

l'actualité chimique

recherche - industrie - enseignement

Mensuel

Juin
2000

n° 6



■ **Cycloadditions :
expérimentation
et théorie**

■ **L'arsenic...**

■ **Histoire
de la chimie
thérapeutique
en France**

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIMIE

sfc
société
française
de chimie

SFC 2000

Université de Rennes I
18-22 septembre

RÉPERTOIRE FRANÇAIS DES INGÉNIEURS

Le **Répertoire français des ingénieurs** est un fichier professionnel qui rassemble les personnes titulaires d'un diplôme d'ingénieur reconnu par l'État et celles reconnues par le monde professionnel comme exerçant réellement ou ayant exercé un métier d'ingénieur.

Ce répertoire électronique a été créé en février 1998 par le CNISF (Conseil National des Ingénieurs et Scientifiques de France), en accord avec les Unions régionales d'ingénieurs et de scientifiques, les principales associations d'anciens élèves d'écoles d'ingénieurs et les associations scientifiques, techniques ou professionnelles françaises.

Le Répertoire recense :

- Les **Ingénieurs Diplômés (ID)** d'un établissement habilité par le Ministère, chargé de l'Enseignement Supérieur,
- Les **Ingénieurs Reconnus d'origine Scientifiques (IRS)** d'un haut niveau de formation universitaire scientifique justifiant d'une expérience professionnelle d'au moins 5 ans dans une fonction d'ingénieur,
- Les **Ingénieurs Reconnus (IR)** d'un moindre niveau de formation scientifique justifiant d'une expérience professionnelle d'au moins 5 ans dans une fonction d'ingénieur.

Ce Répertoire, qui protège l'appellation "Ingénieur" d'usages abusifs, propose aux professionnels exerçant un réel métier d'ingénieur, sans avoir acquis le diplôme correspondant, une dénomination définie et reconnue par la profession. Il facilite, de plus, une reconnaissance professionnelle mutuelle des ingénieurs dans l'Union Européenne.

Cette reconnaissance est extrêmement utile en termes de **mobilité** car elle ajoute une référence extérieure à l'entreprise (en cas de changement de société, de fusion, d'absorption ou de reconversion...). Ceci est particulièrement vrai pour les universitaires (DEA, DESS, docteurs ès-sciences) travaillant dans l'industrie, pour les ITA (Ingénieurs Techniciens Administratifs) du CNRS et pour les ingénieurs-maison.

Inscriptions sur le Répertoire

• L'inscription est de droit pour les ingénieurs diplômés d'écoles françaises habilitées par la Commission des titres d'ingénieurs. L'association des anciens élèves de ces écoles (si elle existe, est membre du CNISF et s'est déclarée de "référence") les inscrit automatiquement et collectivement sans démarche de leur part.

• Tout autre personne, faisant fonction d'ingénieur et souhaitant être reconnue comme tel par inscription sur le Répertoire, doit adhérer à une association de référence (la Société Française de Chimie dans le cas des chimistes) et doit lui présenter un dossier individuel sous la responsabilité de deux parrains, eux-mêmes inscrits au Répertoire.

• La Société Française de Chimie (SFC) a constitué un Comité d'examen des candidatures d'IRS et IR et transmet éventuellement le dossier au Comité National d'Admission au Répertoire. Le Comité de la SFC est présidé par J-B. Leonetti.

Le Comité National d'Admission est composé de 18 personnalités représentatives des associations d'ingénieurs et de scientifiques, des organismes de formation et des employeurs. Il décide ou refuse l'inscription sur le Répertoire ; en cas de refus, il est possible d'avoir éventuellement recours à une procédure d'appel.

Les frais de dossier versés au CNISF se montent à 550 F. La SFC ne demande à ses membres aucune charge supplémentaire pour ce service.

Le répertoire comprend actuellement plus de 380 000 inscrits. Il est accessible sur Internet : <http://www.cnisf.org>

Le Répertoire est relié à l'annuaire électronique de la SFC qui, seule, est habilitée à fournir les adresses personnelles et professionnelles de ses membres.

• Pour les demandes de dossier de candidature ou toute autre information, contacter :

Mme Nadine COLLIOT. Tél : 01 40 46 71 66. Fax : 01 40 46 71 61. E.mail : adhesion@sfc.fr

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

SOMMAIRE



Dans la salle de découvertes scientifiques ÉbulliScience, Georges Charpak, prix Nobel de physique réfléchit - comme les visiteurs - à la curieuse rotation des anagres. (voir article p. 39). Photo : J.-L. Bertheau.

Une erreur s'est glissée sur la couverture de Mai pour l'annonce de l'article de M. Viel sur E. Fourneau que vous trouverez dans ce numéro.

Veillez accepter nos excuses.

Le Rédacteur en Chef



ÉDITORIAL

- Arsenic et ... vieilles dentelles, par B. Sillion 2

RECHERCHE

- Toxicologie de l'arsenic et de ses composés : importance de la spéciation, par N. Proust, J. Guéry, A. Picot 3
- L'arsenic, polluant de l'environnement : origines, distribution, biotransformations, par N. Molénat, M. Holeman, R. Pinel 12
- Encapsulation et applications industrielles, par Cécile Duclairoir 24

ENSEIGNEMENT

- Expériences de cycloadditions [4+2] et [2+2] en version microchimie. Établissement des règles de Woodward-Hoffmann par l'emploi de diagrammes de corrélation. Règles de Dewar Zimmerman, par C. Langrand, R.-E. Eastes, N. Cheymol 28
- Avec quatre bocaux de sable, par H. Latreille 39

CHIMIE FRANCOPHONE

- Collaboration avec la Société Ouest-Africaine de Chimie, par R.-E. Eastes 41

HISTOIRE DE LA CHIMIE

- Ernest Fourneau (1872-1949), créateur de la chimie thérapeutique en France, par C. Viel 43

INFORMATIONS GÉNÉRALES

REVUES / LIVRES

MANIFESTATIONS

ACTIVITÉS DE LA SFC

BOURSE DE L'EMPLOI

Rédaction

Rédacteur en chef : Bernard Sillion

Rédacteur en chef adjoint : Thérèse Chaudron

Secrétaire de rédaction, coordination, réalisation, mise en page : Évelyne Girard

Secrétariat : Roselyne Messal

Comité de rédaction : E. Bordes (div. Cat.), J. Buendia (SCI), J.-L. Butré, M. Carréga (div. Matér. polym.), G. Chambaud (com. interdiv. Enseignement), N. Cheymol (CPGE), J.-B. Donnet (ancien président de la SFC), R.-E. Eastes (ENS), J.-P. Faulon (UDP), J. Fournier (club Histoire), J.-F. Gruson (IFP), P.-C. Lacoze (div. Chim. phys.), J.-F. Lambert (div. Cat.), J.-C. Mendelsohn (Elf Atochem), G. Ourisson (ULP, Strasbourg), A. Picot (Prévention des risques chimiques), A. Proust (div. Chim. coord.), D. Rutledge (div. Chim. anal.), J.-M. Schmuck (club de jeunes), G. Schorsch (SFC), F. Sècheresse (div. Chim. coord.), P. Vermeulin (CNRS), J.-N. Verpeaux (div. Chim. orga.), C. Viel (club Histoire), D. Vivien (div. Chim. solide).

Publication analysée ou indexée par : Chemical Abstracts, la base de données PASCAL

Édition

Société Française de Chimie.

Directeur de la publication : Marc Julia, ancien président de la Société Française de Chimie.

Imprimerie : SPEI, BP 26, 54425 Pulnoy.

ISSN 0151 9093

Commission paritaire n° 0402 G 75884

Publicité : EDIF, Le Clémenceau, 102, avenue Georges Clémenceau, 94700 Maisons-Alfort.

Tél. : 01.43.53.64.00. Fax : 01.43.53.48.00.

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants droits, ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} 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.

Tarifs 2000

L'Actualité Chimique (11 numéros par an)

• Particuliers/Institutions

France 1 100 FF
Étranger 1 325 FF

• Étudiants*

France 420 FF
Étranger 660 FF

* Sur présentation de la carte d'étudiant

• Membres de la SFC : service inclus dans la cotisation.

Abonnement

Société Française de Chimie, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61.

Prix de vente au numéro : 120 FF

© SFC, 2000 - Tous droits réservés - Dépôt légal : juin 2000

Index des annonceurs

Edif II^e de couv.

Wiley III^e de couv.

SFC IV^e de couv.

Arsenic et... vieilles dentelles

Deux articles de ce numéro sont consacrés à l'arsenic. En cherchant ce qui pourrait être la couverture de ce numéro, j'ai sorti de ma bibliothèque le livre intitulé :

Éléments de chimie appliquée à la médecine et aux arts, par M. Orfila 6^e édition, édité à Paris, Librairie de Crochard, rue et place de l'École de Médecine n° 13, en 1835.

Je ne résiste pas au plaisir de citer un passage (p. 30 et 31, tome II) consacré aux « Propriétés essentielles » (de l'arsenic) :

« Exposé à l'action du gaz oxygène ou de l'air humide, à froid, il absorbe 8 p. d'oxygène pour 100 de métal et devient noir et terne, Berzelius et quelques autres chimistes pensent qu'il passe à l'état de protoxyde noir. Proust ne croyait pas devoir admettre cet oxyde, et le regardait comme formé d'arsenic métallique et d'acide arsénieux, puisqu'en le chauffant directement dans des vaisseaux fermés, on en retire ces deux corps. Quoiqu'il en soit, en considérant ce produit, qui ne diffère pas de la poudre aux mouches, comme un oxyde distinct, on peut le regarder comme formé de 92,62 d'arsenic (8 atomes) et de 7,38 d'oxygène (3 atomes). Il attire promptement l'humidité de l'air, se pelotonne et prend un aspect rougeâtre ; s'il est accumulé en assez grande quantité, il s'échauffe, s'embrase et met le feu aux substances avides d'oxygène dans lesquelles il est enfermé. Il est arrivé un accident de cette nature dans un des magasins de la rue des Lombards »...

Merci à M. Orfila qui parlait si bien d'un produit semblable à la « poudre aux mouches » qui « attire promptement l'humidité », qui se « pelotonne »... et qui m'a fourni matière à un éditorial !

Bernard Sillion
Rédacteur en chef

Toxicologie de l'arsenic et de ses composés : importance de la spéciation

Nicole Proust* responsable cellule Technologies propres, **Josiane Guéry**** pharmacienne, **André Picot**** directeur de recherche

Summary : *Toxicology of arsenic and its compounds : importance of speciation*

Arsenic, well known for its toxic properties since Antiquity, is still in use under various forms. This element is full of contradictions, at the same time beneficial for life and harmful. Current industrial applications are agriculture, wood preservative, microelectronics, lead battery... Risks are related to environmental, alimentary and occupational exposure and are function of the nature of the compound, the dose and the exposure duration. Speciation is a fundamental concept to take into account and there is a need to distinguish the various arsenic based molecules. The physicochemical properties, the metabolites, the kinetics of excretion and the effects on the biological cells can be very different and are dependent on the starting chemical.

Mots clés : *Arsenic, spéciation, toxicologie, métabolisation, biométrie.*

Key-words : *Arsenic, speciation, toxicology, metabolism, biometry.*

L'arsenic est un élément plein de contradictions étant à la fois bénéfique et néfaste à la vie humaine. L'arsenic est connu depuis l'Antiquité car des composés arsénisés étaient déjà à cette époque utilisés en médecine [1]. Plus tard, les alchimistes ont appris à griller les sulfures pour produire l'oxyde, qui au Moyen Age a été très largement utilisé comme poison dans les cas d'homicides volontaires et aussi comme pesticide. Selon certains documents, l'arsenic élémentaire aurait été isolé dès le XIII^e siècle, mais il le fut assurément au XVIII^e siècle. La lewisite, un composé organoarsénisé chloré extrêmement toxique a été synthétisée pour être utilisée comme gaz de combat pendant la première guerre mondiale. A notre époque, les composés arsénisés sont rarement utilisés comme poison ; par contre, certains ont des applications industrielles importantes [2-4], par exemple pour : lutter contre les prédateurs en agriculture, protéger le bois, faire des composants en micro-électronique, fabriquer des batteries... De nos jours, pour l'Homme les risques sont liés à l'exposition professionnelle, environnementale ou nutritionnelle [5]. L'anxiété que suscite l'arsenic est compréhensible et souvent justifiée, certains composés étant à l'origine de très sévères intoxications ou de maladies professionnelles très graves. Ses dérivés inorganiques ont des effets cancérogènes et/ou tératogènes et certains cancers humains, par exemple ceux des poumons et de la peau sont associés à une exposition de longue durée à ses

composés. L'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer a classé cancérogène pour l'Homme (groupe 1) l'arsenic et ses composés. L'élément arsenic à l'état pur (sans couche d'oxyde) n'est pas semble-t-il cancérogène, mais comme il s'auto-oxyde facilement à l'air, sa toxicité est souvent associée à celle du trioxyde, et le principe de précaution peut justifier cette position.

L'arsenic : élément omniprésent dans la nature

En effet, on le trouve dans les roches, dans le sol, l'air, l'eau et aussi dans la matière vivante.

L'arsenic sur la Terre

C'est dans les roches qu'il est le plus abondant puisque plus de 99 % de l'arsenic naturel s'y trouve sous forme de différents minerais, le plus important étant le mispickel FeSAs, les autres étant des sulfures : le réalgar As₄S₄ et l'orpiment As₄S₆.

Il existe un cycle biogéochimique de l'arsenic qui permet d'avoir une bonne idée de la répartition de l'arsenic dans les différents compartiments du biotope et des flux échangés entre les différents réservoirs [6]. Dans la partie superficielle de l'écorce terrestre (2 mg As/kg), dans les météorites, dans les émissions volcaniques, l'arsenic est sous forme de chlorure, de sulfure ou de fluorure. L'arsenic est présent en milieu aquatique : mer, rivière, lac, source, et ceci sous diverses formes chimiques dépendantes des propriétés chimiques du milieu. Les arsénates (forme ionique la plus oxydée de valence +5) sont généralement majoritaires, mais il est possible d'y trouver aussi des arsénites (valence : +3) [7].

* Laboratoire technologies propres, Laboratoire central de recherches, Thomson CSF, 91404 Orsay Cedex. Tél. : 01.69.33.92.52. Fax : 01.69.33.08.66.

E-mail : nicole.proust@lcr.thomson-csf.com

** Unité de Prévention du Risque Chimique, CNRS, UPS 831, 91118 Gif-sur-Yvette. Tél. : 01.69.82.30.65. Fax : 01.69.82.39.92.

E-mail : Andre.Picot@icsn.cnrs-gif.fr

Serveur : <http://www.pre.cnrs-gif.fr>

Les concentrations d'arsenic total dans l'eau sont très variables, elles peuvent aller de 0,5 µg/L à 2 voire 4 mg/L [8-9]. Pour l'eau de boisson, les standards internationaux appliqués aux eaux potables se situent actuellement entre 10 et 50 ppb, soit entre 0,010 et 0,050 mg d'As/L [7]. Les eaux minérales naturelles ne sont pas soumises à la même réglementation que les eaux potables et certaines devraient être considérées comme des eaux médicamenteuses.

