, en synthèse combinatoire, les réactions mettent en jeu des ensembles de réactifs : en général, un ensemble de composés d'une réactivité A (A_1 à A_n) sera opposé à un ensemble de composés de l'autre réactivité B (B_1 à $B_{n'}$) conduisant à toutes les combinaisons possibles de A_1-B_1 à $A_n-B_{n'}$. Ainsi, par exemple, deux composés A_1, A_2 réagiront avec deux composés B_1, B_2 pour conduire à quatre produits A_1B_1, A_1B_2, A_2B_1 et A_2B_2 obtenus sous forme d'un mélange. D'une manière générale, la réaction de n composés A avec n' composés B conduira à un mélange contenant $n \times n'$ produits. Aucune purification n'est réalisée à ce stade, le mélange étant directement soumis aux tests biologiques. Si l'un d'eux s'avère positif, on procèdera à l'identification du composé responsable de l'activité détectée au sein du mélange.

Une telle stratégie n'est pas sans entraîner de sévères contraintes au niveau des méthodes chimiques mises en jeu. Plus encore qu'en synthèse organique classique, il sera important que les réactions utilisées soient robustes, s'appliquant de manière générale à une grande variété de réactifs A ou B et conduisant selon un même chemin réactionnel à une structure générique A-B unique avec de bons rendements. Dans le cas inverse, on aboutira à des mélanges inextricables

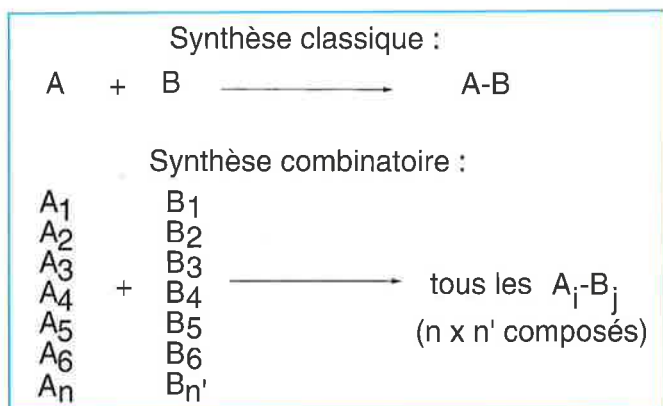


Figure 2 - Principe de la synthèse combinatoire.

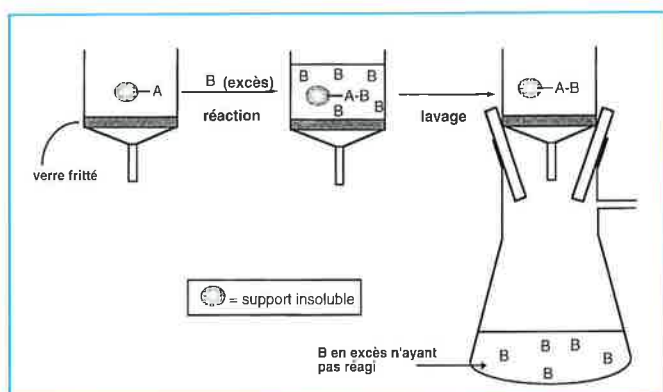


Figure 3 - Principe de la synthèse en phase solide.

rendant illusoire toute tentative d'identification structurale d'un composé actif.

Dans ce contexte, les méthodes de synthèse sur support solide apportent un avantage considérable. Le principe en est simple : au départ, l'un des réactifs (ou famille de réactifs) A est lié de manière covalente à un polymère insoluble. Le second réactif (ou famille de réactifs) B est amené en solution. A l'issue de la réaction, le produit A-B, lié de manière covalente au polymère est facilement séparé des solvants, catalyseurs... par une simple opération de filtration (*figure 3*).

L'un des avantages de la synthèse combinatoire sur support solide est d'éviter que certains des composés obtenus ne soient perdus lors d'étapes de précipitation, extraction ou autres, ce qui serait inévitablement le cas si les réactions étaient réalisées en phase homogène (méthode utilisée classiquement en synthèse organique). L'autre avantage est que de gros excès de réactifs peuvent être employés de manière à rendre les réactions rapides et totales, puisqu'il sera facile de les éliminer par la suite. Ainsi la complexité des mélanges finals sera limitée et leur prédictibilité améliorée.

Selon les cas, les produits de réactions seront testés directement, encore liés de manière covalente au polymère ou libérés de ce dernier par clivage de la liaison qui les associe au polymère et testés sous forme soluble.

C'est d'abord à ce niveau que se différencient les méthodes permettant d'identifier la structure des composés actifs.

Stratégies d'identification structurale

Elles seront directement conditionnées par la façon dont les bibliothèques ont été conçues.

Mélanges de produits en solution

Les mélanges issus du clivage de la liaison les reliant au polymère seront testés de manière classique, comme pour tout composé individuel soumis au criblage. La principale différence par rapport aux mélanges issus des produits d'origine naturelle est que le format sous lequel est présenté un mélange combinatoire sera conçu, dès le départ, de manière à permettre l'identification d'un composé actif sans avoir à recourir au schéma classique de purification et d'élucidation structurale. Le principe général consiste à jouer sur la subdivision de l'ensemble des composés (la "bibliothèque"), par la préparation d'une série de sous-ensembles (les "sous-bibliothèques") qui seront évaluées séparément. Selon les cas, cette subdivision interviendra dès la synthèse de la bibliothèque ("positional scanning", "orthogonal partition") ou après la détection d'une activité biologique (déconvolution itérative).

Plusieurs méthodes ont ainsi été proposées.

La déconvolution

La déconvolution, développée initialement par Houghten [3] est une méthode efficace, mais présente le désavantage d'exiger une nouvelle série de synthèses pour chaque activité détectée. Le principe est illustré sur la *figure 4* : l'association covalente de trois réactifs A_1, A_2 et A_3 avec trois réactifs B_1, B_2 et B_3 conduit au mélange de neuf produits. Si une activité est détectée au sein de ce mélange, l'identification du produit actif

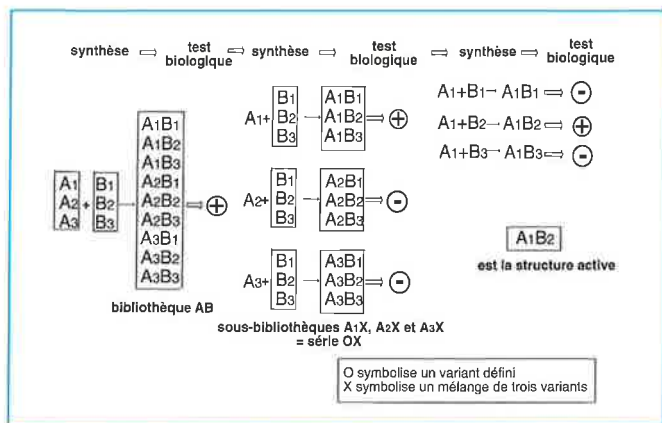


Figure 4 - Principe de la déconvolution itérative appliqué à une bibliothèque de 9 composés.

se fera en deux étapes successives : dans un premier temps, trois mélanges différents sont synthétisés : au lieu d'employer le mélange A₁, A₂ et A₃, un seul de ces réactifs sera utilisé mais il sera couplé au mélange de B₁, B₂ et B₃. Chacun des trois mélanges ainsi engendré contiendra donc trois produits ayant en commun A₁, A₂ ou A₃. L'évaluation de leur activité biologique permet de déterminer dans lequel de ces mélanges se trouve le produit actif A₁-(B₁-B₂-B₃) ici.

Dans un deuxième temps, A₁, identifié à l'étape précédente, sera couplé séparément à B₁, B₂ ou B₃ permettant, par évaluation biologique, de déterminer la nature du produit actif.

Par un processus itératif de ce type, il a été possible d'élucider la structure d'un composé actif au sein de mélanges issus d'un nombre même important d'étapes combinatoires et de réactifs en mélange [3].

Le "positional scanning"

Également proposé par Houghten [4] [5], son principe repose sur une répartition de la bibliothèque, dès sa synthèse en séries de sous-bibliothèques. Pour chaque position, on prépare autant de sous-bibliothèques qu'il y a de composants en cette position. Dans chacune de ces sous-bibliothèques, un des composants, différent à chaque fois, est incorporé seul, alors que les autres positions sont occupées par des mélanges. La bibliothèque est donc divisée en n x m sous-bibliothèques, n représentant le nombre d'étapes combinatoires et m le nombre de composants utilisés dans les mélanges. L'ensemble des

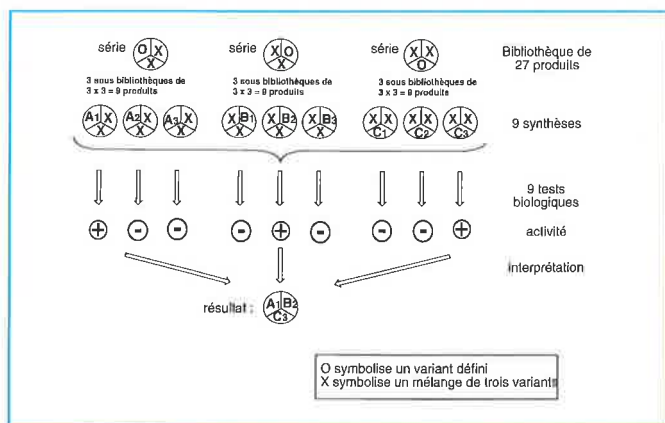


Figure 5 - Principe du "Positional scanning" appliqué à une bibliothèque de 27 composés.

sous-bibliothèques est évalué dans le test de criblage, de manière à identifier, position par position, la nature du composant unique conférant l'activité maximale (la figure 5 exemplifie ce principe dans le cas où n = m = 3).

Si cette méthode présente l'avantage par rapport à la précédente de ne pas nécessiter d'étape supplémentaire de synthèse (hormis celle du produit ainsi défini), elle présente le risque non négligeable de ne pas conduire au composé le plus actif. Cette stratégie a permis l'identification de plusieurs peptides, ligands nanomoléculaires des récepteurs des opiacées [4].

La partition orthogonale

Comme la précédente, elle repose sur la répartition de la bibliothèque, dès sa synthèse, en séries de sous-bibliothèques préalablement définies. Deux séries de sous-bibliothèques sont préparées, correspondant chacune à deux répartitions différentes de l'ensemble des composés de la même bibliothèque. Une propriété importante de ces sous-bibliothèques est que le nombre de composés par sous-bibliothèque est égal au nombre de sous-bibliothèques dans chaque série. La synthèse sera organisée de telle sorte que les composés présents en mélange dans une même sous-bibliothèque de la première série se voient répartis à raison d'un composé et un seul dans chacune des sous-bibliothèques de la seconde série. Ainsi, entre une sous-bibliothèque de la première série et une sous-bibliothèque de la seconde, il n'y a qu'un seul composé en commun, permettant l'identification directe d'un produit actif (figure 6). Cette stratégie a été appliquée à la préparation d'une bibliothèque de 15 625 tripeptides non naturels pouvant être évaluée à partir de deux séries de 125 sous-bibliothèques (chaque sous-bibliothèque comportant 125 composés). Testée dans un modèle d'inhibition de la liaison de la vasopressine au récepteur V2, elle a permis l'identification d'un inhibiteur nanomoléculaire de structure originale [6].

Produits liés à un support insoluble

Comme nous l'avons signalé précédemment, il est possible de tester les molécules encore liées de manière covalente au support solide qui a été utilisé lors de la synthèse.

Le principe du "one bead-one compound"

Il s'agit d'une conséquence inattendue du principe de synthèse sur support solide. L'utilisation classique de gros

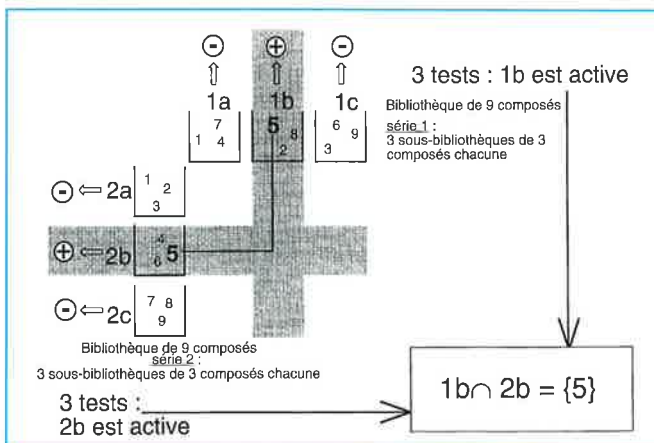


Figure 6 - Partition orthogonale d'une bibliothèque de 9 composés.

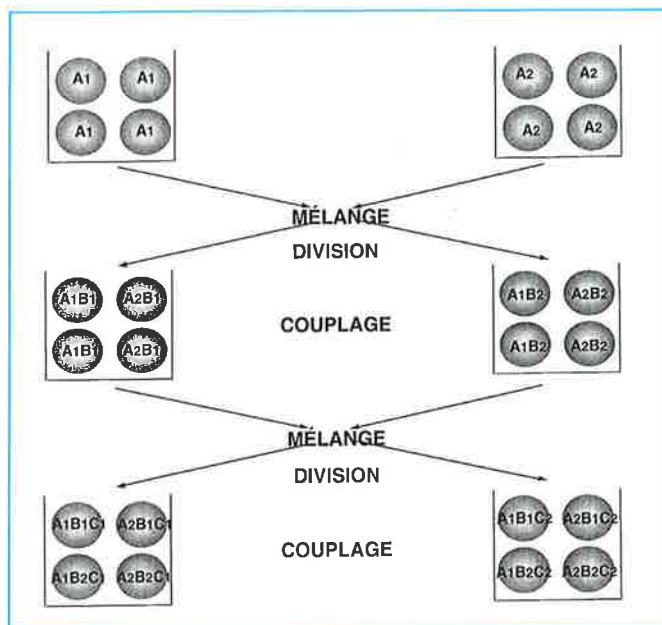


Figure 7 - Méthode "Split" ou "division-couplage-mélange".

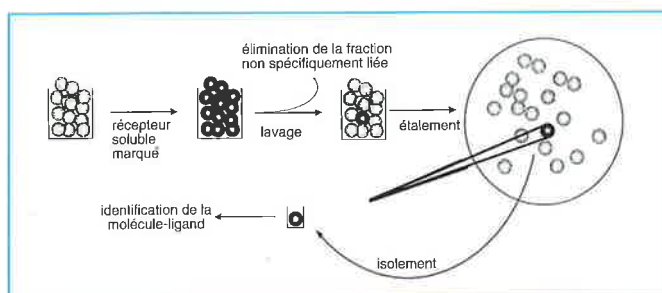


Figure 8 - Criblage de composés liés à un support insoluble.

excès de réactifs permettant d'améliorer les cinétiques et les rendements se heurte, en synthèse combinatoire, au risque de voir les composés les plus réactifs du mélange être surreprésentés par rapport aux composés les moins réactifs. La solution à ce problème, désignée sous le terme de "Split Synthesis", est simple (figure 7). Préalablement à chaque étape combinatoire, le polymère est divisé en autant de lots que de réactifs introduits au cours de cette étape. Chacun des réactifs est alors mis en réaction individuellement, dans un réacteur séparé, permettant d'en employer de gros excès. En fin de réaction, les contenus de chacun des réacteurs sont remélangés avant l'étape suivante. Si cette stratégie n'a pas d'effet majeur sur la composition macroscopique du mélange final, elle a un profond retentissement au niveau microscopique. En effet, les polymères utilisés pour la synthèse sur support solide sont constitués de petites billes de polystyrène dont le diamètre va de 50 à 100 microns et sur lesquelles les composés sont fixés de manière covalente. Lors de l'étape de division de la résine, chaque bille de résine sera dirigée vers l'un des réacteurs pour y recevoir un seul des réactifs du mélange. Ce phénomène se répétera à chaque division de la résine. En fin de synthèse, chaque bille aura donc suivi un chemin réactionnel unique et portera donc une seule espèce moléculaire [7]. A la différence d'une synthèse incorporant à chaque étape des mélanges de réactifs et fournissant des billes portant chacune à leur surface le mélange des différents composés possibles, les billes issues

d'une synthèse avec division de résine ne porteront à leur surface qu'une espèce moléculaire unique. Cette observation a permis le développement de nombreuses méthodes d'identification très ingénieuses. En effet, la quantité de composé présente sur une bille standard, de l'ordre de quelques nanomoles, est suffisante pour en permettre aussi bien l'évaluation biologique que l'identification structurale. Les premiers travaux dans ce domaine concernaient des molécules de nature purement peptidique. Ainsi, pour identifier le peptide, reconnu par un anticorps monoclonal, les billes sont étalées sous forme d'une monocouche et mises en présence de l'anticorps marqué. Les billes portant à leur surface un peptide reconnu par l'anticorps sont ainsi facilement repérées et isolées (figure 8). La séquence du peptide peut alors être déterminée par dégradation récurrente d'Edman, directement à partir d'une bille de polymère, au moyen d'un microséquenceur commercial.

Cette méthode, très élégante, a connu de nombreuses améliorations en l'espace de quelques années.

En effet, certains tests biologiques ne pouvant se faire sur des molécules liées à des supports, des stratégies faisant appel à des ancrages au polymère, de stabilité différente, permettant de libérer une partie des composés présents à la surface des billes pour les tester, ont été mises au point, tout en laissant une autre partie fixée, de manière à permettre d'identification structurale.

L'étiquetage moléculaire

On a aussi reproché à cette méthode "one bead - one compound" de ne s'appliquer qu'à des molécules de nature peptidique, seules susceptibles d'être identifiées par dégradation d'Edman, ce qui est un inconvénient majeur en termes de diversité structurale. C'est pour élargir son champ d'application que se sont développées les méthodes d'étiquetage moléculaire des billes de résine ou "tagging" [8]. Le principe consiste à dissocier les fonctions de liaison aux cibles biologiques, pour lesquelles on cherchera à atteindre la plus grande diversité moléculaire, de la fonction d'identification structurale pour laquelle, au contraire, on souhaitera un système simple, robuste et aussi universel que possible. Pour cela, à chaque division du support de synthèse (voir méthode "split", figure 7), on assemblera sur les billes non pas un mais deux composés : une molécule "ligand" dont on évaluera la fonction biologique et une molécule "codante", qui permettra d'en déterminer indirectement la structure (figure 9). Les premiers

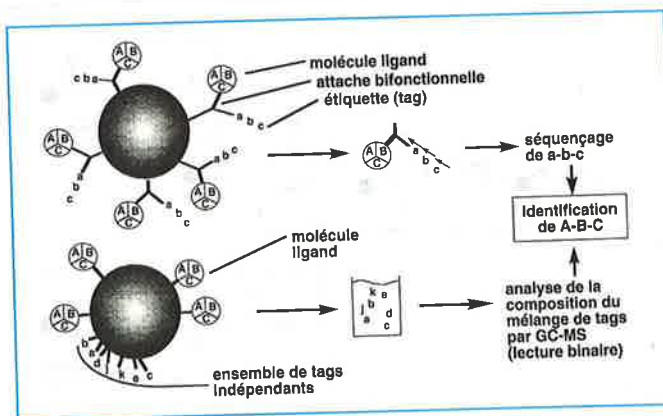


Figure 9 - Deux stratégies d'étiquetage moléculaire.

systèmes d'étiquetage moléculaire faisaient appel au séquençage peptidique : à chaque maillon correspond un amino-acide identifiable lors de la dégradation d'Edman. Quand une bille a été identifiée par sa capacité à lier une cible biologique, le séquençage du peptide qu'elle porte à la surface permet de déduire la structure du composé "ligand" qui lui est associé. La nouvelle génération d'étiquetage moléculaire repose sur le codage non séquentiel : l'historique complet de la synthèse du composé liant est enregistré sur chaque bille sous forme d'un codage chimique binaire. Selon ce principe, qui n'est pas sans rappeler celui du code-barre, N marqueurs chimiques différents permettent de coder de manière non séquentielle 2N événements (nature des composants, ordre d'incorporation). Quand une bille "ligand" a été sélectionnée, l'ensemble des marqueurs qu'elle porte est clivé simultanément (généralement par photolyse) et analysé en une seule étape de chromatographie en phase gazeuse. La sensibilité de cette méthode permet de limiter à moins de 1 % la part de la charge de la bille affectée à l'étiquetage.

La chimie combinatoire : un défi pour les organiciens

Comme on l'a vu, le principe de la synthèse sur support solide est particulièrement bien adapté aux exigences de la synthèse combinatoire. Il n'est donc pas surprenant, compte tenu de l'expérience considérable qui existait dans ce domaine, que les premiers composés synthétisés aient été de nature peptidique. Il est néanmoins très vite apparu que ces structures peptidiques ne représentaient pas des têtes de séries idéales (problèmes de biodisponibilité en particulier) et ne permettaient d'explorer qu'une partie très restreinte de la diversité moléculaire. L'accent a donc été mis sur des structures différentes du squelette peptidique permettant de développer des stratégies combinatoires et sur l'augmentation de l'éventail des réactions chimiques susceptibles d'être utilisées en phase solide. Nous développerons ici quelques exemples des évolutions récentes concernant la nature des polymères utilisés, les stratégies d'accès à la diversité et donnerons quelques exemples de réactions chimiques adaptées.

Les supports de phase solide

Par ses propriétés physico-chimiques ("gonflement" dans les solvants, stabilité vis-à-vis des réactifs) et par la nature de l'ancrage covalent qui le lie aux molécules en cours d'assemblage, le polymère joue un rôle capital dans la définition de la stratégie chimique.

Nature des polymères

Ils devront associer une bonne stabilité mécanique et chimique, une insolubilité totale dans une large gamme de solvants organiques tout en y ayant une forte capacité de "gonflement", nécessaire pour assurer une bonne diffusion des réactifs. Leur nature chimique devra également se prêter facilement à la fonctionnalisation et à l'ancrage des synthons. Utilisés initialement par Merrifield, les copolymères de styrène et de divinylbenzène, qui se présentent sous forme de billes de 50 à 100 microns de diamètre, restent l'un des polymères les plus

couramment utilisés. Très résistants chimiquement, ils se fonctionnalisent facilement et avec d'excellents rendements. Leur principal défaut est de ne "gonfler" correctement que dans les solvants les moins polaires et de manière insuffisante dans les solvants les plus polaires (eau, alcools et éthers). Pour remédier à ce problème, des résines de seconde génération, dont le cœur est constitué de polystyrène réticulé greffé par des chaînes de polyéthylène glycol, ont été utilisées. Ces nouvelles résines "gonflent" indifféremment dans tous les solvants, protiques ou aprotiques, et permettent d'élargir considérablement la gamme des réactions possibles. En plus de ces résines, des supports divers tels que du coton, des feuilles de papier, des lamelles de verre ou des baguettes de polypropylène greffé par des polyamides sont utilisés. Tous ces supports, compatibles avec des solutions aqueuses, présentent l'avantage de pouvoir être, en plus du support de synthèse, compatibles avec des essais biologiques (le plus souvent des essais de liaison directe entre les molécules-ligand fixées et le récepteur marqué en solution).

Fonctionnalisation des polymères

C'est de cette fonctionnalisation que dépendra la nature de la liaison entre le polymère et les molécules qui seront assemblées. Trop fragile, elle limitera l'éventail des réactions utilisables. Trop stable, elle exigera en fin de synthèse d'employer des conditions de clivage qui risqueront d'endommager les composés synthétisés (sauf dans le cas où ceux-ci sont criblés encore fixés sur le polymère).

Fixation par une liaison ester

L'introduction de groupements chlorométhyle donne facilement accès à des esters de type benzylique d'excellente résistance chimique, permettant de faire appel à une grande variété de protections orthogonales, mais nécessitant des conditions assez drastiques pour libérer les peptides (acide fluorhydrique anhydre). Pour éviter ce traitement, qui peut endommager des structures fragiles, des liaisons au moyen d'esters plus sensibles aux acides ont été proposées tels sont les acides qui interviennent avec la résine de Wang, clivable par action de l'acide trifluoroacétique.

Fixation par une liaison amide

Dans sa forme la plus simple, cette liaison amide, dérivée de la résine aminométhylée, est une liaison particulièrement stable qui sera généralement choisie pour fixer de manière permanente les molécules pour les tester encore liées au polymère. Par contre, si l'on souhaite pouvoir cliver le lien au polymère, on fera appel à des liaisons amides dont la stabilité a été diminuée, comme les benzhydrylamides plus ou moins modifiées.

D'autres types de fonctions peuvent être envisagées pour permettre la fixation au support polymérique (carbamate...).

Stratégies d'accès à la diversité

Oligomérisation

Cette stratégie met en jeu des composés bifonctionnels. La première génération d'oligomères synthétisés était constituée de peptides et de biopolymères linéaires. Une bibliothèque composée d'hexapeptides, utilisant 19 α -aminoacides (la cystéine n'est pas incorporée en raison des problèmes d'oxyda-

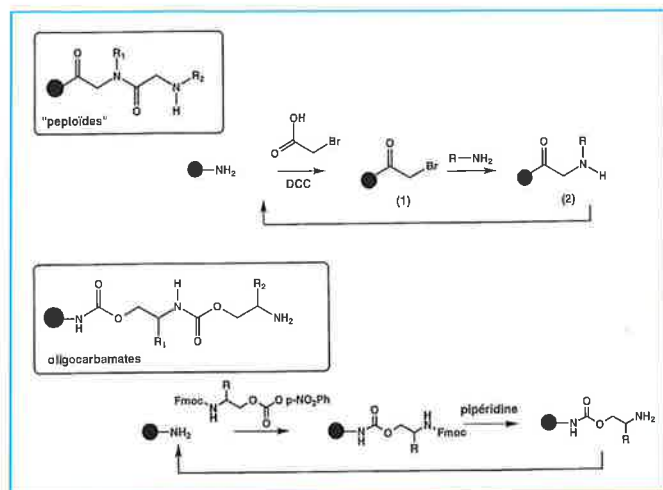


Figure 10 - Peptoïdes et oligocarbamates : structure et synthèse.

tion en disulfure), a été synthétisée, permettant l'identification de ligands nanomolaires des récepteurs aux opiacées [4]. Cependant, la mauvaise biodisponibilité orale et les courtes demi-vies plasmatiques des peptides ont rapidement orienté les recherches vers d'autres types de liaisons. C'est ainsi qu'une deuxième génération d'oligomères, chimiques cette fois, a été créée, parmi lesquels on peut citer les polyglycines N-substituées (peptoïdes), les carbamates, les pyrrolinones...

La synthèse des peptoïdes [9] (figure 10) met en jeu les réactions suivantes : couplage de l'acide bromoacétique au moyen d'une carbodiimide conduisant à l'amide bromé (1) puis substitution nucléophile du brome par une série d'amines primaires RNH₂ conduisant à une amine secondaire (2) liée au support, sur laquelle une nouvelle molécule d'acide bromoacétique pourra être fixée. Outre l'accès à un squelette résistant aux enzymes, cette stratégie a l'avantage de puiser sa diversité au sein d'une des familles chimiques les plus vastes, celle des amines primaires. Cette stratégie a permis de découvrir des ligands nanomolaires de différents récepteurs de grand intérêt pharmacologique [10].

Dans le cas des oligocarbamates [11], la liaison peptidique est remplacée par une liaison carbamate moins sensible à la protéolyse. Pour cela, les amino-acides N-protégés sont d'abord transformés en β-aminoalcools. Ceux-ci, traités par le chlorocarbonate de paranitrophénol conduisent à des esters activés qui sont facilement couplés à une fonction amine. Après déprotection de la fonction amine, un nouveau cycle peut être réalisé. De nombreux autres exemples d'oligomérisation non peptidique ont été décrits (figure 11).

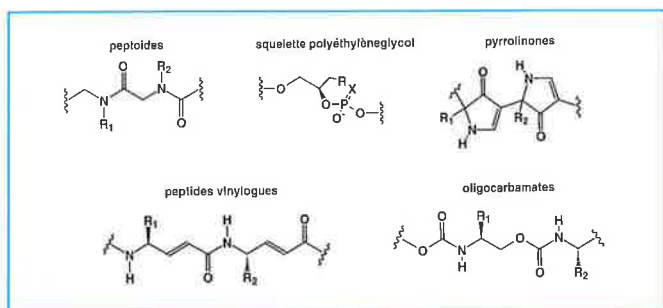


Figure 11 - Oligomères chimiques.

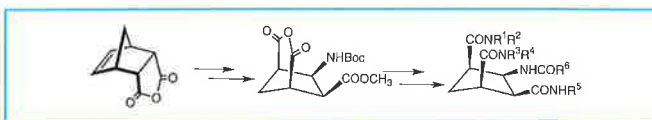


Figure 12 - Décoration d'un squelette.

Les squelettes "décorés"

Si les oligomères présentent l'avantage d'être facilement synthétisables et de permettre un accès rapide à un grand nombre de composés par simple répétition des cycles de synthèse combinatoire (le nombre de composés dans un mélange augmente à puissance du nombre d'étapes combinatoires), leurs défauts majeurs sont leur trop grande flexibilité ainsi qu'un manque de véritable diversité structurale. Pour y remédier, se sont développées des stratégies basées sur des squelettes polyfonctionnels rigides ("templates") susceptibles d'imposer des contraintes strictes en termes d'orientation spatiale des synthons. Chacune des fonctions du "template" est alors modifiée par une série de synthons diversifiés. Un excellent exemple de ce type d'approche consiste à "décorer" de manière individuelle chacune des fonctions générées à partir d'un anhydride à structure norbornène (figure 12) [12].

L'assemblage d'hétérocycles

Le domaine le plus exploré actuellement en chimie combinatoire sur support solide est celui des hétérocycles. Parmi les raisons historiques à cet engouement, on citera le fait que plus de 50 % des médicaments actuellement commercialisés comportent au moins un hétérocycle. La première synthèse d'hétérocycles sur support solide, celle d'une benzodiazépine, a été réalisée il y a plus de 20 ans, bien avant l'émergence de la chimie combinatoire. Cette synthèse est, de manière paradoxale, restée relativement méconnue. Reprise récemment [13], elle permet, au cours de l'assemblage de faire appel à une large diversité de synthons appartenant à des séries chimiques bien représentées : α-aminoacides pour R₃, dérivés halogénés pour R₄ (figure 13). Un autre exemple est la synthèse d'hydantoïnes [13], illustrée sur la figure 14. Exploitant la diversité des α-aminoacides (R₁, R₂) à celle des isocyanates (R₃), elle associe, lors de la dernière étape, le clivage de la liaison avec le polymère et la cyclisation intramoléculaire, conduisant directement aux composés solubles. D'autres hétérocycles ont été synthétisés parmi lesquels on peut citer les pipérazines diones, les benzopyranes, oxazolones, acylpipéridines...

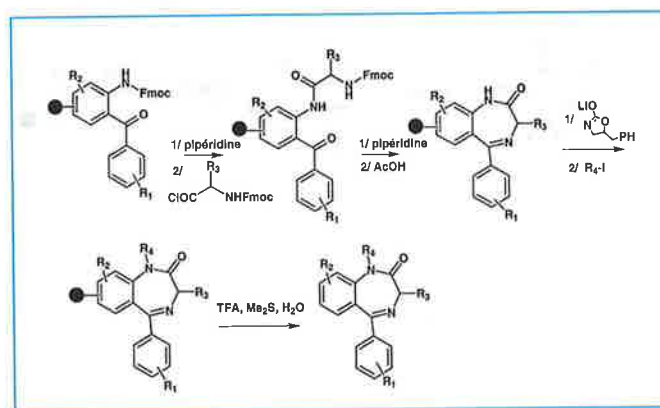


Figure 13 - Synthèse d'une bibliothèque de benzodiazépines.

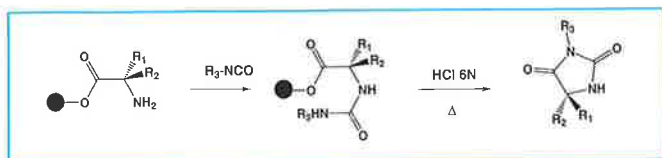


Figure 14 - Synthèse d'une bibliothèque d'hydantoïnes.

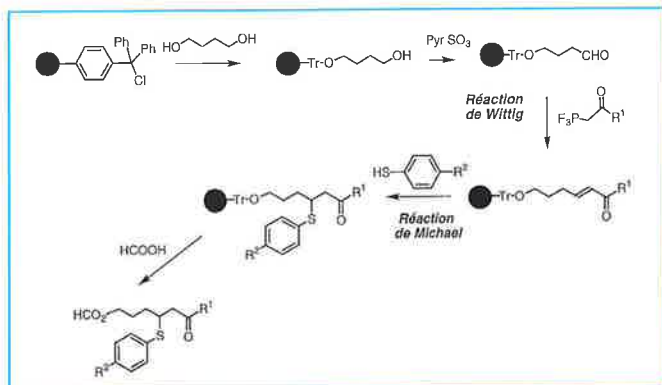
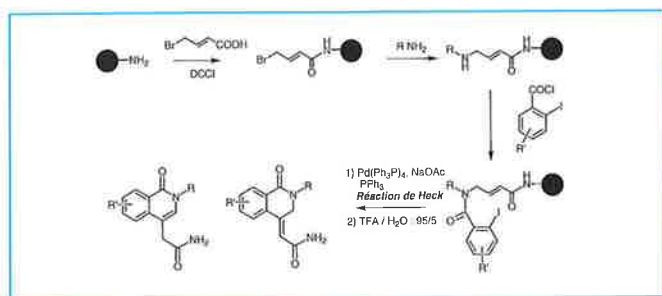
Figure 15 - Synthèse d'une bibliothèque de β -mercaptocétones.

Figure 16 - Synthèse d'une bibliothèque d'isoquinolinones.

Évaluation de la diversité

En employant l'éventail des méthodes indiquées précédemment et en faisant appel aux composés disponibles à partir de sources commerciales (plus de 60 000 molécules différentes sont actuellement accessibles dans ACD), le chimiste aura la capacité, inconnue jusqu'alors, de créer un nombre impressionnant de molécules. Il lui faudra très rapidement s'interroger sur l'intérêt réel de ces molécules. Pour cela, il convient d'être très vigilant sur la véritable diversité chimique des composés ainsi générés : six cycles combinatoires mettant en jeu les 20 acides α -aminés naturels conduisent au nombre impressionnant de 20^6 (64 millions) composés différents qu'il convient de tempérer par leur très faible diversité structurale. C'est pourquoi, des efforts considérables ont été entrepris ces dernières années pour élaborer des outils informatisés, basés sur les techniques de modélisation moléculaire pour quantifier et optimiser la diversité structurale apportée par une stratégie combinatoire nouvelle.

La chimie organique supportée

La nécessité d'augmenter sans cesse la diversité structurale des molécules accessibles à la synthèse combinatoire sur support solide a été un moteur très puissant pour l'adaptation de nombreuses grandes réactions organiques aux exigences de la synthèse en phase solide. Parmi les exemples les plus connus, on citera des réactions telles que Suzuki, Mitsunobu,

Wittig... Une petite bibliothèque de β -mercaptocétones [14] a été synthétisée en utilisant la réaction de Wittig-Horner d'ylures stabilisés sur un aldéhyde, fixé sur support solide (figure 15). L'addition de Michael de thiophénols sur les cétones α,β -insaturées, suivie d'une étape de clivage acide permet de libérer les produits du support pour les tester sous forme soluble.

Récemment, l'équipe de Zuckerman a décrit une synthèse d'isoquinolinones [15] utilisant la réaction de Heck (figure 16). Ces travaux n'en sont encore qu'à leur début et il est probable qu'avec le développement conjoint des nouveaux supports et de nouvelles fonctionnalisations, l'éventail des réactions réalisables en phase solide va augmenter exponentiellement dans les prochaines années.

Conclusion

Les méthodes de synthèse combinatoire ont fait l'objet d'efforts intenses ces dernières années. Elles offrent la possibilité d'engendrer, à relativement bas prix, de très grandes collections de composés organiques, et ce, dans de nombreuses séries chimiques. Ces bibliothèques, présentées dans des formats adaptés aux techniques de criblage rapide, sont maintenant considérées comme des éléments incontournables dans le processus de découverte de nouvelles têtes de séries, étape clé dans la recherche de nouveaux médicaments. Le foisonnement de structures, issues de l'activité combinatoire, nécessite d'ores et déjà la mise en place de nouveaux outils de traitement de l'information. On craint en effet un engorgement des procédures classiques chargées de gérer la multitude de composés synthétisés et d'enregistrer les données biologiques qui leur sont associées. En outre, des programmes nouveaux d'évaluation de la diversité structurale sont actuellement développés. Ces programmes, en tenant compte de paramètres importants en pharmacochimie (poids moléculaire, hydrophobie, aromaticité, liaisons hydrogène, charges...), sont capables de comparer des structures chimiques entre elles, mais aussi d'évaluer la pertinence de l'acquisition, ou de la synthèse, de telle ou telle bibliothèque. Certains de ces programmes, capables d'intégrer des notions de prédiction de toxicité ou d'instabilité métabolique, sont des aides précieuses pour le choix des meilleures matières premières d'une bibliothèque.

Si les techniques combinatoires tiennent leurs promesses, de très nombreuses têtes de séries pharmaceutiques devraient voir le jour ; le problème du choix des molécules à développer deviendrait alors crucial. Seules des molécules minimisant le risque d'échec dans les étapes cliniques seront conservées. Par contre, l'amélioration de ces têtes de séries fera toujours appel aux méthodes classiques de la chimie thérapeutique qui s'en trouveront confortées. Simultanément et grâce à l'implication croissante des biologistes moléculaires dans le domaine de la pharmacologie, un nombre sans cesse croissant et pertinent de cibles sera amené au stade du criblage systématique, conduisant à des avancées majeures dans des domaines jusqu'à présent peu explorés.

Références

- [1] Gordon E.M., Barrett R.W., Dower W.J., Fodor S.P.A.,

- Gallop M.A., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, p. 1385-1401.
- [2] Gallop M.A., Barrett R.W., Dower W.J., Fodor S.P.A., Gordon E.M., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, p. 1233-1251.
- [3] Houghten R.A., Pinilla C., Blondelle S.E., Appel J.R., Dooley C.T., Cuervo J.H., *Nature*, **1991**, 354, p. 84-86.
- [4] Pinilla C., Appel J.R., Blanc P., Houghten R.A., *Biotechniques*, **1992**, 13, p. 901-905.
- [5] Dooley C.T., Houghten R.A., *Life Sci.*, **1993**, 52, p. 1509-1517.
- [6] Déprez B., Williard X., Bourel L., Coste H., Hyafil F., Tartar A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, p. 5405-5406.
- [7] Lam K.S., Salmon S.E., Hersh E.M., Hruby V.J., Kazmierski W.M., Knapp R.J., *Nature*, **1991**, 354, p. 82-84.
- [8] Janda K.D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, p. 10779-10785.
- [9] Zuckermann R.N., Kerr J.M., Kent S.B.H., Moos W.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 10646-10647.
- [10] Zuckerman R.N., Martin E.J., Spellmeyer D.C., Stauber G.B., Shoemaker K.R., Kerr J.M., Figliozzi G.M., Goff D.A., Siani M.A., Simon R.J., Banville S.C., Brown E.G., Wang L., Richter L.S., Moos W.H., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, p. 2678-2685.
- [11] Cho C.Y., Moran E.J., Cherry S.R., Stephans J.C., Fodor S.P.A., Adams C.L., Sundaram A., Jacobs J.W., Schutz P.G., *Science*, **1993**, 261, p. 1303-1305.
- [12] Patek M., Drake B., Lebl M., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, p. 9169-9172.
- [13] Hobbs de Witt S., Kiely J.S., Stankovic C.J., Schroeder M.C., Reynolds Cody D.M., Pavia M.R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, p. 6909-6913.
- [14] Chen C., Ahlbergrandall L.A., Miller R.B., Jones A.D., Kurth M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, p. 2661-2662.
- [15] Goff D.A., Kuckerman R.N., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, p. 5748-5749.



CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

CNRS Formation

au service de l'Entreprise

du 20 au 24 mai 1996 à MONT ST AIGNAN (76)

Microscopie et microanalyse des matériaux

du 20 au 24 mai 1996 à BONDY (93)

Spectrométrie d'absorption atomique perfectionnement

du 20 au 24 mai 1996 à ORSAY (91)

Spectrométrie de masse en chimie et biologie

du 20 au 24 mai 1996 ORSAY (91)

**Formation de la personne compétente à la radioprotection
(option IIB sources non-scellées)**

Catalogue, programmes et inscriptions :

CNRS Formation

1 place Aristide Briand- 92195 MEUDON Cedex - FRANCE

Téléphone : (33-1) 45 07 56 72 - Télécopie : (33-1) 45 07 59 00

Du minéral osseux aux biomatériaux, un biominéral particulier : l'apatite

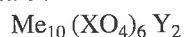
Christian Rey* professeur

Les phosphates de calcium constituent la phase minérale majeure des tissus durs des vertébrés. Dès 1926 De Jong [1], en utilisant la diffraction des rayons X, montrait l'analogie du minéral osseux avec les minéraux de type apatitique. Toutefois, l'étude directe du minéral osseux a peu progressé durant les années qui suivirent essentiellement en raison du mauvais état de cristallisation des apatites osseuses et des difficultés techniques qui en résultaient. Ce manque d'informations physico-chimiques a permis l'émergence de diverses théories concernant la nature et le mode de formation du minéral osseux. Ainsi, le minéral a été considéré comme un mélange d'apatite et de carbonate de calcium amorphe. Les progrès les plus sensibles ont été réalisés dans les 30 dernières années, ils ont été dus aux avancées réalisées par les chimistes dans la synthèse d'apatites complexes ainsi qu'à l'utilisation de techniques d'investigation structurale de plus en plus performantes.

Le succès des apatites dans le domaine biologique - et leur incontestable supériorité par rapport à un autre biominéral répandu qu'est le carbonate de calcium - tient à des propriétés chimiques particulières qui permettent une adaptabilité beaucoup plus grande à des physiologies différentes.

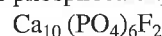
Les apatites, une vaste famille dotée d'un réseau cristallin très accueillant

Les apatites sont traditionnellement représentées par la formule chimique générale :



dans laquelle Me est un métal bivalent (Ca, Sr, Ba, Pb...), XO_4 un anion trivalent (PO_4 , AsO_4 , VO_4 ...) et Y un anion monovalent (F, Cl, Br, I, OH...). L'un des composés modèle de cette

famille est la fluorapatite phosphocalcique



dont la structure a été établie par Naray-Szabo dès 1930 [2] (figure 1).

Les apatites cristallisent généralement dans le système hexagonal. Une des caractéristiques essentielles de cette structure est sa capacité à former des solutions solides et à accepter un grand nombre de substituants. Ainsi, le calcium peut être remplacé par un autre ion bivalent, mais également par des ions monovalents (Na, K) ou trivalents (La, Eu, Ga...) ou par des lacunes. Les groupements XO_4 peuvent également être substitués par des ions bivalents (CO_3 , SO_4 , HPO_4 ...) ou tétravalents (SiO_4) ; toutefois aucune apatite possédant des sites XO_4 lacu-

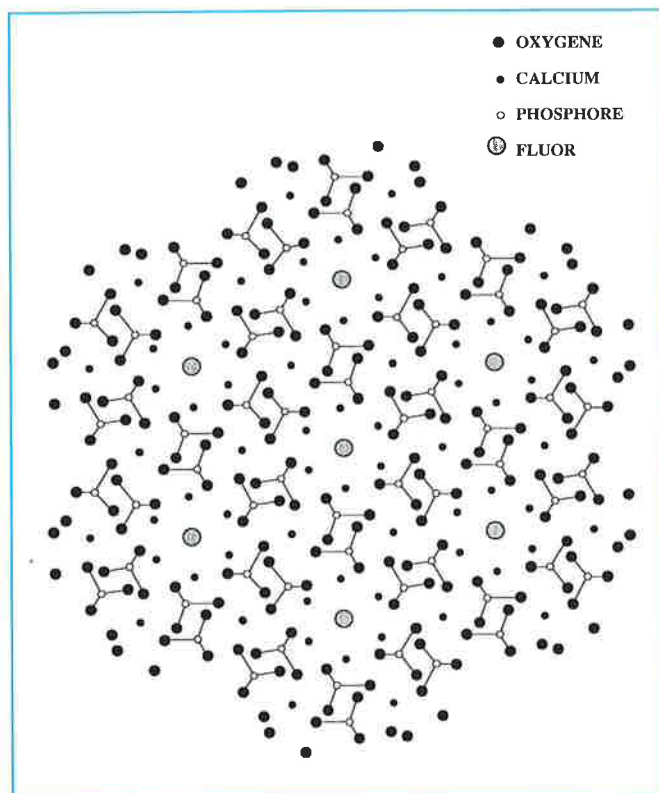
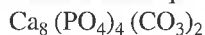


Figure 1 - Projection sur le plan de base 001 de la structure de l'apatite, perpendiculaire à l'axe c de l'hexagone. Les ions Y sont situés dans des tunnels bordés par des ions calcium. Ces derniers forment des triangles équilatéraux aux cotés c/4 et 3c/4. Les atomes oxygène des ions phosphate forment un hexagone gauche qui borde les tunnels à la cote c/2.

* ENSCT-INPT, Laboratoire des matériaux, physico-chimie des solides, 38, rue des 36 Ponts, 31400 Toulouse. Tél. : 61.17.56.74. Fax : 61.55.60.65.

naires n'a été décrite. Le second site anionique Y peut aussi être occupé par des ions bivalents (CO_3 , O, O_2 , S...) et/ou par des lacunes. Les apatites peuvent présenter des écarts à la stoechiométrie considérables. Les lacunes cationiques peuvent concerner deux sites sur dix et les sites anioniques monovalents (Y) peuvent être totalement vacants. Ces deux types de lacunes peuvent exister dans le même composé, par exemple dans les apatites carbonatées de formule chimique [3] :



Les apatites biologiques peuvent être définies dans la plupart des cas comme des apatites phosphocalciques carbonatées plus ou moins lacunaires, de nombreux éléments mineurs et éléments traces complétant leur formule chimique. Les apatites osseuses jouent le rôle de réservoir d'ions minéraux. Elles contiennent 99 % des réserves de calcium de l'organisme et 85 % de celles de phosphore. De plus, leur aptitude à accueillir de nombreux éléments étrangers étend cette capacité : ainsi l'apatite permet le stockage de nombreux éléments minéraux essentiels, Mg, Na, K et de nombreux éléments trace. Enfin certains éléments toxiques peuvent aussi éventuellement se fixer dans le minéral apatitique d'où ils seront parfois difficilement éliminés (Pb, Ba, certains radioléléments tels ^{90}Sr).

Du fait de leur flexibilité et de leur capacité à accepter de très grands écarts à la stoechiométrie, les phosphates de calcium apatitiques ont pu s'adapter à différents tissus : l'émail dentaire, le minéral des os, des écailles de certains poissons et, dans les cellules, les granules minéraux de certaines mitochondries. La composition chimique des apatites biologiques varie largement selon les espèces, les tissus considérés, l'âge des individus, le régime alimentaire : cette variabilité traduit une adaptabilité assez extraordinaire, unique chez les biominéraux.

Une germination et une croissance cristalline sous contrôle

La minéralisation d'un tissu vivant peut être décrite comme un phénomène catastrophique, irréversible ; elle est généralement circonscrite à un espace bien délimité par des membranes protéiques. Les cristaux d'émail dentaire, par exemple, sont gainés d'une protéine qui dirige et contrôle leur croissance. Les mêmes processus sont utilisés par la plupart des organismes pour générer et limiter la croissance de leurs tissus calcifiés. L'apatite, toutefois, peut se trouver, comme dans l'os, étroitement associée à une matrice organique de façon à former un véritable matériau composite aux propriétés mécaniques assez extraordinaires, doté d'une faible densité (2,3 grammes par cm^3 au maximum pour l'os compact, beaucoup moins pour l'os spongieux). L'ossification nécessite la formation d'une matrice organique faite de fibres serrées de collagène. Les fibrilles de collagène formées dans le milieu extracellulaire s'organisent spontanément en un réseau délimitant des zones à trous dans lesquels débute la calcification (figure 2). Il est généralement admis que des protéines ou des environnements particuliers (esters phosphatés de la thréonine et de la sérine) favorisent la nucléation du minéral à l'intérieur même des fibres. La minéralisation s'étend ensuite progressivement à l'espace interfibrillaire, puis au tissu tout entier [4]. Les mécanismes exacts de ce phénomène sont encore assez mal connus.

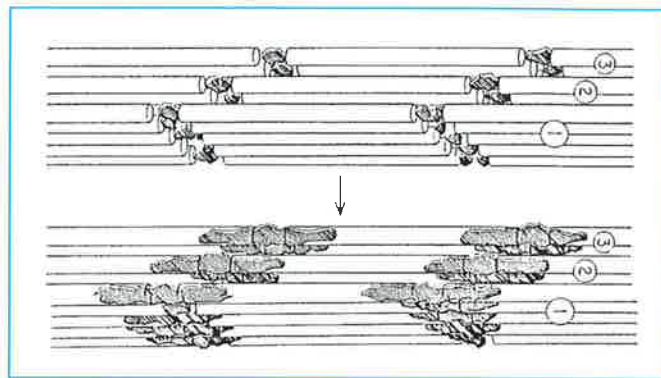


Figure 2 - Les fibres de collagène sont arrangées de façon à ménager des zones à trou où débute la calcification (d'après W. Landis). Les cristaux minéraux ont leur axe c parallèle à l'axe des fibres de collagène.

La minéralisation conduit à un léger accroissement du diamètre des fibres et est associée à un départ simultané d'eau.

Le phénomène de minéralisation débute au cœur même des fibres. Il nécessite l'apport d'ions minéraux et la formation de germes cristallins. De nombreuses protéines classées soit comme inhibiteurs de croissance cristalline, soit comme agents de nucléation semblent réguler le phénomène. L'inhibition se faisant par adsorption à la surface des cristaux en croissance, il est probable que les premiers germes cristallins mobilisent les molécules inhibitrices, facilitant d'une part la minéralisation de sites plus éloignés et préservant, d'autre part, les voies de diffusion ionique dans la matrice collagénique. Les deux types de molécules inhibitrice et initiatrice de germination se trouvent donc en concentration élevée dans les sites de première minéralisation. Par ailleurs, certaines protéines ont un rôle ambivalent, agissant comme inhibiteur de croissance cristalline en solution et agent de nucléation lorsqu'elles sont fixées à une matrice. L'activité des protéines aux sites mêmes de formation cristalline reste cependant déterminée par les problèmes de diffusion au sein du réseau de fibres de collagène, et il est probable que leur zone d'influence est limitée par leur faible mobilité comparée à celle des ions minéraux. Par ailleurs, les espaces laissés libres pour la calcification dans la matrice organique présentent de très faibles dimensions et ne peuvent s'accommoder que des cristaux de petite taille. Aussi existe-t-il d'autres inhibiteurs ioniques de la croissance cristalline tels que les ions carbonate, Mg ou pyrophosphate. Ces ions peuvent, comme les ions phosphate et calcium, diffuser dans les espaces interfibrillaires et limiter la croissance cristalline de l'apatite. L'activité de ces ions a pu être mise en évidence *in vitro*. L'ensemble du processus complexe d'ossification est sous l'étroit contrôle cellulaire des ostéoblastes, responsables de la formation du tissu osseux.

Les cristallites d'apatite biologique se présentent sous des formes très diverses, allant de parallélépipèdes irréguliers de très faibles dimensions dans l'os (200-500 Å de long, 150-300 Å de large et 20-50 Å d'épaisseur) à des cristaux aciculaires de grandes dimensions groupés en fibres denses dans l'émail dentaire. Les cristaux du minéral osseux présentent une surface spécifique élevée et paraissent très réactifs. Ils sont par ailleurs imbriqués dans une matrice organique difficile à éliminer et leur étude directe s'en trouve affectée.

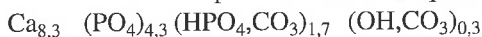
L'une des principales caractéristiques des apatites, qui les distingue des autres biominéraux, est leur capacité à évoluer.

Un minéral évolutif

Les biominéraux apatitiques ne présentent pas une composition figée au moment de leur formation. Les tous premiers cristaux d'apatite formés dans de nombreux systèmes biologiques (émail dentaire, cartilage calcifiant, os, culture cellulaire) présentent des compositions et des caractéristiques structurales étonnamment semblables qui justifient l'hypothèse d'un précurseur commun. Ces cristaux montrent une composition très proche de celle du phosphate octacalcique (OCP) :

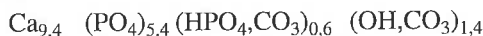


Ils sont riches en ions HPO_4 mais renferment aussi toujours des ions carbonate en faible quantité. Selon les tissus, l'apatite évolue très différemment et ce sont essentiellement ces voies de maturation qui lui donnent ses caractéristiques finales. Dans l'os, les premiers dépôts minéraux, très instables, évoluent vers la formation d'une apatite de plus en plus carbonatée et de mieux en mieux cristallisée. Par ailleurs, ce phénomène de maturation est régulièrement interrompu par la dissolution complète du tissu et sa reformation. L'os est en perpétuelle démolition et reconstruction grâce à l'action de deux types de cellules : les ostéoclastes, chargés de la destruction de l'os vieux et les ostéoblastes chargés de la reconstruction d'un os neuf. Ce phénomène de renouvellement se ralentit cependant avec l'âge et le minéral a tendance à mûrir de plus en plus longtemps. Les mécanismes régulateurs de ce renouvellement ne sont pas encore élucidés mais il n'est pas impossible que la maturation des apatites y soit impliquée ; en effet, un minéral osseux trop bien cristallisé et peu réactif ne serait plus à même de remplir ses fonctions. Ces modifications de la composition minérale ne semblent cependant pas affecter la formule globale du minéral : comme l'ont proposé Legros et coll. [5], on peut représenter le minéral osseux par une formule unique :



Avec l'âge, le rapport CO_3/HPO_4 augmente sensiblement, mais le minéral reste très lacunaire.

La maturation de l'émail dentaire suit une voie différente. On observe toujours une amélioration de l'état cristallin avec le développement du tissu, comme pour l'os, mais ici la croissance cristalline peut être considérable. Les apatites perdent une grande partie de leurs anions bivalents ($\text{HPO}_4, \text{CO}_3$) et deviennent de moins en moins lacunaires. La composition moyenne d'un émail dentaire humain peut être représentée par une formule chimique beaucoup plus proche de la stoechiométrie :



bien que, dans le cas de l'émail, il existe une plus grande variabilité que pour le minéral osseux. Dans certains cas, le produit final est pratiquement une apatite stoechiométrique, parfois fluorée (émail dentaire de requin) extrêmement stable et résistante à l'attaque acide.

Ces deux exemples traduisent l'adaptabilité du minéral à sa fonction : l'os tissu vivant remodelable, réservoir d'ions, est constitué de microcristaux lacunaires faciles à dissoudre, alors que l'émail dentaire, acellulaire, qui doit résister aux agressions externes (bactéries, abrasion, nourritures acides) est, normalement, une apatite pratiquement stoechiométrique, très bien cristallisée.

Le problème du précurseur minéral

Les apatites phosphocalciques ont une vitesse de croissance cristalline très faible et leur formation *in vitro* est généralement précédée de la précipitation d'une phase amorphe qui évolue plus ou moins rapidement vers une apatite. Les phénomènes d'évolution, de maturation du minéral osseux, son mauvais état de cristallisation et les incertitudes de son identification ont amené les chercheurs à s'interroger sur sa nature. On a longtemps cru que le minéral osseux était, à l'image des modèles de synthèse, constitué d'un mélange de phase cristallisée apatitique et d'une phase amorphe. On sait aujourd'hui qu'il n'en est rien et que la phase minérale est pratiquement exclusivement une phase apatitique microcristalline, présentant de nombreux défauts. Le problème de l'existence d'un précurseur à courte durée de vie de la phase apatitique se pose néanmoins et a fait l'objet de nombreuses recherches. Le phosphate octacalcique, dont la composition chimique est, comme nous l'avons signalé, la plus proche de celle du minéral osseux, est le plus souvent proposé. Ce phosphate se forme, en effet, facilement en milieu aqueux, et peut s'hydrolyser assez aisément en apatite. Il présente une structure très proche de celle de l'apatite et donne avec celle-ci des composés mixtes constitués de couches intercalées (interlayering) d'apatite et d'OCP. La morphologie des cristallites d'apatite, les caractéristiques spectrales (IR et RMN) des premiers cristaux, leur composition suggèrent la formation d'un tel précurseur mais aucune preuve structurale n'a véritablement été apportée et les nombreux diagrammes de diffraction (rayons X, neutrons, électrons) n'ont jamais confirmé l'existence d'OCP aux tous premiers stades de la minéralisation de l'os.

Les méthodes spectroscopiques (IRTF, RMN) mettent cependant en évidence, dans les apatites biologiques, des arrangements atomiques différents de ceux des apatites cristallisées de synthèse (figure 3). Ces environnements, dénommés "non apatitiques", présentent des caractéristiques spectrales

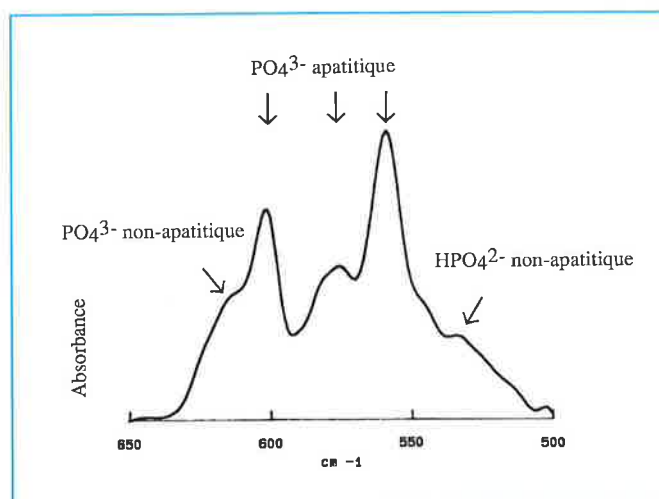


Figure 3 - Spectre infrarouge du minéral montrant l'existence d'environnements non apatitiques des ions phosphate (os de poulet, spectre déconvolué : largeur de bande 18 cm^{-1} , coefficient de sensibilité 2,25). Les trois bandes, correspondant à l'ion PO_4 sur un site apatitique sont les plus intenses. La bande à 615 cm^{-1} est attribuée à un phosphate non apatitique, son intensité diminue avec l'âge de l'animal. La bande à 530 cm^{-1} est due à un ion HPO_4^{2-} sur un site non apatitique, probablement à la surface des cristallites.

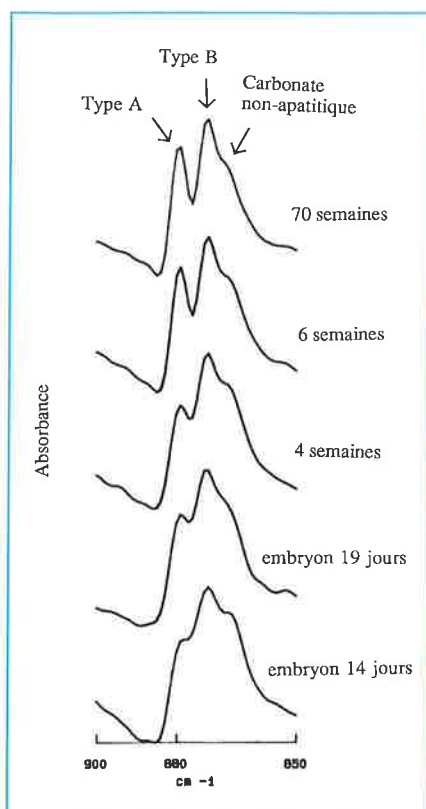


Figure 4 - Spectres infrarouge dans le domaine ν_2 CO_3 montrant l'évolution du minéral avec l'âge (os de poulet). La résolution des bandes augmente avec l'âge et témoigne d'une amélioration de la cristallinité aussi observable sur les diagrammes de diffraction X. La bande à 879 cm^{-1} correspond à un ion carbonate sur un site Y. La bande à 873 cm^{-1} est attribuée à un ion carbonate substitué à un ion phosphate. La bande à 866 cm^{-1} est due à un ion carbonate en site non apatitique, probablement à la surface des cristallites. Cette dernière bande diminue avec l'âge, alors que le rapport A/B reste sensiblement constant, bien que la teneur en ions carbonate augmente considérablement.

qu'ils sont totalement éliminés dans l'émail dentaire mature. Des expériences d'échange isotopique et ionique ont démontré que certains des environnements apatitiques étaient très facilement accessibles et correspondaient probablement à des environnements situés à la surface des cristaux.

Une surface très développée et réactive

En raison de leur faible dimension, même après une phase de maturation, les cristallites de minéral osseux présentent une surface développée considérable (de l'ordre de 3 km^2 pour un adulte). Par ailleurs, malgré leur étroite association avec la matrice organique, les cristaux restent relativement accessibles et diverses réactions d'échange ont pu être observées *in vivo*. Chez les animaux en état d'acidose, par exemple, une libération quasi immédiate de carbonate a été observée pour rétablir un pH physiologique. Ces échanges rapides ont aussi pu être mis en évidence *in vitro*. Les HPO_4 et les carbonates non apatitiques résiduels, en particulier, sont aisément et rapidement échangeables. Par leur présence à la surface des cristaux, ces groupements pourraient faciliter les échanges ioniques avec

différentes de celles de l'OCP, malgré quelques analogies. La très faible épaisseur des cristaux formés aux premiers stades de la minéralisation (moins de $0,2 \text{ nm}$) suggère en fait la formation de "cristaux bidimensionnels" ne pouvant pas réellement être identifiés à des structures cristallines connues développées dans les trois dimensions. Le développement rapide de ces premiers dépôts minéraux conduit cependant à une structure apatitique bien identifiée et les environnements non apatitiques des premiers stades disparaissent progressivement. Ces environnements sont toujours décelables dans l'os et le cartilage alors

les fluides biologiques.

Outre la matrice collagénique, de nombreuses protéines semblent interagir fortement avec la surface minérale et il a été montré que les modifications de cette dernière s'accompagnent d'une libération de protéines non collagéniques. Certaines de ces protéines pourraient, notamment, permettre une régulation du renouvellement osseux. Il semble exister cependant de grandes différences de réactivité superficielle selon le degré de maturation du minéral. Comme le montrent des études *in vitro*, les échanges superficiels sont d'autant plus intenses que le degré de maturation des apatites est faible. Les équilibres dynamiques impliquant le minéral osseux sont encore cependant mal connus et constituent probablement une voie de recherche à développer.

Un minéral sensible aux maladies et déséquilibres métaboliques

Le minéral osseux, en raison de sa capacité à évoluer, est extrêmement sensible aux déséquilibres affectant le renouvellement osseux. La déficience en vitamine D, par exemple, qui inhibe ce renouvellement osseux, conduit à un os faiblement minéralisé mais dont la fraction minérale paraît mieux cristallisée et plus pauvre en environnements non apatitiques qu'un os normal. Les déficiences en calcium et en phosphate conduisent également à une calcification imparfaite de la matrice organique, mais ici le minéral est riche en environnements non apatitiques et paraît très immature, comme si l'organisme faisait et défaisait l'os plus rapidement pour essayer de pallier la déficience en ions minéraux. Les éléments ayant une affinité particulière pour la phase apatitique (bone seeking elements) peuvent également modifier ses caractéristiques. Le fluor, en particulier, produit une importante altération du minéral et de ses propriétés. L'ion F^- se fixe dans le réseau cristallin et conduit à la formation d'une apatite très stable, de cristallinité élevée et très pauvre en environnements labiles. Le minéral est alors plus difficilement soluble, participe moins aux échanges ioniques et les modes de renouvellement du tissu s'en trouvent altérés.

En raison de son effet sur le minéral, le fluor a été proposé pour le traitement de l'ostéoporose (perte de substance osseuse à laquelle sont particulièrement sensibles les femmes ménopausées). Cependant bien que ce traitement conduise à une amélioration de la densité osseuse, il ne semble pas améliorer le sort des patientes dont les os restent fragiles. Ces observations indiquent clairement que la teneur en minéral n'est pas un critère déterminant des propriétés mécaniques et que la surface minérale et ses capacités d'interaction avec l'environnement protéique sont aussi à prendre en compte. Il peut être remarqué que les médicaments actuellement développés contre l'ostéoporose (traitement aux diphosphonates, strontium) visent au contraire à favoriser la formation d'un minéral immature. Les conséquences des modifications du minéral sur les propriétés mécaniques, et biologiques de l'os restent cependant difficiles à déduire en l'absence d'une connaissance approfondie de la dynamique des interactions minéral-organique, et de leur rôle sur les propriétés mécaniques du tissu.

En dépit de cette méconnaissance du minéral, des apatites de synthèses ont été proposées depuis quelques années comme substitut osseux. Les premiers résultats ont révélé que ces

composés facilitaient la reformation osseuse lorsqu'ils étaient en contact même du tissu (propriété d'ostéoconduction). Ces propriétés ont conduit au développement industriel rapide de biomatériaux à base de phosphates de calcium et de nombreux produits sont aujourd'hui proposés sur le marché.

Les biomatériaux à base de phosphate de calcium

Les apatites phosphocalciques sont en parfait équilibre avec les organismes biologiques des vertébrés et l'idée de l'utilisation d'apatites de synthèse comme substitut osseux a été développée il y a une vingtaine d'années dans différents laboratoires universitaires. Bien que des apatites tout à fait analogues au minéral osseux puissent être préparées, ces composés se prêtent mal à une mise en forme par les procédés hautes températures généralement employés pour les matériaux céramiques. Ils sont en effet très instables et commencent à se décomposer dès 200 °C. Aussi, les premiers biomatériaux développés ont-ils été des phosphates de calcium bien cristallisés et thermiquement stables tels l'hydroxyapatite et le phosphate tricalcique β , très éloignés cependant de la composition du minéral osseux et de ses propriétés. Le choix de l'hydroxyapatite résulte en fait d'une confusion au sujet de la nature réelle du minéral osseux, souvent décrit comme une hydroxyapatite dans les ouvrages médicaux, alors qu'il s'agit essentiellement d'une apatite carbonatée très pauvre en ions hydroxyde comme le montre la formule chimique mentionnée plus haut. L'hydroxyapatite, très insoluble, fournit des biomatériaux non biorésorbables et est utilisée, par exemple, pour le recouvrement de prothèses de hanche. Le phosphate tricalcique, bien qu'ayant une structure très différente de celle de l'apatite, présente une solubilité supérieure et il constitue des matériaux biorésorbables progressivement remplacés par l'os.

Ces phosphates, et plus généralement les orthophosphates de calcium, présentent de bonnes propriétés ostéoconductrices et sont aujourd'hui parmi les biomatériaux bioactifs les plus utilisés sous diverses formes, dépôts sur prothèses métalliques, blocs céramiques, poudres de granulométrie contrôlée, ciments.

La bioactivité est l'une des caractéristiques essentielles de nombreux phosphates de calcium. Schématiquement elle peut être décrite comme un processus en quatre étapes, impliquant une modification de la surface de la céramique, la nucléation d'une apatite carbonatée analogue au minéral osseux à la surface du matériau à partir de fluides biologiques sursaturés, l'adsorption de protéines, enfin, l'adhésion et l'expression de cellules ostéoblastiques.

Les céramiques mises en forme à haute température ne présentent pas généralement une surface équilibrée pour les fluides biologiques. Il se produit alors une modification de cette dernière caractérisée par l'hydrolyse superficielle d'ions PO_4^{3-} en ions HPO_4^{2-} associée à une perte d'ions Ca^{2+} , ainsi que par la fixation d'ions carbonate et sodium. Ces réactions correspondent à une mise en équilibre des premières couches atomiques de la surface avec son environnement et elles ont pu être observées, notamment, par SPX. La surface semble alors plus proche de celle du minéral osseux. Les fluides biologiques sont généralement sursaturés par rapport à l'apatite et la

surface modifiée de la céramique permet la germination d'une apatite carbonatée, riche en environnements labiles, analogue au minéral osseux. Cet événement semble être la caractéristique commune de tous les matériaux ostéoconduc-

teurs quelle que soit leur nature (polymères, bioverres). Ces cristaux néoformés de grande surface spécifique, et très réactifs, fixent alors des protéines favorisant l'adhésion cellulaire, telles que l'ostéopontine. L'interface est alors prête pour recevoir les ostéoblastes qui construiront une matrice organique puis la minéraliseront.

Comme on peut en juger, le substrat céramique joue essentiellement un rôle passif dans le processus. Les développements actuels visent à lui faire jouer un rôle actif, par exemple en associant au biomatériau des protéines susceptibles de favoriser le recrutement, l'adhésion, la multiplication ou l'activité cellulaire, ou même dans certains cas les cellules du patient lui-même [7]. Ces nouvelles voies de développement nécessitent cependant la mise au point de post-traitements à basse température des céramiques, dont les surfaces généralement peu développées et peu réactives conviennent mal à ce type de manipulations.

Parallèlement, des voies nouvelles de mise en forme de céramiques beaucoup plus réactives, s'inspirant des processus physico-chimiques mis en œuvre dans la construction du tissu osseux, sont explorées. Il est à noter que ces voies pourraient éventuellement conduire à la fabrication de matériaux pour des utilisations autres que biologiques. La nature sait, à partir de composés très simples et abondants, et à peu de frais, construire des édifices aux propriétés remarquables (tenue mécanique, légèreté, gradients de propriétés, autoréparation...); bien que les procédés utilisés soient assez lents et montrent une grande complexité, certains pourraient être imités et adaptés.

Références

- [1] De Jong W.F., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1926**, 45, p. 445-448.
- [2] Naray-Szabo S., *Zeitsch. Krist.*, **1930**, 75, p. 323.
- [3] Labarthes J.C., Bonel G., Montel G., *Ann. Chim.*, **1973**, 8, p. 289-301
- [4] Glimcher M.J., *Disorders of bone and mineral metabolism*, Ed. F.L. Coe and M.J. Favus, Raven Press, **1992**, p. 265-286.
- [5] Legros R., Balmain N., Bonel G., *J. Chem. Res. Synop.*, **1986**, 1, p. 8-9.
- [6] Rey C., *Conn. Tissue Res.*, **1989**, 21, p. 267-73.
- [7] Frayssinet P., Autefage A., Primout I., Guilhem A., Rouquet N., Bonneville P., *J. Mater. Sci. - Mater. in Med.*, **1991**, 2, p. 217-221



Figure 5 - Applications biomédicales des phosphates de calcium.

Les origines de la vie : aspects moléculaires

Marie-Christine Maurel* *maître de conférences (UPMC), chercheur (Institut Jacques Monod)*
Jean-Luc Décout** *chargé de recherches (CNRS)*

On estime que la Terre s'est formée il y a 4,5 milliards d'années par accréation de matière venant des nébuleuses solaires, processus qui aurait duré quelques centaines de millions d'années.

Les plus anciennes roches sédimentaires actuellement connues contenant des molécules carbonées d'origine biologique ont été trouvées dans l'Ouest du Groenland et sont datées de 3,8 milliards d'années [1]. Les conditions qui régnaient à cette époque à la surface de la planète étaient totalement différentes de celles que nous connaissons aujourd'hui.

En ce qui concerne la composition de l'atmosphère primitive, différents modèles s'appuyant sur des données astrophysiques, géologiques, géochimiques ont été proposés [2]. Le plus célèbre d'entre eux, contesté aujourd'hui, propose une composition en gaz extrêmement hydrogénés comme le méthane, l'ammoniac et la vapeur d'eau. Plusieurs données, provenant entre autres de l'analyse des enclaves gazeuses des roches archéennes et de l'existence de dépôts sédimentaires carbonatés datant de cette époque, permettent de penser que l'atmosphère primitive était beaucoup moins réductrice. On suppose plutôt aujourd'hui qu'une atmosphère dite secondaire se serait formée au cours du refroidissement de la planète à cause du volcanisme et du dégazage progressif de la croûte et du manteau. Les volcans ont dû rejeter de grandes quantités de gaz qui ont contribué à former la première atmosphère faite de gaz carbonique, de vapeur d'eau, de dioxyde de soufre, atmosphère qui pouvait contenir de petites quantités de monoxyde de carbone, de méthane et de diazote, mais pas de dioxygène.

Dès que la température de la croûte s'est trouvée en dessous du point critique de 370 K, de grands volumes d'eau se sont accumulés par condensation pour former les océans. En outre, il y a 4 milliards d'années, le soleil ne dispensait que 75 % de l'énergie actuelle. Ce déficit énergétique aurait dû normalement entraîner une glaciation de la Terre sauf si un effet de serre lié à d'importantes quantités de gaz carbonique a permis le maintien de l'eau à l'état liquide. La chaleur dégagée en

raison de la radioactivité importante à cette époque a, sans doute, contribué au maintien d'une température relativement élevée, en particulier celle produite par décomposition de l'isotope 40 du potassium.

Voici très rapidement brossé le portrait des conditions extrêmes dans lesquelles la vie sur Terre a dû faire ses premiers pas. Les formes de vie actuelles sont par conséquent, telles que nous les connaissons aujourd'hui, le résultat d'une évolution d'à peu près 4 milliards d'années, et n'ont sans doute d'ailleurs qu'une ressemblance superficielle avec les premiers systèmes vivants ; c'est l'une des raisons pour laquelle on en trouve fort peu de traces fossiles.

En géologie et en paléontologie, des avancées importantes sont liées à la datation isotopique du potassium 40 (décomposition en ^{40}Ar avec émission β^-). Les découvertes paléontologiques récentes, dans les terrains précambriens confirment que, pendant 3 milliards d'années, les seuls êtres vivants de notre planète furent des micro-organismes. Les plus simples des micro-fossiles précambriens présentent des similitudes frappantes avec certaines algues actuelles, les cyanobactéries [1]. De nombreux micro-fossiles carbonés ont été découverts dans les parties silicifiées des stromatolithes. Les stromatolithes sont des structures en lamelles formées par certaines bactéries, dont les cyanobactéries actuelles, en produisant par photosynthèse du carbonate de calcium et du dioxygène à partir du gaz carbonique.



Figure 1a - Stromatolithes de la «Baie des requins» (Australie occidentale). Photo : W. Schopf.

* Institut Jacques Monod, tour 43, 2, place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05 . Tél. : (1) 44.27.40.21. Fax : (1) 44.27.59.94.

** LEDSS, 5, Université J. Fourier, BP 53, 38041 Grenoble Cedex. Tél. : 76.63.58.63. Fax : 76.51.43.82.



Figure 1b - Stromatolithes fossiles (Transvaal - Afrique du Sud) (Photo W. Schopf).

La photographie de la *figure 1a* montre des stromatolithes modernes ornant la "Baie des Requins" en Australie occidentale et la *figure 1b*, des stromatolithes fossiles localisées dans le Transvaal en Afrique du Sud. Ces dernières ressemblent à des monticules constitués de plusieurs couches empilées qui sont les restes fossilisés des premières formes vivantes. William Schopf, à qui l'on doit d'observer ces images, a décrit récemment des gisements dans lesquels sont associés divers procaryotes photo-autotrophes producteurs de dioxygène vivant il y a environ 3,5 milliards d'années. Ces fossiles ressemblant aux cyanobactéries modernes se sont sans doute formés à partir d'alignements cellulaires (*figure 2*).

Aujourd'hui, tout le monde s'accorde à dire que la vie a pu s'installer sur la Terre primitive environ 800 millions d'années après sa formation.

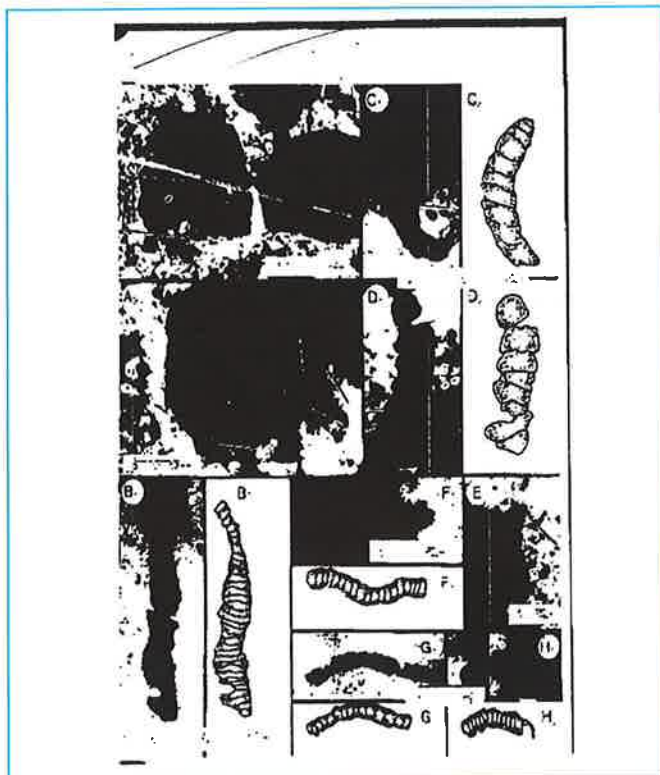


Figure 2 - Les plus anciens fossiles connus (3,4 milliards d'années) (Photo W. Schopf).

La chimie prébiotique

Que s'est-il passé au cours de ce premier milliard d'années de l'histoire de la Terre qui a conduit à l'apparition d'organismes semblables aux bactéries actuelles ? Peut-on reconstituer en laboratoire dans des conditions supposées primitives les étapes de la synthèse des molécules bio-organiques ?

L'évolution chimique a conduit les éléments les plus simples, hydrogène, carbone, azote, oxygène, soufre, phosphore etc. à se combiner pour former des molécules organogènes, méthane, monoxyde de carbone, gaz carbonique et de la vapeur d'eau, molécules qui étaient, comme nous l'avons vu, présentes dans l'atmosphère de la Terre primitive.

Si un mélange gazeux constitué de ces molécules est violemment chauffé puis soumis à une décharge électrique, il se forme alors des composés organiques complexes.

De telles synthèses réalisées en laboratoire à partir de molécules simples dans des conditions supposées proches des conditions terrestres initiales constituent ce que l'on appelle la chimie prébiotique.

Il est intéressant de remarquer que la première synthèse prébiotique a été réalisée en 1828, par le chimiste allemand Friedrich Völher. Il a en effet obtenu une substance organique, l'urée, à partir d'une substance dite minérale, le cyanate d'argent (échange de cation pour préparer le cyanate d'ammonium puis décomposition thermique de celui-ci). Cette date constitue la première étape, celle qui a changé le cours des idées puisqu'il venait d'être montré, pour la première fois, qu'il était possible de franchir la barrière qui sépare la chimie "minérale" de la chimie du vivant.

Cependant, 1828 ne figure pas comme une date marquante dans l'histoire de l'évolution moléculaire, probablement parce que les travaux de Völher n'étaient pas explicitement reliés au problème des origines de la vie. De plus, ces travaux sont antérieurs à la publication de Darwin (1859) sur l'origine des espèces, et, même après 1859, seuls les esprits les plus avancés s'autorisaient à penser que la vie avait évolué à partir de la matière inerte.