La consommation régulière (10 à 15 ans) d'eau contenant 0,8 mg d'As/L a provoqué par exemple dans le nord du Chili, des intoxications graves telles que des troubles cardiaques et des atteintes de la circulation périphérique touchant près de 30 % de la population. La plus importante étude épidémiologique (~ 40 000 personnes) concernant l'arsenic a été réalisée à Taiwan sur une population ayant bu de l'eau riche en arsenic et qui présentait des troubles vasculaires, des lésions cutanées et parfois des cancers de la peau pour avoir consommé de l'eau riche en arsenic. D'après la dernière conférence internationale sur l'arsenic qui s'est tenue en 1998 à San Diego aux États-Unis, les problèmes de santé publique causés aujourd'hui dans le monde par l'arsenic sont impressionnants car ils concernent des millions de personnes. Les régions les plus touchées par des épidémies émergentes [10] sont situées en Asie : au Bengale ouest en Inde (un million de personnes), au Bangladesh (50 millions d'habitants), en Mongolie intérieure (600 000 personnes) et au Xinjiang en Chine. Il s'agit comme à Taiwan et en Amérique du Sud de consommation d'eau chargée en arsenic, cette eau provenant de couches géologiques particulièrement riches en arsenic minéral. Des problèmes assez récents sont évoqués aussi en Chine dans la région du Yunnan (100 000 personnes) où l'air est pollué par les fonderies de l'industrie des métaux (cuivre en particulier), à Guinzhou (200 000 habitants) où la population locale utilise pour se chauffer, pour sécher les récoltes et pour faire la cuisine du charbon très riche [9] en arsenic (9,6 g d'As/kg). Dans ce cas, il s'en suit donc une pollution importante de l'intérieur des maisons d'habitation (3 à 110 µg d'As/m³) et une contamination très élevée [9 bis] des piments (100-800 ppm) et du maïs (5-20 ppm) qui sont séchés au-dessus du foyer sans cheminée installé au centre de la pièce principale d'habitation, ce qui a des conséquences très graves sur la santé des personnes. Toutes ces épidémies émergentes sont liées à des expositions longues, certaines d'entre elles étant terminées depuis plus de dix ans et d'autres encore existantes. L'exposition à de l'eau fortement chargée en arsenic a commencé en 1950 en Mongolie intérieure et au nord de Taiwan, en 1960 au Xinjiang et au Bengale ouest, en 1970 au Bangladesh, elle s'est achevée en 1980 au Xinjiang. Pour toutes les autres régions citées précédemment, l'exposition continuait encore en 1998. Toutes les personnes exposées ne sont pas malades et celles qui sont atteintes ne le sont pas de la même façon. La tranche d'âge concernée est très étalée : de 5 à 80 ans avec un pic pour les 40-59 ans. La période de latence des maladies est très variable : de quelques mois à plusieurs années [8].

L'arsenic et l'alimentation

Dans le monde végétal, l'arsenic est stocké généralement dans les racines et s'accumule dans les feuilles vieilles des plantes. Le taux d'arsenic dans l'alimentation et les boissons

est très variable [5], il est dû par exemple en ce qui concerne les fruits, les légumes, le riz à des résidus d'herbicides ou d'insecticides. Il peut être à des concentrations très élevées (~ 5 à 50 mg/kg et parfois plus) dans les poissons d'eau de mer, les coquillages et les crustacés où l'arsenic est principalement sous des formes organométalloïdiques méthylées peu toxiques telles que l'arsénobétaïne, l'arsénocholine et les arsénoglucoïdes ; les deux premiers composés sont triméthylés alors que les arsénoriboses sont di- ou triméthylés. Chez les animaux marins, le constituant majoritaire est l'arsénobétaïne ($(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$, alors que ceux rencontrés dans les algues sont des arsénosucres diméthylés. Il existe une exception en ce qui concerne une algue brune qui contient plus de 60 % de son arsenic sous forme minérale [11]. La concentration d'arsenic peut être très élevée dans certaines algues et la spéciation est à prendre en considération d'autant que l'on envisage de développer l'utilisation des algues dans certains domaines industriels. Les poissons d'eau douce ont une concentration en arsenic dix fois plus faible que dans les animaux marins de même espèce [12]. Le taux d'arsenic est très faible dans les viandes blanches et rouges (~ 0,001 à 0,060 mg/kg) bien que certains composés arsénisés soient utilisés en supplémentation animale ; il est peu élevé dans les boissons telles que le lait, le vin ou la bière. Depuis quelques années seulement, les scientifiques essaient de déterminer la consommation journalière d'arsenic minéral par l'Homme, ce qui donne de 8 à 14 µg/jour pour la population des États-Unis et 5 à 13 µg/jour pour celle du Canada [13]. Pour la plupart des adultes un apport d'arsenic minéral par la nourriture de 1 à 20 µg/jour est prévisible. Les sources d'arsenic minéral seraient principalement le riz brut (0,070 µg/g), la farine (0,010 µg/g) et le jus de raisin (0,009 µg/g). La dose admissible journalière maximale provisoirement recommandée par WHO (World Health Organisation) pour l'arsenic inorganique est de 2 µg/kg de poids corporel avec un maximum de 150 µg/jour. Il arrive cependant que, dans certains cas, l'Homme soit exposé à divers composés arsénisés de par son activité professionnelle. Les travailleurs les plus exposés sont les mineurs, les fondeurs et les personnes qui préparent ou manipulent le trioxyde d'arsenic As_2O_3 , les produits de traitement du bois, les herbicides et les insecticides. Les autres industries qui utilisent des composés arsénisés (domaines du verre, de la céramique, de la microélectronique...) peuvent aussi constituer des lieux d'exposition.

Divers cas d'exposition environnementale, nutritionnelle ou professionnelle ont été rapportés dans la littérature et certains ont donné lieu à des études épidémiologiques [4,14-17].

L'arsenic et ses composés

On peut classer les composés de l'arsenic en deux familles distinctes : les composés purement minéraux (inorganiques) et les composés organométalloïdiques. Ils peuvent être, à la température ambiante, sous différentes formes : gazeuse, liquide ou solide.

Composés minéraux

Parmi les dérivés inorganiques toxiques, on distingue

ceux dont la valence est :

(-3) : AsH_3 l'arsine ou arsane.

(+3) : As_2O_3 l'anhydride arsénieux ; AsCl_3 le trichlorure d'arsenic ; $\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$ l'arsénite de cuivre ou vert de Scheele ; KAsO_2 l'arsénite de potassium...

(+5) : As_2O_5 l'anhydride arsénique ; $\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_2$ l'arséniate de plomb ; $\text{Ca}_3(\text{AsO}_4)_2$ l'arséniate de calcium...

Dans ce cas précis, le composé minéral le plus toxique est l'arsine (valence : -3). Généralement les composés trivalents sont bien plus toxiques que les dérivés pentavalents. Ainsi, la toxicité décroît de l'arsine à l'arsenic élémentaire : $\text{AsH}_3 > \text{As}_2\text{O}_3 > \text{As}_2\text{O}_5 > \text{As}$.

Composés organométalloïdiques

Parmi les dérivés organiques, on peut citer ceux dont la valence est :

(-3) : CH_3AsH_2 monométhylarsine ; $(\text{CH}_3)_2\text{AsH}$ diméthylarsine ; $(\text{CH}_3)_3\text{As}$ triméthylarsine ; $(\text{CH}_3)_3\text{CAsH}_2$ tertbutylarsine (ou TBA) ; $[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3\text{As}$ trisdiméthylaminoarsine (ou DMAA)...

(+3) : $\text{CH}_3\text{As}(\text{OH})_2$ acide monométhylarsénieux...

(+5) : $\text{CH}_3\text{AsO}(\text{OH})_2$ acide monométhylarsonique soit AMA en français (ou MMA en anglais) ; $(\text{CH}_3)_2\text{AsOOH}$ acide diméthylarsinique (ADA en français ou DMA en anglais) ; arsénobétaine $(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$; arsénocholine $(\text{CH}_3)_3\text{As}^+(\text{CH}_2)_2\text{OH}$...

L'arsenic et ses applications industrielles

La production mondiale annuelle d'arsenic était en 1980 [1] de l'ordre de 75 000 à 100 000 tonnes. Le premier producteur mondial était la Suède. 97 % de la production mondiale de l'arsenic entrainé dans les produits finis sous forme de As_2O_3 et 80 % de l'anhydride arsénieux (As_2O_3) était destiné à des applications agricoles.

Extraction de minerais et métallurgie

L'extraction de l'arsenic à partir des minerais aurifères, le raffinage du cuivre, du plomb, du zinc, du cobalt où l'arsenic est présent comme impureté dans les produits de départ font des mines et des fonderies des industries où une exposition à l'arsenic minéral peut être observée, ce qui très souvent complique des pathologies professionnelles déjà bien handicapantes.

Agriculture

Jusqu'en 1940, des composés minéraux à base d'arsenic (As_2O_3 , As_2O_5 , $\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_2$...) ont été utilisés comme insecticide pour détruire le pou de la vigne. Depuis l'avènement des pesticides organochlorés puis organophosphorés, l'utilisation de l'arsenic comme insecticide a diminué ; cependant, l'utilisation comme herbicide demeure en particulier sous forme d'acide cacodylique (acide diméthylarsinique). Les composés à base d'arsenic sont encore utilisés comme défolians dans les champs de coton pour permettre une récolte mécanisée.

Traitement du bois

Dans certains pays, y compris la France, l'arsenic est utilisé

sous la forme d'un complexe Cu, Cr, As (CCA) pour le traitement du bois et se retrouve ainsi dans les matériaux des aires de jeux pour les enfants, ce qui n'est peut-être pas sans risque.

Applications diverses

L'industrie des batteries au plomb consomme beaucoup d'arsenic. En effet, elle utilise un alliage plomb-antimoine-arsenic. L'arsenic augmente la résistance à la corrosion électrolytique, donc la durée de vie d'une batterie.

Dans le domaine pharmaceutique, l'arsenic a été utilisé pendant des décennies pour préparer les médicaments qui permettaient de traiter : la syphilis, l'amibiase, le psoriasis, la maladie du sommeil. Certaines molécules ont été préconisées pour stimuler l'appétit et améliorer le souffle en altitude. L'utilisation de composés arsénicaux pour usage thérapeutique est de nos jours très limitée, et on ne peut que s'en féliciter car beaucoup présentaient une toxicité non négligeable, en particulier la liqueur de Fowler.

L'industrie de l'électronique utilise des semi-conducteurs tels que l'arséniure de gallium (AsGa) pour la réalisation de certains composants électroniques ou optoélectroniques. Les produits sources, permettant la synthèse de AsGa et de ses dérivés, utilisés majoritairement jusqu'à maintenant sont l'arsenic élémentaire et l'arsine dont le nom officiel est l'arsane (AsH_3 hydrure d'arsenic). L'arsine est un hémolyseur puissant et depuis plusieurs années, des produits de substitution organométalloïdiques qui sont moins toxiques pour l'Homme sont mis en œuvre dans les laboratoires de recherche afin de développer de nouvelles technologies. Dans les composants réalisés à base de silicium, l'arsenic intervient comme dopant pour modifier les propriétés électriques du silicium.

Dans l'industrie du verre, l'arsenic est employé comme agent décolorant et y est ajouté en faible quantité (0,2 à 1 %) [1].

Dans l'industrie des colorants, les pigments de peinture comme le vert de Paris et le vert de Scheele (arsénite de cuivre : $\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$) sont des composés à base de cuivre et d'arsenic.

Un autre exemple d'alliage arsenic-plomb se retrouve dans la fabrication des plombs de chasse, la dureté étant apportée par l'arsenic.

Un composé organochloré d'arsenic a été développé pendant la première guerre mondiale pour fabriquer des armes chimiques, il s'agit de la lewisite (Agent L.), gaz vésicant mis au point par les Américains pour dissuader les Allemands d'utiliser le dichlore et les gaz moutardes (ypérite...). Cette application a permis la mise au point et le développement de l'antidote qui se nomme la British Anti-Lewisite (BAL). Cette molécule est utilisée en médecine comme agent chélateur pour le traitement des patients après une exposition aiguë.

Spéciation et toxicologie des composés de l'arsenic

La notion de spéciation commence à être bien admise dans les milieux scientifiques par les toxicologues, les ana-

lystes... ; cependant, bien des efforts restent à faire pour intégrer cette dimension dans les textes normatifs et réglementaires. La spéciation pose aux analystes des problèmes complexes mais intéressants qui vont déboucher sur une plus grande diffusion des techniques existantes et sur le développement de nouveaux instruments de mesure bien adaptés, présentant une bonne sensibilité et capables de mesurer des traces.

Toxicité et propriétés physico-chimiques

Tout d'abord, il faut rappeler que les produits chimiques peuvent pénétrer dans le corps humain par plusieurs voies (orale, cutanée, respiratoire et parfois par la muqueuse nasale). Ils passent ensuite dans le sang (où ils peuvent être transformés) et sont disséminés dans l'organisme par la circulation sanguine. Si les produits de départ auxquels l'individu a été exposé sont liposolubles, le passage dans la voie sanguine va pouvoir être rapide car les membranes des cellules biologiques sont surtout constituées de lipides. Si les produits de transformation des toxiques (métabolites) sont liposolubles, au cours de « leur voyage » dans le corps, ils vont rester dans certains organes privilégiés et y être stockés. Ils vont de ce fait entraîner des problèmes de toxicité plus ou moins graves dépendants de leurs propriétés physico-chimiques.

L'organisme, à la suite d'une exposition, essaie toujours de transformer les produits chimiques exogènes en métabolites hydrosolubles facilement éliminables en général par les urines. Ces métabolisations sont plus ou moins complexes et imparfaites, et peuvent prendre parfois beaucoup de temps, notamment dans le cas de substances liposolubles. Il est à noter que le foie est un organe très important qui agit comme un filtre, il est le siège de beaucoup de réactions de métabolisation des produits chimiques xénobiotiques, et son rôle est essentiel dans le cas des composés de l'arsenic.

Certaines des propriétés physico-chimiques des différentes espèces chimiques de l'arsenic ont beaucoup d'importance car elles fournissent des informations utiles à la compréhension des mécanismes de toxicité. L'état physique de la molécule à la température ambiante, les températures de fusion, d'ébullition... sont des paramètres permettant d'évaluer les modes de pénétration et l'importance des expositions potentielles. Il faut se souvenir que l'eau est un des constituants prépondérants des milieux biologiques (75 %), donc le comportement des produits toxiques vis-à-vis de cette molécule est à prendre particulièrement en compte. La solubilité des produits chimiques va conditionner les cinétiques de pénétration dans les cellules puis de métabolisation et d'excrétion... Les molécules toxiques peuvent être insolubles, liposolubles ou hydrosolubles. Parfois les situations ne sont pas aussi nettes et certains produits présentent un coefficient de partage entre l'eau et les lipides, ce qui ne contribue pas à simplifier le problème.

A titre d'exemple, l'absorption, la répartition et le stockage du mercure dans l'organisme sont fonction de l'espèce chimique en cause (spéciation) et des propriétés physico-chimiques de ses composés [19].

Généralement, la toxicité d'ions et de molécules est fonction de leurs propriétés physico-chimiques telles que : état à

la température ambiante, volatilité, solubilité dans l'eau et les lipides, réactivité avec le dioxygène, possibilité de former des composés organominéraux...

L'arsine et ses produits de substitution

L'arsine est un toxique aigu redoutable par suite de son puissant pouvoir hémolyseur destructeur des globules rouges, ce qui peut entraîner de graves lésions, en particulier rénales. En conséquence, en milieu industriel, des mesures de prévention coûteuses doivent être mises en œuvre afin de garantir la sécurité des travailleurs et protéger au mieux l'environnement. Ainsi, certains États américains ont interdit l'utilisation de l'arsine dans les usines de production de composants électroniques et, de ce fait, il y a un peu moins de dix ans, des études ont démarré aux États-Unis pour rechercher des produits sources de remplacement moins toxiques et plus faciles à mettre en œuvre. La substitution des hydrogènes de la molécule d'hydruure par des groupements organiques entraîne en général une diminution de la toxicité. C'est ainsi qu'en microélectronique sont apparues deux molécules intéressantes pour leur capacité à fournir un matériau de qualité proche de celui obtenu avec l'arsine, il s'agit de la terbutylarsine TBA (substitution d'un hydrogène) et la trisdiméthylaminoarsine DMAA (substitution des trois hydrogènes, se reporter au paragraphe composés métalloïdiques en ce qui concerne les formules chimiques).