L'une des plus importantes réaction prébiotique et l'une des plus simples à réaliser est la formation d'acide cyanhydrique, très soluble dans l'eau. Une autre synthèse prébiotique possible à partir de composés simples à l'état gazeux est la formation de formaldéhyde à partir de méthane et de vapeur d'eau (*figure 3*). Acide cyanhydrique et formaldéhyde sont les précurseurs atmosphériques qui, dissous dans l'eau des océans, des lagunes ou des lacs, ont pu réagir spontanément pour conduire à des composés plus complexes afin de former les briques élémentaires du vivant.

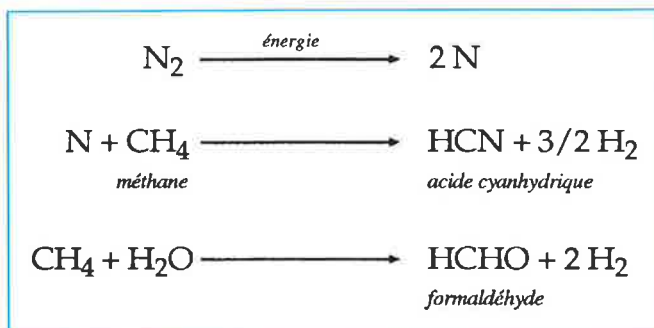


Figure 3 - Deux réactions fondamentales de la chimie prébiotique.

La "soupe" prébiotique

Oparin et Haldane, respectivement en 1924 et 1929, ont proposé que ces composés auraient constitué dans l'eau une soupe primitive [3] où seraient apparues les molécules susceptibles de s'auto-assembler pour donner naissance à la vie telle que nous la connaissons aujourd'hui. Des protocellules ou coacervats auraient puisé dans le bouillon primitif les molécules capables de mettre en place le premier métabolisme hétérotrophe.

Cette hypothèse a été testée expérimentalement. En 1953, Stanley Miller, étudiant dans le laboratoire du chimiste Harold Urey, a cherché à reproduire les conditions de l'atmosphère primitive [4]. Il construit un appareillage, dans lequel il soumet un mélange gazeux, constitué d'eau, d'ammoniac, de méthane et de dihydrogène à l'action d'une décharge électrique (figure 4). Les composés formés se dissolvent dans l'eau qui se condense dans le réfrigérant, et sont recueillis dans le tube en U. Les résultats sont frappants : au bout d'une semaine, Stanley Miller constate que plus de la moitié des 20 acides aminés, trouvés aujourd'hui dans la cellule vivante, sont fabriqués en quantité importante au cours de cette réaction. Ils sont obtenus après formation d'acide cyanhydrique et de formaldéhyde.

Dans les années 1960, à la suite de ce résultat, on s'est aperçu que l'acide cyanhydrique pouvait également conduire dans l'eau aux bases azotées de nos acides nucléiques. Juan Oró, au Texas [5], réussissait en 1961 la synthèse des bases puriques adénine et guanine après tétramérisation de l'acide cyanhydrique (figure 5).

On ne peut résumer en quelques mots la somme considérable des travaux qui ont été réalisés ces quarante dernières années. La simplicité avec laquelle ces réactions se réalisent est un argument très fort pour en faire de très

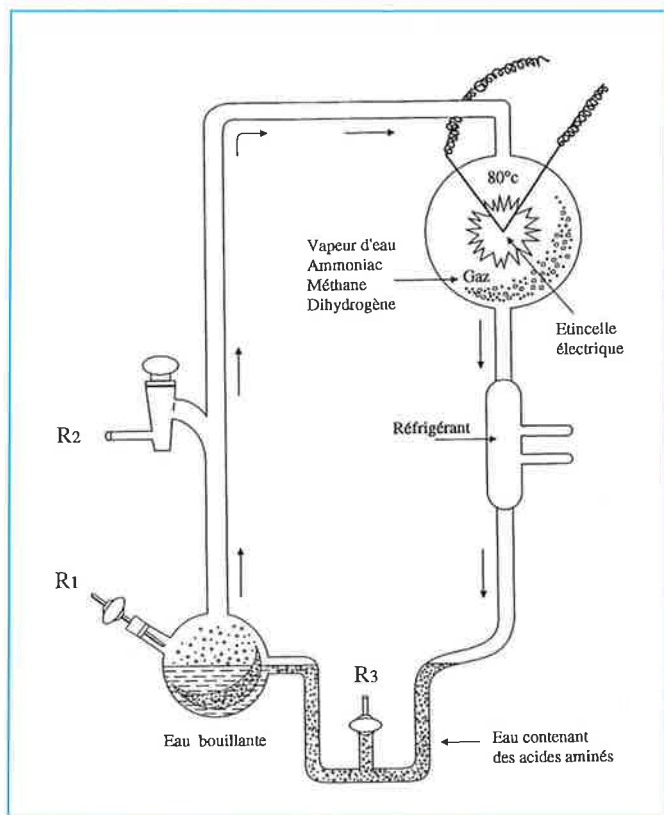


Figure 4 - L'expérience de Stanley Miller [4].

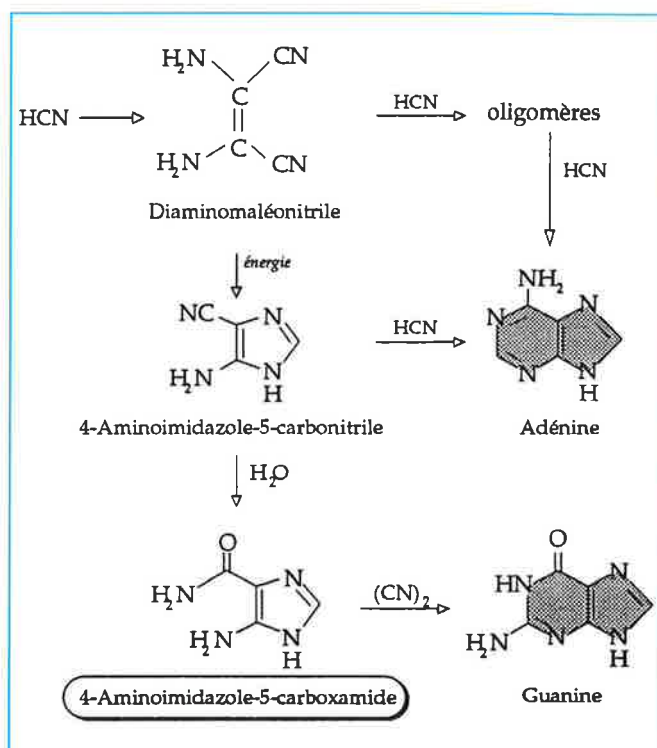


Figure 5 - Synthèse des bases puriques adénine et guanine par polycondensation de l'acide cyanhydrique [5].

bonnes candidates comme source possible des monomères biochimiques.

Cependant, ce scénario, dit de la "soupe" prébiotique, présente un certain nombre de faiblesses. La première concerne la concentration ; on sait en effet que la dispersion des composés organiques dans l'étendue du milieu aqueux est un obstacle à leur rencontre et donc à la synthèse de composés plus élaborés. Le deuxième problème est lié à la présence d'eau comme solvant, c'est le problème de l'hydrolyse des réactifs et des produits de réaction. Le troisième problème est celui de la sélection : dans un bouillon primitif, on a autant de chances d'obtenir des antimétabolites que de bonnes molécules. De nombreuses réactions peuvent parasiter les processus naissants.

La chimie organique interstellaire

D'autres sources de molécules organiques, d'autres milieux ont donc été recherchés. Des évaluations récentes indiquent que des quantités très importantes de matière organique, de provenance météoritique et cométaire, se seraient déposées sur la Terre primitive (à peu près 20 grammes par cm²)...

Il semble que la synthèse organique soit très active dans l'espace interstellaire [2]. Ainsi, on a trouvé dans la comète de Halley de l'acide cyanhydrique et des polymères de formaldéhyde. Dix-sept acides aminés, en tout point identiques à ceux fabriqués au cours de l'expérience de Stanley Miller, ont été identifiés dans la météorite de Murchinson tombée en 1969 en Australie.

Étant donné qu'il tombe actuellement plus de cent tonnes de météorites sur notre planète et que "avant", le bombardement était 10 000 fois plus important, on a tout lieu de penser que les météorites ont amené sur la Terre une énorme quantité de molécules organiques.

Les sources hydrothermales

Enfin, il est également possible qu'une partie des composés nécessaires à la vie aient été rejetés par des sources d'eau chaude [6]. Dans les années 1980, la mise au point d'un sous-marin "Le Nautilus" a permis une découverte tout à fait inattendue, l'existence de sources chaudes à des profondeurs supérieures à 2 600 mètres. Ces événements marins ressemblent à de petits cônes volcaniques dont les parois sont parsemées de fractures à travers lesquelles l'eau de mer peut s'infiltrer puis se réchauffer au contact du basalte chaud. Lorsque cette eau ressort, sa température peut atteindre 400 °C. Elle est, à ce moment là, plus acide, enrichie en sels minéraux et en éléments métalliques. On peut penser que ces événements marins, ces fumeurs noirs, qui rejettent en permanence de grandes quantités de sulfure d'hydrogène, constituent un milieu réducteur comportant tous les ingrédients nécessaires à la chimie prébiotique. Aujourd'hui, autour de ces fumeurs noirs, des communautés vivantes constituant de véritables chaînes alimentaires se développent sans utiliser l'énergie solaire.

Quels sont les arguments tendant à montrer que les sources hydrothermales sont les lieux d'origine du vivant ? John Corliss, qui est le principal défenseur de cette thèse, s'appuie sur la découverte dans des séries géologiques anciennes datant de 3,5 milliards d'années de microfossiles ressemblant aux formes actuelles trouvées dans les zones hydrothermales. Malheureusement, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune preuve chimique, aucun résultat expérimental pour confirmer ce type d'hypothèse. C'est un domaine de recherche neuf, en pleine expansion, qui réserve probablement encore bien des surprises. On a découvert tout récemment, une biosphère bactérienne dans des sédiments de l'Océan Pacifique à des profondeurs supérieures à 500 mètres. Cette découverte non seulement étend considérablement le champ de ce que l'on entendait jusqu'à présent par biosphère (il faut se rappeler que 70 % de la planète est recouverte d'eau) mais laisse supposer que la vie peut se développer dans des conditions géochimiques très particulières peut-être encore inconnues. On peut s'attendre également à la découverte de gisements fossiles et, pourquoi pas, de fossiles moléculaires.

Pour conclure, on voit qu'il existe plusieurs hypothèses plausibles qui permettent de rendre compte de la présence des briques élémentaires du vivant sur la Terre primitive.

Quant à l'origine de la chiralité des molécules du vivant (L-acides aminés et D-ribose), on ne peut actuellement faire que des hypothèses, par exemple l'intervention de minéraux naturels ou une sélection induite par la spécificité de certaines réactions [7a].

Sélection d'une fonction essentielle, l'auto-réplication

Comment retrouver à la lumière du fonctionnement cellulaire les étapes clés du développement de la vie originelle ?

Quels sont les rôles respectifs des acides nucléiques et des protéines dans la genèse de la vie ?

Les protéines exercent plusieurs fonctions biologiques dans la cellule. Elles jouent un rôle structural et on les trouve asso-

ciées à d'autres molécules (les graisses ou lipides) pour former la membrane cellulaire. Elles interviennent également dans le transport à l'intérieur de la cellule et dans la transmission d'informations (*sous forme de signaux, par exemple*) entre différentes cellules. La majorité d'entre elles sont des enzymes, les biocatalyseurs des réactions chimiques du monde vivant. Les protéines sont constituées d'un assemblage d'au moins vingt acides aminés, qui possèdent chacun une personnalité chimique distincte. Les enchaînements formés par liaison amide peuvent être linéaires, enroulés ou repliés (en feuillets, en hélices ou en pelotes).

Les acides nucléiques ADN et ARN assurent dans la cellule le stockage et le transfert d'informations. L'information génétique regroupée sous forme de gènes, contenue dans l'ADN de la cellule-mère, doit être conservée sous forme de réplique exacte dans la descendance.

La molécule d'ADN est composée de l'union de deux brins enroulés en hélice. La molécule d'ARN est, quant à elle, généralement une macromolécule en simple brin. De multiples raisons permettent de penser que l'ARN est apparu avant l'ADN, au cours de l'évolution. Parmi celles-ci, on sait que la cellule vivante fabrique les nucléotides de l'ADN à partir des nucléotides constitutifs de l'ARN. La thymine, qui est une base spécifique de l'ADN, est obtenue par transformation de l'uracile qui, elle, est spécifique de l'ARN. De plus, les ARN sont des amorces indispensables lors de la synthèse de l'ADN, alors que la synthèse de l'ARN se fait sans recours à l'ADN.

On peut donc considérer que l'ADN est un ARN qui a été modifié dans le but de lui "confier" un rôle de stockage efficace de l'information génétique.

Enfin, la découverte de la catalyse par les ARN est un argument de plus pour leur attribuer la primauté dans l'évolution (voir paragraphe ARN et catalyse p. 51).

Auto-réplication et modèles expérimentaux

Si la répllication de nos acides nucléiques commence à être bien connue, il n'en va pas de même de la mise en place de ce mécanisme. Lorsqu'ils se répliquent, les deux brins des acides nucléiques se séparent et, par complémentarité, chacun d'eux sert à régénérer le brin manquant. Dans la cellule, ce sont des enzymes très perfectionnées qui accomplissent ce travail ; dans les conditions primitives, on a tout lieu de penser que la répllication a dû se faire sans l'intervention d'enzymes et selon le modèle plus simple de la synthèse dirigée par une matrice.

La synthèse dirigée

Le principe de cette synthèse, étudiée depuis le début des années 1970 dans le laboratoire de Leslie Orgel aux États Unis, est assez simple (*figure 6*) [8]. Des mononucléotides activés sous la forme de 5'-phosphorimidazolide se positionnent selon les règles d'appariement de Watson et Crick en face d'une matrice polypyrimidique préformée, et parce qu'ils sont activés, ils sont capables de se lier les uns aux autres pour former le brin complémentaire. Cette chimie est cependant restreinte car on ne peut condenser efficacement des nucléotides en face d'une matrice que si celle-ci est composée de pyrimidines. D'autre part, on ne déclenche la copie de l'original que si les nucléotides sont dextrogyres. D'autres systèmes de répllication

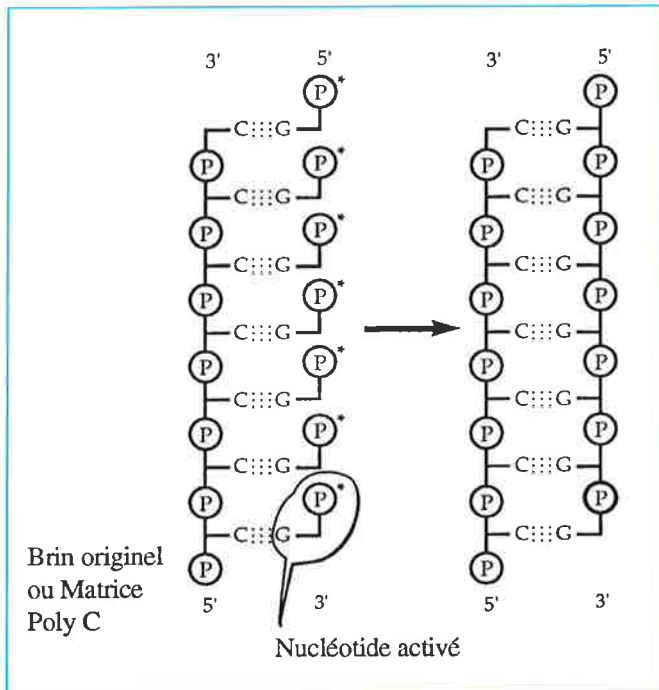


Figure 6 - Principe de la synthèse dirigée (d'après L. E. Orgel [8]).

complètement artificiels ont également été mis au point par les chimistes ; c'est le cas, par exemple, du modèle proposé en 1990 par Julius Rebek [8b].

Le problème de la matrice initiale et du D-ribose

Quand on veut synthétiser de toutes pièces et dans des conditions primitives la première molécule qui peut s'auto-répliquer, la matrice ou un de ses éléments, un nucléoside, on rencontre un certain nombre de difficultés.

Les travaux de Juan Oro ont montré que, dans des conditions prébiotiques, on obtenait facilement des purines, mais plus difficilement des pyrimidines. Lorsque l'on veut fabriquer le sucre de nos acides nucléiques, le ribose, en présence de formaldéhyde et d'un catalyseur minéral, on obtient un mélange complexe dans lequel le ribose est très minoritaire [7a, 8a]. De plus, ce mélange est instable puisqu'il se décompose très rapidement à l'échelle des temps géologiques.

Enfin, lorsque que l'on passe à l'étape suivante qui est la synthèse des nucléosides et que, pour cela, on chauffe un mélange constitué d'une base purique et de D-ribose, on obtient de nombreux nucléosides isomères qui diffèrent par la position de fixation du sucre sur la base, par la position relative des deux cycles et par la configuration du sucre. Dans ce mélange, on obtient peu du β -D-ribonucléoside de nos cellules.

ARN simplifiés ou modifiés

Le squelette ribose-phosphate n'étant pas théoriquement indispensable au transfert de l'information génétique, on peut penser qu'un système de répliation plus simple est apparu avant la molécule d'ARN.

Les travaux s'orientent donc aujourd'hui vers la synthèse et l'étude de molécules pouvant s'autorépliquer, plus simples que l'ARN contemporain, en remplaçant le ribose par des compo-

sés acycliques, comme par exemple le glycérol (figure 7), l'acroléine ou le pentaérythritol.

Les chimistes danois, Ehgolm et Nielsen, ont remplacé le squelette ribophosphate par des liaisons amide similaires à celles des protéines [9]. Ces nouveaux analogues d'acides nucléiques nommés PNA (pour Peptide-Nucleic-Acids) sont capables de s'apparier fortement avec des oligodésoxyribonucléotides selon les règles de Watson et Crick. Plus récemment, Albert Eschenmoser [7 a, b] a proposé une structure alternative, un isomère de l'ARN, le *p*-RNA, dans lequel le sucre se trouve sous la forme pyranose (figure 8).

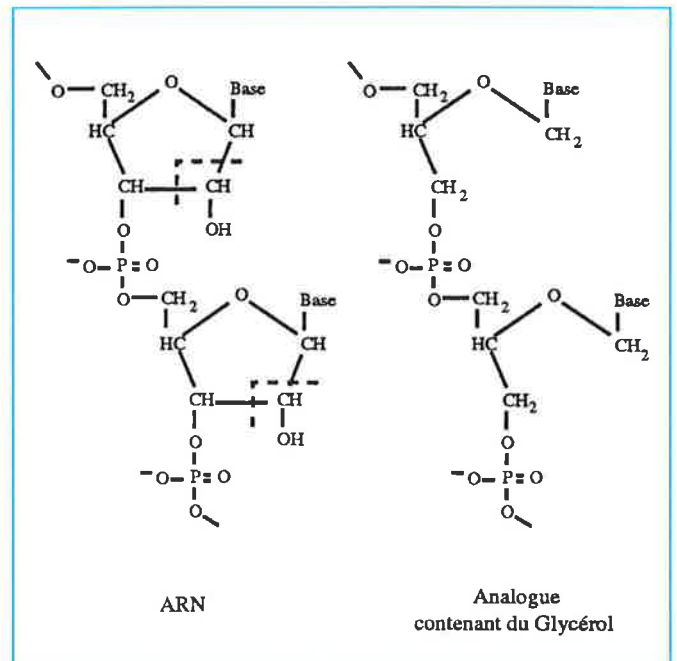


Figure 7 - Une molécule d'ARN et son analogue dans lequel le ribose est remplacé par le glycérol [8].

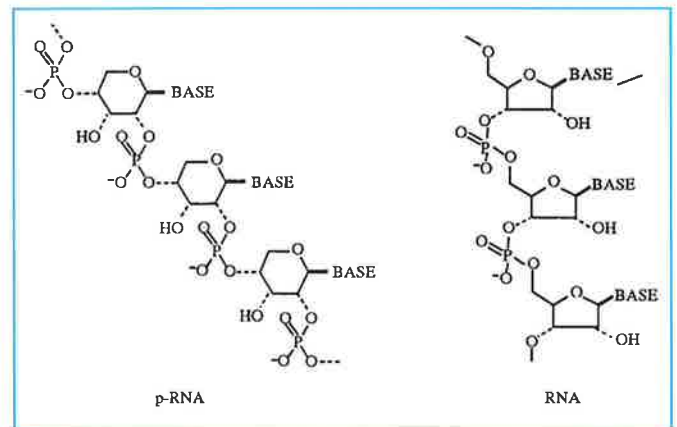


Figure 8 - *p*-RNA (d'après A. Eschenmoser [7]).

La catalyse primitive

Catalyse homogène ou catalyse hétérogène

Dans le domaine de la catalyse primitive, les travaux se sont développés sur plusieurs fronts. Certains auteurs ont proposé que des argiles ou des petits peptides [10] jouent le rôle de cata-

lyseurs. C'est le cristallographe anglais Desmond Bernal qui, en 1949, a suggéré que l'adsorption de molécules, sur une surface minérale, des argiles par exemple, pourrait faciliter leurs rencontres et leurs polymérisations. Ces minéraux ont une structure lamellaire qui se caractérise par l'alternance de feuillets épais de quelques angströms, chargés positivement ou négativement et empilés comme les pages d'un livre. Des acides aminés ont pu se fixer entre les feuillets d'argile dont la structure, en favorisant le rapprochement, a ainsi facilité leur condensation.

Dans les années 1970, Aharon Katchalsky et Mella Paecht-Horowitz ont réalisé l'illustration expérimentale de cette thèse. Ils ont montré qu'une argile particulière, la montmorillonite, agit comme un mini-réacteur ; elle emmagasine, concentre et positionne des aminoacides adénylates entre ses feuillets et favorise les réactions de polymérisation. De ce point de vue, les argiles peuvent être considérées comme des enzymes primitives. De la même façon, Jim Ferris a réussi à condenser des mononucléotides sur une surface argileuse.

L'idée du rôle des surfaces minérales aux origines de la vie a fait école et s'est développée parallèlement aux travaux plus directement liés à l'hypothèse de la soupe prébiotique.

Ainsi Hyman Hartman, dès 1975, puis Gunter Wächtershäuser, en 1988, réfutent radicalement l'un et l'autre la théorie d'un océan-soupe prébiotique, dans lequel se seraient assemblées les molécules organiques. Ils proposent un métabolisme primordial autotrophique et de surface (figure 9). Wächtershäuser suggère qu'un "organisme de surface", en fait de simples molécules organiques chargées négativement, se fixe sur une surface de pyrite chargée positivement et utilise directement le dioxyde de carbone atmosphérique comme source de carbone, exactement comme le font aujourd'hui les plantes vertes et certaines bactéries. Un tel organisme aurait développé un métabolisme dit "de surface" à l'origine de la vie sur terre.

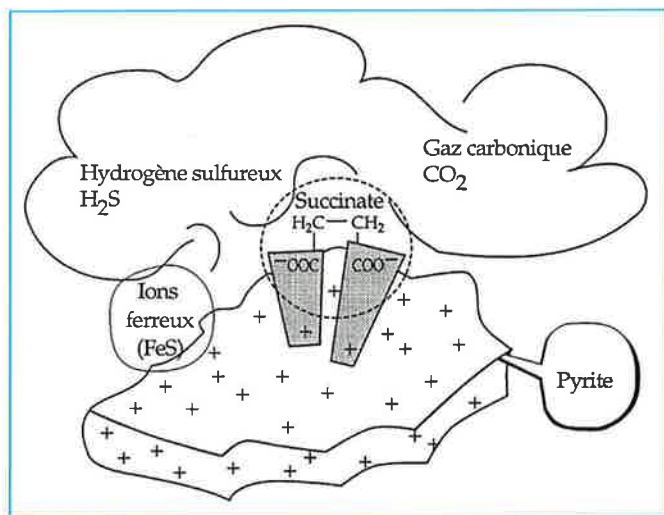


Figure 9 - Le métabolisme de surface (d'après Wächtershäuser [19b]).

ARN et catalyse

Les ribozymes

Pendant longtemps, on a pensé qu'il y avait dans la cellule vivante une séparation complète des rôles entre les acides nucléiques, d'une part, et les protéines d'autre part. Dans les

années 1980, Thomas Cech et Sidney Altman (qui ont obtenu le prix Nobel de chimie en 1989 pour ces travaux) ont montré que certains acides ribonucléiques appelés ribozymes pouvaient exercer des fonctions catalytiques [11].

L'activité catalytique des acides ribonucléiques, dont on parle beaucoup aujourd'hui, est en fait connue depuis plus de 20 ans [12]. L'hypothèse a été émise pour la première fois en 1967 par Carl Woese, puis reprise en 1968 par Francis Crick et Leslie Orgel. Orgel démontrait même le rôle de l'acide polyuridylique au cours de la synthèse d'un petit peptide la glycyl-glycine.

Nos connaissances aujourd'hui nous permettent de distinguer plusieurs propriétés des ribozymes. La première est leur capacité à réaliser les réactions d'auto-épissure. L'épissure, c'est-à-dire la coupure et la mise bout à bout des fragments de la molécule d'ARN qui seront effectivement traduits en protéines, procède par deux réactions de transestérification. C'est également le cas dans l'auto-hydrolyse de nombreux viroïdes ou lorsqu'une molécule d'ARN agit sur une autre molécule d'ARN, la RNase P par exemple, enzyme de maturation des ARN de transfert. Nous remarquons, dans ces différents exemples, que la molécule d'ARN agit toujours sur elle-même. Toutefois, Harry Noller et ses collaborateurs ont montré en 1992 le rôle catalytique possible de l'ARN ribosomal 23 S au cours de la synthèse des protéines. Il se pourrait que la peptidyl-transférase de nos ribosomes ne soit que de l'ARN.

L'existence de ces ARN catalyseurs pose une nouvelle question relative aux catalyseurs primitifs utilisés aux origines de la vie : les premières molécules apparentées à nos acides nucléiques étaient-elles également douées de propriétés catalytiques ?

On voit combien il est intéressant d'explorer le domaine de la catalyse par des acides nucléiques modifiés dans un contexte prébiotique.

Bases mineures et cofacteurs fossiles

Les ARN peuvent acquérir, par modifications chimiques, la majorité des groupes fonctionnels que possèdent les acides aminés dans les protéines. Quand les groupes fonctionnels n'existent pas dans les monomères de départ, les macromolécules peuvent les acquérir, soit par modification post-transcriptionnelle, soit par addition de cofacteurs.

Les ARN de transfert participent à la synthèse protéique en positionnant les acides aminés pour leur permettre de réagir selon l'enchaînement programmé. Ces ARN présentent une structure particulière : ils comportent après modification post-transcriptionnelle, un grand nombre de bases modifiées appelées bases mineures ou rares dont on connaît mal l'importance (79 bases recensées en 1994). On peut trouver sur ces bases un grand nombre de fonctions chimiques différentes et même des acides aminés. Ces bases ont pu remplir le rôle de catalyseurs dans une des étapes de l'évolution tout comme les cofacteurs de nos enzymes actuelles.

En effet, certaines enzymes fonctionnent avec l'aide de petites molécules exogènes qui sont dérivées des vitamines. Ces cofacteurs sont des réactifs naturels tout à fait particulier car leur présence est indispensable au fonctionnement enzymatique. Un grand nombre d'entre eux sont des dérivés d'un ribonucléotide, l'adénosine-5'-phosphate ce qui renforce encore l'idée de primauté d'un ARN doté de propriétés catalytiques.

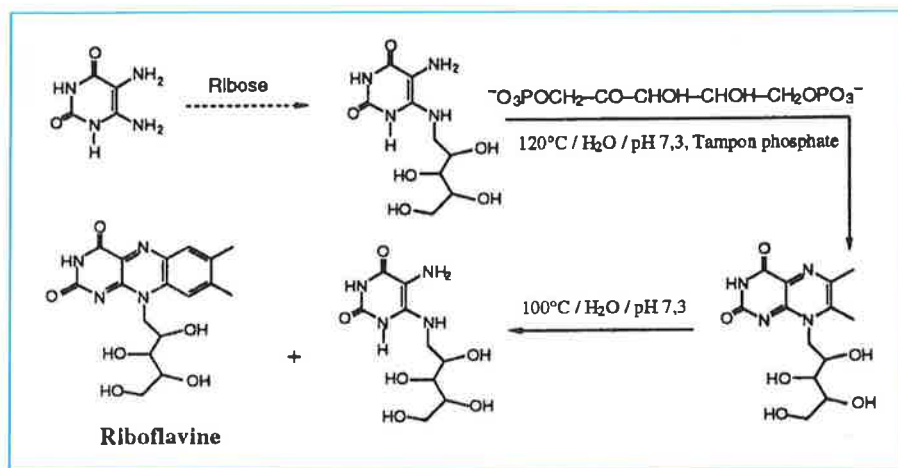


Figure 10 - Synthèse prébiotique possible de la riboflavine [7a].

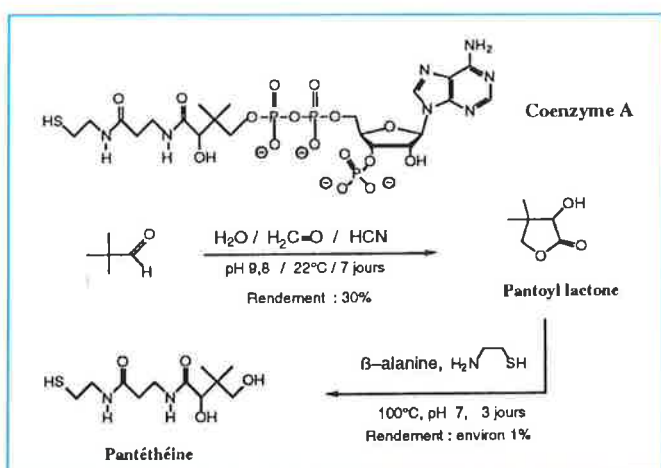


Figure 11 - Synthèse prébiotique possible de la pantothénine, précurseur du coenzyme A [14].

D'autre part, certains éléments de structure de ces cofacteurs ont pu être obtenus dans des conditions supposées prébiotiques. De ce fait, ces composés sont considérés par beaucoup comme des fossiles moléculaires impliqués dans les premières réactions qui ont contribué à la mise en place de la vie [7a, 13]. On peut citer brièvement quelques cofacteurs dont un ou plusieurs éléments ont été obtenus dans des conditions prébiotiques : les dérivés flaviniques (la riboflavine, le FMN, le FAD), les nicotinamides (NAD⁺ et le NADP⁺), la vitamine B₁₂ ou cyanocobalamine...

Par exemple, la riboflavine dont la synthèse met en jeu une série d'étapes enzymatiques complexes a pu être obtenue dans des conditions extraordinairement simples (figure 10) [7a]. Très récemment, la pantothénine, un précurseur du coenzyme A qui est un transporteur de groupes acyle, a été préparée dans des conditions douces pouvant être considérées comme prébiotiques (figure 11) [14].

Le cas de l'histidine

L'histidine est un des acides aminés les plus souvent impliqués au site actif des protéines actuelles. Le noyau imidazole de l'histidine participe au transfert de protons nécessaire à l'hydrolyse d'esters par les estérases, par exemple dans l' α -chymotrypsine, à l'hydrolyse de fonctions amides par les protéases

comme la trypsine et à l'hydrolyse d'acides nucléiques par les ribonucléases. C'est également un ligand du cation zinc au site actif des carboxypeptidases, un ligand du cation cuivre dans l'hémocyanine qui transporte le dioxygène chez certains invertébrés et dans la superoxyde dismutase... Le noyau imidazole est donc un élément essentiel du monde vivant. L'histidine, à l'opposé d'autres acides aminés, est très difficile à obtenir *in vitro* dans des conditions prébiotiques. Des dérivés comportant le noyau imidazole sont bien formés lors de la polymérisation de l'acide cyanhydrique mais ils réagissent pour donner l'adénine ou la guanine (figure 5).

A partir de ces remarques et de la biosynthèse complexe de l'histidine (figure 12), on peut penser que l'histidine est intervenue tardivement dans la catalyse biologique et que, à l'origine, elle fut précédée par une molécule différente mais apparentée. Pour cela, l'adénine est un bon candidat, le noyau adénine étant dans le métabolisme actuel un des précurseurs de l'histidine sous la forme d'ATP (figure 12). L'adénine, ou un de ces dérivés, aurait pu remplir une partie des fonctions de l'imidazole en catalyse. La partie imidazole du cycle purine pourrait être impliquée dans des transferts de protons dans des conditions de pH différentes de celles dans lesquelles fonctionnent l'imidazole. D'autre part, les propriétés chélatantes des cations métalliques par l'adénine sont connues depuis longtemps, par contre les propriétés catalytiques des complexes formés n'ont pas été étudiées.

On peut souligner le lien entre l'adénine et l'imidazole qui apparaît dans les résultats obtenus récemment sur la réactivité du NAD⁺ [15], un cofacteur enzymatique considéré comme fossile (voir précédemment). La charge positive portée par le noyau pyridinium du NAD⁺ le rend sensible à l'hydrolyse, hydrolyse qui peut se produire à partir d'un ion oxocabénium intermédiaire (figure 13). Chauffé en milieu anhydre, en présence de bromure de sodium, le NADP⁺ est capable de se cycliser pour donner avec un rendement de 28 % l'ADP-ribose cyclique (cADPR) qui est impliqué *in vivo* dans le métabolisme des ions calcium. D'autre part, le cADPR peut aussi réagir dans des conditions abiotiques pour donner un métabolite de l'histidine (figures 12 et 13).

Ce parallèle entre la réactivité *in vitro* du NAD⁺, un cofacteur considéré comme fossile, et la biosynthèse actuelle de l'histidine nous semble troublant. Les conditions de réactions utilisées ici ne peuvent pas, à l'heure actuelle, être considérée comme prébiotique, mais une catalyse pourrait les modifier.

L'adénine et ses dérivés

Dans les nucléotides naturels, les purines sont fixées au ribose par l'atome d'azote 9 du cycle imidazole (voir numérotation sur la figure 12). Des analogues d'ARN dans lesquels le ribose est accroché sur un autre atome d'azote et dans lesquels le cycle imidazole de l'adénine est libre pourraient donc posséder des propriétés particulières. Dans cet esprit, nous avons montré qu'un nucléo-

side simple présumé prébiotique, la N⁶-ribosyl adénine présente un effet catalytique comparable à celui de l'histidine dans la réaction modèle d'hydrolyse du *para*-nitrophényl-acétate [16].

Cette activité catalytique a pu être augmentée fortement en fixant le noyau adénine par son groupement amino en position 6 sur une macromolécule comportant des fonctions amines aliphatiques non protonées. Dans ce micro-environnement favorable, une coopérativité entre le groupement amine et le noyau adénine est sans doute à l'origine de la catalyse [17, 18]. Le comportement cinétique de ces macromolécules, qui est particulier, est en cours de modélisation. Nous étudions également aujourd'hui les propriétés catalytiques de complexes cuivre(II)-adénine dans le but d'explorer un des aspects essentiels de la catalyse primitive par des structures assimilées à des métalloenzymes (J. Vergne *et al*, résultats non publiés).

Enfin, dans le domaine de la réplication originelle, l'utilisation d'analogues nucléotidiques s'est considérablement développée.

En 1988, A. R. Hill et L. Orgel montraient qu'un isomère de l'adénosine-5'-phosphate, la 3-isoadénosine-5'-phosphate était plus facile à polymériser en face d'une matrice d'acide polyuridylique (polyU) que le nucléotide naturel. Un appariement de type Hoogsteen implique ici les positions 6 et 7 de la purine. La même année, en 1988, Wächtershäuser propose des appariements originels purine-purine. Cette hypothèse s'appuie sur la découverte dans de nombreux types cellulaires de N³-ribosyl xanthine, un ribonucléoside purique qui ne possède aucune fonction connue. Ce nucléotide est synthétisé dans la cellule à partir de xanthine grâce à une enzyme, une uridine-pyrophosphorylase, enzyme spécifique des pyrimidines. Cette réaction pourrait être le vestige d'une filiation purine-pyrimidine, les nucléotides puriques étant les précurseurs. Enfin, on remarque que le mode d'appariement laisse libre la partie imidazole de la purine et permet ainsi une éventuelle catalyse.

Un champ d'investigation large s'ouvre donc avec l'étude des propriétés des dérivés N¹, N³ et N⁶ substitués de l'adénine. Ces dérivés ont pu jouer un rôle important dans l'histoire moléculaire qui a mené au développement de la vie.

Conclusion

On ne peut plus parler aujourd'hui des origines de la vie sans évoquer le monde des ARN [19], un monde originel dans lequel un ancêtre de l'ARN, précurseur commun à toutes les formes vivantes, catalysait les réactions nécessaires à sa réplication et à la

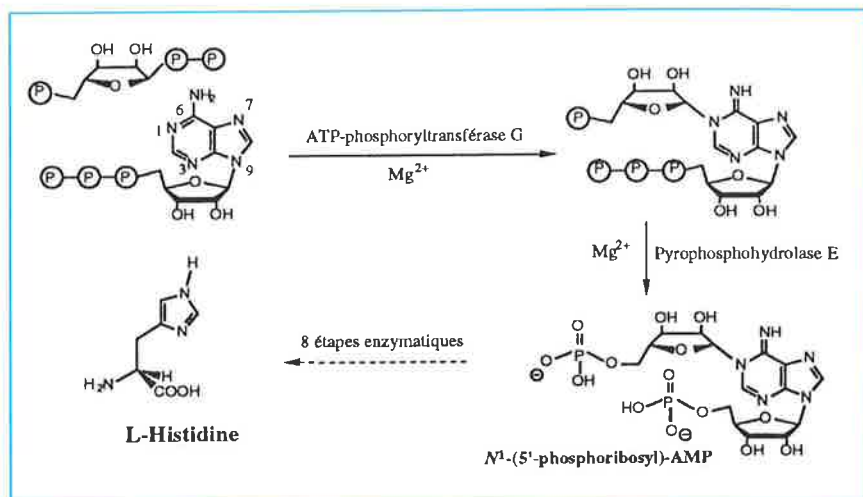


Figure 12 - Premières étapes de la biosynthèse de l'histidine.

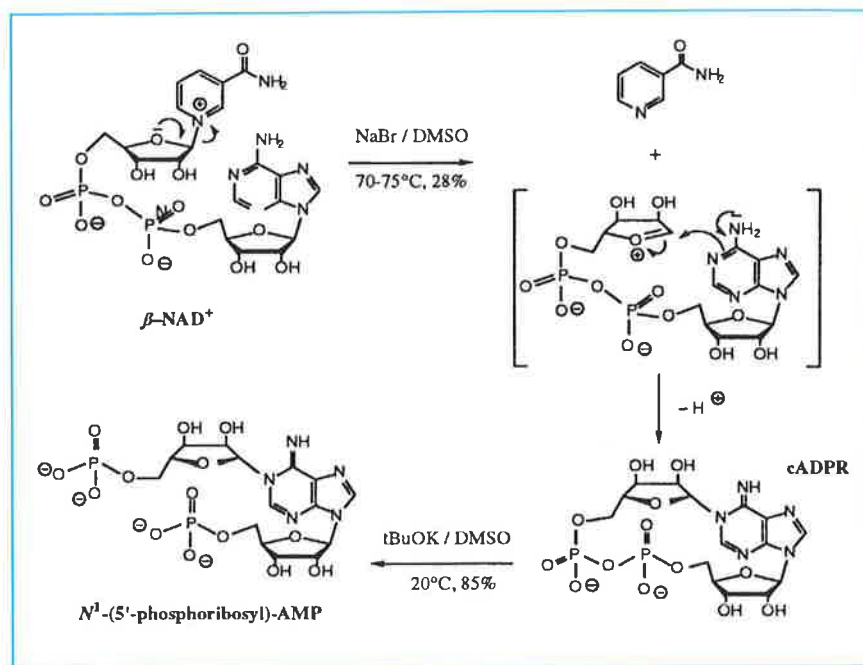


Figure 13 - Réaction de décomposition du β -NAD⁺ [15].

vie. La découverte des ribozymes a montré que l'ARN actuel est doté de propriétés catalytiques. Des ribozymes naturels modifiés par Thomas Cech et Jack Szostack sont également capables d'assembler de courtes séquences d'oligonucléotides.