En expérimentation animale (rats) par inhalation (4 heures), la toxicité aiguë est d'environ de 2 à 10 fois moins importante pour la TBA (CL_{50} entre 70 et 90 ppm) que pour l'arsine (CL_{50} entre 5 et 40 ppm) et autre avantage non négligeable, la TBA ne serait pas hémolyseur. Une autre molécule trisubstituée a été étudiée, il s'agit de la triméthylarsine. Sa CL_{50} pour les souris est de l'ordre de 2 000 ppm ; dans ce cas, il y a un gain important en terme de toxicité par rapport à l'arsine, mais la triméthylarsine ne permet pas de faire des films d'arséniure de gallium de qualité adéquate et ne peut donc pas être utilisée comme source d'arsenic en remplacement de l'arsine.

Il faut aussi remarquer que l'arsine est un gaz conditionné sous pression tandis que la TBA est un liquide ayant une faible pression de vapeur, ce qui diminue considérablement les risques en cas d'accident majeur.

L'autre précurseur, la DMAA que l'on espérait peu toxique du fait de la substitution des trois hydrogènes par des groupements organiques, ne l'est pas. Elle présente une DL_{50} de 15 ppm comme on peut le voir dans le *tableau I* et sa toxicité est supérieure à celle de l'anhydride arsénieux (34,5 ppm). Si l'on compare sa DL_{50} à celle de la triméthylarsine (8 000 ppm), il existe une très grande différence bien que les trois hydrogènes soient substitués dans les deux cas. La DMAA est le seul composé organométalloïdique du *tableau I* à avoir une toxicité importante et comparable à celle des composés minéraux tout du moins en terme de DL_{50} . *In vivo*, cette molécule [18] s'hydrolyse et conduit à deux produits toxiques, l'anhydride arsénieux As_2O_3 et la diméthylamine qui peuvent, peut-être, exercer un effet de synergie, ce qui pourrait expliquer cette DL_{50} très faible.

Tableau I - DL₅₀ de certains composés de l'arsenic [18].

Composés arsénisés	DL ₅₀ (mg/kg ou ppm en poids)	Animal/ mode d'administration
Arsénite : trioxyde d'arsenic	34,5	Souris/oral
Arsénite : arsénite de sodium	4,5	Rat/intrapéritonéal
Arséniate : arséniate de sodium	14-18	Rat/intrapéritonéal
AMA : acide monométhylarsinique	1 800	Souris/oral
ADA : acide diméthylarsinique	1 200	Souris/oral
Arsénobétaïne	10 000	Souris/oral
Oxyde de triméthylarsine	10 600	Souris/oral
Triméthylarsine	8 000	Souris/sous-cutané
Trisdiméthylaminoarsine	15	Souris/sous-cutané

Toxicité aiguë et DL₅₀ de certains composés

D'après le *tableau I*, les composés de l'arsenic les plus toxiques sont principalement minéraux plutôt qu'organométalloïdiques. Dans le cas du mercure [19] et de l'étain, il n'en est pas de même, et certains de leurs composés organométalliques présentent une toxicité beaucoup plus importante que celle observée avec leurs dérivés inorganiques.

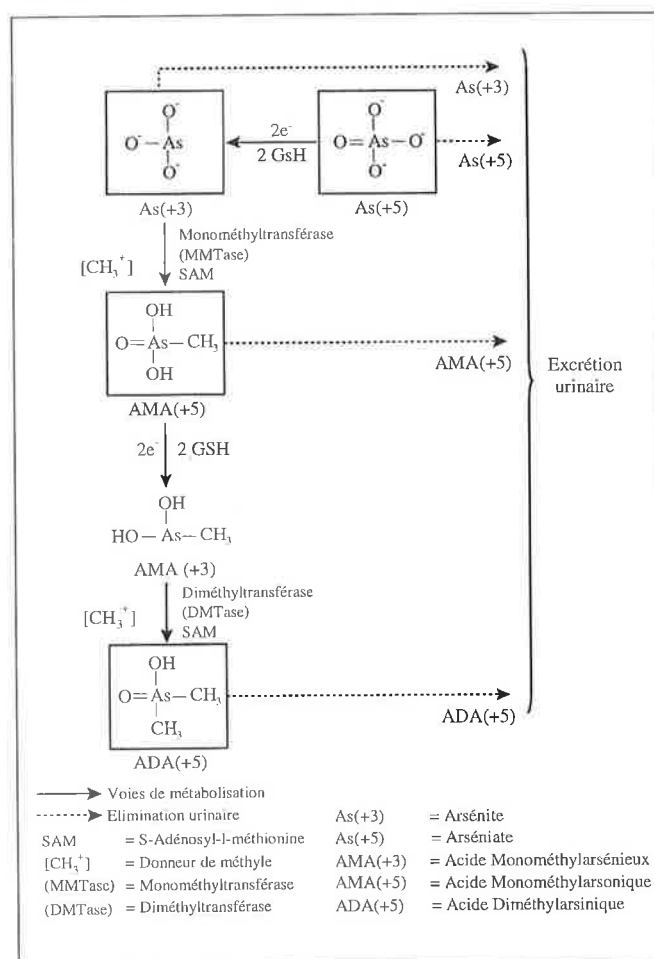
Métabolisation, excrétion et intoxication

Comme cela a été dit précédemment, selon la nature physique et les propriétés physico-chimiques des divers composés arsénicaux, les trois voies de pénétration (orale, cutanée, pulmonaire) peuvent être empruntées. Après exposition, pénétration dans l'organisme, l'arsenic et ses composés seront métabolisés, si nécessaire, en vue de leur excrétion et ceci afin d'éviter toute accumulation néfaste. Les mécanismes de détoxification mis en jeu sont complexes. Ils ont pu être décrits, en particulier, grâce aux travaux de l'équipe du professeur Lauwerys de l'Université Catholique de Louvain [20]. Des études très intéressantes concernant la modélisation de l'excrétion des composés de l'arsenic chez les animaux et l'Homme viennent d'être publiées en 1998 [21] et complètent les travaux du professeur Buchet qui seront très brièvement décrits plus loin [22-23].

Après pénétration dans l'organisme, il y a transformation par métabolisation des produits initiaux et l'excrétion se fait par plusieurs voies : les urines, les fèces et la kératine (la peau et les phanères : ongles, cheveux et poils). En règle générale, les cinétiques d'excrétion urinaire et fécale sont beaucoup plus rapides que celles correspondant à la kératine, ce qui signifie qu'une partie de l'arsenic présent dans l'organisme reste et circule un certain temps avant d'être éliminé. En conséquence, il est difficile d'apprécier avec précision si la dose est intégralement excrétée. La cinétique urinaire est la seule à être à peu près bien connue tout du moins pour certaines molécules. Elle est très dépendante de l'espèce chimique, source d'exposition comme nous le verrons plus loin dans le cadre des travaux du professeur Buchet, la demi-vie biologique est plus grande pour un com-

posé minéral que pour un composé monométhylé, cette dernière étant elle-même plus élevée que celle d'un composé diméthylé. La répartition au niveau de l'excrétion entre les trois compartiments : urines, fèces et kératine ainsi que la nature des métabolites sont aussi fonction de la molécule de départ.

L'organisme humain peut contrôler l'apport de doses modérées d'arsenic non organique (arséniates, arsénites, anhydride arsénieux...), car il possède une capacité de transformation de cet élément tout à la fois rapide, efficace et originale. Pour se débarrasser de l'arsenic minéral, l'organisme humain comme celui de beaucoup de mammifères utilise une voie de détoxification assez inhabituelle dite de méthylation.

**Figure 1** - Métabolisation de composés minéraux de l'arsenic.

Dans le cas de l'arsenic minéral, comme l'indique le schéma de la *figure 1*, il va y avoir fixation d'un premier groupement organique méthyle avec une cinétique lente puis, dans une seconde étape, une addition rapide d'un second méthyle. Cette alkylation est catalysée par une méthyltransférase qui utilise comme donneur de méthyle la S-adénosyl-méthionine ou SAM, composé soufré extrêmement efficace comme source de méthyle. La vitamine B₁₂ (qui contient du cobalt) sous forme de méthylcobalamine coopère à ces réactions d'alkylation.

Dans le sang, les composés pentavalents de l'arsenic (arséniates), avant d'être méthylés, doivent subir une réduction qui les transforme en composés trivalents (arsénites) qui sont de fait beaucoup plus toxiques.

C'est au niveau du foie que vont se dérouler les deux réactions de méthylation de l'arsenic qui doit être obligatoirement sous forme trivalente.

La première étape consiste à fixer un groupement méthyle sur l'atome d'arsenic avec formation d'acide monométhylarsonique AMA dont une partie sera éliminée dans les urines.

Dans une seconde étape, ce composé organique de l'arsenic est méthylyé en acide diméthylarsinique ADA, connu aussi sous le nom d'acide cacodylique, qui est généralement le métabolite majoritaire que l'on va retrouver dans les urines avec l'AMA et une quantité d'arsenic sous forme minérale de valence (+3) et (+5).

L'avantage de ces deux réactions de méthylation est de diminuer la toxicité des composés arsénicaux de départ.

Le temps nécessaire à l'élimination de l'arsenic de l'organisme humain dépend de la voie de pénétration, de la sévérité de l'intoxication et de la nature des composés auxquels l'individu peut être exposé. Des éléments de réponse concernant la cinétique d'excrétion urinaire sont fournis par les expériences réalisées par le professeur Buchet en 1981 avec des volontaires ayant ingéré une dose de 500 microgrammes d'As à partir d'un composé minéral NaAsO_2 (valence : +3), ou d'un composé monométhylé $\text{CH}_3\text{AsO}_3\text{Na}_2$, ou d'un composé diméthylé $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}_2\text{Na}_2$. Après définition d'un protocole de recueil des urines, elles ont été collectées sur une période de 96 heures après l'ingestion. La spéciation des différents métabolites a été réalisée et elle a fourni de précieux renseignements sur la vitesse d'excrétion horaire de l'arsenic dans les urines et la répartition des trois types de métabolites dans les prélèvements en fonction du temps écoulé après l'exposition. L'analyse de ces informations présentées dans le *tableau II* est utile pour la détermination du moment le plus adapté pour faire les prélèvements urinaires et pour l'interprétation des résultats. Les résultats du professeur Buchet concernent une exposition orale ; dans ce cas, le toxique passe d'abord par le foie avant d'entrer dans la circulation sanguine, ce qui est différent d'une exposition par la voie respiratoire où le produit chimique ou ses métabolites arrivent directement dans le sang pour être distribué partout dans l'organisme, y compris dans le foie. Les cinétiques d'excrétion sont probablement un peu différentes selon que l'exposition est orale ou autre (respiratoire ou cutanée par exemple).

Les mécanismes impliqués dans la toxicité des composés de l'arsenic sont imparfaitement connus, surtout ceux intervenant dans les processus génotoxiques ou immunotoxiques. C'est la forte affinité des composés présentant une fonction thiol S-H (protéines) pour les composés trivalents de l'arsenic qui serait responsable de la grande cytotoxicité de ces composés et ceci par inhibition de réactions enzymatiques vitales pour la cellule.

Pour les composés pentavalents de l'arsenic, comme les arsénates, beaucoup moins toxiques, c'est leur ressemblance avec les phosphates qui leur permet de se substituer à ces derniers qui sont essentiels dans la formation de l'ATP (adénosine triphosphate). L'ATP qui sert au transfert d'énergie dans la cellule est une molécule omniprésente dans toutes les cellules et joue un rôle important dans de nombreux processus biologiques indispensables à la vie.

Des recherches ont été entreprises sur des animaux, principalement au Japon, pour comprendre les mécanismes de métabolisation et d'excrétion consécutifs à des expositions à l'arséniure d'indium (AsIn) et à l'arséniure de gallium (AsGa). Si les résultats obtenus sur les animaux sont transposables à l'Homme, il semble qu'il ne soit pas possible par une biométrie urinaire classique (spéciation des composés de l'arsenic dans les urines) de mettre en évidence une exposition à l'arséniure de gallium ou à l'arséniure d'indium. Il a été observé dans le cas d'exposition à des particules par voie respiratoire, que les macrophages dans les poumons ont beaucoup de difficulté à rompre les liaisons As-Ga et As-In. Si l'on suit l'excrétion de l'arsenic dans les urines, elle s'étale sur une grande période et il n'y a pas de pic bien marqué, la quantité excrétée (0,1 % à 0,2 % sur 3 jours) est très faible par rapport à la dose initiale donnée aux animaux [18].

Des recherches sont en cours aux États-Unis dans l'équipe du professeur Fowler pour mettre au point de nouveaux indicateurs biologiques permettant la mise en évidence d'une exposition à ces composés arséniés particuliers. En effet, ces travaux portent sur des porphyrines que l'on trouve dans les urines et dont l'excrétion serait modifiée par la présence d'arsenic.

Les mécanismes impliqués dans la cancérogénèse (cutanée ou pulmonaire) de l'arsenic et ses dérivés sont actuellement imparfaitement connus mais pourraient intervenir au niveau de l'amplification de gènes du cancer (oncogènes)

Tableau II - Métabolisation et excrétion de composés arséniés ingérés par l'Homme [20].
Dose en As : 500 µg.

Molécule ingérée	Caractéristique de l'excrétion urinaire E(As) sur 4 jours	Métabolites dans les urines et leur répartition sur 4 jours
NaAsO_2	E(As) = 45 % dose 0,5 E en 28 heures	As inorg. + AMA + ADA As inorg. majoritaire au début, ADA à la fin ~ 25 % As inorg. + 21 % AMA + 54 % ADA
$\text{CH}_3\text{AsO}_3\text{Na}_2$	E(As) = 78 % dose 0,5 E en 4 heures	AMA + ADA AMA majoritaire au début ADA majoritaire à la fin ~ 13 % ADA + 87 % AMA
$(\text{CH}_3)_2\text{AsO}_2\text{Na}_2$	E(As) = 75 % dose 0,5 E en 11 heures	ADA ~ 100 % ADA

impliqués dans le développement du processus tumoral. En fait, l'arsenic ne semble pas agir comme un initiateur de cancérogénèse mais plutôt comme un promoteur, peut être en interférant avec les enzymes de réparation des erreurs produites au niveau de l'ADN.

Le schéma simplifié de la figure 2 rend compte des diffé-

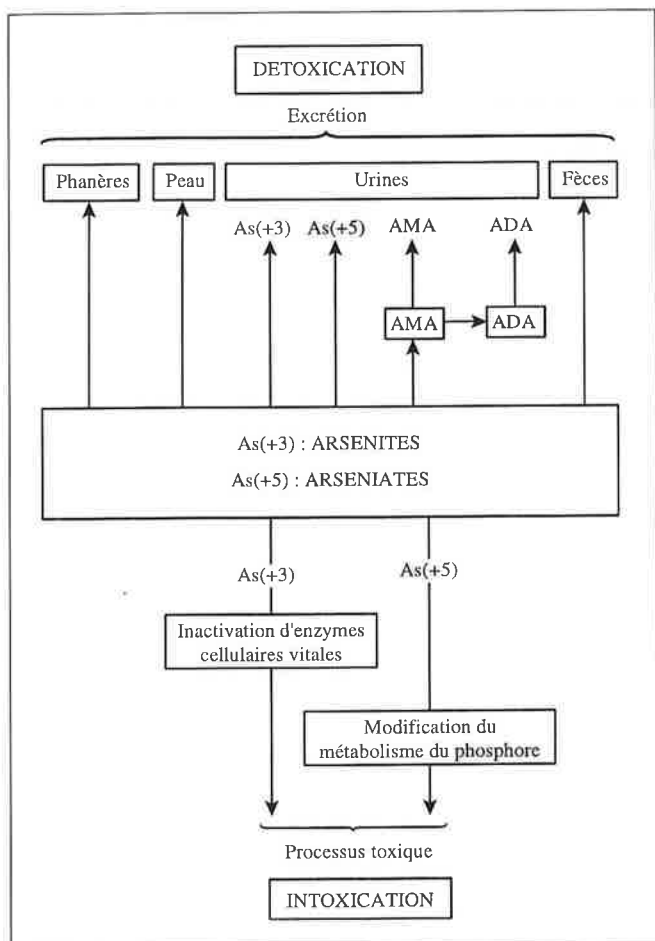


Figure 2 - Métabolisme, excrétion, intoxication relatives aux composés minéraux de l'arsenic.

Glossaire médical sommaire

Acrocyanose : Atteinte des extrémités (doigts et mains qui deviennent bleuâtres) qui est liée à la présence excessive dans le sang d'hémoglobine réduite à laquelle n'est plus fixée le dioxygène.

Dermite (ou dermatite) : Affection de la peau d'origine inflammatoire mais qui peut être aussi d'origine allergique (allergie de contact).

Dysphagie : Difficulté à avaler, en particulier les aliments.

Folliculite : Inflammation des follicules (structure tissulaire se présentant sous la forme de petits sacs) pileux qui constitue la lésion essentielle de l'acné.

Hépatomégalie : Augmentation du volume du foie.

Hypoplasie médullaire : Atteinte de la synthèse des globules blancs au niveau de la moelle osseuse des os.

Ictère : Coloration jaune de la peau et des muqueuses due notamment à la bilirubine, pigment biliaire résultant de la dégradation dans l'organisme de l'hémoglobine (protéine sanguine qui transporte le dioxygène).

Kératose : Épaississement de la couche cornée de l'épiderme.

Leucopénie : Diminution du nombre de globules blancs polynucléaires (leucocytes) dans le sang.

Mélanome : Tumeur des tissus (par exemple la peau) colorée par la mélanine, pigment impliqué dans la protection contre les rayons ultraviolets.

Oligurie : Diminution de la quantité d'urine excrétée par les reins.

Péricardite : Inflammation du péricarde, enveloppe de protection du cœur.

Polynévrite : Inflammation des nerfs périphériques longs, par exemple d'un membre...

Protéinurie : Présence de certaines protéines dans les urines et qui ne devraient pas s'y trouver.

Thrombocyte : Plaquettes du sang impliquées dans la coagulation.

Thrombopénie : Diminution du nombre des plaquettes du sang pouvant entraîner des hémorragies.

Tableau III - Signes cliniques d'intoxications à l'arsenic : aigües et à long terme [24].

Organe	Toxicité aiguë	Toxicité à long terme
Peau	Rougeur, dermatite de contact, folliculite. Cheveux : chute retardée Ongles : bandes de Aldrich – Mees (4 à 6 semaines après)	Mélanome, maladie de Bowen (peau marron), œdème facial, hyperkératose palmoplantaire, cancers cutanés, hyperpigmentation, desquamation.
Système nerveux	Fièvre très élevée, convulsions, tremblements, coma, perte d'équilibre.	Encéphalopathie, maux de tête, polynévrites, dégénérescence axonale.
Tractus gastro-intestinal	Douleurs abdominales, dysphagie, vomissements, diarrhées très liquides et sanguinolentes, odeur alliécée de l'haleine et des selles, glaires, dégénérescence graisseuse du foie.	Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, perte de poids, hépatomégalie, ictère, pancréatite, cirrhose.
Reins	Atteintes tubulaires et glomérulaires, oligurie, urémie	Néphrite, protéinurie.
Système cardio-vasculaire	Anomalies, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire atypique.	Arythmie, péricardite, Acrocyanose, syndrome de Raynaud (tombée des extrémités), gangrène.
Système respiratoire	Œdème pulmonaire, pneumonie, trachéo-bronchite	Toux, fibrose pulmonaire, cancer du poumon.
Moelle osseuse et sang	Anémie, thrombopénie.	Hypoplasie médullaire, anémie, leucopénie, thrombopénie.

rentes voies empruntées par les composés tri- et pentavalents de l'arsenic qui une fois dans l'organisme doivent être rapidement éliminés pour éviter l'apparition des processus toxiques.

Il est à noter que la vitamine C (acide ascorbique) a une action protectrice vis-à-vis de l'anhydride arsénieux, peut-être en intervenant au niveau des processus oxydo-réducteurs.

Organotoxicité

Le *tableau III* permet d'avoir une vue d'ensemble des organes cibles de l'arsenic et de ses composés et des types de toxicités rencontrées dans les cas d'intoxications aiguës et d'intoxications à long terme [24].

Suivi biologique et spéciation. Technique analytique utilisée

En cas d'exposition professionnelle éventuelle à des composés arsénicaux, il est nécessaire de disposer d'une méthode analytique fiable et sûre permettant le dosage des trois métabolites (As inorganique (+3 et +5), AMA et ADA) dans les urines. Il ne faut pas, bien entendu, mesurer l'arsenic total, il est nécessaire d'éliminer les composés d'origine alimentaire triméthylés tels que l'arsénobétaïne. La méthode utilisée consiste à faire réagir As^{+3} , As^{+5} , AMA et ADA en solution acide avec du borohydrure de sodium, cette réduction entraîne le dégagement des arsines correspondantes qui seront mesurées par spectroscopie d'absorption atomique [25] et, dans la technique expérimentale utilisée, l'arsenic alimentaire apporté par le poisson ne réagit pas pour dégager un hydruure et, de fait, se trouve éliminé de la mesure. La contribution de chaque métabolite : As inorganique, AMA et ADA pourrait être déterminée en utilisant des moyens appropriés qui permettraient la séparation des espèces. Dans ce but, des techniques de chromatographie en phase liquide à haute performance peuvent être utilisées [26].

Interférences de type alimentaire possibles (poisson, produits de la mer et eaux de boisson)

Pour l'interprétation des résultats d'analyse consécutifs à une exposition professionnelle (ceci d'autant plus qu'elle est faible), il est important de pouvoir éliminer les interférences éventuelles d'origine alimentaire qui sont de deux types.

La consommation d'eau de boisson contenant de l'arsenic minéral (parfois quelques dizaines de microgrammes par litre) conduit au même résultat qu'une exposition professionnelle à l'arsenic minéral au niveau de l'excrétion urinaire. Les concentrations en arsenic minéral (généralement presque exclusivement sous forme d'arséniate) contenues dans diverses boissons analysées (eaux de source, minérales, du robinet et autre) sont variables, la gamme de variation observée dans nos mesures est 0,2 et 50 $\mu\text{g/L}$.

La consommation de poissons, de coquillages ou de crustacés provoque une augmentation importante et inhabituelle de la concentration de l'ADA dans les échantillons d'urines prélevés, phénomène mis en évidence dans une étude

récente publiée en 1996 par le professeur Buchet et explicable par le fait que les composés triméthylés contenus dans la chair des poissons peuvent être déméthylés partiellement par la cuisson et/ou la digestion. L'élimination de composés diméthylés comme il a été présenté plus haut s'effectue rapidement et presque essentiellement sous forme d'ADA. Des études de métabolisation et de cinétique d'excrétion de l'arsénobétaïne chez l'Homme ont été réalisées et montrent que ce composé triméthylé est éliminé très rapidement (78 % de la dose en 1,5 jour), sans transformation et principalement par voie urinaire [26].

Dose admissible journalière

Au plan nutritionnel, la dose d'arsenic admissible journalière est de 0,150 mg/jour pour un adulte de 70 kg ou encore de 0,002 mg/kg de poids corporel.

Les principaux apports sont dus :

- aux poissons et produits de la mer (coquillages, crustacés et algues) ;
- aux résidus de traitement des fruits, des légumes et du riz ;
- aux œufs et à la viande de porc parfois lorsque des composés arséniés sont utilisés en supplémentation animale ;
- à l'eau de boisson.

Indicateurs biologiques d'exposition

Pour l'interprétation des résultats d'analyse d'urine, il existe des indicateurs biologiques [27] qui en fait sont des chiffres guides. Les personnes sont dites non exposées professionnellement si la somme des trois métabolites mesurés (As inorganique + AMA + ADA) dans les urines est < 10 microgrammes d'As/g de créatinine, les interférences alimentaires ayant été évitées bien entendu. Lorsqu'il y a exposition professionnelle à raison de 10 $\mu\text{g As/m}^3$ d'air, on peut s'attendre à mesurer dans les urines 30 $\mu\text{g As/g}$ créatinine et 50 pour 50 $\mu\text{g As/m}^3$ d'air [27].

Une étude a été conduite en Belgique et publiée en 1996 par le professeur Buchet [22] sur une population non exposée comprenant 400 hommes et 556 femmes (villes de Charleroi et Liège) ; les résultats montrent qu'environ 80 % de la population présentent un taux inférieur ou égal à 10 $\mu\text{g As/g}$ créatinine, les 20 % restants ont des valeurs supérieures et ceci s'explique par des susceptibilités individuelles et des capacités de métabolisation différentes. Ce travail illustre les variations qu'il est possible d'observer dans la réalité sur les indicateurs biologiques.

Législation française

L'arsenic et ses composés sont classés comme cancérigènes pour l'Homme (groupe 1) dans la classification du CIRC

La valeur moyenne d'exposition (VME) et la valeur limite d'exposition (VLE) de l'arsine sont respectivement 50 ppb et 200 ppb (exprimés en volume).

La VME du trioxyde de di-arsenic (As_2O_3) exprimée en arsenic est de 0,200 mg/m^3 d'air.

Conclusion

L'arsenic, comme nous venons de le voir, est un élément ubiquitaire que l'on trouve partout dans la nature et qui a de nombreuses applications industrielles. C'est un élément à la fois indispensable et nocif à la vie. Les composés les plus toxiques sont majoritairement minéraux et non organométalloïdiques. La toxicité, la cinétique de métabolisation et d'excrétion sont dépendantes de la molécule à laquelle l'Homme a été exposé et l'on voit bien que la spéciation prend ici toute son importance. Lorsque le suivi biologique après exposition est effectué, généralement l'analyse fournit des résultats qualitatifs et quantitatifs pour chacun des métabolites présents dans l'urine et il s'agit bien là encore de spéciation. Cette notion de spéciation sous ses différents aspects est de plus en plus prise en compte dans le monde industriel, pour la mise en évidence des risques, pour la biométrieologie... [28].

En conclusion, on peut dire qu'il y a arsenic et arsenic, car se cachent sous ce vocable des composés dont l'action sur les organismes vivants peut être très différente. En effet c'est un constituant naturel pour certains êtres vivants comme les coquillages ou les poissons, et c'est un composé redoutable pour d'autres.

Références

- [1] Eisler R., Review of arsenic hazards to plants and animals with emphasis on fishery and wildlife resources, in *Arsenic in the environment Part 2, Human health and ecosystem effects*, Nriagu J.O. éditeur, John Wiley and Sons, New York, **1994**, chapitre 11, p. 185-259.
- [2] Woolson E.A., Emission, cycling and effect of arsenic in soil ecosystems, *Biological and environmental effects of arsenic*, Fowler B.A. éditeur, Elsevier Science, **1983**, chapitre 2, p. 51-139.
- [3] OMS, *L'arsenic, critères d'hygiène et de l'environnement*, **1983**, Genève.
- [4] Morovsky J.A. et co-auteurs, Transient hydride generation during III-V semiconductor processing, *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, **1992**, 7 (6), p. 375-384.
- [5] Nriagu J.O., Azcue J.M., Food contamination with arsenic in the environment, *Food contamination from environmental sources*, Nriagu J.O. and Simmons M.S. éditeurs, John Wiley and Sons, **1990**, p. 146-196.
- [6] a) Bhumbra D.K., Keefer R.F., Arsenic mobilization and bioavailability in soils, *Arsenic in the environment*, Part 1, Cycling and characterization, Nriagu J.O. éditeur, John Wiley and Sons, New York, **1994**, chapitre 3, p. 51-82.
b) Bourrelier P.H., Berthelin J., *Contamination des sols par les éléments en traces : les risques et leur gestion*, Rapport n°42, Académie des sciences et CADAS, août **1998**, Paris.
c) Spéciation des métaux dans le sol, *Les cahiers des clubs Crin*, Paris, **1999**.
d) Molénat N., Holeman M., Pinel R., L'arsenic, polluant de l'environnement : origines, distribution, biotransformations, *L'Actualité Chimique*, **2000**, 6, p. 12-23.
- [7] Jekel M.R., Removal of arsenic in drinking water treatment, *Arsenic in the environment*, Part 1, Cycling and characterization, Nriagu J.O. éditeur, John Wiley and Sons, New York, **1994**, chapitre 6, p. 119-132.
- [8] Ma H. Z. et co-auteurs, Human exposure to arsenic and health effects in Bayingnormen, inner Mongolia, *Arsenic and health effect*, Chappel W.R., Abernathy C.O. et Calderon R.L. éditeurs, Elsevier, Netherlands, **1999**, p. 127-131.
- [9] Sun G.F. et co-auteurs, The present situation of chronic arsenism and research in China, *Arsenic and health effect*, Chappel W.R., Abernathy C.O. et Calderon R.L. éditeurs, Elsevier, Netherlands, **1999**, p. 123-125.
- [9bis] Zheng B. et co-auteurs, The endemic arsenosis caused by indoor combustion of high arsenic coal in Guizou province, China, 6th International Symposium on metal ions in biology and medicine held in San Juan, Porto Rico, USA, 7-10 May 2000.
- [10] Chen C.J. et co-auteurs, Emerging epidemics of arseniasis in Asia, *Arsenic and health effect*, Chappel W.R., Abernathy C.O. et Calderon R.L. éditeurs, Elsevier, Netherlands, **1999**, p. 113-121.
- [11] Shiomi K., Arsenic in marine organisms : chemical forms and toxicological aspects, *Arsenic in the environment*, Part 2, Human health and ecosystem effects, Nriagu J.O. éditeur, John Wiley and Sons, New York, **1994**, chapitre 12, p. 261-282.
- [12] Donohue J.M., Abernathy C.O., Exposure to inorganic arsenic from fish and shellfish, *Arsenic and health effect*, Chappel W.R., Abernathy C.O. et Calderon R.L. éditeurs, Elsevier, Netherlands, **1999**, p. 89-98.
- [13] Schoof R.A. et co-auteurs, Dietary exposure to inorganic arsenic, *Arsenic and health effect*, Chappel W.R., Abernathy C.O. et Calderon R.L. éditeurs, Elsevier, Netherlands, **1999**, p. 81-88.
- [14] Stohrer G., Arsenic : opportunity for risk assessment, *Arch. Toxicol.*, **1991**, 65, p. 525-531.
- [15] Tsuda T. et co-auteurs, Ingested arsenic and internal cancer : a historical cohort study followed for 33 years, *Am. J. Epidemiol.*, **1995**, 141, p. 198-209.
- [16] Offergelt J.A. et co-auteurs, Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites, *British J. Indust. Medec.*, **1992**, 49, p. 387-393.
- [17] Jarup L., Pershagen G., Arsenic exposure, smoking and lung cancer in smelter workers. A case control study., *Am. J. Epidemiol.*, **1991**, 134, p. 545-541.
- [18] Yamauchi H., Fowler B.A., Toxicity and metabolism of inorganic and methylated arsenicals, *Arsenic in the environment*, Part 2, Human health and ecosystem effects, Nriagu J.O. éditeur, John Wiley and Sons, New York, **1994**, chapitre 3, p. 35-53.
- [19] Picot A., Proust N., Le mercure et ses composés : de la spéciation à la toxicité, *L'Actualité Chimique*, **1998**, 4, p. 16-24.
- [20] Buchet J.P., Lauwerys R.R., Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single dose of sodium arsenite, monomethylarsionate and dimethylarsinate in man, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **1981**, 48, 1, p. 71-79.
- [21] Mann S. et co-auteurs, A physiologically based pharmacokinetic model for arsenic exposure. II Validation and application in humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1996**, 140, p. 471-486.
- [22] Buchet J.P. et co-auteurs, Geographical and temporal difference in the urinary excretion of inorganic arsenic : a Belgian population study, *Occup. Environ. Med.*, **1996**, 53, p. 320-327.
- [23] Buchet J.P. et co-auteurs, Assessment of exposure to inorganic arsenic, a human carcinogen, due to the consumption of seafood, *Arch. Toxicol.*, **1996**, 70, p. 773-778.
- [24] Gorby M.S., Arsenic in human medicine, *Arsenic in the environment*, Part 2, Human health and ecosystem effects, Nriagu J.O. éditeur, John Wiley and Sons, New York, **1994**, chapitre 3, p. 1-16.
- [25] Buchet J.P. et al., Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in water and in urine, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **1980**, 46, p. 11-29.
- [26] Le X.C., Ma M., Speciation of arsenic compounds by using ion-pair chromatography with atomic spectrometry and mass spectrometry detection, *J. Chromatography A*, **1997**, 764, p. 55-64.
- [27] Lauwerys R.R., Hoet P., Industrial chemical exposure. *Guidelines for biological monitoring*, Lewis, **1993**, p. 290.
- [28] Proust N. et co-auteurs, Arsenic speciation : exposure and associated biometry in a microelectronic research center. Semiconductor Safety Association Conference (SSA), **1999**, San Diego, États-Unis.