Récemment, des travaux sur la sélection *in vitro* ont permis d'isoler des ARN appelés aptamères dont la séquence particulière permet la complexation très forte d'acides aminés, d'ATP ou de cofacteurs enzymatiques (cyanocobalamine, FMN, FAD, NADH) [20].

Le domaine d'activité des ARN déjà très large doit donc maintenant être étendu à la catalyse de nouvelles réactions.

Nous avons vu que les nucléotides primitifs n'étaient pas nécessairement limités aux nucléotides rencontrés aujourd'hui. Il est donc important d'étudier toutes les propriétés des analogues d'acides nucléiques dans lesquels non seulement le squelette ribo-phosphate a été modifié mais aussi les bases et en particulier les purines susceptibles de présenter des activités catalytiques [17].

Références

- [1] *Earth's earliest biosphere : its origin and evolution*, Schopf J.W. Ed., Princeton University Press, **1983**.
- [2] *Exobiology in solar system exploration*, Carle G., Schwartz D., Huntington J. Eds, NASA, **1988**.
- [3] Oparin A., *The origin of life on the earth*, Edimburg, Oliver and Boyd, **1957**.
- [4] Miller S. L., A production of amino acids under possible primitive earth conditions, *Science*, **1953**, 117, p. 528-529.
- [5] Orò J., Kimball A.P., Synthesis of purines under possible primitive earth conditions. Adenine fom hydrogen cyanide, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1961**, 94, p. 217-227.
- [6] Corliss J. B., Baross J.A., Hoffman S. E., Submarine hydrothermal systems : a probable site for the origin of life, *Oceanologica Acta*, **1981**, 4, p. 59-69.
- [7] a-Eschenmoser A., Loewenthal E., Chemistry of potentially prebiological natural products, *Chem. Soc. Reviews*, **1992**, 1-16. b- Eschenmoser A., Chemistry of potentially prebiological natural products, *Origins of Life*, **1994**, 24, p. 389-423.
- [8] a-Orgel L. E., L'origine de la vie, *Pour la Science*, **1994**, 206, p. 80-88. b-Du même auteur, Molecular replication, *Nature*, **1992**, 358, p. 203-209.
- [9] Egholm M., Buchardt O., Nielsen P. E., Berg R. H., Peptide Nucleic Acids (PNA). Oligonucleotide analogues with an achiral peptide backbone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 1895-1897.
- [10] Brack A., Quelle chimie aux origines de la vie, *La vie des Sciences, C. R. Acad. Sciences*, **1994**, 11, p. 223-242.
- [11] Cech T.R., Zaug A.J., Grabowski P.J., In vitro splicing of the ribosomal RNA precursor of Tetrahymena : involvement of a guanosine nucleotide in the excision of the intervening sequence, *Cell*, **1981**, 27, p. 487-496 et Cech T. R., RNA as an enzyme, *Scientific American*, **1986**, 255, p. 64-75.
- [12] Orgel L.E., RNA Catalysis and the origins of life, *J. Theor. Biol.*, **1986**, 123, p. 127-149.
- [13] White H.B., Evolution of coenzymes and the origin of pyridine nucleotides, In *The pyridine nucleotide coenzymes*, Everse J., Anderson B, You K.-S. Eds, Academic Press, New York, **1982**, p. 1-17.
- [14] Keefe A. D., Newton G. L., Miller S. L., A possible prebiotic synthesis of pantetheine, a precursor to coenzyme A, *Nature*, **1995**, 373, p. 683-685.
- [15] Gu G.-M., Sih C. J., Cyclic ADP-ribose : synthesis and structural assignment, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, p. 7481-7486 et Yamada S., Gu G.-M., Sih C. J., Cyclic ADP-ribose via stereoselective cyclization of β -NAD⁺, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, p. 10787-10788.
- [16] Maurel, M.C, Ninio J., Catalysis by a prebiotic nucleotide analog of histidine, *Biochimie*, **1987**, 69, p. 551-553.
- [17] Décout, J.L., Maurel M.C., N⁶-substituted adenine derivatives and RNA primitive catalysts, *Origins of Life*, **1993**, 23, p. 298-306.
- [18] Décout J.L., Vergne J., Maurel M.C., Synthesis and catalytic activity of adenine containing polyamines, *Makromol. Chem.*, **1995**, 196, p. 2615-2624..
- [19] a- *The RNA world*, Cold Spring Harbor, Laboratory Press, **1993**, R.F. Gesteland, J. F. Hatkins Ed. b-Maurel M.C., *Les origines de la vie*, Éd. Syros, Collection Comprendre, **1994** et références incluses.
- [20] Lauhon C. T., Szostak J. W., RNA aptamers that bind flavin and nicotinamide redox cofactors, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, p. 1246-1257.

A nos lecteurs

La présentation de l'Actualité Chimique va légèrement changer

A partir du numéro de janvier-février 1996, *L'Actualité Chimique* vous parviendra avec un texte monocolore (en noir), au lieu du texte bicolore (en noir et bleu) que vous connaissez. La couverture et le nombre de pages resteront inchangés, ainsi que la qualité du papier.

Ces dispositions ont été arrêtées d'un commun accord entre notre Société et l'éditeur Dunod.

Parallèlement, nous intensifierons notre effort de «recentrage», annoncé dans l'éditorial du numéro d'août-septembre 1995, qui vise à faire de *L'Actualité Chimique* non seulement le témoin des grands événements scientifiques, industriels et pédagogiques que vous appréciez, mais aussi un instrument de travail qui apporte à ses lecteurs la documentation qui les aide dans l'exercice quotidien de leurs missions, et le moyen d'échanges qui est de plus en plus nécessaire entre les enseignants (du supérieur et du secondaire), les chercheurs spécialisés dans les différents domaines de la chimie, et les industriels de plus en plus soucieux de coopérer avec le système éducatif et la recherche publique.

Gérard Montel

Rédacteur en chef de *L'Actualité Chimique*

Systemes moléculaires organisés (SMO)

École d'été de Cargèse*, 22 août-3 septembre 1994

Le domaine des systèmes moléculaires organisés (SMO) recouvre les structures résultant d'interactions faibles entre molécules ou parties de molécules. Les forces faibles donnent leur forme et leurs propriétés à des objets aussi différents qu'une bulle de savon, une colle ou une molécule d'enzyme. Concepts et problèmes communs rapprochent les physiciens de la matière molle, les chimistes des surfactants, des polymères et des assemblages supra-moléculaires, les biologistes des macromolécules ou des membranes. Les systèmes expérimentaux, le vocabulaire, les habitudes de pensée les séparent. La vitalité de cette communauté en formation s'est manifestée lors de plusieurs réunions récentes, et notamment lors de la série de tables rondes interdisciplinaire qui ont préparé le colloque de prospective sur les SMO de Bordeaux. Pour stimulantes qu'elles aient été, ces rencontres avaient le défaut d'être brèves et de rassembler surtout des responsables d'équipes. L'objectif principal de la présente école d'été était de mettre en contact de jeunes chercheurs déjà formés à leur discipline - chimistes, physiciens et biologistes - et de leur donner les moyens d'échanger problèmes, concepts et collaborations au travers des barrières interdisciplinaires.

Principaux thèmes débattus

C'est la volonté de familiariser l'ensemble des participants avec des modes de raisonnement qui pouvaient leur être étrangers qui a déterminé le choix des thèmes abordés.

C'est d'abord la présentation des différents niveaux de description des systèmes moléculaire qui a été envisagée. En effet, alors que les physiciens décrivent souvent des systèmes idéalisés présentant peu d'interactions spécifiques (nature chimique des objets globalement décrite, absence de notion de stéréochimie...), les chimistes et les biologistes s'attachent le plus souvent à la description moléculaire de leurs systèmes. Il a donc semblé essentiel de présenter des approches distinctes de la description des grosses molécules :

- une approche "physique molle" où l'on cherche à faire apparaître des lois universelles de comportement indépendantes de la structure détail de chaque système ;
- une approche "dynamique moléculaire" dans laquelle le système est décrit comme un ensemble d'atomes en interaction ;
- des approches intermédiaires dans lesquelles le système est décomposé en sous-éléments dont on essaie d'analyser les interactions.

Il s'est ensuite agi de clarifier les notions de forces et d'interaction moléculaires, tant du point de vue de leur(s) origine(s) que de leurs manifestations.

Finalement, afin de faciliter l'assimilation rapide de concepts étrangers, il a semblé pertinent de choisir et de conserver, au cours de cette école, un système complexe susceptible d'illustrer l'ensemble des raisonnements présentés. Les protéines, par leur taille, leur structure, leur importance biologique ont semblé fournir le meilleur compromis auprès des trois commu-

nautés de la biologie, de la physique et de la chimie.

L'école a été structurée autour de trois cours principaux (3 x 8 heures) :

- le cours de Pierre-Gilles de Gennes, intitulé : polymères et polyélectrolytes", a illustré les raisonnements employés par les physiciens de la matière molle pour rendre compte des comportements conformationnels, statiques et dynamiques, des macromolécules ;
- le cours de Jacob Israelachvili, intitulé : "Forces intermoléculaires", a passé en revue l'ensemble des forces impliquées dans des processus d'interactions moléculaires ;
- le cours de Cyrus Chothia, intitulé : "Structure et organisation des protéines" a présenté la structure des protéines, depuis la structure primaire jusqu'aux structures quaternaires, envisagée dans un contexte à la fois structural, fonctionnel et évolutif.

Ces trois enseignements de base ont été complétés par les cours suivants :

- "Dynamique de l'association des surfactants" (Raoul Zana ; 2 heures). Ce cours a permis de dégager les règles régissant les cinétiques d'échanges de surfactants dans les micelles et dans les vésicules.
- "Systèmes moléculaires organisés non biologiques : l'exemple des structures bidimensionnelles" (Helmut Ringsdorf ; 2 heures). Ce cours a présenté de très beaux exemples de chimie des systèmes auto-assemblables, et illustré certains des apports que les chimistes de synthèse sont susceptibles d'apporter à la compréhension des systèmes biologiques.
- "Solutions concentrées de macromolécules : structure et interactions" (Annette Tardieu ; 2 heures). Au travers de l'exemple des protéines du cristallin, ce cours a illustré la diversité des propriétés physico-chimiques des mélanges protéiques en solution concentrée et leur importance physiologique.

* Extrait de *la Lettre des sciences chimiques du CNRS*, février-mars-avril 1995.

– “Une protéine dans son environnement : repliement, stabilité et dynamique” (Joseph Zaccari ; 2 heures) et “Le repliement des protéines *in vitro* et *in vivo* (Jeannine Yon-Kahn ; 2 heures). Ces deux cours ont dégagé les principales caractéristiques du repliement des protéines, tant d’un point de vue macroscopique (stabilité, grandeurs thermodynamiques), que du point de vue structural (description microscopique des phénomènes) ; le cours de J. Yon-Kahn a, par ailleurs, introduit la notion très importante en biologie de repliement facilité.

– “Performances actuelles de la modélisation des macromolécules biologique” (Richard Lavery ; 4 heures) et “Simulation numérique des protéines : établir un pont entre théorie et expérience” (Jeremy Smith ; 2 heures). Ces cours faisaient le point des performances des simulations numériques dans les descriptions, statique et dynamique, des molécules d’intérêt biologique (acides nucléiques, protéines). Les problèmes d’échelles (temporelle et spatiale), qui sont critiques dans ce domaine, ont été abordés avec particulièrement d’attention.

– “Cytosquelette et moteurs moléculaires” (James et Anna Spudich ; 6 heures). A travers l’étude du système actine-myosine, ce cours a illustré la fécondité d’une approche interdisciplinaire dans l’étude d’un processus cellulaire.

– “Ingénierie des assemblages polypeptidiques” (William De Grado ; 2 heures). Ce cours a montré comment les chimistes utilisent les observations effectuées sur des protéines et les nouvelles possibilités de synthèse afin de créer des peptides artificiels présentant des propriétés prédéfinies (géométrie, fixation de ligands, transport d’ions...).

– “Structure et dynamique des bicouches lipidiques et des membranes biologiques” (Philippe Devaux ; 2 heures). Ce cours a présenté l’organisation et les propriétés dynamiques des bicouches lipidiques ainsi que le comportement macroscopique des assemblages de phospholipides.

– “Protéines membranaires” (Jean-Luc Popot ; 2 heures). Ce cours a montré quelles étaient les spécificités des protéines membranaires, tant du point de vue structural que du point de

vue des méthodes de prévision conformationnelle.

– “Acides nucléiques : structure et dynamique lors de l’interaction avec les protéines” (Henri Buc ; 2 heures). Ce cours, construit dans une perspective pluridisciplinaire, a mis en évidence la richesse des comportements de l’ADN et éclairé quelques axes de recherche prometteurs à l’interface physique/chimie/biologie.

– “Utilisation des systèmes moléculaires organisés en galénique” (Francis Puisieux ; 2 heures). Ce cours a fait le point de différentes approches utilisées actuellement en galénique. Il a porté en particulier sur les liposomes stériquement stabilisés par des chaînes polymériques dont la conception repose sur des concepts qui ont été énoncés par les physiciens de la matière molle.

Ce programme a été complété par trois conférences d’histoire et de philosophie des sciences. 1) Perspective historique de l’effet hydrophobe, Charles Tanford ; 2) et 3) Origines de la science grecque : l’énergie et l’organisation de la matière selon les philosophes grecs, Jean Bollack), par une conférence d’intérêt général (Big bang et observations expérimentales, Hubert Reeves, par deux tables rondes 1) Hydrophobicité ; 2) Bourse d’échange de concepts et d’objets entre chimistes, physiciens et biologistes, et par deux séances de présentation brèves de leurs travaux données par les participants.

Résultats originaux et axes de recherches dégagés

Le principe d’une école interdisciplinaire à vocation pluridisciplinaire a constitué une première originalité dès la conception de cette école d’été. Le déroulement de l’école a démontré le bien fondé de cette initiative, tant au travers d’exemples extraits des cours (les moteurs moléculaires, l’ADN), qu’à l’écoute des discussions entre participants, enseignants ou enseignés. De l’avis unanime des participants¹, l’objectif de la sensibilisation à des concepts et de modes de pensées interdisciplinaires a été rempli et a permis de cerner les limites d’une approche strictement physique, chimique ou biologique.

La deuxième originalité de cette école d’été concernait la tranche d’âge du public visé. Étant donné la vigueur de la recherche française menée sur les systèmes moléculaires organisés, il s’agissait de toucher une population susceptible très rapidement de concrétiser l’objectif de transdisciplinarité. Les étudiants en fin de thèse, les stagiaires post-doctoraux et les jeunes chercheurs, parce qu’ils sont les moins “différenciés”, les plus “disponibles”, ont constitué la cible privilégiée, reflétée par la moyenne d’âge des participants (34 ans).

La troisième enjeu de cette école d’été consistait à évaluer la réalité des systèmes moléculaires organisés en tant que thème moteur et fédérateur d’initiatives émanant de chacune des disciplines concernées par l’école. De ce point de vue, l’école a montré qu’il existait de nombreux thèmes d’interface (structure et dynamique des fibres (ADN, actine, polysaccharides, polymères non biologiques), l’ingénierie des systèmes supramoléculaires (systèmes auto-assemblables, ingénierie des protéines et des acides nucléiques, peptides synthétiques, ARN et anticorps catalytiques, “drug delivery”), les comparaisons modélisation/expérience, la structure de l’eau et le concept d’hydrophobicité, l’application de nouvelles techniques physiques à des objets biologiques (pinces optiques, sondes à champ proche...), ainsi qu’une communauté motivée par des collaborations transdisciplinaires.

Conclusions

En dépit de certaines imperfections, cette école d’été semble avoir largement rempli les objectifs principaux qui lui avaient été fixés, si l’on en juge par les réponses des participants aux divers questionnaires. Les commentaires favorables exprimés par un grand nombre des enseignants viennent encore renforcer cette impression.

En ce qui concerne le futur, une réflexion portant sur la nature d’actions de suivi permettant d’affermir et de développer l’élan initié lors du colloque de Bordeaux et poursuivi lors de cette école, a été entamée. La plus grosse demande des participants a

porté sur l'organisation d'écoles thématiques, plus focalisées, que ce soit sur des thèmes précis ou sur des techniques d'études, et laissant plus de temps aux tables rondes et aux discussions informelles. Les débats ont montré un renouvellement d'intérêt pour les groupes de recherche (GDR) interdisciplinaires. Quant à l'organisation de conférences ultérieures, le format de style Gordon Conferences semble avoir fait l'unanimité, devançant de loin l'organisation de conférences internationales de plus grande ampleur. En ce qui concerne le soutien susceptible d'être accordé à la thématique systèmes moléculaires organisés, l'attribution de bourses et de contrats spécifiques SMO a été (bien entendu)

plébiscitée, tandis que la mise en place de DEA et surtout de thèses transdisciplinaires codirigés ont suscité beaucoup d'intérêt. Par ailleurs, la volonté de maintenir le contact entre les différents acteurs de ce champ scientifique semble manifeste, qu'elle s'exprime au travers d'un bulletin ou au travers d'un courrier électronique.

Il s'agit maintenant d'attendre quelques mois pour voir si cette école d'été va déboucher sur la mise en place de collaborations fructueuses, porteuses d'innovations, dans un champ de recherche où la communauté française est particulièrement performante. Il est encourageant, de ce point de vue, de constater que la quasi-totalité des participants qui se sont pronon-

cés à ce sujet (31/32) se sont déclarés satisfaits des contacts interdisciplinaires établis.

Ludovic Julien
ENS, Paris

Note

1 - Cette école d'été a fait l'objet d'une évaluation à la demande du CNRS. Un questionnaire d'attente, précisant les aspirations des participants, avait été envoyé avant le début des cours et a été confronté à un nouveau questionnaire rempli par chaque participant à la fin de l'école d'été. Les résultats de l'enquête sont disponibles sur demande au service Communication du département des Sciences chimiques (Tél. : (1) 44.96.41.11. Fax : (1) 44.96.50.10).

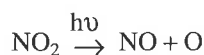
Le Prix Nobel 1995 couronne la chimie vitale de la stratosphère

Contrairement à ce qui se produit d'ordinaire, au moins dans les domaines scientifiques, le comité Nobel a distingué cette année trois chimistes dont les travaux ont rapidement et fortement impressionné l'opinion mondiale, et ont en conséquence eu d'importantes répercussions techniques et économiques. Ces travaux ont, en effet, porté sur la formation et les altérations de la couche d'ozone.

Toutefois, c'est bien avant le Protocole de Montréal de 1987, que les trois prix Nobel de chimie 1995, Paul Crutzen, Franck Sherwood Rowland et Mario Molina furent amenés à s'intéresser aux réactions photocatalytiques susceptibles d'intervenir dans la haute atmosphère.

C'est en effet dans les années 1970 que Paul Crutzen, professeur d'origine néerlandaise à l'Institut Max Planck de Mayence (Allemagne), montra que les

oxydes d'azote peuvent, en présence d'oxygène, provoquer la formation d'ozone : ce dernier résulte de la dissociation photolytique du dioxyde d'azote sous l'action du rayonnement UV ($\lambda > 290$ nm) qui parvient au niveau du sol :

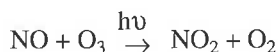


et de la recombinaison de l'oxygène atomique avec la molécule O_2 :



sans doute en présence de molécules M agissant comme catalyseur.

Mais les oxydes d'azote produits au niveau du sol (micro-organismes de la terre, gaz d'échappement, décharges électriques) peuvent également provoquer la destruction des molécules d'ozone, suivant également une réaction photochimique :



Les réactions antagonistes conduisent finalement à un équilibre dynamique qui provoque la formation d'une

première couche d'ozone dans la troposphère : nous respirons cet ozone et il peut en résulter divers troubles. L'ozone troposphérique est donc plutôt nuisible.

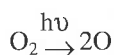
Mais P. Crutzen montra plus tard, en collaboration avec H. Johnston, et dans le cadre notamment des études engagées sur les risques associés aux vols supersoniques (tels que ceux de Concorde), générateurs d'oxydes d'azote en haute altitude, que ceux-ci peuvent provoquer une destruction de la deuxième couche d'ozone, très utile celle-là, la couche d'ozone stratosphérique.

En outre, P. Crutzen a contribué à l'étude théorique des effets possibles d'une guerre nucléaire sur notre atmosphère pouvant conduire au scénario de l'"hiver nucléaire".

Les recherches poursuivies, également à partir des années 1970, par F.S. Rowland et M. Molina, ont porté sur un autre facteur de destruction de la couche d'ozone stratosphérique, les chlorofluorocarbones (CFC).

F. Sherwood Rowland a débuté ses recherches en radiochimie, sous la direction de W. Libby, qui obtint en 1960 le prix Nobel pour sa découverte de «la datation» des objets par ^{14}C . Après avoir étudié la chimie du brome radioactif et celle du tritium, F.S. Rowland s'est engagé, à l'université de Californie (Irvin, États-Unis), dans des applications de ses recherches en chimie de l'atmosphère. C'est ainsi que, fortement intéressé par une publication de J. Lovelock sur le dosage des CFC dans l'atmosphère qui révélait leur très longue persistance (1972), il confia à M. Molina, jeune chercheur d'origine néerlandaise qui venait de le rejoindre pour effectuer une recherche postdoctorale, un travail visant à établir les conditions dans lesquelles les molécules de CFC se détruisent dans l'atmosphère. En 1974, ils publiaient dans *Nature* (1974, 249, p. 810), un article qui fait maintenant référence où ils suggéraient que les molécules de CFC sont détruites par le rayonnement UV dans la stratosphère, en libérant des radicaux chlorés responsables d'une destruction photocatalytique de l'ozone.

Suivant le mécanisme admis aujourd'hui, l'ozone stratosphérique résulterait de la dissociation du dioxygène, aux très basses températures, sous l'action des rayonnements UV de longueur d'ordre inférieure à 200 nm :

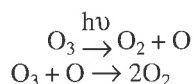


et de la recombinaison de l'oxygène atomique ainsi formé avec des molécules de dioxygène, en présence de molécules M non encore identifiées agissant comme catalyseurs



Mais l'ozone ainsi formé peut se décomposer à son tour, par photolyse,

sous l'action de rayonnements UV de longueurs d'onde comprises entre 210 et 290 nm, en donnant à nouveau naissance à du dioxygène



Les réactions antagonistes conduisent à un état d'équilibre dynamique qui se traduit par l'apparition de la couche d'ozone stratosphérique, couche localisée entre 15 et 60 km d'altitude, où la concentration d'ozone, très faible en moyenne, est maximale entre 20 et 30 km (on calcule que si la couche était constituée d'ozone pur, elle aurait une épaisseur de 3 mm). Mais elles sont, en outre, responsables de l'absorption de rayonnements UV durs, très nuisibles à la vie sur la Terre : la couche d'ozone stratosphérique nous est donc indispensable.

Les radicaux chlorés, formés par la photolyse des molécules de CFC s'opposent à la formation de la couche d'ozone, réduisent la concentration de celui-ci et apparaissent ainsi comme responsables des «trous d'ozone» découverts au dessus de l'Antarctique par J. Farman. Cette découverte, publiée en 1985 et l'apparent développement de ce «trou d'ozone» devaient susciter une émotion considérable dans l'opinion mondiale et chez les responsables politiques, et conduire à la publication, en 1987, du Protocole de Montréal, d'après lequel, notamment, la fabrication et l'utilisation des CFC devaient cesser avant 1996.

Il est intéressant de souligner l'évolution considérable des idées des scientifiques et des industriels entre 1974, date à laquelle la publication de Molina et Rowland semblait farfelue, et 1987.

En 1974, en effet, les CFC étaient

considérés comme des composés offrant des qualités de sécurité (non-toxicité) et d'ininflammabilité exceptionnelles, qui les firent utiliser comme fluides réfrigérants, comme solvants pour les industries électroniques et mécaniques, comme gaz propulseurs pour les aérosols, comme agents gonflants dans les mousses rigides d'isolation, comme extincteurs. Ils apparaissaient à tous comme des produits très sûrs, destinés à résoudre des problèmes de toxicité et d'environnement, et appelés à se développer considérablement, notamment dans les pays en voie de développement [2]. On ne pouvait pas croire qu'ils pourraient mettre en danger la vie sur la Terre.

Les analyses de Lovelock, les recherches de Rowland et Molina, les nombreux travaux consacrés depuis à l'évolution de la couche d'ozone stratosphérique, devaient mettre fin à ce remarquable succès industriel, conduire le programme des Nations-Unis pour l'environnement à établir officiellement une relation entre la diffusion des CFC vers la haute atmosphère et la croissance du trou d'ozone, et induire, dans l'industrie chimique mondiale, une très importante recherche dont les résultats ont conduit progressivement, depuis quelques années, à l'apparition de substituts aux CFC dans toutes leurs précédentes utilisations.

Gérard Montel

Références

- [1] Stevenson R., *Chemistry in Britain*, nov. 1995, p. 847.
- [2] Verhille M., *L'Actualité Chimique*, 1994, 5, p. 17.

Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie*

Chapitre 2 : La sécurité. La protection de l'environnement

1 - Les produits chimiques dangereux

Les propriétés particulières des produits chimiques et leur capacité à réagir entre eux ont excité depuis longtemps la curiosité de certaines personnes, les plus jeunes n'y ont pas échappé : bouillonnements, échauffements, déflagrations plus ou moins contrôlées, changements de couleur, etc., tous ces phénomènes intriguent et fascinent.

Les "expériences de chimie" les plus naïves ont quelquefois appris aux curieux, à leurs dépens, que les produits chimiques devaient être manipulés avec précaution.

Bordeaux, 1991 - Pau, 1991

Ces précautions deviennent impératives quand les produits chimiques utilisés sont de plus en plus nombreux et les quantités mises en œuvre plus importantes. Les accidents peuvent prendre alors l'allure de catastrophes.

1.1. Les catastrophes de l'industrie chimique

De graves catastrophes ont été déplorées au cours des dernières décennies :

- Bâle (Sandoz) : Isocyanate de méthyle (1)
- Minnemata (Japon) : Nitrate d'ammonium (2)
- Bretagne (Amoco-Cadix) : Pesticides (3)
- Nantes : Composés du mercure (4)
- Bhopal : Hydrocarbures (5).

Associer au nom du site le nom du produit.

R : a - 3, b - 4, c - 5, d - 2, e - 1

*Bordeaux, 1989. Lille, Toulon, 1990.
Amiens, Orléans, Toulon, Toulouse 1991*

Sécurité et industrie.

a) La plus grande catastrophe de l'industrie chimique est celle de Bhopal en 1984. Cette usine fabriquait un insecticide et utilisait l'isocyanate de méthyle (MIC) : $\text{CH}_3\text{-N=C=O}$.

Plusieurs tonnes de MIC s'échappèrent dans l'atmosphère à la suite de l'échauffement d'un réservoir. Il y eut des milliers de morts et 170 000 personnes ont été intoxiquées.

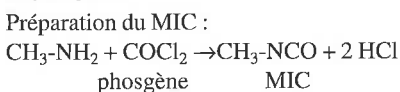
Caractéristiques du MIC :

- Température d'ébullition : 39 °C
- Densité du gaz par rapport à l'air : 2
- Réaction violente et exothermique avec les composés présentant des groupes OH et NH_2 .

Expliquer en quelques lignes pourquoi le MIC est si dangereux.

R : Le MIC est très volatil, ses vapeurs très lourdes s'accumulent près du sol et se dispersent très lentement. Elles sont très toxiques pour les voies respiratoires et les yeux.

b) Pour préparer le MIC, on utilise le phosgène, lui aussi très dangereux. Quelle est la formule du phosgène ?



Reims, 1991

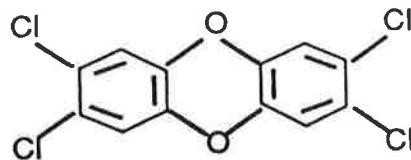
1.2. La directive Seveso

Les usines qui fabriquent ou utilisent certaines substances dangereuses sont soumises à la directive Seveso :

- qu'évoque pour vous ce terme ?
- en quoi consiste cette directive ?

R : En 1976 à Seveso en Italie, au cours de la phase finale d'une fabrication d'un intermédiaire de synthèse, le 2,4,5-

trichlorophénol, une élévation de la température de réaction due à une défaillance du système de contrôle a été à l'origine du dégagement dans l'atmosphère de quelques kilogrammes de "dioxine".



Cette substance réputée pour être extrêmement toxique pour la faune et la flore a pollué le sol sur une vaste étendue autour de l'installation. Indépendamment des dommages causés à la population (quelques cas de chloracné) et au cheptel domestique, les mesures d'interdiction prises pour l'utilisation du territoire contaminé ont eu un impact médiatique considérable.

Cet accident est à l'origine de la publication, le 24 juin 1982, d'une directive des Communautés européennes, dite directive "Seveso", concernant les accidents majeurs de certaines activités industrielles.

En France, c'est à travers la réglementation des "installations classées pour la protection de l'environnement" que la directive "Seveso" et ses modifications trouvent leur application.

Ces textes sont articulés autour du schéma suivant :

- des mesures doivent être prises par les exploitants pour prévenir les accidents industriels majeurs,
- l'administration doit effectuer un contrôle des activités dangereuses,
- les plans doivent prévoir l'intervention en cas d'accident majeur,
- les travailleurs et les populations

* Extrait du 2e Recueil d'épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie (5e, 6e et 7e Olympiades). Début de la publication dans le n° 6 d'octobre-novembre 1995 de *L'Actualité Chimique*, p. 41-49.

doivent être informés pour prendre les mesures nécessaires en cas de sinistre.

Bordeaux, 1991

1.3. Les armes chimiques

Certains sont des dérivés de la moutarde à l'azote.

La recherche sur le traitement du cancer s'oriente vers la synthèse de molécules de ce type actives en chimiothérapie dont le rôle est de couper la molécule d'ADN des cellules cancéreuses afin d'éviter leur prolifération.

Le gaz moutarde a été utilisé comme gaz de

combat lors de la première guerre mondiale.

Donner un autre nom de ce gaz :

R : "Ypérite"

Donner sa formule :

R : $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{S}$

Sulfure de bis (2-chloroéthyle)

Donner la formule des dérivés de la "moutarde à l'azote" :

R : $(\text{ClCH}_2\text{-CH}_2)_2\text{NC}_2\text{H}_5$

$\text{ClCH}_2\text{-CH}_2)_2\text{NCH}_3$

$(\text{ClCH}_2\text{-CH}_2)_3\text{N}$

Toulouse, 1990.

Nancy/Metz, Poitiers, Caen, 1991

Une récente conférence réunie à Paris a traité de l'emploi des armes chimiques.

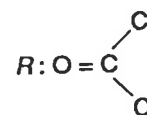
La première utilisation de telles armes remonte au mois d'août 1915.

Les Allemand ont alors employé : Cl_2 , HCl , NO_2 , CH_4 , CO_2

R : Cl_2

Les alliés ont répliqué en utilisant le phosgène COCl_2 . Donner la formule développée du phosgène.

R :



Clermont-Ferrand, 1989

2 - Risques liés aux produits chimiques et aux réactions

Dans les pays industrialisés, les gouvernements ont mis en œuvre des réglementations destinées à obliger les industriels à prendre en compte les problèmes de sécurité, pour les personnes mais aussi pour leur environnement.

Les directives du Conseil des Communautés européennes, constamment remises à jour, sont appliquées en France.

L'une d'elles concerne "la classification et l'étiquetage des substances dangereuses" (directive 67/548/CEE). La classification sépare les "substances" (les molécules seules) des "préparations" (les mélanges de molécules différentes).

"La directive" prescrit des règles d'étiquetage avec apposition des symboles de dangers et mention de risques et conseils de prudence.

Obligation est donc faite aux fabricants, revendeurs et importateurs dans le cadre de la réglementation du travail d'apposer les symboles suivants : ces symboles sur fond jaune orange ont une signification bien précise.

Concours national, 1989

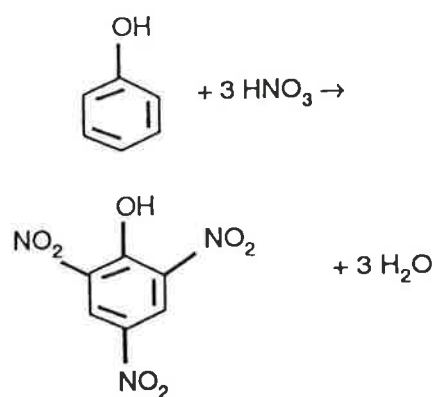
2.1. Symboles, phrases de risques et conseils de prudence

La reproduction des symboles doit figurer sur des étiquettes sur fond jaune orangé (figure 1). La liste des phrases de risques particuliers (phrases R) est donnée tableau

I (p.61) et celle des conseils de prudence (phrases S) est donnée tableau II (p.62).

La connaissance des propriétés des produits chimiques et les précautions à prendre pour les utiliser convenablement doivent être associées à l'enseignement de la chimie.

2.1.1. Préparation de l'acide picrique par l'action de l'acide nitrique en présence d'acide sulfurique sur le phénol



- éviter tout contact du phénol avec la peau, l'emploi de gants est indispensable tout au long de la manipulation,
- l'utilisation d'acides concentrés (mélange sulfonitrique) oblige à manipuler sous la hotte et à porter des lunettes de sécurité,
- signaler immédiatement à un des enseignants toute anomalie ou toute

incertitude éventuelle relative au mode opératoire.

Reims, 1991

2.1.2. Préparation de la N-phényléthamide (acétanilide) par oxydation de l'aniline à l'aide d'acide acétique

N-phényléthamide :

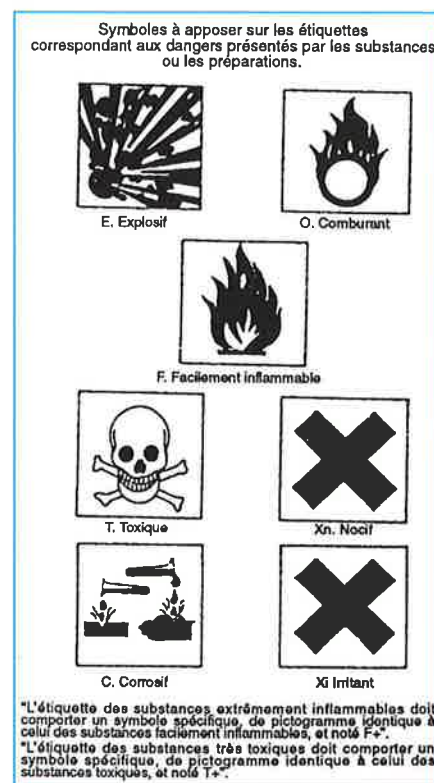
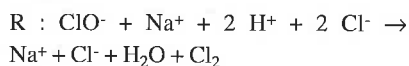


Figure 1 - Symboles à apposer sur les étiquettes.

- aniline : inflammable, très toxique par contact avec la peau ou inhalation, effets cumulatifs dangereux, cancérigène,
- anhydride acétique : inflammable, corrosif par contact avec la peau. Vapeurs très irritantes pour les yeux et les voies respiratoires,
- acide chlorhydrique : corrosif, provoque des brûlures aux yeux. Vapeurs irritantes pour les voies respiratoires.

Pau, 1991

2.1.3. Pourquoi le mélange accidentel d'acide chlorhydrique et d'eau de Javel est-il dangereux ?



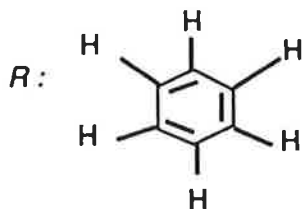
Besançon, 1991

2.1.4. Toxicité du benzène

Le benzène est un solvant qui présente une toxicité à long terme insidieuse et irréversible. Elle se traduit par des anémies et augmente les risques de leucémie.

Écrire la formule développée du benzène.

R :

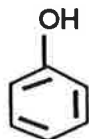


Après inhalation du benzène, 50 % est éliminé par voie respiratoire, 50 % est absorbé par le sang. Une partie va alors être stockée dans les tissus.

Le métabolisme du benzène dans l'organisme s'effectue :

- soit par le foie où il est oxydé en phénol. Écrire la formule du phénol.

R :



- soit par la moëlle osseuse où il subit des oxydations successives perturbant la fabrication des globules rouges et des plaquettes sanguines.

Tableau I - Nature des risques particuliers attribués aux substances dangereuses.

R 1 Explosif à l'état sec.	R 30 Peut devenir très inflammable pendant l'utilisation.
R 2 Risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou autres sources d'ignition.	R 31 Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique.
R 3 Grand risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou autres sources d'ignition.	R 32 Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.
R 4 Forme des composés métalliques explosifs très sensibles.	R 33 Danger d'effets cumulatifs.
R 5 Danger d'explosion sous l'action de la chaleur.	R 34 Provoque des brûlures.
R 6 Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l'air.	R 35 Provoque de graves brûlures.
R 7 Peut provoquer un incendie.	R 36 Irritant pour les yeux.
R 8 Favorise l'inflammation des matières combustibles.	R 37 Irritant pour les voies respiratoires.
R 9 Peut exploser en mélange avec des matières combustibles.	R 38 Irritant pour la peau.
R 10 Inflammable.	R 39 Danger d'effets irréversibles très graves.
R 11 Très inflammable.	R 40 Possibilité d'effets irréversibles.
R 12 Extrêmement inflammable.	R 41 Risque de lésions oculaires graves.
R 13 Gaz liquéfié extrêmement inflammable.	R 42 Peut entraîner une sensibilisation par inhalation.
R 14 Réagit violemment au contact de l'eau.	R 43 Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.
R 15 Au contact de l'eau dégage des gaz très inflammables.	R 44 Risque d'explosion si chauffé en ambiance confinée.
R 16 Peut exploser en mélange avec des substances comburantes.	R 45 Peut causer le cancer.
R 17 Spontanément inflammable à l'air.	R 46 Peut causer des altérations génétiques héréditaires.
R 18 Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air inflammable/explosif.	R 47 Peut causer des malformations congénitales.
R 19 Peut former des peroxydes explosifs.	R 48 Risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée.
R 20 Nocif par inhalation.	R 49 Peut causer le cancer par inhalation.
R 21 Nocif par contact avec la peau.	R 50 Très toxique pour les organismes aquatiques.
R 22 Nocif en cas d'ingestion.	R 51 Toxique pour les organismes aquatiques.
R 23 Toxique par inhalation.	R 52 Nocif pour les organismes aquatiques.
R 24 Toxique par contact avec la peau.	R 53 Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
R 25 Toxique en cas d'ingestion.	R 54 Toxique pour la flore.
R 26 Très toxique par inhalation.	R 55 Toxique pour la faune.
R 27 Très toxique par contact avec la peau.	R 56 Toxique pour les organismes du sol.
R 28 Très toxique en cas d'ingestion.	R 57 Toxique pour les abeilles.
R 29 Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques.	R 58 Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement.
	R 59 Dangereux pour la couche d'ozone.

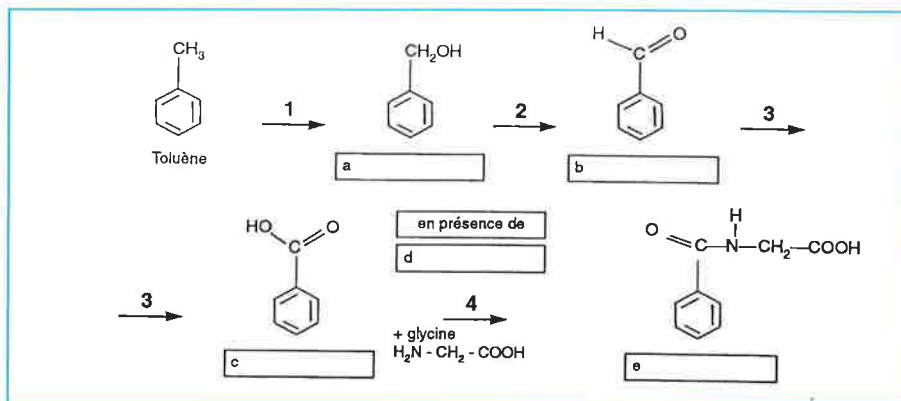


Figure 2 - Dégradation du toluène absorbé par le sang.
 a : alcool benzylique, b : aldéhyde benzoïque, c : acide benzoïque, d : hydroxyde de sodium, e : acide hippurique.

Tableau II - Conseils de prudence concernant les substances dangereuses.

S 1	Conserver sous clé.	à indiquer par le fabricant].	respiratoire approprié [terme(s) approprié(s) à indiquer par le fabricant].
S 2	Conserver hors de la portée des enfants.	S 24 Éviter le contact avec la peau.	
S 3	Conserver dans un endroit frais.	S 25 Éviter le contact avec les yeux.	
S 4	Conserver à l'écart de tout local d'habitation.	S 26 En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste.	S 43 En cas d'incendie, utiliser... (moyens d'extinction à préciser par le fabricant. Si l'eau augmente les risques, ajouter : "Ne jamais utiliser d'eau").
S 5	Conserver sous... (liquide approprié à spécifier par le fabricant).	S 27 Enlever immédiatement tout vêtement souillé ou éclaboussé.	S 44 En cas de malaise, consulter un médecin (si possible lui montrer l'étiquette).
S 6	Conserver sous... (gaz inerte à spécifier par le fabricant).	S 28 Après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment avec... produits appropriés à indiquer par le fabricant.	S 45 En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette).
S 7	Conserver le récipient bien fermé.	S 29 Ne pas jeter les résidus à l'égout.	S 46 En cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.
S 8	Conserver le récipient à l'abri de l'humidité.	S 30 Ne jamais verser de l'eau dans ce produit.	S 47 Conserver à une température ne dépassant pas... °C (à préciser par le fabricant).
S 9	Conserver le récipient dans un endroit bien ventilé.	S 33 Éviter l'accumulation de charges électrostatiques.	S 48 Maintenir humide avec... (moyen approprié à préciser par le fabricant).
S 12	Ne pas fermer hermétiquement le récipient.	S 34 Éviter le choc et le frottement.	S 49 Conserver uniquement dans le récipient d'origine.
S 13	Conserver à l'écart des aliments et boissons y compris ceux pour les animaux.	S 35 Ne se débarrasser de ce produit et de son récipient qu'en prenant toute précaution d'usage.	S 50 Ne pas mélanger avec... (à préciser par le fabricant).
S 14	Conserver à l'écart des... (matières incompatibles à indiquer par le fabricant).	S 36 Porter un vêtement de protection approprié.	S 51 Utiliser seulement dans les zones bien ventilées.
S 15	Conserver à l'écart de la chaleur.	S 37 Porter des gants appropriés.	S 52 Ne pas utiliser sur de grandes surfaces dans les locaux habités.
S 16	Conserver à l'écart de toute source d'ignition. Ne pas fumer.	S 38 En cas de ventilation insuffisante, porter un appareil respiratoire approprié.	S 53 Éviter l'exposition, se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation.
S 17	Tenir à l'écart des matières combustibles.	S 39 Porter un appareil de protection des yeux/du visage.	
S 18	Manipuler et ouvrir le récipient avec prudence.	S 40 Pour nettoyer le sol ou les objets, souillés par ce produit, utiliser... (à préciser par le fabricant).	
S 20	Ne pas manger et ne pas boire pendant l'utilisation.	S 41 En cas d'incendie et/ou d'explosion ne pas respirer les fumées.	
S 21	Ne pas fumer pendant l'utilisation.	S 42 Pendant les fumigations/ pulvérisations porter un appareil	
S 22	Ne pas respirer les poussières.		
S 23	Ne pas respirer les gaz, vapeurs, fumées, aérosols [termes appropriés		

On peut le remplacer par le toluène $C_6H_5-CH_3$ qui ne présente pas de toxicité à long terme. Après inhalation de toluène, 95 % est absorbé par le sang. Une partie se dégrade en donnant successivement les composés suivants (compléter les cases de la figure 2, en donnant le nom du ou des groupes fonctionnels) (voir figure 2, p. 61).

2.2. Documentation

Dans ses cahiers de notes documentaires, l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité, 30 rue

Olivier-Noyer, 75680 Paris Cedex 14) publie des fiches toxicologiques dont le recueil comprend plus de 250 fiches concernant des substances choisies parmi les plus fréquemment rencontrées.

Les phrases soulignées, dans la fiche toxicologique concernant l'oxyde de carbone (voir encadré p. 64-66), sont à préciser à l'aide des questions suivantes :

- vérifier que la densité du monoxyde de carbone est bien 0,96

R : $d = M/29 = 28/29$

- que signifie ppm ?

R : partie par million

Amiens, 1990

Fiche toxicologique n°47 de l'INRS

Nous publions en annexe de ce chapitre la fiche toxicologique de l'INRS qui permet de répondre à la question concernant les oxydes de carbones.

3 - Mesures de premier secours

a) En cas de brûlure grave d'acide ou de base, quels premiers soins doit-on faire ?

R : ôter les vêtements souillés, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau. Avertir le service médical si l'irritation persiste.

b) Ensuite avec quel produit doit-on effectuer le rinçage de la peau ?

- brûlure d'acide :

R : une solution diluée d'un produit faiblement basique (NaHCO_3).

- brûlure basique :

R : une solution diluée d'un acide faible (acide acétique, acide borique).

c) Pour manipuler les produits dangereux, énumérer les précautions à prendre.

R : lire attentivement l'étiquette et respecter les conseils de prudence. En cas de doute consulter une documentation plus détaillée.

Paris, 1990

Un camion transportant 15 bonbonnes de 230 litres de chlorure d'hydrogène en solution à 20 % en masse et de masse volumique = $1,098 \text{ kg l}^{-1}$ s'est renversé et l'acide s'est répandu ; on veut neutraliser cet acide en utilisant de l'oxyde de calcium CaO . Quel est le nom courant de l'oxyde de calcium ?

R : chaux vive.

Ecrire l'équation de neutralisation

R : $\text{CaO} + 2 \text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Quelle est la masse d'oxyde de calcium que l'on doit avoir sur le lieu de l'accident pour neutraliser complètement l'acide qui s'est répandu ? (on suppose qu'il n'y a pas eu d'infiltration)

R : 50,6 kg.

Quelle masse de Ca(OH)_2 aurait-il fallu utiliser à la place de CaO ? Quel est le nom de Ca(OH)_2 ?

R : chaux éteinte ; 65 kg.

$\text{Ca(OH)}_2 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$

Pourquoi n'utilise-t-on pas une solution ammoniacale pour neutraliser l'acide chlorhydrique ?

R : pour éviter la formation intense de fumées blanches de NH_4Cl .

Bordeaux, 1989

4 - Prévention - Lutte contre la pollution

4.1. Pollution de l'air

Dans les gouttes d'eau liquide des nuages, le dioxyde de soufre est sous la forme d'ion HSO_3^- . Cet anion est oxydé par le peroxyde d'hydrogène avec formation de protons et d'ions hydrogènesulfate. Compléter l'équation

R : $\text{HSO}_3^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HSO}_4^- + \text{H}_2\text{O}$

Quelles sont les conséquences de cette réaction sur l'environnement ?

R : troubles respiratoires, pluies acides, corrosion (pierres, acier, zinc, etc.).

Strasbourg, 1991

Citer deux gaz susceptibles de provoquer des troubles respiratoires parmi ceux qui sont qualifiés de "polluants".

R : oxydes de soufre et d'azote.

Créteil, 1991

4.1.1. Quel est le produit qui ajouté à l'essence est une source importante de pollution ? Donner son nom, sa formule chimique.

R : plomb tétraéthyle (tétraéthylplomb) $\text{Pb(C}_2\text{H}_5)_4$

Citer deux métaux très polluants et les maladies qu'ils entraînent.

R : Plomb (saturnisme). Mercure (hydrargyrisme).

Pau, Poitiers 1989 - Créteil, 1991

4.1.2. Est-il dangereux d'inhaler des vapeurs de :

a) dichlore b) diazote c) benzène
d) hélium e) trichloroéthylène

R : dangereux a, c, e.

Grenoble, 1991

4.2. Pollution de l'eau

A-t-on le droit de jeter à l'égout ? (barre chaque réponse incorrecte) :

a) une solution de chlorure de mercure II
b) du tétrachlorométhane
c) une solution de chlorure de sodium
d) du toluène
e) une solution concentrée de cyanure de sodium
f) une solution diluée d'acide
g) n phénol

R : non : a, b, d, e, g.

Dijon, Grenoble, 1991

4.3. Déchets

4.3.1. L'emploi de matières plastiques exige des précautions car beaucoup sont inflammables et certaines dégagent par pyrolyse des produits toxiques. Ces précautions sont particulièrement néces-

saires quand les matières plastiques sont utilisées pour l'ameublement ou la décoration des établissements recevant du public. L'élimination des déchets par incinération nécessite un lavage efficace des gaz de combustion.

Citer les gaz toxiques pouvant se dégager lors de la combustion de matières plastiques ?

R : monoxyde de carbone, chlorure d'hydrogène.

Caen, 1990

4.3.2. Un tube scellé contenant de l'iridium 192 (substance radioactive utilisée en médecine) a été jeté par mégarde dans un terrain vague. Ce radio-élément a une période de 74,5 jours.

Au bout de combien de temps son activité sera-t-elle réduite de 75 % ?

R : 149 jours.

Caen, 1994.

4.3.3. Les thermomètres médicaux usuels contiennent du mercure et on n'a jamais signalé aux utilisateurs un danger. Les piles électriques de petit format contiennent du mercure, il est interdit de les jeter à la poubelle.

Pourquoi ?

R : Le mercure ne se dégrade pas au cours de la mise en décharge ou de l'incinération des déchets. Le mercure lui-même et la plupart de ses composés sont très toxiques. Une maladie chronique peut résulter d'une exposition significative ou répétée au mercure ou à ses vapeurs, cette maladie s'appelle l'hydrargyrisme.

Connaissez-vous d'autres métaux pouvant être toxiques ?

R : le plomb (saturnisme) - le cadmium -

l'arsenic - le béryllium.

Montpellier, 1990

4.3.4. Dans la centrale surrégénératrice "Superphénix" on utilise environ 3 000 tonnes d'un métal alcalin fondu.

Lequel ?

R : le sodium.

A quoi sert-il ?

R : à refroidir le circuit primaire.

Pourquoi pose-t-il de sérieux problèmes de sécurité ?

R. : il est extrêmement réactif, particulièrement avec l'eau et le dioxygène de l'air ; avec l'eau, il y a un fort dégagement d'hydrogène (extrêmement inflammable, risque d'explosion) et formation d'hydroxyde de sodium (très corrosif) accélérés par une forte élévation de la température.

Bordeaux, 1981

INRS, fiche toxicologique n° 47, édition 1987 : Oxyde de carbone.

Note établie par les services techniques et médicaux de l'INRS

Caractéristiques

Utilisation

L'oxyde de carbone est un des principaux constituants de divers gaz industriels utilisés comme combustibles : gaz de houille, gaz à l'eau, gaz à l'air ou gaz de gazogène, gaz pauvre ou gaz Downson, etc.

Il est également utilisé pour le raffinage du nickel par la méthode de Mond et pour la synthèse de différents produits chimiques (méthanol, acide formique, acide acétique, métaux carbonyles...).

Sources de formation

L'oxyde de carbone peut se dégager lors de nombreuses opérations industrielles ou domestiques :

- métallurgie du fer et de différents métaux ;
- synthèse organique, notamment fabrication du carbure de calcium et des métaux carbonyles ;
- travaux de coupage et d'oxycoupage ;
- utilisation des moteurs à explosion ;
- emploi d'explosifs, notamment dans les chantiers hydroélectriques et des exploitations minières ;
- utilisation d'appareils de chauffage à charbon, à gaz et à hydrocarbures liquides.

Propriétés physiques [1 à 3]

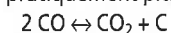
L'oxyde de carbone se présente sous la forme d'un gaz incolore, inodore, un peu plus léger que l'air (densité par rapport à l'air : 0,96). Il se liquéfie sous la pression atmosphérique à une température de -190 °C en un liquide incolore et se solidifie vers - 207 °C.

Masse molaire : 28,01

Densité du liquide (D⁻¹⁹⁵) : 0,814
 Température critique : - 139 °C
 Pression critique : 3 500 kPa
 Densité critique : 0,311
 Tensions de vapeur :
 0,13 kPa à - 222,0 °C
 5,33 kPa à - 210,0 °C
 53,3 kPa à - 196,3 °C
 100 kPa à - 191,3 °C
 500 kPa à - 170,7 °C
 2000 kPa à - 149,7 °C
 Limites d'explosivité en volume % dans l'air :
 limite inférieure : 12,5
 limite supérieure : 74,2
 Limites d'explosivité en volume % dans l'oxygène :
 limite inférieure : 15,5
 limite supérieure : 93,9
 Température d'auto-ignition : 652 °C
 L'oxyde de carbone est peu soluble dans l'eau (35 cm³/l à 0 °C ; 25 cm³/l à 15 °C). Sa solubilité dans l'éthanol à 20 °C est de 200 cm³/litre.

Propriétés chimiques [1, 3, 4]

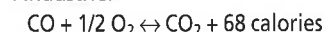
A température ordinaire, l'oxyde de carbone est un composé métastable. Sa dissociation en carbone et dioxyde de carbone s'effectue habituellement entre 400 et 700 °C. A 800 °C, le produit ne se dissocie pratiquement plus.



En présence de certains catalyseurs, notamment le palladium dispersé sur gel de silice, cette décomposition commence dès la température ordinaire.

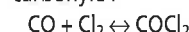
L'oxyde de carbone brûle dans l'air ou l'oxygène avec une flamme bleue en donnant du dioxyde de carbone et un dégagement de chaleur notable ; c'est en conséquence un

combustible fréquemment utilisé dans l'industrie.



En raison de ses propriétés fortement réductrices, le produit réagit avec de nombreux oxydes métalliques (oxydes de fer, de cuivre, de cobalt, de plomb, de manganèse...), avec formation du métal correspondant et de dioxyde de carbone.

Sous l'action de la lumière ou en présence de certains catalyseurs tels des charbons spécialement traités, le chlore se combine directement à l'oxyde de carbone en donnant un gaz très toxique, le dichlorure de carbonyle :



L'oxyde de carbone réagit avec certains métaux à l'état divisé (nickel, fer, cobalt, manganèse, chrome) avec formation de composés d'addition peu stables et très toxiques : les métaux carbonyles. Ces produits sont facilement décomposés par la chaleur en métal et oxyde de carbone.

Réipients de stockage

L'oxyde de carbone peut-être stocké dans des réipients en acier.

Méthodes de dosage dans le sang [5 à 8]

- Méthode de Moureu, Chovin, Truffert et Lebbe : extraction des gaz du sang et dosage basé sur l'absorption sélective de l'infrarouge par l'oxyde de carbone.
- Méthode du semi-microdosage de l'oxyde de carbone sanguin de Le Moan G., basée sur la réduction du chlorure de palladium.
- Méthode par chromatographie en phase gazeuse de Blackmore D.J.

Méthodes de détection et de détermination dans l'air [1, 9 à 13]

- Méthodes basées sur la chaleur dégagée par l'oxydation catalytique de l'oxyde de carbone en dioxyde de carbone au contact de certains catalyseurs tels que l'amianté platinée ou l'hopcalite (carboxymètre Draeger, appareil MSA...).
 - Méthodes basées sur la réduction du pentoxyde d'iode et détermination colorimétrique de l'iode libéré. De nombreux appareils font appel à ce principe : appareil Drager, détecteur colorimétrique MSA, détecteur du Cerchar, analyseur de gaz "brevets Kuhlmann"...
 - Méthodes basées sur la réduction de l'oxyde mercurique.
 - Méthode basée sur l'absorption dans l'infrarouge. Méthode la plus utilisée. De nombreux appareils font appel à ce principe.
 - Chromatographie en phase gazeuse.
 - Coulométrie.
- L'arrêté du 17 avril 1975 (JO du 2 mai 1975) précise que la méthode de travail qui doit être utilisée pour le contrôle des atmosphères est la méthode par absorption dans l'infrarouge.

Risques

Risques d'incendie [14]

L'oxyde de carbone est un gaz inflammable qui peut former des mélanges explosifs avec l'air dans les limites de 12,5 à 74,2 % en volume et avec l'oxygène dans les limites de 15,5 à 93,9 %.

L'agent d'extinction préconisé est la poudre.

Métabolisme [15, 16]

L'oxyde de carbone a une action particulière sur l'organisme, liée à son affinité pour l'hémoglobine aboutissant à la formation de carboxyhémoglobine.

Chez les individus normaux, la teneur en oxyde de carbone est de l'ordre de 0,4 à 0,8 ml pour 100 ml de sang ; chez les fumeurs, il n'est pas rare d'observer des taux allant de 1,5 à 2 ml pour 100 ml de sang.

L'oxyde de carbone ayant pris la place de l'oxygène, c'est par asphyxie que succombe l'organisme astreint à respirer l'oxyde de carbone.

Lorsque les deux tiers de l'hémoglobine sont saturés de ce gaz (environ 16 à 17 ml pour 100 ml de sang), une issue fatale est à prévoir.

Pathologie - Toxicologie [15 à 17]

La gravité de l'intoxication par oxyde de carbone est variable suivant la concentration du toxique, mais certains sujets peuvent

manifester une sensibilité particulière. Il est classique de distinguer plusieurs formes de manifestations.

L'intoxication massive risque d'entraîner une inhibition brutale de la respiration.

L'intoxication aiguë s'annonce habituellement par des prodromes : malaise général avec vertiges et céphalée (à ce stade, des efforts musculaires, réduisant la réserve d'oxygène, peuvent précipiter l'évolution). Parfois, on observe un état ébrié avec nausées et vomissements : dans d'autres cas, des troubles psychiques avec confusion mentale.

Ultérieurement apparaît une torpeur progressive avec impotence musculaire pouvant aller jusqu'au coma qu'il convient de traiter d'urgence pour prévenir le collapsus.

Des complications peuvent survenir compromettant le pronostic immédiat ou lointain : manifestations respiratoires et cardiaques, atteintes nerveuses (paralysies, syndromes parkinsoniens...) et psychiques (troubles de la mémoire, état confusionnel, démence...).

L'intoxication chronique est de diagnostic plus difficile, elle est essentiellement caractérisée par une triade fonctionnelle (céphalée, vertiges, asthénie) à laquelle s'associent surtout des troubles digestifs (nausées, vomissements). La réalité de l'intoxication doit être recherchée en vérifiant, d'une part, le risque (qui peut être professionnel ou domestique) et, d'autre part, le taux d'oxycarbonémie. Un taux supérieur à 1,5 ml % est considéré comme significatif à condition que le prélèvement de sang ait été fait après une abstinence de tabac d'au moins 24 heures, qui pourra être, éventuellement, contrôlée par la recherche de nicotine dans les urines.

Valeurs limites d'exposition

En France, le ministère du Travail a fixé pour l'oxyde de carbone la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) indicative qui peut être admise dans l'air des locaux de travail. Cette valeur correspond à 50 ppm, soit 55 mg/m³.

Réglementation

Hygiène et sécurité du travail

1° Dispositions générales

- Articles R. 232-5 à R. 232-5-14 du Code du travail.
- Circulaire du 9 mai 1985 concernant l'aération et l'assainissement des lieux de travail (non parue au JO).

2° Prévention des incendies

- Articles R. 233-14 à R. 233-41 du Code du travail.
- Décret du 14 novembre 1962 (JO du 5 décembre 1962). Section V, articles 43 et 44.
- Décret du 17 juillet 1978 et arrêtés d'application relatifs au matériel électrique utilisable dans les atmosphères explosives.

3° Valeur limite d'exposition et contrôle de l'atmosphère des ateliers

- Circulaire du ministère du Travail du 5 mars 1985 (non parue au JO).
- Article R. 241-44 du Code du travail.
- Arrêté du 17 juin 1974 (JO du 2 juillet 1974) fixant les conditions d'agrément des organismes habilités à procéder aux examens ayant pour objet la surveillance de l'hygiène des ateliers et la protection des ouvriers contre l'ensemble des nuisances et contre les risques d'accidents.
- Arrêté portant agrément d'organismes habilités à procéder à des mesures ayant pour objet de déterminer la teneur de l'air en oxyde de carbone dans l'atmosphère des ateliers.

4° Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspecteur du travail ; tableau des maladies professionnelles n° 64.

5° Maladies de caractère professionnel

- Article L. 461-6 du Code de la sécurité sociale et décret du 3 août 1963 (JO du 23 août 1963) : déclaration médicale de ces affections.

6° Surveillance médicale spéciale

- Arrêté du 11 juillet 1977 (JO du 24 juillet 1977) fixant la liste des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale (travaux exposant aux émanations d'oxyde de carbone dans les usines à gaz, la conduite des gazogènes, la fabrication synthétique de l'essence ou du méthanol) et circulaire du 29 avril 1980 (non parue au JO).

7° Étiquetage

- De l'oxyde de carbone pur :
- Arrêté du 10 octobre 1963 modifié (JO du 21 janvier 1984) et circulaire du 29 janvier 1986 (non parue au JO). Cet arrêté prévoit une étiquette comportant notamment :
 - les symboles *Facilement inflammable* et *Toxique* ; l'énumération des risques particuliers et des conseils de prudence.
 - Actuellement, cet étiquetage n'est pas obligatoire.

8° Réglementation des appareils à pression. Paris, Imprimerie des journaux officiels, brochures n° 1498.

Protection du voisinage

Installations classées pour la protection de l'environnement, Paris, Imprimerie des journaux officiels, brochures n° 1001 : n° 100, 105, 198, 207 à 209, 298 à 300, 361.

Utilisation en agriculture

1° Maladies professionnelles :

article 1170 du Code rural et tableau n° 40.

2° Surveillance médicale spéciale :

arrêté du 11 mai 1982 (*JO* du 13 mai 1982).

Transport

Pour le transport de ce produit, se reporter éventuellement aux règlements suivants :

1° Transport intérieur

– Règlement pour le transport par chemins de fer, par voies de terre et par voies de navigation intérieure des matières dangereuses. Approuvé par arrêté du 15 avril 1945 modifié. Paris, Imprimerie nationale.

– Règlement pour le transport et la manutention dans les ports maritimes des matières dangereuses. Approuvé par arrêté du 27 juin 1951 modifié. Paris, Imprimerie nationale.

– Transport par air des matières dangereuses. Arrêté du 14 janvier 1983.

– Règlement pour le transport par mer des marchandises dangereuses. Paris, Imprimerie nationale. Ce règlement s'inspire très largement du Code OMCI.

2° Transport international par voie ferrée

– Prescriptions de la Convention de Berne (RID édité par le BVDT de la SNCF, Paris).

3° Transport international par route

– Prescriptions des annexes A et B de l'ADR, ONU, Genève.

Mines

1° Décret n° 51-508 du 4 mai 1951 modifié portant règlement général sur l'exploitation des mines de combustibles minéraux solides. Titre VII, Section I, article 145. Titre XI, Section III, article 269.

2° Circulaire HSM 44 du 30 juillet 1951 modifiée. Instruction pour l'application du décret n° 51-508 du 4 mai 1951. Titre VII, Section I, article 145. Titre XI, Section III, article 269.

Recommandations [18, 19]

Les sources et les circonstances de formation de l'oxyde de carbone, extrêmement variables d'une industrie à l'autre, rendent impossible l'application systématique de mesures de prévention technique définies à l'avance. Seuls peuvent être énoncés les principes généraux à respecter dans tous les cas où il existe un risque d'intoxication par oxyde de carbone.

I. Au point de vue technique

- Avertir le personnel du danger d'exposition à l'oxyde de carbone et des risques particuliers que présentent les travaux qu'il doit assurer.
- L'instruire également sur la conduite à tenir en cas d'accident.
- Créer dans les établissements où sont exécutés de façon permanente des travaux particulièrement dangereux des équipes spécialisées de sauvetage et de secourisme équipées de tout le matériel nécessaire.
- Procéder au contrôle périodique de la teneur en oxyde de carbone des lieux de travail.
- Contrôler périodiquement et systématiquement les installations de production et de distillation des gaz

contenant de l'oxyde de carbone.

- Prévoir un matériel électrique conforme à la réglementation en vigueur [20].
- Assurer une bonne ventilation locale ou générale des locaux et postes de travail.
- Ne jamais pénétrer dans un réservoir, une cuve ou tout autre endroit susceptible de contenir de l'oxyde de carbone sans prendre les précautions d'usage [21].

II. Au point de vue médical

- Il est évident que l'on ne doit pas exposer le travailleur à un risque oxycarboné, mais il faut aussi prévoir l'accident et ne pas hésiter à éloigner des postes dangereux les sujets qui risquent de manifester une sensibilité particulière à ce redoutable toxique. D'une façon générale, les tares organiques (alcoolisme, syphilis, athérome...), les atteintes pathologiques antérieures (cardiaques, neuro-psychiques, rénales, sanguines) risquent d'aggraver une intoxication même minime. Nous signalerons aussi la fragilité des enfants et adolescents, des femmes enceintes, des vieillards, les problèmes que posent les diabétiques.
- En cas d'intoxication avec arrêt respiratoire, retirer le sujet de l'atmosphère viciée en évitant d'inhaler soi-même le toxique et en se mettant à l'abri de tout risque d'explosion ; dégager les vêtements gênants ; éviter le refroidissement.
- Commencer d'extrême urgence la respiration artificielle en y associant aussitôt que possible oxygénothérapie ou carbogénothérapie. L'oxygénothérapie hyperbare a apporté un progrès important.
- Le médecin doit intervenir au plus vite pour surveiller la réanimation et administrer, éventuellement, des analeptiques cardiovasculaires.
- La surveillance médicale des sujets exposés à un risque d'intoxication chronique comprendra utilement des vérifications d'oxycarbonémie. Les modalités de prélèvement et l'interprétation des résultats devront tenir compte des habitudes tabagiques

La mobilité des étudiants en Europe dans le nouveau programme Socrates

Claude Quivoron* professeur, directeur des Relations européennes à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)

Lancé en 1987, Erasmus (European Action Scheme for the Mobility of University Students) est un programme d'action communautaire en matière de mobilité des étudiants. Depuis sa création, le programme Erasmus a connu un succès considérable, en apportant une contribution substantielle à l'intensification de la mobilité étudiante. Il devrait bénéficier, dans le cadre du nouveau programme Socrates (1995/99), d'un développement à la fois qualitatif et quantitatif, grâce aux modifications qui seront adoptées à partir de l'année universitaire 1997/98.

Le programme Erasmus depuis sa création

La Communauté économique européenne (CEE), devenue récemment l'Union européenne (UE), a mis en œuvre, au cours des huit dernières années, des programmes d'actions en faveur de l'éducation, de la formation et de la jeunesse [1, 2], dont les principaux sont :

– **Lingua**, programme d'action communautaire visant à promouvoir la connaissance des langues étrangères dans la Communauté européenne,

– **Erasmus**, programme d'action communautaire en matière de mobilité des étudiants dans les universités européennes,

– **Comett**, programme d'action communautaire entre universités et entreprises, en matière de formation dans le cadre des technologies (stages dans des entreprises européennes),

– **Tempus**, programme d'action communautaire en matière de mobilité transeuropéenne pour l'enseignement supérieur,

– **Petra**, programme d'action communautaire sur la formation professionnelle des jeunes et leur préparation à la vie adulte et professionnelle,

– **Force**, programme d'action communautaire pour le développement de la formation professionnelle continue dans la Communauté.

En ce qui concerne l'enseignement supérieur, le programme Erasmus comporte, depuis sa création en 1987, différents volets d'aides financières : programmes de mobilité d'enseignants, bourses de visites pour le personnel de l'enseignement supérieur, développement en commun de programmes d'enseignement et de cours intensifs, etc., mais l'action essentielle a trait indiscutablement à la mobilité des étudiants européens, au cours de leurs cursus universitaires.

Il a ainsi été progressivement créé un **Réseau Européen de Coopération Universitaire**, par l'intermédiaire de Programmes Interuniversitaires de Coopération ou PIC. Dans le cadre d'une filière d'enseignement déterminée (niveau licence, maîtrise ou DEA, en mathématiques, informatique, physique, chimie, biologie, géologie, etc.), un PIC

est un réseau d'établissements d'enseignement supérieur ayant accepté d'échanger temporairement leurs étudiants, dans la discipline considérée.

Les établissements d'enseignement supérieur d'un PIC doivent appartenir à l'un des États membres de l'UE (15 États, depuis l'adhésion, en janvier 1995, de l'Autriche, de la Finlande et de la Suède), ou à l'un des États de l'AELE (Association Européenne de Libre Échange), qui ne compte désormais que l'Islande et la Norvège (la Suisse, qui pouvait jusqu'à présent participer aux PIC, ne pourra officiellement plus y apparaître à compter de l'année universitaire 1996/97, en attendant le résultats de ses négociations en cours avec l'UE).

A titre d'exemple, l'université Pierre et Marie Curie (Paris VI) participe ainsi à 32 PIC, pour l'année universitaire 1995/96 (certains pour des cours intensifs d'environ 2 semaines). L'*encadré 1* illustre le réseau des établissements européens, formé avec l'université Pierre et Marie Curie, dans le PIC " Biologie cellulaire, niveau maîtrise".

Dans le cadre d'un PIC de son université, un étudiant peut effectuer un séjour (un seul) dans une université européenne, dont la durée doit être comprise entre 3 mois et un an. Pour ce faire, il doit obtenir, avant son départ, l'accord des 2 responsables correspondants, sur le ou les modules d'enseignement qu'il suivra à l'étranger. L'étudiant est exonéré des droits d'inscription dans l'université d'accueil et, à l'issue de son séjour, ses résultats aux examens sont communiqués à son université, afin qu'ils soient validés dans son propre cursus. Ce dernier point est essentiel dans le programme Erasmus, car il nécessite, au sein d'un PIC,

* Université Pierre et Marie Curie, tour centrale, 18e étage, 4, place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05. Tél. : (1) 44.27.26.81. Fax : (1) 44.27.26.80.
e mail : claude.quivoron@admp6.jussieu.fr

Encadré 1 - Un exemple de programme interuniversitaire de coopération (PIC) formé avec l'UPMC

Discipline : biologie cellulaire.
Thème : mobilité étudiante au niveau maîtrise de biologie cellulaire.

Référence du contrat : ICP-95-G-2038/13

Établissements participants :

B- Université Catholique de Louvain
B- Vrije Universiteit Brussels
B- Université de Gand
D- Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nuremberg
D- Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
D- Westfälische-Wilhelms-Universität Münster
E- Université autonome de Madrid
E- Université polytechnique de Valence
F- Université d'Aix-Marseille III
F- Université Claude Bernard Lyon I
F- IUT de l'université Grenoble I
F- Université Paris XII
GR- Université polytechnique d'Athènes
GR- Université d'Athènes
IRL- University College Galway
I- Université de Rome «La Sapienza»
I- Université della Tuscia, Viterbo
S- Université d'Uppsala
UK- University College of North Wales, Bangor
UK- Université de Manchester
UK- Université de Portsmouth
UK- Université de Wolverhampton
N- Université de Bergen

Responsable à l'UPMC (Université P. et M. Curie) : Pr. Jean-Claude Boucaut, Biologie du développement, Bâtiment C-30, 7e étage.

une excellente connaissance des programmes des modules d'enseignement dispensés en Europe, pour procéder aux validations. A cet égard, le programme Erasmus n'est pas, dans son esprit, destiné à accorder, par exemple pour un étudiant européen effectuant un séjour d'un an dans l'une de nos universités, le diplôme français correspondant (maîtrise ou DEA, entre autres). Cette éventualité n'est cependant pas exclue, mais, dans ce cas, le dossier de cet étudiant Erasmus doit être étudié par la commission d'équivalences locale, au même titre qu'un autre étudiant français ou étranger.

Au niveau financier, les bourses sont gérées, dans chaque État membre ou associé, par une agence nationale d'ad-

ministration des bourses, représentée en France par le Cnous [3]. Leur montant, pour les étudiants français se situe à environ 100 ECU par mois (soit une somme de l'ordre de 650 F par mois), ce qui est nettement insuffisant ; même si ces bourses ont été conçues pour dédommager le "surcoût" à l'étranger.

Dans le but d'éviter d'associer un "non-départ" à des raisons financières, la présidence de mon université a décidé d'accorder, à ses étudiants Erasmus, une aide financière (se substituant à la bourse officielle Erasmus), dont le montant est compris entre 1 200 F et 3 900 F par mois, en fonction du niveau social de l'étudiant ou de sa cellule familiale. (parallèlement une allocation forfaitaire de 1 000 F par mois est versée à chaque étudiant étranger Erasmus).

Cependant, si la mobilité des étudiants de mon université s'est indéniablement accrue au cours de ces dernières années, elle reste encore faible, en raison essentiellement d'une trop faible connaissance des langues étrangères et de l'anglais, en particulier. Quand on pense à l'arrêté du 20 janvier 1993, signé par le ministre Jack Lang, créant les Deug rénovés dans les universités, et instituant (sans les moyens correspondants) "un enseignement d'au moins une langue étrangère, par année, sous ses différents aspects (lecture, écoute, expression écrite et orale)", alors que l'anglais, en particulier, est totalement absent en années de licence et de maîtrise ! Sans entamer ici une polémique, je pense qu'il est superflu à notre ministre de tutelle d'encourager la mobilité étudiante en Europe, s'il ne consacre pas davantage d'efforts financiers pour l'enseignement des langues étrangères, en premier lieu l'anglais, dans les universités.

Le bilan 1987/94 du programme Erasmus

Au cours de ses huit premières années, le programme Erasmus a connu progressivement un essor et un développement considérables. Il rassemble, en effet, actuellement, 3 000 PIC mettant en jeu 1 600 établissements d'enseignement supérieur apparaissant globalement 18 000 fois dans les PIC ! On estime que, pour la période 1990/94, 300 000 étudiants de l'UE et de l'AELE ont bénéficié d'une mobilité Erasmus (soit près de

3 % de la population étudiante européenne, estimée à 11 millions).

Cependant, le programme Erasmus a commencé à pâtir, au cours de ces dernières années, de ce succès manifeste et ceci pour quatre raisons principales :

– Le nombre considérable de PIC est tel que la gestion administrative, par la Commission de Bruxelles, est devenue quasi impossible. Il est vrai que jusqu'ici tous les PIC renouvelables ou en création devaient recevoir un agrément officiel de la Commission, pour chaque année universitaire.

– La participation d'une université à un ou plusieurs PIC, était plus la résultante d'initiatives personnelles d'enseignants que d'une véritable politique des universités en matière de mobilité étudiante. Ceci explique le nombre élevé de PIC qui, pour une même discipline et un même niveau (par exemple, maîtrise en mathématiques), n'ont actuellement aucune connexion entre eux.

– Mais la préoccupation essentielle est paradoxalement liée à la trop faible reconnaissance académique des séjours par les universités de départ. A ce titre, la Commission de Bruxelles estime que 50 à 60 % seulement des séjours Erasmus recevaient une véritable validation. A leur retour, près de la moitié des étudiants devaient, soit repasser les examens correspondants dans leurs propres universités, soit malheureusement redoubler leur année universitaire. Cette faillite de validation académique est indéniablement due à une connaissance encore trop imparfaite, de la part des enseignants, des programmes pédagogiques présentés par les autres établissements, au sein d'un PIC. Il est clair, en effet, que la lecture d'un programme d'enseignement ne renseigne pas toujours sur son niveau, si l'on n'a eu aucun contact préalable direct avec l'université partenaire.

– Enfin, la Commission de Bruxelles a souhaité développer des actions pour les étudiants ne bénéficiant pas d'une mobilité Erasmus (plus de 95 % de la population étudiante), en demandant aux universités de prendre en compte la dimension européenne dans quelques enseignements de leurs propres cursus.

Ces critiques, élaborées par la Commission de Bruxelles elle-même, sont à la base des modifications importantes du futur programme Erasmus, au sein du nouveau programme Socrates.

Le programme Socrates (1995/99)

Ce nouveau programme a été adopté le 14 mars 1995, par une décision conjointe du Conseil et du Parlement européens, pour une période de 5 ans. Son enveloppe financière est de 850 millions d'ECU et est ouvert aux 15 États membres, à l'Islande et à la Norvège. L'extension à Chypre, Malte et aux pays de l'Europe Centrale et Orientale est prévue à court terme.

Le programme Socrates regroupe désormais des programmes antérieurs distincts, sous 3 chapitres :

Chapitre I : enseignement supérieur (Erasmus)

Il s'agit du prolongement du programme Erasmus antérieur, qui conserve son appellation dans le programme Socrates. 55 % au moins de l'enveloppe budgétaire globale lui seront consacrés.

L'*encadré 2* donne les différentes actions du nouveau programme Erasmus, dont les principales modifications concernent, d'une part, l'établissement de contrats institutionnels (entre la Commission de Bruxelles et chaque établissement d'enseignement supérieur) et, d'autre part, l'extension du système ECTS (Système Européen d'Unités Capitalisables et Transférables). Compte tenu de leurs nouveautés, ces 2 modifications majeures seront détaillées ci-après.

Encadré 2 - Actions relatives au chapitre I : enseignement supérieur (Erasmus) [4]

Action 1

Aides financières accordées aux universités pour des activités de dimension européenne

- Contrats institutionnels (organisation de la mobilité d'étudiants et d'enseignants, système européen de transfert d'unités de cours capitalisables «ECTS», élaboration de programmes et de cours, programmes intensifs, visites préparatoires).
- Projets de coopération universitaire dans des domaines d'intérêt commun (réseaux thématiques).

Action 2

Bourses pour la mobilité des étudiants.

Chapitre II : Enseignement scolaire (Comenius)

Avec au moins 10 % de l'enveloppe budgétaire globale du programme Socrates, les 3 actions de ce chapitre sont résumées dans l'*encadré 3*.

Encadré 3 - Actions relatives au chapitre II : enseignement scolaire (Comenius) [4]

Action 1

Partenariats scolaires construits sur des projets éducatif européens, y compris des échanges d'enseignants et des visites.

Action 2

Éducation des enfants de travailleurs migrants, ainsi que des enfants de personnes exerçant des professions itinérantes, de voyageurs et de Tziganes/éducation interculturelle.

Action 3

Formation continue, séminaires et cours pour les enseignants et les éducateurs

- 3.1 - Bourses pour l'élaboration et l'organisation de cours.
- 3.2 - Bourses pour les participants.

Chapitre III. Actions transversales

Ainsi que l'indique l'*encadré 4*, les actions transversales (au moins 25 % du budget du programme Socrates) intéressent a priori tous les niveaux d'éducation, en particulier l'enseignement supérieur. Pour ce dernier, le programme Lingua vise l'enseignement, en tant que langues étrangères, de toutes les langues officielles de l'UE et des pays participant au programme. Toutefois, les priorités seront données aux langues les moins diffusées et les moins enseignées.