L'arsenic, polluant de l'environnement : origines, distribution, biotransformations

Nathalie Molénat* post-doctorant, **Michel Holeman*** professeur, **Raoul Pinel*ei**** professeur

Summary : *Arsenic as a pollutant of the environment : origins, repartition, biotransformations and ecotoxicity*

The arsenic speciation in the environment and the study of its biotransformations are actual research topics reported by numerous works. The aim of this present paper is to report a lot of recent selected research results concerning the arsenic compounds detected in the environment, their origins, their repartition in the different ecosystems and their biotransformations. Their ecotoxicity will be developed in another paper.

Mots clés : *Arsenic, environnement, écotoxicité, biotransformation, biométhylation.*

Key-words : *Arsenic, environment, biotransformation, biomethylation.*

Métalloïde du groupe 15 de la classification périodique, l'arsenic est un polluant d'origine naturelle ou anthropique, fréquemment rencontré dans l'environnement. Il est présent sous différentes formes chimiques (*tableau I*) dans les eaux, les sols et les organismes vivants où il subit des transformations d'origines chimiques et biologiques. Ces transformations, essentiellement des réactions d'oxydation, de réduction et d'alkylation, modifient la forme chimique de l'élément et, par conséquent, sa toxicité. En effet, d'une manière générale, pour les organismes vivants, l'arsenic trivalent est plus toxique que l'arsenic pentavalent et les formes inorganiques plus toxiques que les formes organiques. Les arsines inorganiques sont considérées comme les formes les plus toxiques alors que l'arsénobétaïne, l'arsénocholine et les sucres arséniés s'avèrent peu toxiques pour l'environnement et la santé humaine.

Enjeu de la spéciation

De par ses transformations, la toxicité de l'arsenic est modifiée, mais également les transferts de l'élément dans les différents compartiments de l'environnement et ainsi son cycle global. Aussi, la spéciation de l'arsenic a suscité un grand intérêt ces dernières années débouchant sur l'optimisation de nombreux couplages analytiques sensibles permettant la quantification de chacune des formes arséniées. Ces travaux permettent ainsi d'évaluer l'évolution des risques de pollution engendrés par l'arsenic pour les différents écosystèmes.

* Laboratoire de chimie analytique bio-inorganique et environnement, UMR 5034 du CNRS, Université de Pau et des Pays de l'Adour, département de Chimie, avenue de l'Université, 64000 Pau. Tél. : 05.59.92.31.78. Fax : 05.59.02.93.77.

** adresse pour correspondance : CURS, avenue de l'Université, 64000 Pau. E-mail : raoul.pinel@univ-pau.fr

Sources de l'arsenic dans l'environnement

L'arsenic se trouve dans l'environnement soit naturellement soit par introduction anthropique.

Sources naturelles

L'arsenic est classé 20^e pour son abondance dans la croûte terrestre avec une valeur estimée à 1,5 à 2 mg.kg⁻¹. Il est présent dans les roches ignées et sédimentaires. Il s'associe principalement aux minerais du soufre pour former l'arsénopyrite (FeAsS) ou au soufre magmatique donnant le réalgar (AsS, As₄S₄) et l'orpiment (As₂S₃). Il est également trouvé dans les sols, associé aux oxydes de fer, de manganèse et d'aluminium [1].

L'érosion des roches, le lessivage des sols, les réactions d'oxydo-réduction et les précipitations entraînent une redistribution de l'arsenic minéral vers les compartiments aquatiques et atmosphériques où il subira diverses autres transformations (adsorption, méthylation, réactions redox). L'activité volcanique, les feux de forêts et la volatilisation constituent également des sources naturelles d'émissions de l'arsenic dans l'atmosphère. Il sera ensuite redistribué sur la surface terrestre, par exemple, par l'intermédiaire des précipitations.

Sources anthropiques

La production d'arsenic (à 97 % sous forme d'As₂O₃), ainsi que ses utilisations industrielles et agricoles, sont responsables de son accumulation dans l'environnement (*tableau II*). Cependant, l'impact de l'activité humaine sur le cycle global de l'arsenic est difficile à définir. Pour l'atmosphère, des estimations proposent un rapport sources naturelles/sources humaines égal à 60/40 pour l'émission d'arsenic. La majeure partie provient des fumées émanant des industries de production d'As₂O₃ et de la combustion des

Tableau I - Principaux composés arséniés dans l'environnement.

Composés	Formules	DO	pKa
Acide arsénieux	$O = \overline{As} - OH$	+ III	9,29
Acide arsénique	$O = \begin{array}{c} OH \\ \\ As \\ \\ OH \end{array} - OH$	+V	2,24 6,96 11,5
Acide monométhylarsonique MMAA	$O = \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ As \\ \\ OH \end{array} - OH$	+V	4,19 8,77
Acide diméthylarsinique DMAA	$O = \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ As \\ \\ CH_3 \end{array} - OH$	+V	1,78 6,14
Arsénobétaïne AB	$CH_3 - \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ As^+ \\ \\ CH_3 \end{array} - CH_2 - \begin{array}{c} C = O \\ \\ O^- \end{array}$	+V	4,7
Arsénocholine AC	$CH_3 - \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ As^+ \\ \\ CH_3 \end{array} - CH_2 - CH_2 - OH$ X^-	+V	
Oxyde de triméthylarsine TMAO	$CH_3 - \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ As = O \\ \\ CH_3 \end{array}$	+V	
Triméthylarsine TMA	$CH_3 - \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ As \\ \\ CH_3 \end{array}$	- III	

Valeurs de pKa d'après Smith et Martell (1976-1982) [37], T= 25 °C, I = 0 mol.L⁻¹.

Tableau II - Principales utilisations de l'arsenic.

Domaine	Exemples d'utilisations	Produits arséniés
Agriculture	Pesticides, insecticides, fongicides Défoliants, dessiccants (coton) Préservation du bois	Arséniate de calcium et de plomb, MMAA, DMAA et leur sels de sodium, arsénite de sodium
Secteur animalier	Compléments alimentaires Utilisation vétérinaire (dysenterie)	Composés organoarséniés cycliques
Pharmaceutique	Médicaments antisyphilitiques Traitement paludisme, amibiase, maladie du sommeil	Anhydride arsénieux As ₂ O ₃ Cacodylate de sodium
Électronique	Semi-conducteurs (diode, capteur solaire, laser)	Arséniures de gallium et d'indium (extrême pureté)
Industries diverses	Verre (agent de raffinage) Catalyse, pyrotechnie, cosmétique	
Métallurgie	Alliages de cuivre et plomb (améliore résistance, corrosion)	Arsenic métallique

produits fossiles (charbons, pétroles, huiles) qui contiennent un pourcentage important d'arsenic.

L'utilisation massive des produits arséniés dans l'agriculture (pesticides, par exemple pour le traitement de la vigne, et contre les fourmis), l'irrigation, le dépôt des poussières résultantes des combustions des fossiles, la proximité d'activités minières ou de fonderies métallurgiques, la décharge de déchets industriels sont les causes principales d'un enrichissement du sol en arsenic.

Distribution de l'arsenic dans l'environnement

L'arsenic dans les eaux

Dans les eaux naturelles, la concentration en arsenic total dépend d'un certain nombre de facteurs physiques, chimiques et biologiques. La composition géologique du sol drainé par les eaux douces ou celle des sédiments conditionnent cette concentration. Les facteurs physico-chimiques (pH, E° , température, taux de phosphate, fer ou manganèse) affectent la capacité d'adsorption et ainsi le flux d'arsenic à l'interface sédiments-eau. De plus, l'activité microbologique est responsable de la dissolution de certains hydroxydes mobilisant l'arsenic dans les sédiments [2].

Les teneurs en arsenic des eaux douces varient considérablement suivant leur lieu de prélèvement et leur niveau de pollution. Par exemple, les eaux douces « non polluées » contiennent des concentrations d'arsenic généralement inférieures à $10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ [3]. En comparaison, l'analyse de lacs canadiens recevant les effluents d'une ancienne mine d'or a révélé des concentrations supérieures à $5\,000 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ [4]. Dans les océans, les concentrations d'arsenic rapportées sont homogènes et restent inférieures à $3 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, avec une moyenne estimée à $1,7 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ [5].

La teneur en arsenic dans les eaux à usage agricole ou domestique est contrôlée et les nouvelles directives européennes (nov. 1998) ont abaissé la concentration maximale admissible de l'arsenic de $50 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ à $10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour les eaux potables.

Concernant la spéciation de l'arsenic dans les eaux naturelles, l'arsenic inorganique est prédominant. Dans les eaux oxydantes ($0,2 < E^\circ < 0,5 \text{ V}$), l'arséniate est largement majoritaire ($\text{AsV}/\text{AsIII} = 10^{15}$ à 10^{26} , [6] et à pH 5-8, pH de la plupart des eaux de rivière, les formes H_2AsO_4^- et HAsO_4^{2-} sont co-existantes. En conditions réductrices ($0-0,1 \text{ V}$), H_3AsO_3 (AsIII) est en théorie la forme la plus stable à ce pH [7] et sa présence a été confirmée dans les eaux profondes [8]. Cependant, la présence d'arsénite et/ou d'arséniate ne semble pas uniquement dictée par les données thermodynamiques et les réactions d'oxydo-réduction chimiques perturbent la répartition de l'arsenic minéral [7]. L'activité microbologique (phytoplancton, bactéries, champignons) est également responsable de l'oxydation ou de la réduction de l'arsenic inorganique.

Les composés arséniés organiques, MMAA, DMAA et TMAO sont également présents dans les eaux naturelles, douces ou salines. Leur proportion est variable suivant le

lieu de prélèvement, le taux de phosphates ou de nutriments, la salinité, la température et l'activité biologique [3]. L'origine de ces formes organiques dans les eaux n'est pas évidente. Majoritaires dans les zones photiques, elles peuvent provenir de la méthylation de l'arsenic minéral par les algues [3] ou par la dégradation microbienne des composés organiques complexes (arsénobétaïne, sucres arséniés) excrétés par les organismes aquatiques après leur mort [9]. L'arsénobétaïne ou les sucres arséniés sont rarement détectés dans les eaux du fait de l'utilisation de techniques analytiques, type génération d'hydrures, inaptes à la détection de tels composés et de leur dégradation microbienne rapide en composés moins méthylés (MMAA, DMAA, TMAO). Cependant, récemment, une quantité de 20 à 50 % de ces « composés cachés » dans des eaux estuariennes a été rapportée [10]. Le développement de nouvelles techniques et l'abaissement des limites de détection rendra sûrement possible la quantification de ces espèces dans les eaux naturelles.

L'arsenic dans les sols et les sédiments

Dans les sols, la composition géologique ($0,1$ à $100 \text{ mg d'As}\cdot\text{kg}^{-1}$) et l'impact des activités industrielles et agricoles conditionnent leur concentration en arsenic total. Par exemple, des sols prélevés à proximité d'un site industriel important (pesticides, acide sulfurique) dans le Massachusetts contiennent jusqu'à $31\,000 \text{ mg d'As}\cdot\text{kg}^{-1}$ [11]. La quantité d'arsenic après ajout de pesticides peut se trouver dans une concentration de 290 à $625 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de sol. Une limite de $20 \text{ mg d'As}\cdot\text{kg}^{-1}$ de sols est recommandée pour une utilisation agricole [12].

Pour les sédiments marins, la gamme de concentration généralement observée est de 5 à $15 \mu\text{g d'As}\cdot\text{g}^{-1}$ [5]. L'analyse de sédiments pollués industriellement dans le Massachusetts donne des concentrations variant entre 4 et $9\,800 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ [11]. Ces concentrations sont étroitement liées à celles des eaux et à leur degré de pollution ainsi qu'aux facteurs physico-chimiques (pH, potentiel redox) et biologiques affectant la mobilisation de l'arsenic et son transfert à l'interface eau/sédiments [4].

Les formes minérales de l'arsenic forment des composés insolubles par interactions avec les composants du sol. De la stabilité de ces solides dépendra la concentration d'arsenic mobile relargué dans les eaux. Leur dissolution sera contrôlée principalement par le pH et les conditions oxydo-réductrices [13]. AsV, majoritaire dans les sols oxydants, est retenu par sorption ou précipitation avec les hydroxydes de fer, de manganèse et d'aluminium. Dans les zones réductrices, AsIII peut être précipité, par exemple, sous forme de As_2S_3 , en présence de sulfures, abondants dans les sédiments marins. AsIII est cependant reconnu comme plus mobile que AsV, ce qui augmente sa biodisponibilité et donc sa toxicité. La détection d'une forte concentration en As III dans des sols peut s'expliquer aussi par une pollution industrielle ou agricole.

A ces phénomènes physico-chimiques s'ajoutent les actions microbologiques [2]. Les micro-organismes présents dans les sols sont capables de réduire et d'oxyder

l'arsenic minéral. De plus, la réduction du fer ferrique en fer ferreux, dans les zones anoxiques (sédiments) par des bactéries spécifiques entraîne la dissolution des hydroxydes de fer et ainsi le relargage de l'arsenic V adsorbé. Celui-ci, démobilisé, subira alors diverses transformations suivant la composition chimique et l'activité microbienne du sol (oxydation, réduction, sorption).

Des composés méthylés (MMAA, DMAA, TMAO) sont présents dans les sols. Leur origine peut être soit une méthylation directe par les micro-organismes telluriques, soit un apport lié à l'activité humaine, principalement agricole (pesticides, fertilisants). Présents également dans les sédiments marins, estuariens et lacustres [4], ils résultent d'une méthylation microbienne ou d'une biodégradation de composés méthylés plus complexes.

Une perte d'arsenic des sols et des sédiments par volatilisation microbiologique est également possible sur des sols enrichis en arsenic [14], mais son occurrence dans l'environnement naturel ne semble pas confirmée.

L'arsenic dans les organismes aquatiques

Les animaux marins, poissons, mollusques ou crustacés accumulent de l'arsenic dans leurs tissus. L'arsénobétaïne est le composé majoritairement présent dans les organismes marins et forme jusqu'à 95 % de l'arsenic total accumulé dans les poissons, les crustacés et les mollusques [15-16].

L'arsénocholine, l'ion tétraméthylarsonium et le TMAO ont aussi été détectés dans les organismes aquatiques, poissons ou coquillages, mais leur quantification est rarement rapportée.

Les études concernant les organismes d'eaux douces sont plus rares et moins approfondies. Bien que Maeda et son équipe [17] affirment depuis longtemps l'existence de composés triméthylés dans les organismes d'eaux douces, l'identification d'arsénobétaïne dans des poissons n'a été que récemment rapportée [18]. Les algues contiennent majoritairement des sucres arséniés hydrosolubles diméthylés et triméthylés et des composés arséniés liposolubles. Ces composés n'ont pas tous été identifiés [19].

Les biotransformations de l'arsenic par des organismes aquatiques et terrestres

L'environnement aquatique

Afin de comprendre le cycle de l'arsenic dans l'environnement aquatique, il est indispensable de savoir quelles transformations subit l'arsenic pour former ces composés organiques présents dans les organismes aquatiques et quels sont les organismes impliqués. D'après la littérature [9, 15, 20], ce cycle aquatique pourrait se décomposer en 3 étapes schématisées sur la *figure 1*.

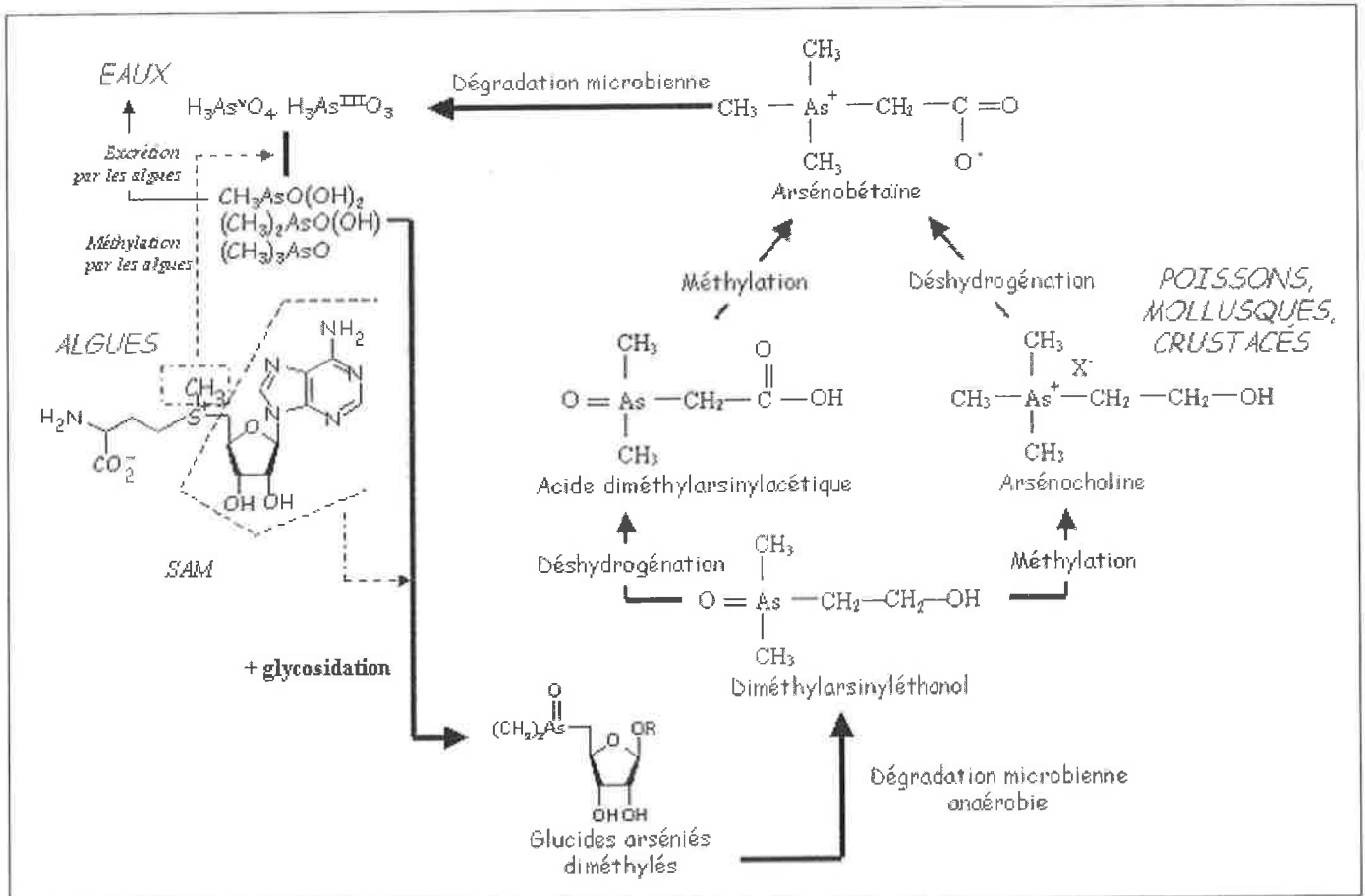


Figure 1 - Cycle aquatique de transformation de l'arséniate en arsénobétaïne par l'intermédiaire des sucres arséniés (d'après [15, 20]).

Accumulation et transformation de l'arsenic par les algues

Les micro-algues, premier élément de la chaîne trophique dans l'environnement aquatique sont reconnues pour leur aptitude à résister à l'arsenic, à l'accumuler et à le transformer en composés organiques complexes identifiés chez les algues marines, comme des sucres arséniés et des composés arséniés liposolubles [15]. Les composés organiques simples, MMAA et DMAA, sont également présents dans les algues et sont définis comme intermédiaires dans la synthèse des sucres arséniés, qui eux-mêmes servent de base dans la formation des arsénolipides. La S-adénosylméthionine (SAM) est proposée comme agent de méthylation [21].

Concernant les algues d'eaux douces, *Chlorella vulgaris*, résiste à plus de 10 000 $\mu\text{g d'AsV}\cdot\text{g}^{-1}$ et accumule l'arsenic minéral *in vivo* jusqu'à 8 700 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ [17]. De plus, elle est capable de méthyler l'arsenic V et le MMAA en composés méthylés, identifiés à des sucres arséniés récemment [19].

L'excrétion de ces composés organiques de l'arsenic par les algues est une explication possible de leur présence dans les eaux naturelles.

Formation de l'arsénobétaine présente dans les poissons et les invertébrés marins

L'arsénobétaine est le composé majoritairement présent dans les poissons marins. Cependant, il n'est pas détecté dans les algues, premier maillon de la chaîne alimentaire et les organismes marins semblent incapables de synthétiser seul l'arsénobétaine à partir de l'arséniate d'origine marine [15]. Existerait-il, alors un lien entre les composés organiques présents dans les algues et l'arsénobétaine présent dans les organismes supérieurs ? La question reste posée.

Aucune transformation directe des sucres arséniés en arsénobétaine par les organismes marins n'a pu être mise en évidence. Une étape microbienne, qui transformerait les sucres arséniés en une forme accumulable par les organismes vivants est proposée. Les sucres arséniés diméthylés sont décomposés par des micro-organismes en conditions anaérobies pour former du diméthylarsinyléthanol. Une oxydation suivie d'une méthylation (ou inversement) conduirait à la formation d'arsénobétaine. L'arsénocholine constitue un intermédiaire [15]. Cette hypothèse requiert cependant davantage d'études pour être confirmée.

Dégradation microbienne de l'arsénobétaine dans l'environnement aquatique

Une question subsiste dans la compréhension du cycle aquatique de l'arsenic : que devient l'arsénobétaine après la mort des organismes marins ? Depuis la fin des années 80, l'équipe d'Hanaoka tente de répondre à cette question et propose de boucler le cycle de l'arsenic par la dégradation de l'arsénobétaine en TMAO, DMAA, MMAA et en arsenic inorganique. Cette dégradation est mise en évidence, en laboratoire, par utilisation de micro-organismes présents dans les sédiments, dans les particules en suspension, sur des macro-algues, ou dans l'intestin d'un mollusque et qui ont aussi été identifiés dans un requin, après sa mort [9, 20].

Le cycle de l'arsenic dans l'environnement aquatique commencerait par la transformation de l'arséniate en composés organiques simples et/ou complexes, via les organismes marins, et se terminerait par leur dégradation et leur retour à la forme inorganique de l'arsenic. Le développement récent des couplages analytiques appliqués aux échantillons biologiques permettra une meilleure compréhension de son cycle aquatique.

L'environnement terrestre

Plantes et végétaux

L'utilisation de l'arsenic en agriculture et la pollution des sols affectent la croissance des plantes et des végétaux. Cependant, certaines plantes sont capables de s'adapter et de survivre sur des sols pollués en arsenic à plus de 43 000 $\text{mg d'As}\cdot\text{kg}^{-1}$ [6]. L'arsenic est accumulé dans les racines ou dans les feuilles, suivant un mécanisme de résistance mis en place par le végétal. Les facteurs physico-chimiques du sol jouent un rôle important car ils affectent la disponibilité de l'arsenic et ainsi sa pénétration dans la plante. La présence de phosphate, similaire chimiquement à l'arséniate, augmente la résistance de la plante à AsV en inhibant son absorption [1]. Lorsqu'elles sont dans un milieu déficient en phosphate et en présence d'arsenic V, les plantes (maïs, tomates, melons) sont capables de réduire AsV, et de le méthyler en MMAA (22 %) et DMAA (76 %) [22].

Certains champignons terrestres sont capables d'accumuler l'arsenic jusqu'à 2 000 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ sous différentes formes, variables suivant le champignon étudié [23], l'arsénobétaine étant parfois le composé majoritaire. Des quantités, plus ou moins importantes d'arsénocholine, d'ion tétraméthylarsonium, de DMAA, de MMAA ou d'arsenic minéral sont également détectées. Ces produits résultent d'une méthylation directe par le champignon ou par des micro-organismes présents dans les sols ou les champignons.

Hommes et autres animaux

Exposés à l'arsenic, présent dans l'air, l'eau ou la nourriture sous différentes formes, les mammifères, y compris l'Homme, ont la possibilité de le méthyler et ainsi de le transformer en des formes moins toxiques. Ainsi, 2 à 4 jours après une ingestion d'AsIII, MMAA et DMAA sont détectés majoritairement dans les urines de différents mammifères. Le DMAA est considéré comme le produit final de méthylation chez les mammifères. Les rendements de ces métabolites et leur rapidité d'excrétion dépendent de la forme arséniée, de la dose ingérée, mais surtout des espèces considérées. Seul les hommes excrètent du MMAA en quantité non négligeable par rapport au DMAA et certaines espèces (souris, chiens) méthyleront et excrètent 70 % de la forme ingérée sous forme de DMAA. Chez l'homme, l'arsénobétaine est excrétée à 70 % dans les 3 jours suivant l'ingestion et reste inchangée. L'arsénocholine est oxydée en arsénobétaine [24], mais par contre, le métabolisme des sucres arséniés n'est pas connu.

Les biotransformations de l'arsenic par les micro-organismes

Les principales transformations microbiennes observées sont des réactions d'oxydation, de réduction, de méthylation et de dégradation. Certains de ces processus biologiques sont définis comme des systèmes de résistance à l'arsenic [25-26]. Ils permettent ainsi aux micro-organismes de s'adapter à un environnement pollué en arsenic et de tolérer des concentrations importantes de toxique. Da Costa *et al.* [27] étudient la résistance de plusieurs souches de champignons connues pour leur action destructrice du bois. Ceux qui sont « résistants à l'arsenic » supportent des concentrations de 1 500 à 48 000 mg d'AsV.L⁻¹.

Parmi les processus mis en jeu par le micro-organisme pour résister à l'arsenic, la mise en place de « pompes membranaires » assure la réduction de la concentration intracellulaire de l'arsenic. L'oxydation de AsIII en AsV (forme moins toxique), observée chez certains micro-organismes, permettrait de détoxifier l'arsenic incorporé dans les cellules. Les processus de biométhylation entraînent également une diminution de la toxicité intracellulaire [25].

Mise en place de pompes membranaires

Un premier système de résistance à AsV résulte de la compétition arséniate/phosphate au niveau du transport cellulaire de ces deux éléments. En effet, l'arséniate (pKa 2,2 ; 7 ; 11,5) et le phosphate (pKa 2,1 ; 7 ; 12,7) se trouvent, à pH physiologique, sous des formes ionisées similaires : H₂AsO₄⁻, HAsO₄²⁻ pour l'arséniate et H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻ pour le phosphate. Aussi, grâce à cette similitude chimique, l'arséniate pénètre dans la cellule par le même système que

les ions phosphates. Lorsque la concentration en phosphate est importante par rapport à la concentration en AsV, ce dernier pénètre faiblement dans les cellules.

Un autre système de résistance est impliqué dans la résistance à l'arsénite et à l'arséniate. Une pompe membranaire, celle-ci imperméable au phosphate, exporte rapidement AsV et AsIII dans le milieu extracellulaire. AsV est préalablement réduit dans la cellule par l'arséniate réductase, avant son exportation membranaire. Ce mécanisme de réduction enzymatique, proposé par Ji et Silver [26], est présenté par la figure 2.

Ces mécanismes de résistance sont déterminés génétiquement. Des analyses moléculaires de l'ADN plasmidique ont permis d'identifier, chez plusieurs bactéries, le gène responsable de la résistance à l'arsenic (*ars* opéron). Cependant, les séquences génétiques impliquées dans la résistance de l'arsenic diffèrent suivant les souches bactériennes étudiées.

Oxydation microbologique de l'arsenic trivalent (AsIII)

Cette réaction est souvent qualifiée de mécanisme de résistance puisqu'elle permet une détoxification de l'arsenic accumulé dans les cellules [25]. Un modèle biochimique d'oxydation a été proposé chez *Alcaligenes faecalis* : les électrons sont transportés de AsIII vers l'oxygène, accepteur final via une chaîne électronique complexe. Une enzyme membranaire, l'arsénite oxydase, a pu être purifiée et caractérisée [28].

Cette propriété oxydante est observée dans l'environnement [29]. Par exemple, des bactéries hétérotrophes sont responsables de l'oxydation de 78 à 96 % d'AsIII polluant des eaux de rejets miniers [30]. Bien entendu, cette oxydation bactérienne a des conséquences sur la mobilité et la toxicité de l'arsenic dans l'environnement.

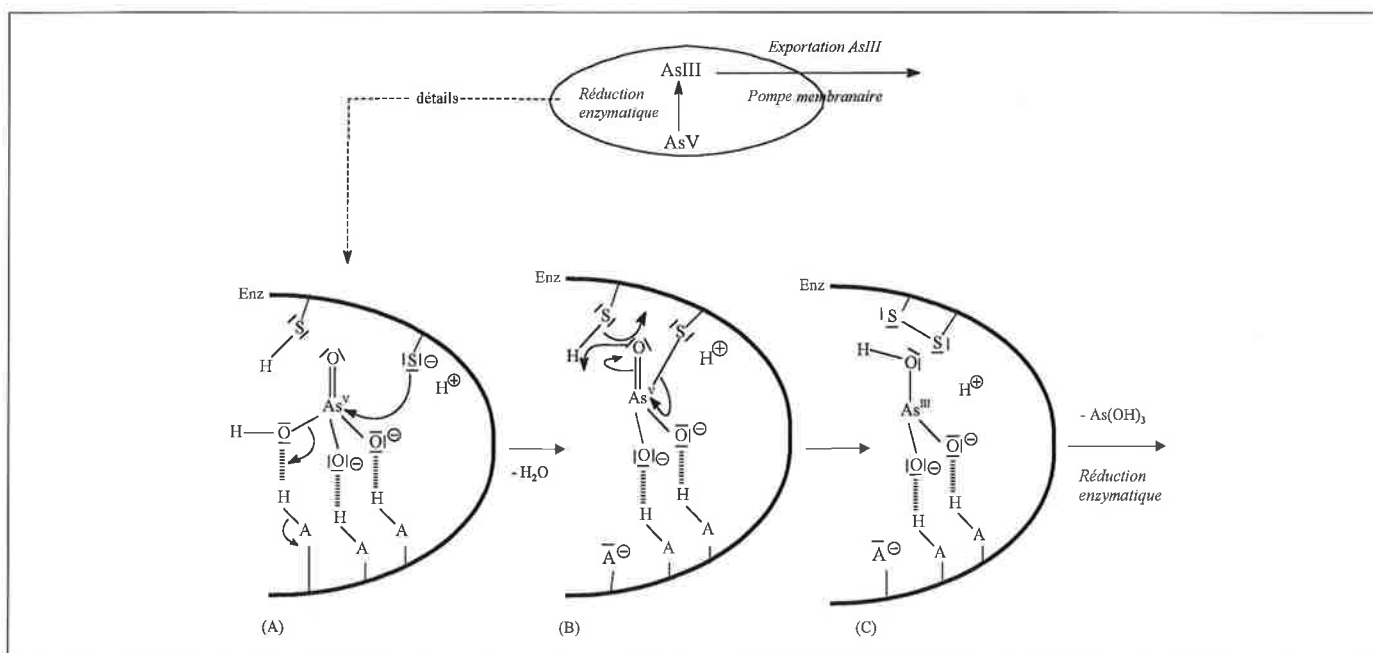


Figure 2 - Modèle simplifié proposé pour la réduction enzymatique de AsV [26].