Le contrat institutionnel

Comme cela a été signalé précédemment, la modification majeure du nouveau programme Erasmus dans Socrates concerne la mise en place de contrats institutionnels, signés entre la Commission de Bruxelles et chaque université désirant participer au programme Erasmus.

Il est ainsi demandé à chaque établissement d'enseignement supérieur de présenter à la Commission un projet de

Encadré 4 - Actions relatives au chapitre III : actions transversales du programme Socrates (1995/99) [4]

Action 1

Promotion de l'apprentissage des langues (Lingua)

- Programmes de coopération européenne pour la formation des professeurs de langues.
- Formation continue dans le domaine de l'enseignement des langues.
- Assistants pour les futurs professeurs de langues.
- Développement d'outils d'enseignement des langues et d'évaluation des compétences linguistiques.
- Projets éducatifs conjoints pour l'apprentissage des langues.

Action 2

Enseignement ouvert et à distance (EOD)

- Coopération européenne dans le domaine de l'EOD.
- Activités d'EOD liées à d'autres volets de Socrates.

Action 3

Échange d'informations et d'expériences

- 3.1 - Questions d'intérêt commun concernant la politique de l'éducation.
- 3.2 - Réseau européen d'information en matière d'éducation (Eurydice).
- 3.3 - Programme de visites pour les décideurs en matière d'éducation (Arion).
- 3.4 - Réseau des centres nationaux d'information sur la reconnaissance académique (Naric).
- 3.5 - Autre mesures :
 - 3.5.A - Éducation des adultes
 - sensibilisation à d'autres États membres et à l'Union européenne,
 - amélioration de la qualité de la formation des adultes en Europe.
 - 3.5.B - Mesures complémentaires
 - Associations européennes, publications sur la dimension européenne,
 - Activités de sensibilisation visant à promouvoir la coopération européenne,
 - Suivi et évaluation des actions Socrates,
 - Activités d'information des agences nationales Socrates.

contrat institutionnel, au plus tard le **1er juillet 1996**. Chaque contrat institutionnel prendra effet à partir de l'année universitaire 1997/98, pour une période de 3 ans ; les aides financières de la Commission seront allouées annuellement, étant entendu que chaque univer-

sité pourra réactualiser chaque année ses actions et les détails de leurs mises en œuvre.

Compte tenu de la mise en place des contrats institutionnels en 1997/98, les PIC actuels, agréés pour l'année universitaire 1995/96, seront automatiquement prorogés pour l'année 1996/97, sur simple demande de leurs coordinateurs.

Les actions qui pourront être affichées par une université, dans l'élaboration de son projet de contrat institutionnel, relèveront des 2 types d'activités suivantes (voir chapitre I de Socrates) :

Activités liées à la mobilité physique des étudiants et des enseignants :

- organisation de la mobilité des étudiants,
- mobilité du personnel enseignant,
- programmes intensifs,
- visites préparatoires,
- système européen d'unités capitalisables et transférables.

Activités liées au développement des programmes de cours n'impliquant pas de mobilité physique :

- programmes universitaires à différents niveaux d'études,
- modules européens,
- cours de langue intégrés.

Ces différentes actions proposées devront être précédées, dans le projet de contrat, d'une **déclaration de stratégie européenne**, émanant de la présidence de chaque université. En ce qui concerne la mobilité des étudiants, chaque université devra préciser la liste des universités européennes avec lesquelles elle effectuera des échanges d'étudiants Erasmus, ainsi que les flux annuels par paires d'universités.

Dans les futurs contrats institutionnels, les PIC n'auront plus d'existence officielle, mais ils pourront continuer à jouer un rôle important en tant que réseaux de partenariat, sur lesquels pourront s'appuyer les universités dans leurs stratégies de coopération européenne.

La mise en place des contrats institutionnels, à compter de 1997/98, est indéniablement une procédure positive dans l'amélioration du fonctionnement du programme Erasmus, car elle vise à responsabiliser les universités elles-mêmes et, de ce fait, les UFR ou départements constitutifs ; plutôt que quelques enseignants dynamiques mais isolés, comme c'est souvent le cas actuellement.

Cependant, on peut s'interroger sur la façon dont la Commission de Bruxelles procédera à l'octroi des budgets dans les contrats institutionnels, car il est indiqué dans le *Guide du Candidat* [4], page 10 : "la déclaration de stratégie européenne et la description des activités doivent être considérées comme un plan de l'université, dont la réalisation est indépendante du montant de l'aide communautaire... Les universités ne sont pas tenues d'entreprendre des projets dans chacun des types d'activités éligibles à l'aide communautaire et la Commission n'est pas obligée de soutenir toutes les activités proposées qui sont éligibles".

Le système ECTS

Une autre nouveauté importante qui sera prise en compte dans l'accompagnement financier, par la Commission de Bruxelles, des futurs contrats institutionnels, est relative au système ECTS (European Community Course Credit Transfer System) ou système européen d'unités capitalisables transférables.

Le système ECTS n'est pas nouveau, car il a été initié, à titre expérimental, au niveau de 145 établissements européens, au cours des 6 dernières années (1989/95). 5 disciplines ont été choisies lors de cette expérience pilote : gestion, chimie, histoire, construction mécanique et médecine. Parmi les 145 établissements, 31 relevaient de la chimie, dont 4 en France : L'Escil de Lyon, l'ENS Chimie de Montpellier et les universités de Paris-Sud (Paris XI) et Paul Sabatier (Toulouse III).

Le principe général sur lequel repose le système ECTS consiste à affecter à chaque année d'enseignement universitaire (en France, années de licence, de maîtrise ou de DEA) un total de 60 crédits¹, en prenant à la fois en compte les cours, les travaux dirigés, les travaux pratiques et éventuellement les stages. Ainsi, un module semestriel est comptabilisé pour 30 crédits ; 1 module trimestriel, pour 20 crédits.

Dans le cadre des contrats institutionnels, les universités sont invitées à présenter tout (de préférence) ou partie des programmes des années de leur cursus sous cette forme. A titre d'exemple, l'encadré 5 indique le programme du module de chimie miné-

rale I de la licence de chimie de l'université Paul Sabatier, évalué globalement pour 15 crédits.

Le système ECTS s'applique pour les DEA, ainsi que l'illustre l'encadré 6, relatif au DEA "sciences des matériaux" de la même université. A cet égard, la présentation ECTS, pour un étudiant Erasmus étranger, est beaucoup plus lisible pour un tel DEA semestrialisé, car cet étudiant peut plus facilement obtenir les crédits correspondant à la partie théorique dans sa propre université et compléter son nombre de crédits par le stage expérimental en France, au cours de son second semestre.

Encadré 5 - Extrait du document ECTS de l'université Paul Sabatier (Toulouse III) - Département de chimie (1994/95), p. 41

UL6 - Chimie minérale I. Programme :

- Concepts fondamentaux des composés des éléments normaux.
- Structure électronique en évolution des propriétés des éléments dans la classification périodique. Échelle d'électronégativité.
- Stéréochimie et liaisons.
- Oxydo-réduction : dismutation, diagrammes de Latimer et d'Ebsworth.
- Propriétés acido-basiques dans différents solvants.
- Structure des solides cristallisés : mailles, réseaux, symétrie, défauts de réseaux, non stoechiométrie.
- Les solides métalliques, ioniques et covalents.
- Les éléments des groupes du bore et de l'azote.

Au premier semestre : 36 heures de cours, 36 heures de TD, 60 heures de TP (en janvier) ; 1re session d'examen en janvier, 2e en septembre ; crédits¹ : 10 et 5 pour les TP.

Enseignants :

Cours : Y. Dartiguenave
TP : G. Guerch

Ouvrages conseillés

Mahan, *Chimie* (Addison Wesley) (français-anglais)
Huheey, *Inorganic chemistry* (Harper and Row)
Purcell et Kotz, *Inorganic chemistry* (Saunders)
Heslop et Robinson, *Chimie inorganique* (Flammarion)
Gray et Haigh, *Principes de chimie* (Intereidition).

Encadré 6 - Extrait du document ECTS de l'université Paul Sabatier (Toulouse III) - Département de chimie, p. 73.

DEA des sciences des matériaux

Responsable : Pr. A. Rousset

Période d'enseignement (30 crédits)

Elle a lieu de septembre à février et couvre les sujets suivants :

- Structure et constitution du solide réel.
- Processus élémentaires de la réactivité de masse.
- Structure et thermodynamique des surfaces.
- Propriétés et réactivité des surfaces.
- Corrélations entre la structure et les propriétés. Conséquences sur le comportement macroscopique.
- Caractérisation de matériaux.

Période de recherche (30 crédits)

A lieu de mars à juillet

Dans le système ECTS, un **contrat formel** doit être signé, avant le départ de l'étudiant Erasmus, par les universités d'origine et d'accueil et par l'étudiant lui-même. Ce contrat doit décrire le ou les modules suivis et, en cas de succès, le nombre de crédits obtenus. A l'issue du séjour, l'université d'origine doit valider, dans le cadre de son propre cursus, les modules correspondants.

Ce qui hérisse profondément certains de nos collègues correspond au cas

hypothétique, mais extrême, suivant : un étudiant français, inscrit en maîtrise de chimie, obtient 30 crédits à l'université de Strathclyde (1 semestre), 15 crédits à l'université de Patras (1 trimestre) et 15 crédits à l'université technique de Berlin (1 trimestre). L'université devra lui délivrer le diplôme de maîtrise... sans l'avoir vu (mais elle aura donné son accord préalable dans le contrat de l'étudiant).

On comprendra parfaitement l'insistance de la Commission de Bruxelles, pour intensifier les échanges Erasmus sur cette base, car le système ECTS devrait, à l'avenir, supprimer les manquements, actuellement nombreux, de reconnaissance académique des séjours. Cependant, si ce système est viable "sur le papier", il n'en reste pas moins que l'appréciation par les enseignants du niveau des modules ECTS, présentés par les autres universités, est difficile à effectuer, s'ils n'ont pas eu de contact étroit avec leurs collègues étrangers ou s'ils n'ont pas déjà eu d'expériences avec certains étudiants Erasmus correspondants.

Il faudra, à mon avis, beaucoup de temps pour aboutir à des échanges Erasmus fiables dans ce système ECTS. Ma crainte personnelle vis-à-vis de ce système est, à moyen ou long terme, une certaine uniformisation des cursus

universitaires européens. Est-ce le dessein caché de la Commission de Bruxelles ? En tout cas, ce serait une grande erreur, car la diversité des cursus est et sera une richesse incomparable dans la formation future des étudiants européens.

Références

- [1] Voir, à ce sujet, Les programmes européens en matière de mobilité des étudiants et des chercheurs, C. Den Auwer, *L'Actualité Chimique*, juin/juillet 1995, p. 16.
- [2] Voir également La chimie et le 4e programme cadre de recherche et développement technologique (PCRD, 1994/98) de l'Union européenne, C. Quivoron, *L'Actualité Chimique*, avril/mai 1995, p. 11.
- [3] Cnous-Erasmus, 6/8 rue Jean Calvin, 75231 Paris Cedex 05. Tél. : (1) 40.79.91.00 (ou 32). Fax : (1) 43.37.43.48.
- [4] Socrates, *Guide du Candidat 1996. Enseignement Supérieur (Erasmus)*, Commission européenne - Office des Publications Officielles des Communautés Européennes, Luxembourg, septembre 1995.

Note

- 1 - La traduction française de "credit" est "unité de valeur" ou UV. Comme la Commission de Bruxelles, on utilisera ici le vocable "crédit".

COLLECTION DOSSIERS POUR «L'ENSEIGNEMENT DE LA CHIMIE» de la division Enseignement de la chimie de la SFC

• LA NOMENCLATURE DES STÉRÉOISOMÈRES ORGANIQUES (par D. Plouin)

Ce fascicule comporte cinq chapitres :

- A. Lexique de stéréochimie dans lequel sont données quelques définitions.
- B. Les règles séquentielles, règles qui permettent d'établir les configurations.
- C, D et E. Dans lesquels sont fixées les règles de nomenclature des molécules chirales, des stéréoisomères éthyléniques et des stéréoisomères cycloalcaniques.
- F. Dans lequel sont développées quelques notions sur les conformations.

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

• LA NOMENCLATURE EN CHIMIE ORGANIQUE ET INORGANIQUE (par M. Bernard et D. Plouin)

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

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

De nombreux exemples sont traités. 74 pages : 50 FF TTC (port inclus).

• ABC DE LA CHIMIE THÉORIQUE, POSTULATS ET APPLICATIONS (Par R. Lissilour, A. Botrel, F. Corre et F. Texier-Boullet)

Premier postulat et probabilité : probabilité de présence ; densité de probabilité ; les fonctions hydrogénoïdes ; état : fonction 1s ; états excités de l'électron : fonction 2s et 2p.

Deuxième postulat et mesure : les opérateurs ; le deuxième postulat ; interprétation de la mesure ; les inégalités de Heisenberg.

Postulats de Planck, Einstein et de Broglie : les postulats fondamentaux ; principe de correspondance ; écriture des opérateurs ; l'équation de Schrödinger.

Annexes et bibliographies. 63 pages : 28 FF TTC (port inclus).

Les commandes sont à adresser, avec le chèque correspondant, à la SOCIÉTÉ FRANÇAISE de CHIMIE, 250, rue Saint-Jacques, 75005 PARIS. Tél. (1) 43.25.20.78.

LOUIS PASTEUR, L'EMPIRE DES MICROBES

Daniel Raichvarg
Broché, 144 p.
Gallimard, 1994

A l'occasion du bicentenaire de la mort de Louis Pasteur (1822-1895), les éditions Gallimard ont publié, dans la collection Découvertes, une petite biographie du savant, brillante et abondamment illustrée. Daniel Raichvarg, maître de conférences à l'université de Paris XI-Orsay, en est l'auteur. L'homme, ses choix scientifiques autant que politiques, sont replacés dans l'époque. La méthode expérimentale développée par Pasteur est détaillée dans divers travaux choisis parmi les plus importants de sa carrière (acide tartrique, fermentations, choléra des poules, le charbon des moutons et la rage, etc.) ; le retentissement des découvertes est toujours replacé dans le déroulement de la vie et de la carrière du savant. Vie scientifique et vie sociale sont inséparables. On est loin du savant isolé dans son laboratoire, hors du monde et qui découvrirait le chemin extraordinairement riche de l'empire des microbes. L'auteur analyse puis détruit le mythe - entretenu d'ailleurs par Pasteur lui-même - et réussit l'exploit de peindre un grand savant dans la dynamique de sa rigueur intellectuelle avec beaucoup de pertinence. Daniel Raichvarg va à l'essentiel avec précision et profondeur. Il nous conte avec brio cette vie extraordinaire sans donner dans l'hagiographie. On lira avec beaucoup d'intérêt et même de passion ce petit livre pour découvrir une figure symbolique de la science et de notre pays.

Danielle Fauque

HUBERT CURIEN, POUR UNE POLITIQUE INTERNATIONALE DE LA SCIENCE. HOMMAGE À HUBERT CURIEN

Broché, 270 p., 150 F
Presses de l'École Normale Supérieure, 1994

Cet ouvrage, publié avec le concours du CNRS par les Presses de l'École Normale Supérieure, a été initialement conçu par U. Colombo et J.-L. Lions, il a été réalisé par Étienne Guyon actuel directeur de l'École Normale Supérieure, Frédéric Matonti, Michel Morange, Pascale Lehec.

Le livre est divisé en trois parties.

La Ire évoque l'homme de science, sa carrière universitaire, puis au CNRS : directeur scientifique pour la physique et directeur général ; ensuite, délégué général à la Recherche Scientifique et Technique et ministre de la Recherche.

La 2e partie, intitulée « Ouvertures sur la science », évoque le rôle d'Hubert Curien dans beaucoup de domaines, dans tous les domaines de

la science : de la cristallographie par l'informatique et les mathématiques, le génome, la recherche biomédicale... à la physique atomique.

La 3e partie est consacrée à la politique internationale de la science tant qu'il est vrai que la science est devenue, à l'heure actuelle, une opération internationale. D'éminents savants étrangers ou français évoquent à cette occasion leur rapport avec Hubert Curien et lui disent leur reconnaissance pour le rôle qu'il a joué dans le développement d'une politique européenne et internationale non seulement pour l'espace, bien entendu, mais dans beaucoup d'autres domaines.

Rappelons qu'Hubert Curien a été président de la Fondation Européenne de la Science, de l'Agence Spatiale Européenne puis du CERN (Centre Européen de Recherches Nucléaires) et qu'il est membre non seulement de l'Académie des sciences, mais après avoir été président de l'Académie National de l'Air et de l'Espace, vice-président de l'Académie Internationale d'Astronautique, il est président élu pour 1994 de l'Academia Europea.

Marc Julia

LA POLLUTION DES MILIEUX AQUATIQUES (2e édition)

M. Gaujous
Broché, 216 p.
Tech & Doc Lavoisier, 1995

Voici un petit aide-mémoire qui fait une bonne synthèse des notions élémentaires à connaître avant de parler de pollution et d'écologie.

L'ouvrage de M. Gaujous fait le tour de ces connaissances à acquérir de façon très claire et très simple, accessible à tout chercheur, chimiste biologiste ou écologiste, en 4 chapitres :

- Aspects généraux de la pollution des eaux.
- Paramètres chimiques de la pollution.
- Les êtres vivants dans l'eau.
- La pollution des milieux aquatiques.

L'intérêt de ces chapitres sera inégal pour le lecteur selon ses centres de préoccupation. Il n'en reste pas moins que l'ensemble permet un survol de tout ce qui touche le milieu aquatique en terme de pollution. On y trouve recensées, en particulier, toutes les grandeurs définies pour caractériser les eaux et les moyens pour déterminer ces grandeurs sont énumérés. L'utilisateur devra évidemment se documenter ailleurs pour obtenir des résultats mais l'objectif du recueil n'était pas là.

L'aspect didactique très présent dans cet ouvrage en fait un bon outil de base pour toute formation au domaine aquatique des étudiants de biologie et de chimie s'intéressant à la pollution des milieux aquatiques, et le contenu de cet aide-mémoire ne peut être ignoré.

R. Pinel

CHIMIE INDUSTRIELLE : COURS ET PROBLÈMES RÉSOLUS

Bernard Lefrançois
648 p., 350 F
Tech. et Doc.-Lavoisier, 1995,

L'ouvrage B. Lefrançois (chaire de chimie industrielle du CNAM, Paris) a été rédigé en collaboration avec Mme Bretelle-Desmazières, Georges Lonchambon et Alain Delacroix.

Sous le titre chimie industrielle, B. Lefrançois souhaite faire apparaître les métiers de l'ingénieur de procédés dans la mesure où cet ouvrage est une excellente compilation des méthodes de travail associant les bases théoriques, les abaques et données numériques et le développement nécessaire pour aboutir à un résultat chiffré qui quantifie l'acte industriel entrepris.

Cet ouvrage est articulé en 2 grandes parties : la première traite des aspects théoriques qui sont appelés "cours", tandis que la seconde partie, appelée "problèmes", développe 18 exemples de fabrications industrielles. Cependant, pour percevoir l'objectif recherché par l'auteur, il convient de souligner que l'axe de cet ouvrage est relatif aux opérations unitaires du génie chimique.

La première partie traite des éléments théoriques (thermodynamique/bilan énergétique/équilibres chimiques et leur application à l'analyse des procédés). Cette base de connaissance est développée de façon précise, afin d'aborder l'étude des propriétés des gaz et des liquides et de disposer de toutes les données nécessaires aux calculs des opérations de séparation.

Les opérations unitaires de séparation sont abordées à partir des modes de réalisation des échanges de matière, développés par la notion de bilan et de plateaux théoriques à travers toutes les unités traditionnelles (absorption, rectification, extraction) et cette étude est conclue par une analyse des paramètres clés nécessaires à l'exploitation des unités industrielles. Les abaques et les banques de données et la bibliographie illustrent de façon rigoureuse cette approche pédagogique des procédés industriels, elle est assortie de la méthodologie d'accès aux étapes traditionnelles des opérations de séparation.

La seconde partie traite d'exemples industriels précis. 18 exemples sont proposés précis, détaillés, méthodiques ; ils vont permettre aux étudiants de s'initier à l'emploi des concepts, des abaques, des graphes et des calculs. Il s'agit d'un outil dont on doit dire qu'il permet, à ceux qui souhaitent passer à l'étape informatique, de disposer de tous les éléments nécessaires pour comprendre avant d'en généraliser l'exploitation.

En conclusion, je retiens tout l'intérêt pédagogique de cet ouvrage qui offre aux étudiants et aux ingénieurs un outil de travail précis et facile à consulter.

J. Amouroux

Enseignement

LA 3^e CONFÉRENCE EUROPÉENNE SUR LA RECHERCHE EN ENSEIGNEMENT DE LA CHIMIE (ECRICE)

La 3^e ECRICE s'est déroulée à Lublin-Kazimierz, en Pologne, du 25 au 29 septembre 1995, sur deux différents sites, selon le programme suivant :

- à Lublin, le lundi 25 septembre, en commun avec la réunion de la Société Polonaise de Chimie : cérémonies d'ouverture (le matin), visite de la ville pour l'ensemble des congressistes et, parallèlement, une réunion de travail du bureau "Chemical Education" de la FECS (Fédération des Sociétés Chimiques Européennes) (l'après-midi). Le mardi 26 : conférences plénières et exposés.

- à Kazimierz (petite cité historique à une soixantaine de km de Lublin, en direction de Varsovie) : du mercredi 27 au vendredi 29 septembre s'est tenue la réunion ECRICE proprement dite, durant laquelle les travaux se sont déroulés sur des thèmes définis préalablement (voir ci-après) à partir de conférences et exposés introductifs conduisant à des discussions organisées en tables rondes. A cela, se sont ajoutées deux séances de "libre expression" sous forme d'affiches.

120 participants ont représenté une trentaine de pays avec, évidemment, une forte délégation polonaise (25) mais aussi slovène (16), italienne (11), grecque (10), anglaise (9), espagnole (7), russe (5) (dont le responsable de l'organisation des Olympiades internationales en 1996 à Moscou), une plus faible représentation des autres pays dont la France (2). A noter, la présence de pays latino-américains (Argentine, Brésil, Colombie, Mexique, Porto Rico) venus en Pologne à la suite d'un congrès en Espagne, d'une représentante de la "Division of

Chemical Education of the American Chemical Society" ainsi que de 3 participants sud-africains.

Les travaux

– La première journée (en commun avec certains collègues polonais participant à la réunion de la Société Polonaise de Chimie) a été essentiellement consacrée à la recherche d'une définition de "Chemical Education" en tant que discipline de recherche scientifique.

Les autres journées (à Kazimierz) ont été organisées sur différents thèmes traités en sessions parallèles, selon la même organisation : conférences d'intérêt général suivies d'exposés plus spécifiques en introduction de débats animés par un ou deux meneurs de jeu.

Les conférences suivantes ont été présentées :

- Prof R. Kempa (université de Keele) : *Chemical Education as a source of innovative teaching and learning*, ou comment transcrire les résultats d'une recherche dans la pratique de l'enseignement de la chimie. Il y a rappelé quelques règles :

- connaître l'objectif,
- connaître l'état d'engagement de l'élève et sa motivation en fonction du type d'enseignement (cours, TP...),
- pouvoir évaluer l'enseignement en fonction du degré et du type de motivation,
- adapter structures et séquences d'apprentissage en fonction des réponses aux points précédents. On peut classer le type de motivation de l'élève selon qu'il est "conscientieux", "curieux" ou sociable". Il apparaît alors que l'enseignement "formel" (par exemple, cours du professeur aux élèves) satisfait le conscientieux alors que des techniques impliquant plus d'indépendance (livres, documentations diverses sur différents supports...) ont la préférence du curieux. De même, en ce qui concerne les TP : le conscientieux les préfère très directifs au contraire du curieux qui demande une recherche plus libre. Enfin, l'étudiant sociable est plus réceptif et coopératif lors d'un travail en groupe.

- Prof. H.J. Schmidt (université de Dortmund) ; *Criteria defining Chemical Education as a scientific discipline*.

Quelle que soit la discipline, un enseignant chercheur se doit d'avoir l'expérience de l'enseignement en complément de l'obtention de résultats dans ses travaux de recherches. Ceci doit être aussi vérifié en "Chemical Education".

Cette recherche, selon les méthodes employées, peut se diviser en trois grands thèmes :

- empirique, au travers de l'observation de diverses situations,
- théorique, dans le cadre de l'élaboration ou de l'amélioration de théories générales,
- applicatif, dans le but de la mise en œuvre de nouvelles voies de démonstrations ou d'expériences de laboratoire.

Cela conduit à réfléchir aux critères qui doivent caractériser ce type de recherche afin de créer les bases pour un document définissant la recherche en "Chemical Education" comme une discipline scientifique à part entière.

- Professeur O. de Jong (université de d'Utrecht) : *Characteristics of chemistry education research in Europe*. Trois arguments sont développés dans le but de définir la spécificité de la recherche en didactique de la chimie en fonction de trois contextes :

- tout d'abord, un contexte de nécessité face à la décroissance de l'intérêt des étudiants vis-à-vis de cette discipline. Mais aussi le fait qu'il n'est pas encore prouvé que les théories générales puissent être appliquées, du moins en l'état, à l'enseignement de la chimie ;
- un contexte de découverte. En effet, l'enseignement et la compréhension de la chimie nécessitent la mise au point de concepts et/ou de modèles très spécifiques. Il faut donc reconnaître la nécessité d'une recherche méthodologique et appliquée (théorique et expérimentale) faisant appel à ses propres techniques.
- un contexte communautaire. La recherche en didactique pour la chimie se développe dans un cadre

européen afin d'en améliorer le professionnalisme (réunions internationales, écoles d'été...).

Les conférences ont initié une table ronde animée par notre collègue de l'ACS sur le thème :

Est-il possible au niveau européen, que la FECS puisse produire un document - comme l'a fait l'ACS et comme le prépare l'IUPAC - définissant clairement la position de la recherche en didactique de la chimie au sein de la recherche en chimie ?

- Comment définir cette recherche ? (exemple : quels sont les critères conduisant à accepter un article ?).

- Quelles raisons font que cette recherche est "respectable" ?

- Quels types d'expérience sont nécessaires pour un chercheur ?

- Quels sont les modèles spécifiques dans ce type de recherche ?

- Quelles sont les relations entre recherche et enseignement ?

Les conférences ont contribué à conduire la réflexion sur les thèmes suivants :

- Évaluation :
 - des moyens didactiques pour l'enseignement de la chimie,
 - de l'enseignement lui-même et de son auto-évaluation,
 - des conséquences sur l'étude des procédures d'apprentissage.

On retiendra particulièrement la conférence sur ce sujet du professeur U. Zoller (université de Haïfa) : *Teaching, learning, evaluation and self evaluation of "Hocs" in the process of learning chemistry*.

Par analogie aux concepts Homo, Lumo (Highest Occupied Molecular Orbital, Least Unoccupied MO) de la chimie théorique, le professeur Zoller présente les notions de Hocs et de Loes - (Higher Order Cognitive Skill et Lower Order CS) et propose de convaincre les étudiants de choisir la voie haute pour auto-évaluer leurs connaissances. En ce qui concerne la chimie, cette proposition se trouve, actuellement dans plusieurs pays européens, en contradiction avec l'évolution de l'enseignement de cette discipline vers une vulgarisation scientifique.

Dans ce contexte, il apparaît que, a priori, les étudiants sont majoritairement favorables aux évaluations orientées Hocs alors que devant un libre choix, dans une situation d'examen, ils préfèrent nettement des questions du type Locs. A noter que l'on ne trouve pas de corrélation entre les évaluations des réponses aux questions de type haut ou bas niveaux. Lors de leur auto-évaluation, les étudiants ont tendance à sous estimer la validité de leurs réponses aux questions de types Hocs et, au contraire, se surestimer dans l'autre cas. Enfin, il faut noter, que pour les "bons" étudiants, l'auto-évaluation est en parfaite concordance avec celle des enseignants, dans les deux cas.

- Recherche en "chemical education" comme source d'innovation pour l'enseignement de la chimie :

Ou comment transcrire les résultats de la recherche en didactique dans la pratique de l'enseignement.

- Rôle et importance de la littérature scientifique et technologique, des moyens audiovisuels, dans l'apprentissage.

Cette réflexion a porté sur la capacité à lire l'interprétation des concepts chimiques, le rôle des modèles et du vocabulaire...

Dans ce cadre, la contribution du professeur A. Bargellini (université de Pise) : *Research on chemical curricula : towards a rational use of words and models in scientific literacy* a mis en évidence les différences pouvant apparaître dans la compréhension de l'élève, vis-à-vis d'un même phénomène, au travers de la lecture d'un texte ou de l'utilisation d'un modèle. Il importe donc de mener une réflexion au sujet :

- du langage à propos du sens même des mots utilisés pour définir une "idée" ou un "concept",
- des modèles et de leur champ d'application.

Quelques commentaires

Il n'est jamais aisé de présenter un bilan à l'issue d'une réunion scientifique internationale.

Le sujet traité ne se prête guère à des actions directement applicables. On peut regretter que la plupart des intervenants se soient limités à

développer, généralement de façon très claire, des concepts, des méthodologies générales ou des méthodes spécifiques d'approche, sans en présenter une application pratique.

Il faut tout de même retenir la décision, déjà envisagée par le bureau de la FECS Working Party in Chemical Education, d'essayer de rassembler pour publication dans *International Journal of Science Education* (ou dans une revue équivalente) une série d'articles traitant de recherche en didactique de la chimie provenant des différents pays adhérents à la FECS. La publication d'un document (position paper) précisant la place de la discipline dans la communauté des chimistes demeure à l'état de projet.

Les autres thèmes abordés ont été l'occasion d'échanges d'informations sur l'état des lieux dans les différents pays ; les organisateurs ont d'ailleurs réussi à éviter que les exposés de certains participants ne soient que des catalogues de programmes scolaires et universitaires. Les échanges d'informations, (exposés, tables rondes, affiches, réunions impromptues...) se sont faits au niveau des travaux et des résultats de recherche.

Comme dans toute réunion internationale, les résultats tangibles ne peuvent être évalués dans l'immédiat, mais l'intérêt porté par les participants est indéniable. La preuve en est la présence de nombreux jeunes chercheurs (en cours de thèse) autour de quelques grands ténors d'origine anglo-saxonne mais aussi latine.

En conclusion

Cette 3e édition des ECRICE, conférence initiée par la SFC, révèle que cette démarche ne cesse de monter en puissance par la qualité des travaux présentés et par l'élargissement de l'éventail international apparemment intéressé. On peut - on doit - regretter la faible participation (en nombre !) de la France.

La 4e ECRICE est prévue en 1997 à York (GB), la 5 en Grèce en 1999.

Roland Lissillour

Recherche

DES LIPOSONES FABRIQUÉS PAR VOIE ENZYMATIQUE

Un nouveau procédé de fabrication de liposomes permettant la préparation immédiate ou extemporanée de ces vésicules délimitées par une membrane lipidique, vient d'être mis au point grâce aux travaux conjugués de chercheurs du Laboratoire de physico-chimie, pharmacotechnie, biopharmacie (unité associée CNRS-université Paris XI à Châtenay-Malabry) et du Laboratoire de génie enzymatique et cellulaire, reconnaissance moléculaire et catalyse (unité associée CNRS-université de technologie de Compiègne). Les liposomes sont obtenus en milieu aqueux, à partir de composés usuels amphiphiles, c'est-à-dire possédant une double affinité, pour l'eau et pour l'huile, et, ce qui constitue une première, grâce à des enzymes.

Le nouveau procédé, qui permet l'obtention de liposomes par voie enzymatique, c'est-à-dire biologique, se déroule sans apport d'énergie mécanique, ni addition de solvants organiques, en milieu aqueux tamponné et à une température comprise entre 20 et 60 °C. Les enzymes utilisées peuvent l'être sous forme libre ou immobilisée, et, de plus, certaines sont disponibles à l'échelle industrielle. Leur rôle est, par la coupure qu'elles provoquent entre les deux parties de la molécule (substrat de la réaction enzymatique) qui solubilise les lipides, de lui faire perdre son caractère tensio-actif.

L'absence d'étape, utilisant des solvants ou des sollicitations mécaniques intenses, et susceptible de dégrader les molécules labiles, permet d'incorporer des substances sensibles, comme des protéines. Elles seront simplement ajoutées au milieu de départ, lequel peut être lyophilisé. A cet égard, ce procédé

est compatible avec le marquage des vésicules en vue du ciblage d'un récepteur cellulaire particulier, par exemple dans le cadre d'un diagnostic ou d'une thérapie.

Cette méthode d'obtention est souple puisqu'elle permet de moduler la taille des liposomes et leur vitesse de fabrication ainsi que les caractéristiques chimiques des substances à encapsuler. Ce nouveau procédé, breveté par le CNRS, devrait être transposable à l'échelle industrielle.

Source : CNRS Info, 1995, n°311.

- Michel Ollivon, Laboratoire de physicochimie, pharmacotechnie, biopharmacie, CNRS-Université Paris XI, 92295 Châtenay-Malabry. Tél. : (1) 46.83.56.29. Fax : (1) 46.83.53.12.

SÉPARATION PAR LASER DE PETITS ENSEMBLES DE MOLÉCULES : UNE NOUVELLE MÉTHODE D'ÉTUDE

Comment séparer des assemblages de molécules de même composition mais de géométrie différente ? La spectrométrie de masse classique est impuissante devant ce problème. Des chercheurs du Laboratoire de physique des lasers de l'Institut Galilée (CNRS-université de Paris-Nord, Villetaneuse) viennent de mettre au point une méthode originale qui est fondée sur la différence des moments dipolaires de ces assemblages de molécules et de leurs capacités à attacher un électron supplémentaire. Cette méthode permet de manipuler des molécules et des petits systèmes moléculaires à l'aide de lasers, d'étudier leur structure et leurs propriétés sans les modifier ou les détruire. Elle permet en particulier l'analyse des molécules neutres, ce qui était jusqu'à présent très difficile à réaliser sans modifier leur structure.

Source CNRS Info, 1995, n°312

- J.P. Schermann (tél. : (1) 49.40.38.16), C. Desfrancois (tél. : (1) 49.40.37.23), Université Paris-Nord, Villetaneuse, Laboratoire de physique des lasers. Fax : (1) 49.40.32.00.

UNE NOUVELLE UNITÉ DE PHYSICO-CHEMIE ET BIOTECHNOLOGIE DES POLYMÈRES

La création d'une nouvelle unité de physico-chimie et biotechnologie des polymères par l'Inra, à Reims, a été officialisée le 11 septembre par la signature d'une convention d'application du contrat de plan État-Région (entre la préfecture de Région, le Conseil régional de Champagne-Ardenne, le Conseil général de la Marne et la Ville de Reims). Cette création est motivée par l'intérêt de développer l'action de l'Inra dans le domaine des biomatériaux recyclables et biodégradables. Une partie de cette unité, qui était déjà installée, est fonctionnelle depuis le mois de juin 1994. La mise en place a été réalisée sur le site de l'Agropole de Reims dans le cadre de l'association Euro-pol'Agro. La vingtaine de chercheurs et ingénieurs qui forment ce nouvel ensemble ont plusieurs objectifs : mieux connaître la biochimie des parois végétales, pour mieux valoriser les productions ; élaborer une agronomie des cultures plus respectueuse de l'environnement ; renforcer les compétences sur l'emballage à usage alimentaire.

- Institut National de la Recherche Agronomique, 147, rue de l'Université, 75338 Paris Cedex 07. Tél. : (1) 42.75.91.69. Fax : (1) 47.05.99.66.

SYMPOSIUM FRANCO-JAPONAIS DE CHIMIE FINE ET THÉRAPEUTIQUE

Le 11e Symposium de la Société Franco-Japonaise de Chimie Fine et Thérapeutique s'est tenu du 21 au 24 mai 1995 à Tokyo (Japon). Quatre-vingt-un japonais et vingt-huit Français (dont 35% de chercheurs industriels) ont participé à ce symposium de très haut niveau scienti-

fique. Les différents exposés ont traité de problèmes fondamentaux

- **de chimie :**
 - nouvelles méthodes de synthèse basées sur l'utilisation des métaux de transition,
 - réactions énantiosélectives : aspects théoriques, synthèse de produits biologiquement actifs (prostanoïdes, terpènes, alcaloïdes),
 - problèmes posés par le développement de procédés ;
 - **de biochimie :**
 - relations structures-fonction d'hormones glycoprotéiques, de toxines de venins,
 - interactions Pt-DNA.
- La **pharmacochimie** a occupé une place très importante :
- problèmes liés au transport de molécules actives (utilisation de pronucléotides dans une stratégie antivirale, en particulier anti-VIH, ou vecteurs synthétiques de transfert de gènes pour la thérapie génétique) ;
 - relations structures-activité pour de nombreuses familles de composés :
 - drogues actives dans le système nerveux central au niveau des récepteurs morphiniques σ , des cannabinoïdes, NMDA.
 - antibiotiques (céphalosporines et pristinamycines),
 - rétinoïdes,
 - inhibiteurs d'acétyl choline estérase ou de la protéase du VIH ;
 - nouveaux agents hypocholestérolémiant.

Cette réunion, comme les précédentes, a fortement contribué à renforcer les liens entre les laboratoires japonais et français. Le prochain Symposium aura lieu à Deauville du 22 au 25 septembre 1996.

- **Secrétariat de l'Association Franco-Japonaise de Chimie Fine et Thérapeutique, André Marquet, Université Paris VI, Laboratoire de chimie organique biologique, 75252 Paris Cedex 05. Tél. : (1) 44.27.55.35. Fax : (1) 44.27.71.50.**

LES INFORMATIONS SUR LA RECHERCHE PUBLIQUE

Le secrétariat d'État à la recherche a mis en place sur Minitel des informations sur la recherche publique.

Sur le 3615 Rechinfo, on peut consulter :

- Choix 1 : Télélab, une base de données sur les laboratoires de recherche publique (consultation d'un ensemble de laboratoires, de l'affectation d'un responsable de laboratoire ou d'équipe, d'un laboratoire particulier).
- Notons que quelques organismes de recherche offrent un accès public comme le CNRS (3614 CNRS), L'Inra (3616 Inrainfo), l'Inserm (3617 Bir).
- Choix 2 : Fast, les fondations et associations scientifiques.
- Choix 3 : les bourses d'aide à la recherche offertes par le secrétariat d'État à la recherche.
- Choix 4 : Actualités regroupées par la Direction générale de la recherche et de la technologie.
- Choix 5 : la recherche en région :
 - Les DRRT, délégués régionaux recherche technologie,
 - les CRITT, centres régionaux d'innovation et de transfert de Technologie.
- **Renseignement : Télélab, 1 rue Descartes, 75005 Paris. Tél. : (1) 46.34.38.59.**

NOUVEAU MENSUEL SUR LES COLORANTS

Focus on Organic Dyes and Colorants est une nouvelle revue mensuelle de la Royal Society of Chemistry. Elle sortira son premier numéro en janvier 1996 et traitera des tous derniers développements techniques et commerciaux dans le secteur des colorants organiques.

- **The Royal Society of Chemistry, Thomas Graham House, Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 4WF, Grande Bretagne. Tél. : +44 1223.420066. Fax : +44 1223.423429.**

Industrie

RECRUTEMENT D'INGÉNIEURS ET CADRES DANS L'INDUSTRIE CHIMIQUE EN 1994

(Enquête de l'Union des Industries chimiques -septembre 1995).

L'UIC a renouvelé cette année l'enquête sur les recrutements des ingénieurs et cadres dans l'industrie chimique qu'elle effectue tous les ans afin de disposer des données précises indispensables à la définition par notre branche d'une politique en matière d'évolution des flux de formation de ces catégories de personnel.