(A) Enzyme avec 2 sites -SH actifs (cystéine), 3 liaisons hydrogène et HAsO₄²⁻ structure tétragonale : formation de liaisons hydrogène entre le dianion HAsO₄²⁻ et les protons des groupements - AH, (B) Réduction de AsV en AsIII par transfert d'électrons de la fonction thiolate de la cystéine vers AsV formant (C) Arsénite (AsIII) forme trigonale et protéine à pont disulfure.

Réduction microbiologique de l'arsenic pentavalent (AsV)

En conditions aussi bien aérobies qu'anaérobies, les micro-organismes sont capables de réduire AsV en AsIII, qui est la forme plus toxique [6]. Par exemple, des champignons isolés de sédiments lacustres - *Candida* sp., *Rhodotorula* sp., *Trichoderma viride* - mis en culture dans un milieu dopé en arséniate, le réduisent en conditions aérobies après 60 h d'incubation [29].

Des études récentes montrent l'aptitude de certaines bactéries à respirer en conditions anoxiques par réduction de AsV en AsIII qui catalyserait la dissolution des arsénates de fer, libérant ainsi AsIII [2]. Ainsi, ces bactéries réductrices modifieraient la toxicité et la mobilité de l'arsenic dans l'environnement.

Biométhylations et volatilisations de l'arsenic

Les travaux de Gosio en 1912 d'abord, puis de Challenger en 1945 [31] ont identifié la triméthylarsine, gaz volatil et toxique produit par le champignon *Scopulariopsis brevicaulis* à partir d'arsenic utilisé dans des colorants de papiers peints. Depuis, différentes études ont mis en évidence d'autres souches de champignons, de levures ou de bactéries, capables de méthyler entraînant la volatilisation de cet élément (tableaux III et IV). La méthylation de l'arsenic a été également observée lors de l'incubation de sols, de sédiments et d'eaux pollués, enrichis en arsenic (tableau V). Sa volatilisation est décrite, par certains auteurs comme une cause importante de perte d'arsenic dans les sols [14]. Cependant, des doutes subsistent quant à l'impact de

Tableau III - Méthylation et volatilisation de l'arsenic par des souches pures de champignons.

Souches étudiées	Substrats arséniés	produits obtenus	Conditions d'incubation	Réf.
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	AsIII, AsV, MMAA, DMAA	⇒ TMA	incubation sur miettes de pain stériles	Challenger 1945 [31]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Saccharomyces carlsbergensis</i> <i>Saccharomyces monacensis</i>	AsIII	⇒ pas de TMA		
<i>Aspergillus versicolor</i> <i>Aspergillus glaucus</i>	AsIII ⇒ Trace TMA MMAA ⇒ TMA			
<i>Aspergillus niger</i> <i>Penicillium chrysogenum</i>	AsIII ⇒ pas de TMA MMAA ⇒ TMA DMAA ⇒ TMA		incubation sur miettes de pain stériles	Bird et al., 1948 (d'après [6])
<i>Aspergillus fisheri</i> <i>Penicillium notatum</i>	AsIII ⇒ pas de TMA MMAA ⇒ TMA			
<i>Penicillium</i> sp. <i>Gliocladium roseum</i>	AsIII, AsV ⇒ pas de TMA MMAA, DMAA ⇒ TMA			
<i>Candida humicola</i> (boues polluées)	AsIII, DMAA ⇒ TMA AsV ⇒ TMA MMAA ⇒ TMA		milieu nutritif tamponné + 100 < [As] < 2000 mg.L ⁻¹ , aérobie	Cox et Alexander, 1973 [32]
<i>Penicillium</i> sp. (eau évaporée d'un étang pollué avec 2,4 mg d'As.I ⁻¹)	AsIII, AsV ⇒ Pas de TMA MMAA, DMAA ⇒ TMA			
<i>Candida humicola</i> (ATCC 26699) <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (dpt.Chimie, Col. Britannique)	AsV ⇒ AsIII, DMAA, TMAO AsIII ⇒ DMAA, TMAO MMAA ⇒ DMAA, TMAO DMAA ⇒ TMAO		Milieu sels minéraux- glucose, [As] = 1 mg.L ⁻¹ , aérobie	Cullen et al., 1994b [38]
<i>Candida humicola</i> (ATCC 26699)	TMAO ⇒ TMA PhMe ₂ AsO ⇒ PhMe ₂ As PhAs(OH) ₂ ⇒ PhMe ₂ As PhMeAsO(OH) ⇒ PhMe ₂ As Arsénobétaine ⇒ Pas de TMA			Cullen et al., 1983 (d'après [6])
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	AsV ⇒ AsIII, DMAA, TMAO AsIII ⇒ DMAA, TMAO MMAA ⇒ DMAA, TMAO DMAA ⇒ TMAO		Milieu nutritif (pH 5,5 [As] = 200 µg.L ⁻¹ , aérobies)	Moléat, 1999 [39]
<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus ochraceus</i>	AsV ⇒ AsIII DMAA, AsIII ⇒ Pas de méthylation MMAA ⇒ DMAA, TMAO			

¹ MMA: monométhylarsine, DMA: diméthylarsine, TMA: triméthylarsine, TMAO: oxyde de triméthylarsine.

Tableau IV - Méthylation et volatilisation de l'arsenic par des souches bactériennes.

Souches identifiées Provenance	Substrats arsénisés	produits obtenus	Conditions d'incubation	Réf.
<i>Methanobacterium</i> MOH	AsV, AsIII, MMAA, DMAA	⇒ DMA (diméthylarsine)	Anaérobie, [As] = 62 mg.L ⁻¹	Mc Bride et Wolfe., 1971 [40]
<i>Aeromonas</i> sp. (lac pollué en arsenic)	As V ⇒ As As III ⇒ As, DMAA MMAA ⇒ MMAA, DMAA DMAA ⇒ DMAA	Arsines détectées	Aérobie, milieu nutritif, [As] = 10 mg.L ⁻¹	Wong <i>et al.</i> , 1977 [41]
<i>Flavobacterium</i> sp. (lac pollué en arsenic)	As V ⇒ As, DMAA As III ⇒ As, DMAA MMAA ⇒ MMAA, DMAA DMAA ⇒ DMAA, TMAO	Arsines détectées		
<i>E. coli</i> (ATCC No 23724)	As V ⇒ As, MMAA, DMAA As III ⇒ As, MMAA, DMAA MMAA ⇒ MMAA, DMAA DMAA ⇒ DMAA	Arsines détectées		
<i>Pseudomonas</i> sp.	As V ⇒ As III, MMA, DMA, TMA MMAA ⇒ As V, MMA, DMA		Aérobie adaptées à 100 mg.L ⁻¹ d'AsV	Shariatpanahi 1982 [42]
<i>Flavobacterium</i> sp.	As V ⇒ As III, DMA MMAA ⇒ As V, MMA, DMA			
<i>Proteus</i> sp.	As V ⇒ As III, MMA, DMA			
<i>E. Coli</i> sp	As V ⇒ As III, MMA, DMA			
<i>Achromobacter</i> sp.	MMAA ⇒ As V, MMA, DMA			
<i>Aeromonas</i> sp.	MMAA ⇒ MMA, DMA, TMA			
<i>Enterobacter</i> sp.	MMAA ⇒ MMA, DMA			
<i>Norcardia</i>	MMAA ⇒ As, MMA, DMA, TMA			
<i>Veillonella alcalescens</i> <i>Streptococcus sanguis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> (plaques dentaires)	TMAO ⇒ Triméthylarsine		Aérobies et anaérobies Suspension dans tampon phosphate + 1,4 mg. As L ⁻¹	Pickett <i>et al.</i> , 1988 (d'après [6])
<i>Pseudomonas putida</i> (algue polluée en arsenic) <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Xanthomonas</i> sp.	As V ⇒ As, MMAA, DMAA, TMAO		Aérobie milieu peptoné + 10 mg AsV. L ⁻¹ ,	Maeda, 1994 [17]
Bactéries réductrices du : Fer Sulfate Manganèse	AsV ⇒ Traces de composés méthylés AsV ⇒ MMAA, DMAA, TMAO, AsH ₃ , MMA, DMA, TMA, AsV ⇒ MMAA, TMAO MMAA, DMAA, TMAO, AsH ₃ ,		Anaérobie milieu nutritif + 1000 µg AsV.L ⁻¹	Bright <i>et al.</i> , 1994 [4]
<i>Flavobacterium cytophaga</i> (sol pollué)	AsIII, AsV ⇒ Triméthylarsine DMAA ⇒ Pas de méthylation		Aérobie, milieu nutritif + 50 à 200 mg. As L ⁻¹	Honshopp <i>et al.</i> , 1996 [43]

cette volatilisation biologique sur l'environnement et aucune étude ne rapporte la détection d'arsines méthylées dans l'environnement atmosphérique, lesquelles doivent par ailleurs être facilement oxydables.

Mécanismes de méthylation de l'arsenic et modèles proposés

L'essentiel des travaux de Challenger sur l'interaction *Scopulariopsis brevicaulis*-arsenic est rapporté dans la revue

Tableau V - Biométhylations et volatilisation de l'arsenic par des échantillons naturels, pollués ou enrichis en arsenic.

Milieus naturels étudiés	Produits obtenus	Conditions d'incubation	Réf.
Sédiments pollués (200-550 µg As.g ⁻¹) Lac ⇔ Rivière ⇔ Etang ⇔	As, MMAA, DMAA As, MMAA, DMAA As, MMAA, DMAA, TMAO Pas d'arsines volatiles détectées	aérobies et nutritives	Wong <i>et al.</i> , 1977 [41]
Sédiment lac dopé : 7,5 mg As.L ⁻¹ AsIII et AsV ⇔	MMAA, DMAA pas d'arsines, ni méthylarsines	anaérobies et nutritives	Baker <i>et al.</i> , 1983 [44]
Eaux de rivières, sédiments marins, sols, boues dopés: 750 mg As.L ⁻¹ TMAO ⇔	TMA		Pickett <i>et al.</i> , 1988 (D'après 6)
Sol dopés AsV (8,9 mg As.kg ⁻¹), DMAA (44,8 mg As.kg ⁻¹) ⇔	Arsines non identifiées	aérobies et nutritives	Sanford et Klein, 1988 [36]
Sols dopés: 100 mg As.kg ⁻¹ AsIII, AsV, MMAA, DMAA ⇔	Arsines non identifiées, Pas de méthylation	aérobies	Gao et Burau, 1997 [14]

de Cullen et Reimer [6]. De nombreux composés arsénisés utilisés comme substrat (arséniate, arsénite, composés mono- et diméthylés, butylés ou phénylés) peuvent être transformés par ce champignon en arsines correspondantes. Ces observations lui permettent de proposer un mécanisme de méthylation de l'arséniate en triméthylarsine, qui passe par une série d'étapes de réductions et de méthylations liées à des oxydations (figure 3). Ses travaux, cependant, ne permettent pas l'identification des composés intermédiaires de ce processus biochimique.

Les investigations de Cullen et son équipe, de 1979 à nos jours permettent une meilleure compréhension de la transformation de AsV en TMA : la méthylation biologique de l'arsenic serait réalisée en 2 étapes, une réduction suivie d'une méthylation. *Candida humicola*, champignon méthyliant découvert par Cox et Alexander en 1973 [32], et *Scopulariopsis brevicaulis* sont utilisés comme modèles dans la plupart de leurs travaux.

• Modélisation de la réduction

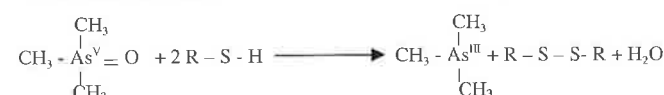
Une étape de réduction de AsV est observée avant la méthylation. Connaissant l'affinité de l'arsenic pour les

groupements -SH, les thiols présents dans les cellules (cystéine, acide lipoïque, glutathion) sont supposés être une source d'électrons potentielle dans l'étape de réduction du mécanisme de méthylation. Des essais *in vitro* réalisés par Cullen *et al.* en 1984 montrent effectivement la réduction chimique de l'arsenic V (minéral et organique, MMAA, DMAA) par ces thiols. Par exemple, pour le MMAA, la réaction est la suivante :



Équation 1 - Réduction de l'arsenic V par un groupement -SH (thiol) (Cullen *et al.*, 1984).

L'oxyde de triméthylarsine est également réduit en triméthylarsine suivant la réaction :



Équation 2 - Réduction de TMAO en TMA par un groupement -SH (thiol) (Cullen *et al.*, 1984).

Les sites de réduction peuvent être des groupements -SH de protéines membranaires ou libres.

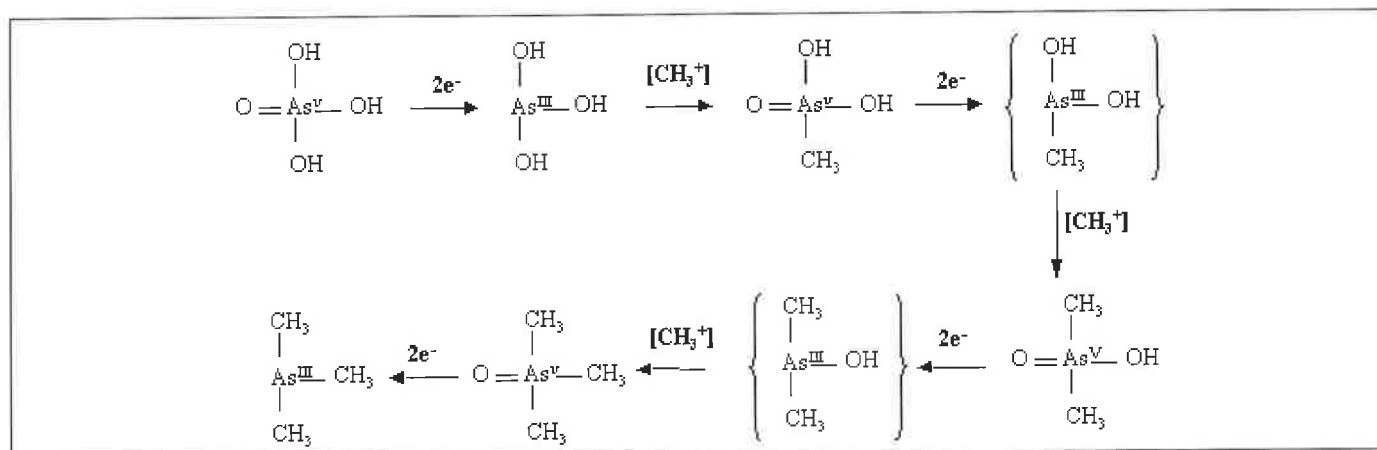


Figure 3 - Mécanisme de méthylation de l'arsenic par les champignons proposé par Challenger en 1945 [31].

• Modélisation de la méthylation

Par marquage au deutérium, Cullen [6, 33] a pu observer la méthylation de l'arsenic par des cellules vivantes. La S-adényosylméthionine (SAM) semble être le donneur potentiel de cation méthyle [CH_3^+] dans le processus de méthylation par les champignons tandis que la méthylcobalamine ou méthylvitamine B12 [$\text{CH}_3\text{CoB}_{12}$] serait la source du méthyle dans le mécanisme de méthylation par des bactéries méthanogènes [6].