Cette enquête était particulièrement nécessaire après la période de ralentissement des embauches que nous avons connue depuis trois ans en raison de la crise économique.

Le rapport donne les résultats de l'enquête ainsi qu'une comparaison avec les résultats précédents. L'année 1994 amorce une réelle remontée des embauches de cadres par rapport à 93 (+27%) mais qui ne compense par les pertes enregistrées les années précédentes.

En extrapolant les résultats à l'industrie chimique au sens large (250 000 salariés environ), il y aurait eu de l'ordre de 1 950 recrutements d'ingénieurs et cadres en 1994 contre 1 550 en 1992. Si l'on s'en tient aux seuls ingénieurs chimistes débutants, et avec la même extrapolation, on constate une embauche d'environ 230 contre 155 l'année précédente, soit tout de même une forte progression de +48%. On est cependant loin de retrouver les niveaux de 350-400 des années fastes (1989-1990).

Bien entendu ces chiffres extrapolés sont à considérer avec précautions compte tenu des variations de la composition de l'échantillon (moins de grands groupes) entre les 2 années.

- **UIC, Françoise Stagnaro. Tél. : (1) 46.53.11.00. Fax : (1) 46.53.11.05.**

GRUPE SOLVAY : REDRESSEMENT CONFIRMÉ EN 1995

Le redressement du groupe Solvay entamé en 1994 s'est encore accentué au premier semestre de 1995. Cette progression très rapide des résultats du groupe résulte d'une reprise économique européenne forte accompagnée d'une reconstitution significative des stocks. Cette phase conjoncturelle accélérée se termine et le résultat du second semestre pourrait être un peu moins élevé que celui du premier. Toutefois, le groupe reste confiant dans ses perspectives pour l'ensemble de 1995.

- **Solvay SA, rue du Prince Albert 33, B-1050 Bruxelles, Belgique.** Tél. : +32 (2) 509.61.11. Fax : +32 (2) 509.72.40.

PEROXYDE D'HYDROGÈNE

Solvay SA annonce que sa filiale américaine Solvay Interlox entreprend la construction d'une usine de peroxyde d'hydrogène à Deer Park (Texas, États-Unis).

Cette usine d'une capacité de 85 000 tonnes/an, sera construite sur base d'une technologie de pointe récemment mise au point par le groupe à Bernburg (Allemagne) et à Long View (États-Unis). Le démarrage est prévu pour mi-1997.

- **Solvay SA, rue du Prince Albert 33, B-1050 Bruxelles, Belgique.** Tél. : +32 (2) 509.61.11. Fax : +32 (2) 509.72.40.

RÉHABILITATION DE SITES

La SGN et Cogema confient à Krebs la commercialisation de leur activité réhabilitation de sites. Le groupe Krebs rassemble des activités environnement du Réseau Eurisys. Cette activité porte aussi bien sur les audits et évaluations des risques que sur les opérations proprement dites de réhabilitation et s'appuie sur des moyens propres importants, tant pour la réalisation d'audit que de traitement ; elle dispose en particulier d'un labora-

toire agréé et d'une plate-forme pilote pour tests.

- **SGN, 78182 Saint-Quentin en Yvelines Cedex.** Tél. : (1) 30.58.60.00. Fax : (1) 30.58.60.61.

SILICES PRÉCIPITÉES

Rhône-Poulenc a inauguré une nouvelle unité de production de silices précipitées aux États-Unis, sur son site industriel de Chicago Heights (Illinois).

D'une capacité initiale de 20 000 tonnes, cette nouvelle unité confirme la présence et l'engagement de Rhône-Poulenc Pneumatique et Caoutchouc sur le marché nord-américain. Elle lui permet de répondre, avec des silices précipitées innovantes issues de sa recherche, à la croissance de ses clients en Amérique du Nord.

La mise en service de l'unité américaine, dont l'investissement avait été annoncé en mars 1994, s'inscrit dans une stratégie de développement industriel mondial. Elle s'ajoute aux extensions de capacité réalisées en 1995 sur les sites de Collonges (France) et Paulinia (Brésil), et à la construction en cours d'une unité en Chine (Qingdao).

A noter que Rhône-Poulenc est également producteur de silices à Incheon en Corée du Sud à travers sa filiale Kofran.

- **Rhône-Poulenc, 25, quai Paul Doumer, 92408 Courbevoie Cedex.** Tél. : (1) 47.68.08.47/47.68.23.78. Fax : (1) 47.68.14.44.

ELF ATOCHEM/WUHAN ORGANIC CHEMICALS

Elf Atochem et la société chinoise Wuhan Organic Chemicals Industry Corp (WOCIC) ont signé une lettre d'intention en vue de la création d'une société commune pour la production, en Chine, de chlorure de benzyle et de ses dérivés, en particulier l'acide phénylacétique. Ce projet d'association dans une société commune, 60 % Elf Atochem/40 % Wuhan Organic Chemicals devrait, après réalisation des études détaillées, être concrétisé au cours du premier semestre 1996.

Cette société commune serait constituée :

- de l'activité actuelle chlorure de benzyle et dérivés de Wuhan Organic Chemicals,
- d'une nouvelle unité d'acide phénylacétique qui mettrait en œuvre la technologie d'Elf Atochem.

- **Elf Atochem, 4, cours Michelet, La Défense 10 Cedex 42, 92091 Paris-La Défense.** Tél. : (1) 49.00.70.29. Fax : (1) 49.00.80.50.

LA SOCIÉTÉ COMMUNE DUPONT ET DOW

DuPont et Dow Chemical ont fait connaître le nom de la nouvelle société qui produira une large gamme d'élastomères spéciaux et d'usage général.

Baptisée DuPont Dow Elastomers, la société aura pour vocation la recherche, le développement, la production et la commercialisation d'élastomères thermodurcissables et thermoplastiques destinés en particulier aux marchés de l'automobile, de la chimie, de la câblerie, du bâtiment, du caoutchouc industriel, des adhésifs et des additifs pour la modification des huiles et des plastiques. Son chiffre d'affaires devrait connaître une croissance plus de deux fois supérieure à la croissance moyenne du secteur, pour atteindre 2 milliards de dollars dans cinq ans.

Bien que la constitution de cette joint-venture ne soit pas encore confirmée par les conseils d'administration des deux parties, elles devraient être opérationnelle au cours du premier trimestre 1996.

- **Nicole Lucot-Maitrot, DuPont de Nemours (France) SA.** Tél. : (1) 45.50.61.63. Fax : (1) 45.50.62.61.

BASF AUGMENTE SA CAPACITÉ DE DMAPA

BASF procède actuellement sur sa plate-forme industrielle de Ludwigshafen à une augmentation de la capacité de production de diméthylaminopropylamine (DMAPA) qui atteindra 10 000 tonnes/an d'ici à la fin de 1996.

Le diméthylaminopropylamine est un produit intermédiaire dans la fabrication de tensio-actifs amphotères (alkylamidopropyl-bétaïnes).

- **BASF, 49, avenue Georges Pompidou, 92593 Levallois-Perret Cedex.** Tél. : (1) 49.64.50.00. Fax : (1) 49.64.51.00.

NÉOPENTYLGLYCOL BASF

BASF construit sur sa plate-forme de Ludwigshafen, en Allemagne, une unité de production de néopentylglycol (NPG) d'une capacité de 60 000 tonnes/an.

La capacité totale de NPG de BASF s'élèvera alors de près de 100 000 tonnes/an.

Le néopentylglycol est une matière première pour la fabrication de résines pour peintures poudres sans solvant. Ce type de peintures écophiles est utilisé dans l'électroménager, l'ameublement, le matériel informatique et l'automobile. Le NPG sert aussi à la fabrication des résines polyester pour l'aéronautique et la construction navale.

- **BASF, 49, avenue Georges Pompidou, 92593 Levallois-Perret Cedex.** Tél. : (1) 49.64.50.00. Fax : (1) 49.64.51.00.

TESSENDERLO CHEMIE ACCROIT SA CAPACITÉ D'ALCOOL BENZYLIQUE

Tessenderlo Chemie a annoncé une extension de capacité de 6 000 tonnes/an de son unité d'alcool benzylique située à Maastricht (Pays-Bas), extension qui devrait être effective en septembre 1996.

Tessenderlo Chemie, premier producteur mondial de chlorure de benzyle, deviendra également avec ce doublement de capacité l'un des leaders mondiaux de la production de dérivés du chlorure de benzyle.

Au total, l'activité photochloration de Tessenderlo Chemie - chlorure de benzyle, chlorure de benzylidène, phénylchloroforme et autres dérivés aromatiques photochlorés - représente une capacité de production supérieure à 45 000 tonnes/an.

- **EMC, 62, rue Jeanne d'Arc, 75013 Paris.**

Auteurs

- Alazard J.-P.**, Instabilité de dérivés oxygénés du chlore : chlorites, chlorates et perchlorates (1, p. 49).
- Asfari Z.**, Les calixarènes : de la Bakélite aux édifices supramoléculaires (1, p. 10).
- Balavoine G.**, La chimie européenne s'organise (4, p. 31).
- Baudelle R.**, voir Bourel L. (7, p. 33).
- Bensimon Y.**, Application du modèle CBH à l'étude de la conductivité d'un matériau amorphe : cas d'un chalcogénure (1, p. 26).
- Boni G.**, voir Gros C. (2, p. 9).
- Bonnet J.-J.**, Congrès Erasmus. La chimie dans l'enseignement supérieur français (extraits du rapport national préparé pour le Colloque de Lyon) (4, p. 8).
- Bourel L.**, Synthèse combinatoire. Les autoroutes de la diversité (7, p. 33).
- Boutevin B.**, La chimie à Montpellier. Les matériaux polymères en Languedoc-Roussillon (5, p. 14).
- Brochard L.**, voir Thérissod M. (7, p. 24).
- Cardy H.**, voir Dumon A. (3, p. 19).
- Caro P.**, Faut-il psychanalyser la chimie ? Entre sorcière et fée : fantasmes et mythes dans la représentation publique de la chimie (3, p. 5).
- Carrière F.**, Il est possible d'intéresser les jeunes à la chimie (1, p. 32).
- Chadeau E.**, L'École Nationale Supérieure de Chimie de Lille vient d'avoir cent ans (3, p. 53).
- Chambaud G.**, Prolonger la réforme des programmes de chimie du secondaire dans les premiers cycles universitaires (5, p. 24).
- Chemla M.**, voir Cros D. (2, p. 23).
- Collet A.**, Le dédoublement par cristallisation, un siècle et demi après Pasteur : une question toujours d'actualité (7, p. 15).
- Commission des titres d'ingénieur**, Adaptation des ingénieurs au marché de l'emploi. Rapport original de la première Table ronde de la Rencontre européenne de la Commission des titres d'ingénieur (6, p. 39).
- Corriu R.**, La chimie à Montpellier. Chimie moléculaire pour matériaux (5, p. 6).
- Cot L.**, La chimie à Montpellier. Sur la nécessité de développer la recherche fondamentale en sciences des membranes (5, p. 11).
- Cros D.**, SFC 94, Lyon-Villeurbanne, 26-30 septembre 1994. Comptes rendus scientifiques des divisions (2, p. 22).
- Décout J.-L.**, voir Maurel M.-C. (7, p. 46).
- Delamar M.**, voir Cros D. (2, p. 23).
- Delmotte M.**, Génie chimique et procédés microondes : des illusions aux certitudes (3, p. 19).
- Den Auwer C.**, Congrès Erasmus. Point de vue étudiantin (4, p. 14)/Les programmes européens en matière de mobilité des étudiants et des chercheurs (4, p. 16).
- Déprez B.**, voir Bourel L. (7, p. 33).
- Donnet J.-B.**, L'abandon de notre langue : risque pour la communauté des chimistes (3, p.3)/La chimie dans l'enseignement supérieur français (4, p. 8)/Bhopal : causes, conséquences et leçons dix ans après (5, p. 45).
- Dumon A.**, Les nouveaux programmes de chimie et la formation des maîtres. Évolution ou révolution ? (1, p.23)/Suivi calorimétrique de réactions chimiques. Étude des enthalpies de mélange (3, p. 29)/Comment les étudiants s'approprient-ils le modèle quantique de la liaison chimique ? (4, p. 17).
- Emmanouil V.**, voir Rico-Lattes I. (4, p. 47).
- Errecalde O.**, Les phénomènes de biométhylation des métaux dans l'environnement (3, p. 35).
- Fajula F.**, La chimie à Montpellier. Les recherches au Laboratoire de matériaux catalytiques et catalyse en chimie (5, p. 8).
- Gaudé J.**, Notions élémentaires de cristallographie. Sur quelques structures cubiques ou dérivées vues autrement (2, p. 39).
- Genès P.-H.**, Chronique du bicentenaire du système métrique (5, p. 57).
- Genes (de) P.-G.**, La chimie décourageante (1, p. 34).
- Geoffroy L.**, La chimie à Montpellier. L'usine de Salindres, groupe Rhône-Poulenc (5, p. 20).
- Giral L.**, voir Sailhan V. (6, p. 17).
- Giuntini J.-C.**, voir Bensimon Y. (1, p. 26).
- Gros C.**, Le monde de la chiralité (2, p. 9).
- Grunberg-Manago M.**, La toxicité des dioxines (suite). Une lettre de l'Académie des sciences (3, p. 40).
- Guida A.**, voir Bensimon Y. (1, p. 26).
- Guidetti B.**, voir Rico-Lattes I. (4, p. 47).
- Hamelin R.**, La science peut ne pas être "médiatiquement correcte" (1, p. 3)/Notes de voyage : Brésil. Le complexe de Paulinia (S.P. Brésil) (2, p. 28).
- Helou M.**, SFC 94, Journée «Jeunes» : L'avenir de la chimie et l'emploi des jeunes (1, p. 61)/SFC 94, Lyon-Villeurbanne, 26-30 septembre 1994 (reportage photos) (1, p. 59).
- Helouis A.**, Tissus techniques pour structures textiles (6, p. 14).
- Horvath D.**, voir Bourel L. (7, p. 33).
- Huet J.**, La chimie en Europe : bilan et perspectives (4, p. 7).
- Hurwic J.**, Sur la thèse de doctorat de Marie Curie (1, p. 43).
- Imbach J.-L.**, La chimie à Montpellier : Biomolécules (5, p. 17).
- Jentet P.**, Récents développements dans le procédé de polymérisation en masse du PVC (6, p. 12).
- Joffre J.**, voir Bensimon Y. (1, p. 26).
- Julia M.**, Pasteur chimiste (7, p. 5).
- Julien L.**, Systèmes moléculaires organisés (SMO). École d'été de Cargèse, 22 août-3 septembre 1994 (7, p. 55).
- Kippelen B.**, De nouveaux polymères photo-réfractifs (3, p. 17).
- Lacorre P.**, Oxydes de nickel et terres rares de structures perovskite et apparentées à propriétés originales (2, p.16).
- Lamarre S.**, L'importance de l'eau dans les nouveaux procédés de biocatalyse (4, p. 33).
- Lattes A.**, voir Rico-Lattes I. (4, p. 47).
- Legoy M.D.**, voir Lamarre S. (4, p. 33).
- Lerner D.A.**, voir Bensimon Y. (1, p. 26).
- Lhoste J.-M.**, La chimie à Montpellier. Interface chimie-biologie : un pôle interdisciplinaire s'est constitué à la faculté de pharmacie de Montpellier associant recherche et formation (5, p. 15).
- Malacarne S.**, La chimie à Montpellier. L'organisation professionnelle de l'industrie chimique en Languedoc-Roussillon (5, p. 19).
- Maldeme C.**, le Sunprène et les Nakan-S (6, p. 11).
- Martin N.**, Sur l'industrie chimique en Belgique (4, p. 49).
- Massardier V.**, Quel devenir pour les déchets plastiques ? (2, p. 31).
- Maurel M.-C.**, Les origines de la vie : aspects moléculaires (7, p. 46).
- Maury G.**, voir Errecalde O. (3, p. 35).
- Melnyk P.**, voir Bourel L. (7, p. 33).
- Mollicone A.**, voir Bensimon Y. (1, p. 26).
- Montel G.**, 2e Rencontre européenne sur l'évaluation et la certification des formations et des qualifications d'ingénieur (1, p. 35)/Une opportunité exceptionnelle (2, p. 3)/Pour une modification profonde de la présentation de la chimie dans l'enseignement supérieur (4, p. 3)/Vers un recentrage de *L'Actualité Chimique* (5, p. 3)/Le groupe interdivisions «Enseignement» : ses premiers travaux (5, p. 21)/Un regard vers l'avenir (6, p. 3)/Pour une amélioration de l'orientation des élèves des lycées vers des carrières industrielles (6, p. 35)/Les Journées de l'innovation et de la recherche en enseignement de la chimie, 12e Jirec, Strasbourg, 31 mai-2 juin 1995 : Quelques observations sur la mise en œuvre des nouveaux programmes de chimie du secondaire et de l'enseignement de la chimie en Deug (6, p. 53).
- Montginoul C.**, voir Sailhan V. (6, p. 17).
- Musa E.V.**, Rhodia SA, la filiale brésilienne de Rhône-Poulenc. Interview (2, p. 25).
- Noël Y.**, Les mésaventures du litre (5, p. 60).
- Olympiades nationales de la chimie**, Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie. Techniques générales de laboratoire : extraction (6, p. 42).
- Olivé J.-L.**, voir Bensimon Y. (1, p. 26).
- Palacin S.**, Membranes organiques bidimensionnelles (1, p. 17).
- Pasdeloup M.**, Gestation du concept de la réaction chimique entre les affinités électives et l'attraction universelle (2, p. 45).
- Pede J.-P.**, voir Sarlet H. (1, p. 36).
- Penasse L.**, ECB7 ou la maturité des biotechnologies (3, p. 43).
- Pereyre M.**, Les Journées de chimie orga-

nique, JCO, Palaiseau, 12-15 septembre 1995 (6, p. 31).

Picot A., voir Alazard J.-P. (1, p. 49)/Les leçons de l'après Bhopal : la chimie peut-elle expliquer la toxicité de l'isocyanate de méthyle ? (5, p. 52).

Pinel R., voir Errecalde O. (3, p. 35).

Pop I., voir Bourel L. (7, p. 33).

Potier P., Recherche et découverte de nouveaux médicaments antitumoraux : la Navelbine et le Taxotère (1, p. 5)/Bio Ave-nir : conclusion des Journées scientifiques (22-25 novembre 1994) (2, p. 7)/Chimie et biologie, une interaction féconde (7, p. 3).

Quivoron C., La chimie et le 4e programme cadre de recherche et de développement technologique (PCRD, 1994/98) de l'Union européenne (3, p. 11)/La mobilité des étudiants en Europe dans le nouveau programme Socrates (7, p. 67).

Rey C., Du minéral osseux aux biomatériaux, un biominéral particulier : l'apatite (7, p. 41).

Ribereau-Gayon P., La microbiologie du vin. De Pasteur à nos jours (7, p. 19).

Ribes M., La chimie à Montpellier. La chimie de l'état solide à l'université de Montpellier II et à l'École Nationale Supérieure de Chimie (5, p. 7).

Rico-Lattes I., Les hydrocarbures fluorés $R_F R_H$ dans le domaine biomédical (4, p. 47).

Rosset R., Gaston Charlot (1904-1994) et le développement de la chimie analytique moderne (3, p. 63)/Chimie analytique. Toxicité du sulfure d'hydrogène (7, p. 4).

Rouxel J., La Conférence européenne sur la chimie de l'état solide, Montpellier, 4-7 septembre 1995, (6, p. 32).

Rozière J., La chimie à Montpellier. Les recherches au Laboratoire des agrégats moléculaires et matériaux organiques (5, p. 10).

Sailhan V., Les α -cyanoacrylates : propriétés et utilisations (6, p. 17).

Sarlet H., Durée des doctorats en chimie et en Belgique (1, p. 36).

Sauvatre H., voir Dumon (4, p. 17).

Scheidecker-Chevallier M., Chimie et électricité au début du XIXe siècle (4, p. 63)/Stanislas Cannizzaro (1826-1910). La passion d'enseigner au service de la chimie (6, p. 57).

Schué F., voir Sailhan V. (6, p. 17).

Sculfort J.-L., Plaidoyer pour une meilleure prise en compte de l'électrochimie dans les cursus universitaires (2, p. 35)/Voir Dumon A. (3, p. 19).

Sevenster F., Le PVC (6, p. 5).

Sillion B., voir Cros D. (2, p. 24).

Simonnet G., La poudre Drysol dans le secteur automobile (6, p. 11).

Tapiero C., La chimie à Montpellier. Montpellier, rôle charnière entre le Nord et le Sud (5, p. 18).

Tartar A., voir Bourel L. (7, p. 33).

Thérisod M., Les anticorps catalytiques. Les

biocatalyseurs préparés sur mesure pour le chimiste organicien (7, p. 24).

Thérisod H., voir Thérisod M. (7, p. 24).

This H., La gastronomie moléculaire (4, p. 42).

Tracez J., Congrès Erasmus. Point de vue industriel (4, p. 13).

Union des Industries chimiques : Les ingénieurs chimistes et les PME de l'industrie chimique (1, p. 37).

Vedrine J.-C., voir Cros D. (2, p. 23).

Vicens J., voir Asfari Z. (1, p. 10).

Vitpe P., voir Tapiero C. (5, p. 18).

Walter P., Chimie et préhistoire : une vieille histoire nouvelle (4, p. 57),

Williard X., voir Bourel L. (7, p. 33).

Articles

Éditorial

- La science peut ne pas être "médiatiquement correcte", par R. Hamelin (1, p. 3).
- Une opportunité exceptionnelle, par G. Montel (2, p. 3).
- L'abandon de notre langue : risque pour la communauté des chimistes, par J.-B. Donnet (3, p. 3).
- Pour une modification profonde de la présentation de la chimie dans l'enseignement supérieur, par G. Montel (4, p. 3).
- Vers un recentrage de *L'Actualité Chimique*, par G. Montel (5, p. 3).
- Un regard vers l'avenir, par G. Montel (6, p. 3).
- Chimie et biologie, une interaction féconde, par P. Potier (7, p. 3).

Enseignement

- Les nouveaux programmes de chimie et la formation des maîtres. Évolution ou révolution ?, par A. Dumon (1, p. 23).
- Application du modèle CBH à l'étude de la conductivité d'un matériau amorphe : cas d'un chalcogénure, par Y. Bensimon, J.-C. Giuntini, A. Guida, J. Joffre, D.A. Lerner, A. Mollicone, J.-L. Olivé (1, p. 26).
- Il est possible d'intéresser les jeunes à la chimie, par F. Carrière (1, p. 32).
- La chimie décourageante, par P.-G. de Gennes (1, p. 34).
- 2e Rencontre européenne sur l'évaluation et la certification des formations et des qualifications d'ingénieur, par G. Montel (1, p. 35).
- Durée des doctorats en chimie et en Belgique, par H. Sarlet, J.-P. Pedé (1, p. 36).
- Les ingénieurs chimistes et les PME de l'industrie chimique (1, p. 37).
- Plaidoyer pour une meilleure prise en compte de l'électrochimie dans les cursus universitaires, par J.-L. Sculfort (2, p. 35).
- Notions élémentaires de cristallographie. Sur quelques structures cubiques ou dérivées vues autrement, par J. Gaudé (2, p. 39).
- L'espace scientifique francophone. Quelques données et commentaires (3, p. 23).
- Suivi calorimétrique de réactions chimiques. Étude des enthalpies de mélange, par A. Dumon, H. Cardy, J. Poulicard (3, p. 29).
- Informations et documents didactiques. Enseignements supérieurs de chimie en langue française (3, p. 26)/(4, p. 27).
- L'enseignement de la chimie en Europe. Congrès Erasmus, Lyon 23-24 mars 1995, organisé par CPE Lyon avec le concours de la CBE.
 - La chimie en Europe : bilan et perspectives, par J. Huet (4, p. 7).
 - La chimie dans l'enseignement supérieur français (extraits du rapport national préparé pour le colloque de Lyon), par J.-J. Bonnet (4, p. 8).
 - Point de vue industriel, par J. Tracez (4, p. 13).
 - Point de vue étudiantin, par C. Den Auwer (4, p. 14).
 - Les programmes européens en matière de mobilité des étudiants et des chercheurs, par C. Den Auwer (4, p. 16).
- Comment les étudiants s'approprient-ils le modèle quantique de la liaison chimique ?, par A. Dumon (4, p. 17).
- Le groupe interdivisions «Enseignement» : ses premiers travaux, par G. Montel (5, p. 21).
- Prolonger la réforme des programmes de chimie du secondaire dans les premiers cycles universitaires, par G. Chambaud (5, p. 24).
- Les classes préparatoires : nouveaux programmes (5, p. 27).
 - Mise en œuvre de la réforme des classes préparatoires aux grandes écoles (5, p. 27).
 - Programme de chimie des classes de mathématiques supérieures PCSI (5, p. 30).
 - Programme de chimie des classes de mathématiques supérieures BCPT (5, p. 34).
 - Programme de chimie et technologie chimique (5, p. 39).
- Adaptation de la formation des ingénieurs au marché de l'emploi (6, p. 35).
 - Pour une amélioration de l'orientation des élèves des lycées vers des carrières industrielles, par G. Montel (6, p. 35).
 - Adaptation de la formation des ingénieurs au marché de l'emploi. Rapport original de la première table ronde de la Rencontre européenne de la Commission des titres d'ingénieur (6, p. 39).
- Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie :
 - Chapitre 1 : Techniques générales de laboratoire : extraction (6, p. 41)
- La Commission EIP-France. Partenariat éducation-industrie chimique (6, p. 50).
- Les Journées de l'innovation et de la recherche en enseignement de la chimie, 12e Jirec, Strasbourg, 31 mai-2 juin 1995 (6, p. 53) :
 - Quelques observations sur la mise en œuvre des nouveaux programmes de chimie du secondaire et de l'enseignement de la chimie en Deug, par G. Montel (6, p. 53).

• Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie :

– Chapitre 2 : La sécurité. La protection de l'environnement. Les produits chimiques dangereux (7, p. 59).

• La mobilité des étudiants en Europe dans le nouveau programme Socrates, par C. Quivoron (7, p. 67).

Documentation pédagogique

• N°7 : Hydrogène par électrolyse de l'eau (1, p. 39).

• N°8 : Représentations stéréochimiques (4, p. 29).

Fiche catalyse

• Fiche catalyse n° 36, Les réactions d'oxychloration (3, p. 33).

• Fiche catalyse n° 37, Résonance paramagnétique électronique. Application à la catalyse hétérogène et à la chimie des surfaces (6, p. 55).

Recherche

• Recherche et découverte de nouveaux médicaments antitumoraux : la Navelbine et le Taxotère, par P. Potier (1, p. 5).

• Les calixarènes : de la Bakélite aux édifices supramoléculaires, par Z. Asfari, J. Vicens (1, p. 10).

• Membranes organiques bidimensionnelles, par S. Palacin (1, p. 17).

• Les clubs Crin : des partenaires précieux pour promouvoir les échanges entre les entreprises et la recherche publique (1, 20).

• Bio Avenir, bilan à mi-parcours

– Le programme Bio Avenir (2, p. 5).

– Bio Avenir : conclusion des Journées scientifiques (22-25 novembre 1994), par P. Potier (2, p. 7).

• Le monde de la chiralité, par C. Gros et G. Boni (2, p. 9).

• Oxydes de nickel et terres rares de structures perovskite et apparentées à propriétés originales, par P. Lacorre (2, p. 16).

• SFC 94, Lyon-Villeurbanne, 26-30 septembre 1994. Comptes rendus scientifiques des divisions, par D. Cros, M. Chemla, J.C. Vedrine, M. Delamar, B. Sillion (2, p. 22).

• Faut-il psychanalyser la chimie ? Entre sorcière et fée : fantasmes et mythes dans la représentation publique de la chimie, par P. Caro (3, p. 5).

• La chimie et le 4e programme cadre de recherche et de développement technologique (PCRD, 1994/98) de l'Union européenne, par C. Quivoron (3, p. 11).

• De nouveaux polymères photoréactifs, par B. Kippelen (3, p. 17).

• Génie chimique et procédés microondes : des illusions aux certitudes, par M. Delmotte (3, p. 19).

• La chimie européenne s'organise, par G. Balavoine (4, p. 31).

• L'importance de l'eau dans les nouveaux procédés de biocatalyse, par S. Lamarre, M.D.

Legoy (4, p. 33).

• La gastronomie moléculaire, par H. This (4, p. 42).

• Les hydrocarbures fluorés $R_F R_H$ dans le domaine biomédical, par I. Rico-Lattes, B. Guidetti, V. Emmanouil, A. Lattes (4, p. 47).

• Conférence européenne sur la chimie de l'état solide, Montpellier, 4-7 septembre 1995 (5, p. 5).

• La chimie à Montpellier :

– Chimie moléculaire pour matériaux, par R. Corriu (5, p. 6).

– La chimie de l'état solide à l'université de Montpellier II et à l'École Nationale Supérieure de Chimie, par M. Ribes (5, p. 7).

– Les recherches au Laboratoire de matériaux catalytiques et catalyse en chimie, par F. Fajula (5, p. 8).

– Les recherches au Laboratoire des agrégats moléculaires et matériaux organiques, par J. Rozière (5, p. 10).

– Sur la nécessité de développer la recherche fondamentale en sciences des membranes, par L. Cot (5, p. 11).

– Les matériaux polymères en Languedoc-Roussillon, par B. Boutevin (5, p. 14).

– Interface chimie-biologie : un pôle interdisciplinaire s'est constitué à la faculté de pharmacie de Montpellier associant recherche et formation, par J.-M. Lhoste (5, p. 15).

– Biomolécules, par J.-L. Imbach (5, p. 17).

– Montpellier, rôle charnière entre le Nord et le Sud, par C. Tapiero, P. Vitse (5, p. 18).

• Les α -cyanoacrylates : propriétés et utilisations, par V. Sailhan, L. Giral, C. Montginoul, F. Schué (6, p. 17).

• Les Journées de chimie organique, JCO, Palaiseau, 12-15 septembre 1995, par M. Pereyre (6, p. 31).

• La Conférence européenne sur la chimie de l'état solide, Montpellier, 4-7 septembre 1995, par J. Rouxel (6, p. 32).

• Synthèse combinatoire. Les autoroutes de la diversité, par L. Bourel, X. Williard, I. Pop, R. Baudelle, D. Horvath, B. Déprez, P. Melnyk, A. Tartar (7, p. 33).

• Du minéral osseux aux biomatériaux, un biominéral particulier : l'apatite, par C. Rey (7, p. 41).

• Les origines de la vie : aspects moléculaires, par M.-C. Maurel, J.-L. Décout (7, p. 46).

• Systèmes moléculaires organisés (SMO). École d'été de Cargèse, 22 août-3 septembre 1994, par L. Julien (7, p. 55).

• Le prix Nobel couronne la chimie vitale de la stratosphère, par G. Montel (7, p. 58).

Industrie

• Rhodia SA, la filiale brésilienne de Rhône-Poulenc, interview de E.V. Musa (2, p. 25).

• Notes de voyage : Brésil. Le complexe de Paulinia (S.P. Brésil), par R. Hamelin (2, p. 28).

• Quel devenir pour les déchets plastiques ?, par V. Massardier (2, p. 31).

• ECB7 ou la maturité des biotechnologies, par L. Penasse (3, p. 43).

• L'industrie chimique française se rétablit : retour à la croissance (3, p. 46).

• Le raffinage français menacé (3, p. 50).

• Sur l'industrie chimique en Belgique, par N. Martin (4, p. 49).

• L'organisation professionnelle de l'industrie chimique en Languedoc-Roussillon, par S. Malacarne (5, p. 19).

• L'usine de Salindres, groupe Rhône-Poulenc, par L. Geoffroy (5, p. 20).

• Le PVC, par F. Sevenster (6, p. 5).

• Le Sunprène et les Nakan-S, par C. Maldeme (6, p. 11).

• La poudre Drysol dans le secteur automobile, par G. Simonnet (6, p. 11).

• Récents développements dans le procédé de polymérisation en masse du PVC, par P. Jentet (6, p. 12).

• Tissus techniques pour structures textiles, par A. Helouis (6, p. 14).

Hygiène-sécurité

• Instabilité de dérivés oxygénés du chlore : chlorites, chlorates et perchlorates, par J.-P. Alazard, A. Picot (1, p. 49).

• Bhopal : causes, conséquences et leçons, dix ans après, par J.-B. Donnet (5, p. 45).

• Les leçons de l'après Bhopal : la chimie peut-elle expliquer la toxicité de l'isocyanate de méthyle ?, par A. Picot (5, p. 52).

Environnement

• Les phénomènes de biométhylation des métaux dans l'environnement, par O. Errecalde, G. Maury, R. Pinel (3, p. 35).

• La toxicité des dioxines (suite). Une lettre de l'Académie des sciences, par M. Grunberg-Manago (3, p. 40).

Histoire de la chimie

• Sur la thèse de doctorat de Marie Curie, J. Hurwic (1, p. 43).

• Gestation du concept de la réaction chimique entre les affinités électives et l'attraction universelle, par M. Padeloup (2, p. 45).

• L'École Nationale Supérieure de Chimie de Lille vient d'avoir cent ans, par E. Chadeau (3, p. 53).

• Gaston Charlot (1904-1994) et le développement de la chimie analytique moderne, par R. Rosset (3, p. 63).

• Chimie et préhistoire : une vieille histoire nouvelle, par P. Walter (4, p. 57).

• Chimie et électricité au début du XIXe siècle, par M. Scheidecker-Chevallier (4, p. 63).

• Chronique du bicentenaire du système métrique, par P.-H. Genès (5, p. 57).

• Les mésaventures du litre, par Y. Noël (5, p. 60).

• Stanislas Cannizzaro (1826-1910). La passion d'enseigner au service de la chimie, par M. Scheidecker-Chevallier (6, p. 57).

Activités de la Société Française de Chimie

Le Président Marc Julia et le bureau de la SFC adressent leurs meilleurs vœux à tous les membres de la Société.

DIVISION Enseignement de la chimie

13e JIREC

Région parisienne, 5-7 juin 1996

Le thème général des 13e Jirec, les Journées sur l'innovation et la recherche dans l'enseignement de la chimie, traitera de **l'utilité et des possibilités de collaborations entre les industriels et les enseignants dans la formation en chimie au lycée et à l'université.**

Public concerné :

- Enseignants en sciences physiques au lycée ou au collège.
- Enseignants-chercheurs à l'université chargés d'un enseignement pratique ou théorique en chimie destiné à des étudiants du niveau Deug au niveau troisième cycle.
- Industriels s'impliquant dans les problèmes de formation en chimie.
- Toute personne s'intéressant à l'enseignement de la chimie.

- Renseignements : Janine Thibault, UPMC, Gredic, bât. 72, BP 67, 4, place Jussieu, 75253 Paris Cedex 05.
Tél. : (1) 44.27.30.17/30.71.
Fax : (1) 44.27.25.02.

Appel à candidatures pour la présidence de la Société Française de Chimie

Le premier mandat de Président de Marc Julia venant à expiration et en conformité avec les articles 5, 6 et 7 de nos statuts, nous informons nos adhérents, à jour de leur cotisation, qu'ils peuvent présenter leur candidature à la présidence de la Société.

Chaque candidat devra joindre à sa demande un curriculum-vitae, rappelant sa formation et sa carrière, accompagné du programme qu'il souhaite mettre en œuvre au sein de la Société Française de Chimie.

Important

La date limite de dépôt des candidatures, accompagnées des documents propres à chaque candidat, est fixée au **29 janvier 1996**. Les dossiers pourront être adressés par courrier ou par Fax à la SFC.

DIVISION Chimie organique

JOURNÉE DE LA DIVISION

Paris, 26 mars 1996

Des conférences seront présentées (à l'ENSCP, 9 h 30 à 17 h 30) par :

- I. Canet-Fresse (prix Dina-Surdin).
- P. Pale (université de Strasbourg).
- G. Queguiner (université de Rouen).
- S. Ratton (Rhône-Poulenc, Grand prix Industriel-SCI).
- M. Taddei (université de Sassari, Italie).
- P.A. Wender (université de Stanford, États-Unis).

- Renseignements : C. Greck, ENSCP, 11, rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05.
Tél. : (1) 44.27.67.42. Fax : (1) 44.07.10.62.

DIVISION Chimie du solide

JOURNÉES CHIMIE DU SOLIDE 96

Paris, 4-6 septembre 1996

Ces journées auront lieu à l'ENSCP à Paris du mercredi 4 à 14 h au vendredi 6 à 12 h.

- Renseignements : Jacques Livage, Université P. et M. Curie, Laboratoire de chimie de la matière condensée, 4, place Jussieu, 75252 Paris.
Tél. : (1) 44.27.33.65. Fax : (1) 44.27.47.69.

DIVISION Chimie physique

INTRA- AND INTERMOLECULAR PHOTOPROCESSES OF CONJUGATED MOLECULES

Riccione (Italie), 14-18 juillet 1996

Cette réunion est organisée conjointement par la division Chimie physique de la SFC, la Deutsche Bunsen Gesellschaft für Physikalische Chemie et la Division Faraday de la Royal Society of Chemistry.

Principaux thèmes : propriétés de l'état excité, mécanismes des processus de relaxations radiatives et non radiatives, cinétique rapide, propriétés optiques non linéaires, hypersurfaces d'énergie électronique, modélisation moléculaire, effets solvants.

Date limite de soumission des résumés de communications : 30 janvier 1996.

- Renseignements : G. Orlandi, Dipartimento di Chimica G. Ciamician, università di Bologna, via Solmi 2, I-40126 Bologna, Italie. Fax : +39 51.25.94.56. E-mail : mc8a@icineca.cineca.it

SECTION Bretagne - Pays de Loire

NOUVEAU BUREAU

La section Bretagne-Pays de Loire a renouvelé son bureau en octobre dernier :

- Jean Villieras (Nantes), président.
- Bruno Bujoli (Nantes), secrétaire.
- Pascal Janvier (Nantes), trésorier.
- Jacques Delaunay (Angers), Hervé des Abbayes (Brest), Jean-François Halet (Rennes), vice-présidents.
- Thierry Renouard (Rennes), représentant des jeunes sociétaires.
- Jean Villieras, Faculté des sciences et des techniques, Laboratoire de synthèse organique, 2, rue de la Houssinière, 44072 Nantes Cedex 03. Tél. : 40.37.30.27. Fax : 40.74.50.00.

SECTION Champagne - Ardennes

RÉUNIONS DE LA SECTION

- Reims, janvier-février 1996
- 11 janvier 1996 : R. Burgada (Paris VI).
- 25 janvier 1996 : D. Bonnet-Delpon (Château-Malabry).
- 15 février 1996 : T. Huynh Dinh (Institut Pasteur).
- Renseignements : Charles Portella, BP 347, 51062 Reims Cedex. Tél. : 26.05.32.34. Fax : 26.05.31.66.

SECTION Normandie (Haute)

JOURNÉES SYNTHÈSE EN CHIMIE ORGANIQUE

- Rouen, 24 mai 1996
- Participeront à ces journées, qui se tiendront à la faculté des sciences de Rouen :

Léon Ghosez (Louvain-La-Neuve), Jean Normant (Paris VI), Gilbert Stork (université de Columbia), Stuart Warren (université de Cambridge), Ekkehard Winterfeld (université de Hanovre).

- Renseignements : G. Plé, Université de Rouen, Ura D0464, Ircof, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex. Tél. : 35.14.66.59. Fax : 35.14.66.70.

SECTION Provence - Alpes - Côtes d'Azur

RÉUNIONS PRÉVUES

- Journée de la chimie SFC Paca, Nice-Sophia Antipolis : 29 mars 1996.
- Journée scientifique "Jeunes", Marseille-Saint Jérôme : mars 1996
- Renseignements : R. Guglielmetti, Faculté des sciences de Marseille-Luminy, Laboratoire de chimie organique et bio-organique, case 901, 163, avenue de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09. Tél. : 91.26.91.54. Fax : 91.26.93.04.

La SFC vous attend sur Internet

La Société Française de Chimie est désormais rattachée au réseau Internet.

Les principales adresses électroniques sont les suivantes :

- sfc@idf.ext.jussieu.fr (SFC)
- pressfc@idf.ext.jussieu.fr (Marc Julia, président)
- secsf@idf.ext.jussieu.fr (Jean-Claude Brunie, secrétaire général).

Dès maintenant, une messagerie électronique peut donc être utilisée.

Toutefois, à partir de février 1996, la SFC aura commencé à mettre en place un centre de ressources sur Internet.

Ce centre est destiné à rendre de multiples services.

- Faire connaître, dans les meilleurs délais, les postes vacants en chimie dans l'enseignement supérieur (et ceci peut-être dès la fin de décembre 1995).
- Faire connaître aux employeurs potentiels le profil de membres de la Société candidats à un emploi industriel.
- Faire connaître aux entreprises les compétences des laboratoires affiliés à la SFC.
- Faire éventuellement connaître aux

laboratoires les problèmes à caractère fondamental qui préoccupent les secteurs de production.

- Faire connaître les thèses récemment soutenues (avec résumés) aux milieux de la recherche publique et de l'industrie.
- Diffuser des documents destinés à l'information des professeurs des enseignements supérieur et secondaire (en vue, notamment, de la prise en compte des nouveaux programmes de chimie du second degré).
- Diffuser les informations sur les activités des divisions, groupes et sections régionales de la SFC, et sur celles qui sont conduites en liaison avec l'Union des Industries Chimiques, la Société de Chimie Industrielle, etc.
- Informer sur les manifestations (congrès, expositions) nationales et internationales.
- Présenter les publications de la Société Française de Chimie (sommaries, résumés d'articles, etc.).
- Répondre aux besoins des clubs de jeunes sociétaires (activités, stages, informations...).
- Informer sur les questions de protection, sécurité.

- Informer sur les conférences et documents multimédias.
- Faire connaître les actions de formation continue organisée en chimie.
- Etc.

Cette liste n'est pas exhaustive, et les rubriques seront remplies et mises à jour en collaboration avec tous les membres et les partenaires de la Société.

A l'exception de quelques unes, les rubriques ne seront accessibles qu'aux membres de la Société Française de Chimie, après la mise en place d'une codification d'accès.

Ce service nouveau de la SFC ne pourra évidemment se développer que dans la mesure où il sera largement utilisé, et où les membres de la Société intéressés seront nombreux.

Il sera possible d'adhérer à la SFC par Internet.

Pour le succès de cette entreprise, nous vous invitons, enseignants du supérieur et du secondaire, chercheurs des secteurs public et industriel, responsables d'entreprises, étudiants, à adhérer nombreux à la Société Française de Chimie.

GROUPE Français d'études de composés d'insertion

GFECI-96

Saint-Valéry-sur-Somme, 27-29 mars 1996

GFECI-96, la réunion annuelle 1996 du groupe, est organisée par le Laboratoire de réactivité et de chimie des solides de l'université de Picardie (Ura CNRS 1211).

En 1995 cette réunion, organisée par le Laboratoire de chimie du solide minéral (Ura CNRS 158) de l'université de Nancy I, a rassemblé pour trois jours une centaine de participants à la même époque de l'année au Mont Sainte-Odile.

Les divers aspects chimiques et physiques de l'insertion dans tous les types de matériaux, graphite, oxydes et chalcogénures de métaux de transition, fullerènes et composés lamellaires en général, y ont été abordés. On a pu noter une orientation accrue vers les applications électrochimiques, puisque environ un tiers des présentations (orales ou par affiches) leur ont été consacrées, avec des communications sur des nouveaux composés à applications potentielles comme électrodes négatives de batteries au lithium et, particulièrement, une présentation de "la batterie plastique à ions lithium : une réalité". Les autres domaines de l'insertion présentaient également des nouveautés, avec, par exemple, des composés du graphite particulièrement riches en métal alcalin inséré. Le nombre des participants, de même que le nombre de communications (près de 40 orales et 30 par affiche), témoigne de la vitalité du thème "composés d'in-

sertion" dans la communauté française, confirmée par une participation importante au 8th International Symposium on Intercalation Compounds, ISIC-8, (en mai, à Vancouver) et par le fait que notre communauté est chargée d'organiser ISIC-9 en 1997 en France.

- Renseignements : A. Delahaye-Vidal, C. Géry, J.M. Tarascon, Laboratoire de réactivité et de chimie des solides, Université de Picardie, 33, rue Saint-Leu, 80039 Amiens Cedex. Tél. : 22.82.75.72. Fax : 22.82.75.90.

GROUPE Français de thermo-dynamique et diagrammes de phases

JOURNÉES D'ÉTUDE DES ÉQUILIBRES ENTRE PHASES

Toulon, 15-16 avril 1996

- Renseignements : Jean Musso, Université de Toulon et du Var, Laboratoire matériaux multiphasés et interfaces, BP 132, 83957 La Garde Cedex. Tél. : 94.14.25.33. Fax : 94.14.21.68.

L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

SOMMAIRE DE DÉCEMBRE 1995

Édito

- Chimie et biologie, une interaction féconde, par P. Potier
- Pasteur, 100 ans après
- Pasteur chimiste, par M. Julia

Annuaire 1995-1996 de la SFC

L'annuaire 1995-1996 de la SFC sera disponible fin février 1996.

Il comprendra la mise à jour de l'ensemble des informations concernant nos adhérents y compris leurs adresses électroniques (e-mail).

Nous espérons ainsi qu'il fera gagner un temps considérable à chacun.

Il sera diffusé gratuitement à tous les membres de la SFC.

- Le dédoublement par cristallisation, un siècle et demi après Pasteur : une question toujours d'actualité, par A. Collet
- La microbiologie du vin. De Pasteur à nos jours, par P. Ribereau-Gayon
- Les anticorps catalytiques. Des biocatalyseurs préparés sur mesure pour le chimiste organicien, par M. Thérissod, H. Thérissod, L. Brochard

Recherche

- Synthèse combinatoire. Les autoroutes de la diversité, par L. Bourel, X. Williard, I. Pop, R. Baudelle, D. Horvath, B. Déprez, P. Melnyk, A. Tartar
- Du minéral osseux aux biomatériaux, un biominéral particulier : l'apatite, par C. Rey
- Les origines de la vie : aspects moléculaires, par M.-C. Maurel, J.-L. Décot
- Systèmes moléculaires organisés (SMO). École d'été de Cargèse, 22 août-3 septembre 1994, par L. Julien
- Le Prix Nobel 1995 couronne la chimie vitale de la stratosphère, par G. Montel

Enseignement

- Épreuves sélectionnées des Olympiades nationales de la chimie. Chapitre 2 : La sécurité. La protection de l'environnement
- La mobilité des étudiants en Europe dans le nouveau programme Socrates, par C. Quivoron

Nouvelles d'ailleurs

ACADÉMIE DES SCIENCES

RENCONTRES A L'ACADÉMIE DES SCIENCES

Paris, 21 février 1996

Le mercredi 21 février 1996, des académiciens des sciences et d'éminents scientifiques engagent le dialogue avec des professeurs de Paris et de la région parisienne. Deux thèmes

seront privilégiés :

- enseignement, formation et démarche scientifiques,
- l'imagination et la rigueur, ou les sciences et le temps.

Débats introduits par les conférences qui donneront notamment, sur les inquiétudes, les espoirs et les leçons de leurs disciplines : Yves Coppens (paléontologue), Christiane Demeulenaere-Douyere (historienne des sciences), Jean

Dercourt (secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, géologue), Josette Fournier (chimiste), François Gros (secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, biologiste), Michel Lavalou (chimiste), Pierre Lena (astrophysicien), Dominique Stehelin (biologiste), ainsi que deux personnalités non encore confirmées pour la génétique et les sciences de l'univers.

Lieu de rencontres : l'Institut de France, 23, quai Conti, 75006 Paris (sur invitation).

- Renseignements : Béatrice Ajchenbaum-Boffety, Cellule de communication pédagogique, 23, quai Conti, 75006 Paris. Tél. : (1) 44.41.43.89. Fax : (1) 44.41.43.63.

UNE BELLE RÉNOVATION DE LA MAISON DE LOUIS PASTEUR A ARBOIS

A la suite de la donation, en 1992, de la maison de Louis Pasteur, à Arbois (Jura), à l'Académie des sciences, celle-ci a procédé à sa restauration et ouvert ses portes au public à l'occasion de la célébration du 100^e anniversaire de la mort du grand savant.

Cette maison, acquise en 1830 par le père de Louis Pasteur, qui y installa une tannerie, a été celle de l'enfance de Pasteur. Progressivement, celui-ci en devint propriétaire, l'agrandit et l'aménagea suivant ses conceptions, ses goûts, et ses besoins de chercheur. Il y installa un laboratoire, et c'est près d'Arbois que Pasteur réalisa, sur sa vigne, les expériences qui minèrent définitivement les théories sur les générations spontanées.

La restauration a été remarquablement réalisée, en conservant intact le décor intérieur que Pasteur avait lui-même choisi, en témoignant de ses talents d'artiste, et en respectant les installations sanitaires qui expriment l'importance que Pasteur attachait à l'hygiène dans ses pratiques les plus quotidiennes après sa découverte de l'existence des germes pathogènes. La présentation de son laboratoire est très réussie.

La maison de Louis Pasteur est ouverte au public du 15 février au 31 octobre et du 16 au 31 décembre, tous les jours en saison (juin à septembre), tous les jours sauf le jeudi hors saison.

FONDATION DE LA MAISON DE LA CHIMIE

GRAND PRIX 1996

Réuni le 10 octobre 1995, le jury du Grand Prix de la Fondation de la Maison de la Chimie a attribué le Grand Prix 1996 à Claude Hélène et Peter B. Dervan pour leurs travaux sur l'ADN.

Ce Grand Prix, d'une valeur de 150 000 FF, est décerné tous les deux ans à une ou plusieurs personnes physiques pour récompenser une œuvre concernant la chimie au bénéfice de l'homme, de la vie, de la société ou de la nature. Le jury, sous la présidence du professeur Pierre Potier, président de la Fondation de la Maison de la Chimie, est composé d'une dizaine de personnalités scientifiques éminentes, appartenant à la communauté internationale des chimistes. Les candidatures doivent être présentées par une société savante ou par un organisme scientifique national ou international.

Claude Hélène est membre de l'Académie des sciences et titulaire de la chaire de biophysique au Muséum National d'Histoire Naturelle ; il est par ailleurs directeur scientifique du groupe Rhône-Poulenc depuis 1990. Il est internationalement reconnu pour ses travaux dans le domaine de la conception et de la réalisation de molécules réagissant spécifiquement avec l'ADN et capables d'influencer l'expression de gènes spécifiques. Ses méthodes et les résultats obtenus sont d'un grand intérêt pour l'avenir de la thérapie génique.

Peter B. Dervan dirige la division Chimie et génie chimique du California Institute of Technology. Pionnier dans le développement de la biochimie organique, Peter B. Dervan a récemment découvert de nouvelles méthodes de séquençage de l'ADN.

Le Grand Prix 1996 sera remis à Claude Hélène et Peter B. Dervan lors de la séance solennelle qui se tiendra à la Maison de la Chimie, le mardi 30 janvier 1996 à 17 heures.

- **Renseignements : Fondation de la Maison de la Chimie, 28, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél. : (1) 47.05.10.73. Fax : (1) 45.55.98.62.**

UNION EUROPÉENNE

L'ÉVOLUTION DES SOCIÉTÉS DE CHIMIE EUROPÉENNES

**Compte rendu du Conseil des Communautés européennes de chimie
Rome, 6-7 novembre 1995**

Projet de fusion ECCC et FECS

Rappelons tout d'abord que l'ECCC regroupe des représentants des sociétés savantes des 15 pays de l'Union européenne auxquels sont associés ceux de la Norvège et de la Suisse. L'ECCC joue essentiellement un rôle (fédérateur) de conseil auprès de la Commission européenne pour la recherche effectuée dans les pays de l'Union dans le domaine de la chimie. La Société Française de Chimie représente la France dans cette instance.

L'un des points essentiels discuté à Rome a porté sur l'intérêt de réaliser une fusion entre l'ECCC et la Federation of European Chemical Societies (FECS). Cette dernière regroupe 41 sociétés dépassant largement le cadre de l'Union européenne avec la participation de 32 pays, dont en particulier des anciens pays de l'Europe de l'Est. L'objectif essentiel poursuivi par la FECS est de renforcer l'image de la chimie européenne auprès du grand public en le rendant plus conscient de l'importance cruciale

de cette activité et de l'atout qu'elle constitue pour l'Europe.

La fusion envisagée répondrait au souci (légitime) de pouvoir parler «plus fort et d'une seule voix» pour la chimie européenne.

Le projet préliminaire prévoyait l'intégration de l'ECCC dans la FECS sous forme d'un sous-comité recevant délégation d'une assemblée générale. Malgré les assurances données, la situation ainsi créée conduisait fatalement l'ECCC à opérer dans un cadre plus flou et moins flexible tout en perdant l'indépendance indispensable qui lui avait permis jusqu'à présent d'assumer ses missions spécifiques.

S'appuyant sur le fait que, d'ores et déjà, il existe des relations suivies entre la FECS et l'ECCC par l'intermédiaire de représentations croisées dans les deux organismes, la France, soutenue par les Pays-Bas, l'Italie, la Grèce et la Belgique, a demandé que le projet soit revu en profondeur sur la base d'une égalité entre les deux composantes :

- l'ECCC devra pouvoir continuer à agir en toute liberté dans ses relations avec l'Union européenne ;
- l'ECCC ne saurait donc dépendre de l'assemblée générale de la FECS.

On pourrait alors envisager la mise en place d'une (con)fédération, tout au moins dans un premier temps, avec pour objectif essentiel de renforcer la communication entre les deux entités dans le respect de leurs missions et responsabilités propres.

Un autre projet va donc être étudié et soumis à nouveau pour approbation.

Rapport prospectif sur la recherche fondamentale en Europe (AllChemE/Pr Balavoine)

«All ChemE», acronyme pour «Alliance for Chemical sciences and technology in Europe», est une nouvelle plateforme créée en 1994 et regroupant les 5 organisations¹ qui représentent la chimie en Europe et travaillent à l'élaboration d'une politique européenne commune dans les domaines scientifique et technologique.

Une des premières actions qui a été décidée est l'élaboration d'un livre blanc prospectif sur la situation de la chimie européenne à 10 ans.

Le Pr. Balavoine (Cost) a fourni des informations préliminaires. L'enquête, réalisée sous le double patronage du Pr. Lord Lewis (GB) et du Pr. Ernst (Prix Nobel/Suisse), s'intéressera essentiellement aux domaines de la chimie de synthèse, de la chimie physique, de la chimie biologique et de leur applications.

- Elle comprendra :
- une introduction (4-5 pages),

– une 1re partie constituée par une réflexion prospective destinée à mettre en évidence les problèmes fondamentaux dont la résolution aurait un impact significatif pour le développement futur (environ 20 pages/Cost maître d'œuvre),

– enfin, une 2e partie traitant des aspects économiques et industriels susceptibles de renforcer à l'avenir la compétitivité européenne (environ 20 pages/Cefic maître d'œuvre).

Ce rapport sera transmis en avril 96 à la Commission européenne pour être intégré dans la réflexion qui conduira à l'élaboration du 5e Programme cadre de recherche et développement européen. Il faudra tout particulièrement veiller à ce que la chimie soit bien prise en compte.

European chemist

L'European Chemist Registration Board (ECRB) s'est réuni également à Rome le 6 novembre, donc la veille de la réunion de l'ECCC.

Ce comité, qui dépend de l'ECCC, a procédé à la validation de 25 chimistes européens supplémentaires dont les candidatures étaient présentées par le Royaume-Uni, l'Allemagne, les Pays-Bas et l'Espagne. Depuis 1992, le nombre total de titulaires s'élève à 560 pour l'ensemble des 15 pays de l'Union.

Les conditions d'admission (pour 5 ans) requièrent :

- de posséder un diplôme de catégorie A (bac + 5 en principe), donc pour la France : une maîtrise, un DEA, un DESS ou un titre d'ingénieur (reconnu par la Commission des titres),
- de faire partie de la société nationale représentant le pays au sein d'ECCC (soit la SFC pour la France) qui présentera et défendra le dossier.

Cette qualification européenne doit permettre au titulaire d'effectuer directement un doctorat dans tout pays de l'Union.

Son intérêt est encore très mal perçu en particulier en France (3 titulaires...) à l'inverse des pays anglo-saxons qui fournissent les gros contingents.

Conscient du déficit d'information et de publicité qui handicape la promotion de ce titre européen, le Cefic se propose de rappeler prochainement ce qu'est un chimiste européen, de resouligner les avantages de ce titre auprès de ses membres, d'établir une liste des titulaires de l'industrie et de faire de la publicité dans ses publications (*Sustech Newsletter* par exemple).

A l'évidence il faut revoir cette question (à

noter qu'il existe déjà un titre d'ingénieur européen).

C. Brunie

J.-B. Donnet

Note

- 1 Cefic (Comité Européen de la Fédération des Industries Chimiques)
- Cerc3 (Chairmen of the European Research Councils Chemistry Committees)
- Cost-TCC (Cooperation in the field of Scientific & Technical Research/Technical Committee for Chemistry)
- ECCC (European Communities Chemistry Council)
- EFCE (European Federation of Chemical Engineering)

COOPÉRATION AVEC LES PAYS DE L'EST

Appel à propositions

Un appel à propositions d'actions de RDT pour le programme spécifique de recherche et de développement technologique, y compris de démonstration, dans le domaine de la coopération avec les pays tiers et les organisations internationales (1994-1998) a été lancé.

Sont concernés : les pays d'Europe centrale (PEC) et les nouveaux États indépendants (NEI)

Thèmes éligibles :

- protection de l'environnement et santé (écosystèmes en danger, menaces sur l'environnement, santé, énergie),
- RDT orientée vers l'industrie (communication avancée et télématique, technologie de l'information, technologies industrielles et des matériaux, mesures et essais, biotechnologie, agro-alimentaire, sciences économiques et sociales, centres relais d'innovation, transport).

Les dossiers devront parvenir à la Commission avant le 29 février 1996 (12 heures).

Commission des Communautés européennes, DG XII/B/2, INCO-Copernicus, rue Montoyer 75, SDME, B-1040 Bruxelles, Belgique. Fax : +32 (2) 296.33.08. E-mail : copernicus.inco mhsg.cec.be

Programmes spécifiques du 4e programme cadre (4e PCRD)

Ces programmes spécifiques sont également, et indépendamment, ouverts aux entités établies dans les PEC et NEI. Nous en citons quelques uns avec la commission des Communautés européennes concernée (entre parenthèses), le numéro de télécopie et l'adresse électronique :

- Technologies de l'information, RDT programme en information technologies - Esprit. Fax : +32 (2) 296.83.88. E-mail : info-desk@ dg13.cec.be
- Technologies industrielles et de matériaux -

OFFRES D'EMPLOI

• Poste de professeur en inorganique

Un poste de professeur de chimie inorganique à l'université Paris-Sud sera ouvert au concours en janvier 96. Spécialité : matériaux inorganiques moléculaires ou spectroscopie inorganique.

- **Contacteur J.-J. Girerd.**
Tél. : (1) 69.41.78.90.

• Chimiste organicien

Zeneca Pharma recrute, pour son centre de recherches de Reims, un chimiste organicien pour réaliser des travaux de synthèse organique au sien d'une équipe chargée de la conception puis de la mise au point de molécules nouvelles destinées à des applications thérapeutiques.

Ce poste conviendrait à un jeune maître ès sciences, ayant obtenu récemment un DEA en chimie organique de synthèse et ayant une très forte motivation pour le travail expérimental en laboratoire ; des connaissances de base en anglais seraient appréciées.

- **Zeneca Pharma, M. Mariller, Service du personnel, ZI La Pompelle, BP 401, 51064 Reims Cedex. Joindre CV et photographie.**

• Maître de conférences en organique

L'université Blaise Pascal (Clermont II) recrute un maître de conférences en chimie organique. Il interviendra au niveau des Deug, licence et maîtrise de chimie. Intégré à l'Ura 485 (Synthèse et étude de systèmes à intérêt biologique), le profil recherché est celui d'un organicien de synthèse dans le domaine des produits à activité biologique (synthèse d'inhibiteurs d'enzymes, bonne expérience chirale).

- **Contact : G. Jeminet, Tél. : 73.40.71.20, M. Prudhomme, tél. : 73.40.71.24.**

non ouvert pour les NEI non européens - (DG XII/C-Industrial and Material Technologies, BRI I E/Euram III). Fax : +32 (2) 295.80.46.

– Normalisation, mesures et essais (DG XII/C/5 (MO-75-3/07). Fax : +32 (2) 295.80.72. E-mail : c.lezy@mhsg.cec.be

– Stimulation de la formation et de la mobilité des chercheurs - non ouvert pour les NEI non européens - (DG XII). Fax : +32 (2) 295.69.95.

Listes des emplois disponibles dans l'enseignement supérieur

Mouvement de décembre 1995

Les listes officielles sont publiées au Journal Officiel du 28 décembre 1995.

Nous remercions le Bureau des emplois de la Direction Générale des Enseignements Supérieurs qui a bien voulu nous autoriser à publier les listes ci-dessous après signature.

Sont présentées ici les listes des emplois de professeurs vacants ou susceptibles de l'être et celles de maîtres de conférences. Ces listes correspondent aux 31e section (chimie théorique, physique, analytique), 32e section (chimie organique, minérale, industrielle), 33e section (chimie des matériaux) et 64e section (biochimie et biologie moléculaire).

Professeurs

Liste des emplois de professeurs des universités vacants ou susceptibles de l'être offerts à la mutation, au détachement et en application du I de l'article 43 du décret n° 84-431 du 6 juin 1984 modifié, au recrutement.

31e section : Chimie théorique, physique, analytique

Univ. Bordeaux-I : Chimie physique : 0089
 Univ. Bordeaux-I : Chimie analytique : 0958
 Univ. de Cergy-Pontoise : Chimie analytique : 0329
 Univ. Clermont-Ferrand-I (institut universitaire de technologie d'Aubière) : Le Puy en Velay, matériaux polymères et inorganiques métalliques, céramiques, verres minéraux du bâtiment, carbone : 1163
 Univ. du Littoral : Catalyse et résonance magnétique : 0302
 Univ. Nancy-I : Systèmes moléculaires micro-hétérogènes : 0790 S
 Conservatoire national des arts et métiers de Paris : Chimie physique : 0217
 Univ. Paris-XIII (institut universitaire de technologie de Saint-Denis) : Méthodes physiques d'analyse-matériaux : 0451
 Univ. de Pau : Chimie analytique de l'environnement : 0547
 Univ. de Rouen : Transports de matière et physicochimie des systèmes macromoléculaires : 0098
 Univ. de Toulon : 0329

32e section : Chimie organique, minérale, industrielle

Univ. de Bretagne Sud : 0207
 Univ. de Dijon : Electrochimie : 0042
 Univ. de Dijon : et 31e section, Chimie de coordination : 0135
 Univ. d'Artois : Lens, chimie organique : 0336
 Univ. Lyon-I : Chimie organométallique : 1571
 Univ. de Mulhouse : 0037
 Univ. de Nice : Chimie moléculaire : 0371
 Univ. d'Orléans : Chimie organique : 0350 S
 École normale supérieure de Paris : et 31e section : 0091

Univ. Paris-VI : Chimie organique : 0244
 Univ. Paris-XI : Chimie inorganique : 1988
 Univ. de Pau : Chimie et physico-chimie des polymères en milieu fondu : 0265
 Univ. de Perpignan : 0016
 Univ. de Reims : Polymères macromolécules végétales : 1038
 Univ. Rennes-I : Organométalliques : 0014 S
 Univ. Toulouse-III : Modélisation moléculaire et expérimentation : 0362 S

33e section : Chimie des matériaux

Univ. Aix-Marseille-III : 0292
 Univ. Clermont-Ferrand-II : Chimie des matériaux cristallographie : 0158 S
 Univ. du Mans : Chimie du solide : 0011
 Univ. Lyon-I : Chimie des polymères : 0817
 Univ. de Metz : Chimie du solide minéral : 0611
 Univ. Nancy-I : Intermétalliques oxydes : 0048
 Univ. Paris-VI : Synthèse macromoléculaire : 0017 S
 Univ. Paris-XIII : Institut Galilée, génie des procédés, élaboration des matériaux : 0951
 Univ. Strasbourg-I : et 32e section, chimie des matériaux inorganiques : 0103
 Institut national polytechnique de Toulouse (école nationale supérieure de chimie) : Matériaux, métallurgie physique corrosion céramiques : 0015
 Univ. de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines : 0310

64e section : Biochimie et biologie moléculaire

Univ. de Brest (institut universitaire de technologie de Quimper) : 1er janvier 1997, biologie cellulaire, statistiques appliquées : 0400 S
 Univ. de Brest (institut universitaire de technologie de Quimper) : Biologie générale et appliquée à l'agro-alimentaire : 0432
 Univ. de Bretagne Sud : 0205
 Univ. de Caen : Génétique moléculaire et microbiologie : 0029 S
 Univ. de Cergy-Pontoise : 0277
 Univ. de Dijon (école nationale supérieure de biologie appliquée à la nutrition et à l'alimen-

tation de Dijon) : Physico-chimie des aliments et des procédés : 0145 S

Univ. d'Évry-Val d'Essonne : Biologie moléculaire de la cellule - étude des génomes : 0254
 Univ. de La Réunion : Biochimie végétale, analyse de données appliquée aux milieux biologiques : 0114 S
 Univ. d'Artois : Lens, biochimie structurale et métabolique : 0310
 Univ. Paris-VII : et 65e section, direction de l'Institut Jacques Monod : 1988
 Univ. Paris-XII (institut universitaire de technologie de Créteil) : 1017
 Univ. de Rouen : Structure-fonction glycoconjugués plantes : 1172
 Univ. Strasbourg-I : Biophysique biologie structurale : 0034
 Univ. Toulouse-III : Biochimie et biophysique des protéines membranaires : 1985

S = Emploi susceptible d'être vacant.

Maîtres de conférences

Liste des emplois de maîtres de conférences vacants ou susceptibles de l'être, offerts à la mutation, au détachement et en application du I de l'article 24 du décret n° 84-431 du 6 juin 1984 modifié, au recrutement.

31e section : Chimie théorique, physique, analytique

Univ. Aix-Marseille-I : Chimie analytique de l'environnement : 0436 S
 Univ. Aix-Marseille-III : 0375
 Univ. des Antilles-Guyane : 0266
 Univ. Bordeaux-I : Réactivité aux interfaces : 0241
 Univ. Bordeaux-I : Chimie analytique : 1198
 Univ. de Brest : Chimie marine, océanographie : 0962
 École normale supérieure de Cachan : 0022 S
 Univ. Clermont-Ferrand-II : Chimie théorique : 0329 S
 Univ. Clermont-Ferrand-II : Chimie théorique : 0348 S
 Univ. Clermont-Ferrand-II : Chimie théorique

thermodynamique : 0965
 Univ. de Dijon : Chimie - physique des matériaux filière ingénieurs : 1193
 Univ. Grenoble-I : 1er octobre 1996, électrochimie analytique, bioélectrochimie : 0727 S
 Univ. Lille-I : 1er octobre 1996, physicochimie des solides : 0291 S
 Univ. Lille-I : Réactivités et photostabilité : 1042
 Univ. Lille-I : Catalyse : 1558
 Univ. d'Artois (institut universitaire de technologie de Béthune) : 0139
 Univ. du Littoral : 0032
 Univ. Lyon-I : Synthèse inorganique : 0466
 Univ. Lyon-I : Catalyse et synthèse organique : 0487 S
 École nationale supérieure de chimie de Mulhouse : Chimie physique : 0201 S
 Univ. d'Orléans : 0121 S
 Univ. Paris-V : 1478
 Univ. Paris-VI : Spectroscopies X et électroniques : 1034
 Univ. Paris-VII : 1er octobre 1996, Électrochimie moléculaire : 1727
 Univ. Paris-XI : Réactivité en phase condensée, aspects expérimentaux : 0344 S
 Univ. Paris-XI : Dynamique des états moléculaires excités, aspects théoriques : 1876
 Univ. de Paris-XI (institut universitaire de technologie d'Orsay) : Chimie analytique : 0886
 Univ. Paris-XIII : 0955
 Univ. de Pau : 0099
 Univ. de Perpignan : 0309
 Univ. de Poitiers : Chimie physique et analytique : 0555
 Univ. de Rouen : Chromatographie et reconnaissance chirale : 1166
 Univ. de Rouen : Transport membranaire physico-chimie des biomolécules : 1190
 Univ. de Saint-Etienne (institut universitaire de technologie de Saint-Étienne) : 0675
 Univ. Strasbourg-I : Chimie nucléaire : 0527 S
 Univ. Strasbourg-III (institut universitaire de technologie d'Ilkirch) : Chimie physique, analytique : 0107 S
 Univ. Toulouse-III : Réactivité par dynamique moléculaire : 1990
 Univ. de Tours : Chimie analytique : 0508
 Univ. de Tours : Physico-chimie des phases condensées : 1073

32e section : Chimie organique, minérale, industrielle

Univ. Aix-Marseille-II : Chimie organique : 0358 S
 Univ. Aix-Marseille-III : 0369 S
 Univ. d'Angers : Chimie biorganique : 0355

Univ. d'Angers : Chimie du solide et cristallographie : 0697
 Univ. d'Avignon : 0230
 Univ. Bordeaux-I : Cellulose et polysaccharides : 0282
 Univ. Bordeaux-I : Organo métalliques et matériaux hybrides : 1193
 Univ. de Caen : 0110 S
 Univ. de Cergy-Pontoise : Synthèse organique : 0308
 Univ. de Cergy-Pontoise : Synthèse organique : 0325
 Univ. Clermont-Ferrand-II : Chimie organique : 0328 S
 Univ. de Corte : Chimie organique : 0024
 Univ. de Dijon : Chimie de coordination : 0730
 Univ. Grenoble-I : 1er octobre 1996, chimie de coordination : 0709 S
 Univ. du Havre : 0030
 Univ. Lille-I : Synthèse organométallique : 1368
 Univ. du Littoral : 0318
 Univ. Lyon-I : Chimie organométallique : 0474
 Univ. de Metz : Chimie laser et spectrométrie de masse : 0553
 Univ. Montpellier-II : 1er octobre 1996, Chimie organique et bioorganique synthèse prébiotique : 0061
 Univ. Montpellier-II : Chimie organique fine : 0189 S
 Univ. Montpellier-II : Formation continue chimie organométallique : 0505
 Univ. Nancy-I : Chimie organique : 0687
 Univ. Nancy-I : Synthèse et propriété de biomolécules : 1064
 Univ. de Nantes : Chimie analytique, produits naturels : 1524
 Univ. d'Orléans : Modélisation moléculaire et chimométrie : 0736
 Conservatoire national des arts et métiers de Paris : Électrochimie : 0198 S
 Univ. Paris-VI : Catalyse homogène : 0590 S
 Univ. Paris-VI : Synthèse organique : 0758
 Univ. Paris-VII : Chimie de la phase gazeuse atmosphérique : 0617
 Univ. Paris-XI : 1995
 Univ. de Paris-XI (institut universitaire de technologie d'Orsay) : Chimie inorganique : 0879 S
 Univ. de Paris-XI (institut universitaire de technologie d'Orsay) : Chimie organique industrielle : 1758 S
 Univ. Paris-XII : Chimie : 1034
 Univ. de Poitiers : Chimie appliquée : 1446
 Univ. de Reims : Chimie organique : 0386
 Univ. de Reims : Chimie organique : 0387 S
 École nationale supérieure de chimie de Rennes : 1er novembre 1996, Synthèses orga-

niques, activation de biomolécules : 0335 S
 École nationale supérieure de chimie de Rennes : Synthèses organiques et biochimie : 0566
 Univ. Rennes-I : Catalyse asymétrique : 1495
 Univ. de Rouen : Chimie organométallique et synthèse asymétrique : 0235
 Univ. de Rouen : Spectrométrie de masse organique et biorganique : 1181
 Univ. de Rouen : Chimie organique fine : 1199
 Univ. Strasbourg-I : Synthèse en chimie macromoléculaire : 1312
 Univ. Strasbourg-I : 1328
 Univ. Strasbourg-III (institut universitaire de technologie d'Ilkirch) : Chimie organique (essentiellement) : 0109
 Univ. de Toulon : 0145
 Univ. Toulouse-III : Chimie des biomolécules : 0777
 Univ. Toulouse-III : Chimie minérale : 1788
 Univ. Toulouse-III (institut universitaire de technologie A) : Castres, chimie organique : 1970
 Univ. de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines : Chimie : 0322

33e section : Chimie des matériaux

Univ. d'Amiens : Mécano chimie et chimie du solide : 0940
 Univ. de Besançon : Corrosion : 0205 S
 Univ. de Besançon (institut universitaire de technologie de Besançon) : 0249
 Univ. de Bretagne Sud : 0033
 Univ. de Bretagne Sud : 0209
 Univ. de Caen : 0436
 Univ. de Caen : École d'ingénieurs de Cherbourg : 1211
 Univ. de Cergy-Pontoise : Synthèse polymères : 0317
 Univ. Clermont-Ferrand-II : Chimie des matériaux : 0343 S
 Univ. Grenoble-I : Institut des sciences et techniques de Grenoble, matériaux, céramiques, études structurales : 0941
 Institut national polytechnique de Grenoble (école nationale supérieure d'électrochimie et d'électrometallurgie de Grenoble) : École nationale supérieure d'électrochimie et d'électro-metallurgie de Grenoble, chimie des matériaux, physique du métal : 0231
 Univ. du Mans : 0415
 Univ. d'Artois : Lens : 0316
 Institut national des sciences appliquées de Lyon : 0360
 Univ. Lyon-I : Traitement des fibres composites : 0473 S
 Univ. de Metz (institut universitaire de technologie de Metz) : Matériaux résistance des

matériaux : 0051
 Univ. Montpellier-II : 1er octobre 1996, Chimie du solide et matériaux, synthèse et mise en forme : 0193 S
 Univ. Montpellier-II (institut universitaire de technologie de Montpellier) : Sète, chimie du solide : 0934
 Univ. Montpellier-II (institut universitaire de technologie de Nîmes) : Physico-chimie des matériaux solides : 0930
 Univ. Nancy-I : Composé d'insertion du graphite matériaux carbonés : 0663
 Institut national polytechnique de Nancy : École nationale supérieure en génie des systèmes industriels, matériaux : 0126
 École nationale supérieure d'arts et métiers : 0096 S
 Univ. Paris-VI : Cristalochimie : 0791
 Univ. Paris-XI : Cristalochimie solides inorganiques : 0413 S
 Univ. Paris-XI : Radiochimie, matériaux : 0637
 Univ. Paris-XII : Synthèse macromoléculaire : 0627 S
 Univ. Paris-XIII : Institut Galilée : 0117 S
 Univ. de Perpignan : 1er octobre 1996 : 0135 S
 Univ. de Reims : Charleville, institut de formation technique supérieure, matériaux polymères : 1072
 Institut national des sciences appliquées de Rouen : Synthèse et modification de polymères : 0060
 Univ. de Saint-Etienne : et 32e section, 1er octobre 1996, chimie générale et analytique : 0335 S
 Institut polytechnique de Sévenans : 0006
 École nationale d'ingénieurs de Tarbes : Physico-chimie et mécanique des surfaces tribologie : 0055
 Univ. Toulouse-III : Matériaux et énergie : 0366 S
 Univ. de Technologie de Troyes : et 60e section, propriétés des matériaux : 0022
 Univ. de Versailles-Saint-Quentin-en-Yve-

lines : et 32e section : 0191
 Univ. de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines : Chimie : 0330
64e section : Biochimie et biologie moléculaire
 Univ. Aix-Marseille-II : Biochimie structurale : 1587
 Univ. d'Amiens : Génie enzymatique, génie métabolique et cellulaire, interactions des enzymes avec leur environnement moléculaire et supramoléculaire : 0757
 Univ. d'Amiens : Biologie moléculaire orientée sur les activités du biopôle végétal : 0915
 Univ. Bordeaux-II : Biochimie : 0904
 Univ. de Brest : et 66e section, institut universitaire professionnalisé, Quimper, statistiques appliquées à la biologie : 0961
 Univ. de Brest (institut universitaire de technologie de Quimper) : 0409
 Univ. de Cergy-Pontoise : 0307
 Univ. de Corte : 0082
 Univ. de Dijon : Biochimie génétique moléculaire des eucaryotes : 1194
 Univ. Grenoble-I : Et 65e section, génétique microbienne, plasticité du génome des procaryotes : 0514 S
 Univ. Grenoble-I : Enzymologie et biologie moléculaire : 0518 S
 Univ. Grenoble-I : Biochimie des protéines : 0751 S
 Univ. de La Rochelle : 0057
 Univ. de La Rochelle : 0225
 Univ. Lille-I : Biochimie structurale et métabolique : 0015
 Univ. Lille-I : Biochimie cellulaire et moléculaire : 0284
 Univ. Lille-I (institut universitaire de technologie A) : Génie enzymatique et biochimique, mise en œuvre des protéases dans des réacteurs de membranes, purification : 0633
 Univ. du Littoral : 0314
 École normale supérieure de Lyon : et 65e

section : 0009
 Univ. Lyon-I : Biochimie membranes biomatériaux : 0803
 Univ. Montpellier-II : Institut des sciences de l'ingénieur de Montpellier, méthodes d'analyse et de contrôle physico-chimique et biologique, sciences des aliments : 0386
 Univ. Montpellier-II : Biochimie structurale, biochimie des protéines mutagénèse dirigée : 0928
 Institut national polytechnique de Nancy (école nationale supérieure d'agronomie et des industries alimentaires) : Génie alimentaire : 0207
 Univ. de Nice : Endocrinologie moléculaire : 0197 S
 Univ. d'Orléans : 0331 S
 Conservatoire national des arts et métiers de Paris : Biochimie : 0239
 Univ. Paris-V : Pharmacologie moléculaire : 1092
 Univ. Paris-VI : Biochimie structurale : 0486 S
 Univ. Paris-VI : Biochimie, biologie moléculaire : 1131
 Univ. de Pau : Analyse moléculaire du polymorphisme des insectes et des microorganismes associés : 0543
 Univ. de Poitiers : 0317 S
 Univ. de Reims : Oenologie : 1097
 Univ. de Reims : Microbiologie : 1120
 Univ. Rennes-I : Membranes et osmorégulation chez les bactéries : 1204
 Univ. Strasbourg-I : Biologie structurale et moléculaire : 0933
 Univ. de Toulon : 0332
 S = Emploi susceptible d'être vacant.

Tarif préférentiel d'abonnement à L'Actualité Chimique pour les membres de la SFC

Formulaire à renvoyer à la Société Française de Chimie

250, rue St Jacques, 75005 Paris,
 Tél. : (33-1) 43 25 20 78,
 Fax. : (1) 43 25 87 63.

Nom _____ Prénom _____

Adresse _____

Code postal _____ Ville _____

Je souhaite m'abonner à L'Actualité Chimique (n° de sociétaire SFC:.....).

Sociétaires en activité : 500 F. Autres catégories (jeunes, retraités...) : 250 F.

Je souhaite recevoir une facture.

A _____ le _____

Signature