Certains biochimistes [25-26] proposent, à partir des modèles *E. coli* et *S. aureus* un mécanisme pour la réduction d'AsV impliquant une chaîne de transport complexe d'électrons via des groupements -SH. Cette réduction est catalysée par l'arséniate réductase et a été présentée précédemment comme un système de résistance bactérienne (figure 2). A notre connaissance, aucune étude enzymologique de méthylation de l'arsenic chez les micro-organismes n'a été publiée dans la littérature. Cependant, le processus de méthylation a été particulièrement étudié chez les mammifères [24] chez lesquels des méthyltransférases ont pu être isolées [34].

Effet de différents paramètres physico-chimiques

Certains paramètres biologiques ou physico-chimiques affectent la méthylation et la volatilisation de l'arsenic. Les produits de méthylation formés dépendent notamment de la nature de la souche microbienne et des substrats arséniés à transformer. Le taux de méthylation est aussi variable suivant le pH et la température du milieu d'incubation, la concentration en phosphate et la concentration en arsenic [35]. L'humidité, la quantité de matière organique d'un sol et le taux de nutriments ajoutés (dextrose, sels minéraux) lors de l'incubation influent également sur le pourcentage de volatilisation microbienne [14].

Déméthylation et dégradation

La déméthylation microbienne est rapportée comme une cause importante de perte de composés organiques dans les sols aérés. Cette dégradation dépend des propriétés des sols. Gao et Bureau [14] rapportent des taux de dégradation du MMAA et du DMAA compris entre 3 et 87 % après 70 jours d'incubation avec un sol dopé. Ces taux sont d'autant plus importants que la concentration du substrat et la température d'incubation sont élevées. Cinq espèces bactériennes isolées d'un sol - *Achromobacter* sp., *Flavobacterium* sp., *Nocardia*, *Pseudomonas* sp. et *Alcaligenes* sp. - sont capables de déméthyliser le MMAA (3 à 5 % par 48 h) en conditions aérobies pour former CO_2 et de l'arséniate [6]. Par contre, dans les mêmes conditions d'incubation - *Aeromonas* sp. et *Enterobacter* sp - ne possèdent pas cette propriété révélant la spécificité des souches dans la transformation de l'arsenic.

D'après l'équipe de Hanaoka *et al.* [9, 20], l'arsénobétaïne est dégradée totalement en AsV, via les intermédiaires TMAO, DMAA, et MMAA par des micro-organismes présents dans des sédiments marins.

Conséquences des biotransformations par les micro-organismes et perspectives pour l'environnement

Ces biotransformations rapportées précédemment impliquent les micro-organismes dans la distribution, la mobilité et le cycle global de l'arsenic [2].

Leur action peut être :

- **directe** : oxydation et réduction de l'arsenic, méthylation, volatilisation, déméthylation ;
- **indirecte** par oxydation ou réduction d'un autre élément métallique, entraînant une modification de la spéciation de l'arsenic, par exemple lors de la dissolution bactérienne des hydroxydes de fer (tableau VI).

Tableau VI - Effet de l'activité microbiologique sur la mobilisation et la toxicité de l'arsenic.

Action microbienne directe sur l'arsenic	Conséquence environnementale
Méthylation	⇒ Détoxification ⇒ Augmentation de la mobilité de l'arsenic
Volatilisation	⇒ Emission d'arsenic dans l'atmosphère mais facilement oxydable
Déméthylation	⇒ Libération d'AsV et diminution de la mobilité par sa rapide adsorption sur les oxydes de fer et de manganèse
Réduction	⇒ Augmentation de la toxicité et de la mobilité. ⇒ Formation d' As_2S_3 en présence de sulfure et en conditions anoxiques. ⇒ Dissolution des oxydes de fer
Oxydation	⇒ Détoxification ⇒ Diminution de la mobilité par précipitation de AsV avec les oxydes de fer et de manganèse.
Action microbienne indirecte	
Réduction du fer par des bactéries spécifiques en conditions anoxiques	⇒ Dissolution des oxydes de fer et libération d'AsV libéré dans les eaux
Production de sulfures par des bactéries sulfato-réductrices	⇒ Mobilisation de l'arsenic par formation de As_2S_3

Les micro-organismes sont capables de s'adapter et de développer des mécanismes stratégiques pour assurer leur survie dans des environnements fortement pollués. L'utilisation de ces mécanismes naturels dans une perspective de décontamination de sols ou de milieux aquatiques est tout à fait envisageable et pourrait représenter une alternative économique intéressante. Ainsi, les souches isolées sont utilisables spécifiquement suivant leur potentiel et l'élément à décontaminer. La collaboration des biochimistes, microbiologistes, chimistes des secteurs publics et industriels est indispensable pour progresser dans ce domaine.

A notre connaissance, aucun procédé de remédiation microbiologique n'est actuellement rapporté. Des idées sont cependant proposées :

- piégeage sur charbon actif des arsines formées par action de champignons isolés et aptes à volatiliser l'arsenic [35] ;
- volatilisation de l'arsenic par le contrôle de certains paramètres physico-chimiques des sols (pH, température, nutriments) [36] ;
- accumulation de l'arsenic par des algues [17] ;
- oxydation de l'arsenic III par des micro-organismes isolés. AsV ainsi formé peut être immobilisé par précipitation (oxyde de fer et de manganèse) ;
- immobilisation de AsIII sous forme d'As₂S₃, en présence des bactéries sulfatoréductrices productrices de sulfure.

Dans l'environnement, « des stations d'épuration 100 % biologiques » peuvent être mises en place naturellement. Une oxydation bactérienne de 76 à 88 % de l'AsIII présent dans des eaux polluées permet leur détoxification naturelle [30]. Un autre exemple récent, est paru dans la revue *Le Point de juin 1998*. Une oxydation bactérienne de l'arsenic, suivie d'une précipitation sur les oxydes de fer, serait responsable de l'élimination de 95 % de l'arsenic soluble dans des eaux fortement polluées en cet élément ! Une reproduction de ces mécanismes naturels à l'échelle industrielle, de façon simple et économique, permettra l'application de la remédiation microbiologique de l'arsenic.

Références

- [1] Bhumbla D.K., Keefer R.F., Arsenic mobilization and bioavailability in soils, in *Arsenic in the Environment, Part I : Cycling and Characterisation*, Nriagu O.J. (Ed), Wiley, J. & Sons, Inc., New York, **1994**, p. 51-82.
- [2] Ahmann, D., Krumholz L.R., Hemond H.F., Lovley D.R., Morel F.M.M., Microbial Mobilisation of Arsenic from Sediments of the Aberjona Watershed, *Environ. Sci. Technol.*, **1997**, 31 (31), p. 2923-2930.
- [3] Anderson L.C.D., Bruland K.W., Biogeochemistry of Arsenic in Natural Waters : The Importance of Methylated Species, *Environ. Sci. Technol.*, **1991**, 25 (3), p. 420-427.
- [4] Bright D.A., Dodd M., Reimer K.J., Arsenic in subArctic lakes influenced by gold mine effluent : the occurrence of organoarsenicals and « hidden » arsenic, *Sci. Total. Environ.*, **1996**, 180, p. 165-182.
- [5] Neff J.M., Ecotoxicology of arsenic in the marine environment, *Environmental Toxicology and Chemistry*, **1997**, 16 (5), p. 917-927.
- [6] Cullen W.R., Reimer K.J., Arsenic Speciation in the environment, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, p. 713-764.
- [7] Sadiq M., Zaidi T.H., Mian A.A., Environmental behavior of arsenic in soils : theoretical, *Water, Air and Soil Pollution*, **1983**, 20, p. 369-377.
- [8] Korte N.E.M.S., Fernando Q.P.D., A Review of Arsenic (III) in Groundwater, *Critical reviews in Environment Control*, **1991**, 21 (1), p. 1-39.
- [9] Hanaoka K., Tagawa S., Kaise T., The fate of organoarsenic compounds in marine ecosystems., *Appl. Organomet. Chem.*, **1992**, 6, p. 139-146.
- [10] de Bettencourt A.M., Duarte M.F., Facchetti S., Florencio M.H., Gomes M.L., van't Klooster H.A., Montanarella L., Ritsema R., Vilas-Boas L.F., Evidence of the Presence of Dimethylated, Trimethylated and « Refractory » Arsenic Compounds in Estuarine Salt-marsh Halophytes., *Appl. Organomet. Chem.*, **1997**, 11, p. 439-450.
- [11] Aurilio A.C., Durant J.L., Hemond H.F., Knox M.L., Sources and distribution of arsenic in the Aberjona watershed, Eastern Massachusetts, *Water, Air and Soil Pollution*, **1995**, 81, p. 265-282.
- [12] Iffland R., Arsenic, in *Handbook on metals in clinical and analytical chemistry*, Seiler M., Hans G., Sigel A., and Sigel H., (Eds), Dekker M., Inc., New York, Basel, Hong Kong, **1994**, p. 237-253.
- [13] Pansar-Kallio M., Manninen P.K.G., Speciation of mobile arsenic in soil samples as a function of pH., *Sci. Total Environ.*, **1997**, 204, p. 193-200.
- [14] Gao S., Burau R.G., Environmental Factors Affecting rates of Arsenic Evolution from and Mineralization of Arsenicals in soil., *J. Environ. Qual.*, **1997**, 26, p. 753-763.
- [15] Francesconi K.A., Edmonds J.S., Biotransformation of arsenic in the marine environment in *Arsenic in the Environment, Part I : Cycling and Characterisation*, Nriagu O.J., (Ed), Wiley, J., & Sons Inc., New York, **1994**, p. 221-262.
- [16] Larsen E.H., Quérel C.R., Munoz R., Fiala-Medioni A., Donard O.F.X., Arsenic speciation in shrimp and mussel from the Mid-Atlantic hydrothermal vents, *Marine Chemistry*, **1997**, 57, p. 341-346.
- [17] Maeda S., Biotransformation of arsenic in the freshwater environment in *Arsenic in the Environment, Part I : Cycling and Characterisation*, Nriagu O.J., (Ed), Wiley, J. & Sons Inc., New York, **1994**, p. 155-188.
- [18] Shiomi K., Sugiyama Y., Shimakura K., Nagashima Y., Arsenobetaine as the Major Arsenic Compounds in the Muscle of Two Species of Freshwater Fish, *Appl. Organomet. Chem.*, **1995**, 9, p. 105-109.
- [19] Lai V.W.M., Cullen W.R., Harrington C.F., Reimer K.J., The Characterization of Arsenosugars in Commercially Available Algal Products Including a *Nostoc* Species of Terrestrial Origin, *Appl. Organomet. Chem.*, **1997**, 11, p. 797-803.
- [20] Hanaoka K., Dote Y., Yosida K., Kaise T., Kuroiwa T., Maeda S., Arsenic Compounds Accumulated in Sedimentary Microorganisms Cultivated in Media Containing Several Arsenicals, *Appl. Organomet. Chem.*, **1996**, 10, p. 683-688.
- [21] Cullen W.R., Li H., Pergantis S.A., Eigendorf G.K., Harrison L.G., The methylation of arsenate by a marine alga *Polyphysa peniculus* in the presence of L-Methionine-methyl-D₃., *Chemosphere*, **1994**, 28 (5), p. 1009-1019.
- [22] Nissen P., Benson A.A., Arsenic metabolism in freshwater and terrestrial plants, *Physiol. plant.*, **1982**, 54, p. 446-450.
- [23] Kuehnelt D., Goessler W., Irgolic K.J., Arsenic Compounds in Terrestrial Organisms I : *Collybia maculata*, *Collybia butyracea* and *Amanita muscaria* from Arsenic Smelter Sites in Austria., *Appl. Organomet. Chem.*, **1997**, 11, p. 289-296 ; p. 459-470 ; p. 859-867.
- [24] Vahter M., Species Differences in the Metabolism of Arsenic Compounds, *Appl. Organomet. Chem.*, **1994**, 8, p. 175-182.
- [25] Cervantes C., Ji G., Ramirez J.L., Silver S., Resistance to arsenic compounds in microorganisms, *FEMS Microbiology Reviews*, **1994**, 15, p. 355-367.
- [26] Ji G., Silver S., Bacterial resistance mechanisms for heavy metals of environmental concern., *J. Ind. Microbiol.*, **1995**, 14, p. 61-75.
- [27] Da Costa E.W.B., Variation in the Toxicity of Arsenic Compounds to Microorganisms and the Suppression of the Inhibitory Effects by Phosphate, *Appl. Microbiol.*, **1972**, 23 (1), p. 46-53.
- [28] Anderson G.L., Williams J., Hille R., The purification and characterisation of arsenite oxidase from *Alcaligenes faecalis*, a molybdenum-containing hydroxylase., *J. Biol. Chem.*, **1992**, 267, p. 23674-23682.

- [29] Freeman M.C., Aggett J., O'Brien G., Microbial transformations of arsenic in lake Ohakuri, New Zealand., *Wat. Res.*, **1986**, 20 (5), p. 283-294.
- [30] Wakao N., Koyatsu H., Komai Y., Shimokawara H., Shakurai Y., Shiota H., Microbial Oxidation of Arsenite Oxidizing Bacteria in Acid Mine Water from a Sulfur-Pyrite Mine, *Geomicrobiology Journal*, **1988**, 6, p. 11-24.
- [31] Challenger F., Biological methylation, *Chem. Rev.*, **1945**, 36, p. 315-361.
- [32] Cox D.P., Alexander M., Production of Trimethylarsine Gas from Various Arsenic Compounds by Three Sewage Fungi, *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology*, **1973**, 9 (2), p. 84-88.
- [33] Cullen W.R., Li H., Pergantis S.A., Eigendorf G.K., Mosi A.A., Arsenic Biomethylation by the microorganism *Apiotrichum humicola* in the presence of L-Methionine-methyl-d₃, *Appl. Organomet. Chem.*, **1995**, 9, p. 507-515.
- [34] Zakharyan R., Wildfang E., Aposhian H.V., Enzymatic Methylation of Arsenic Compounds, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **1996**, 140, p. 77-84.
- [35] Huysmans K., Frankenberger W.T., Evolution of trimethylarsine by a *Penicillium* sp. isolated from agricultural evaporation pond water, *Sci. Total Environ.*, **1991**, 105, p. 13-28.
- [36] Sanford R.A., Klein D.A., Environmental bioremediation for organometallic compounds : microbial growth and arsenic volatilization from soil and retorted shale, *Appl. Organomet. Chem.*, **1988**, 2, p. 159-169.
- [37] Smith R.M., Martell A.E., Critical stability constants. Vol. 3-5, Plenum Press, New York, **1976-1982**.
- [38] Cullen W.R., Li H., Hewitt G., Reimer K.J., Zalunardo N., Identification of Extracellular Arsenical Metabolites in the Growth Medium of the Microorganisms *Apiotrichum humicola* and *Scopulariopsis brevicaulis*. *Appl. Organomet. Chem.*, **1994**, 8, p. 303-311.
- [39] Molénat N., Étude des biotransformations de différentes formes arséniques en traces et ultra-traces par certaines souches pures de micro-organismes, thèse de doctorat, Université de Pau et des Pays de l'Adour, **1999**.
- [40] McBride B.C., Wolfe R.S., Biosynthesis of Dimethylarsine by Methanobacterium, *Biochemistry*, **1971**, 10 (23), p. 4312-4317.
- [41] Wong P.T.S., Chau Y.K., Luxon L., Bengert G.A., Methylation of Arsenic in the Aquatic Environment., *Trace Subst. Environ. Health*, **1977**, 11, p. 100-106.
- [42] Shariatpanahi M., Anderson A.C., Abdelghani A.A., Uptake and distribution of sodium arsenate by bacterial cells, *Trace Subst. Environ. Health.*, **1982**, 16, p. 170-173.
- [43] Honschopp S., Brunken N., Nehr Korn A., Breuning H.J., Isolation and characterization of a new arsenic methylating bacterium from soil, *Microbiol. Res.*, **1996**, 151, p. 37-41.
- [44] Baker M.D., Inness W.E., Mayfield C.I., Wong P.T.S., Chau Y.K., Effect of pH on the methylation of mercury and arsenic by sediment microorganisms, *Environmental Technology Letters*, **1983**, 4, p. 89-100.

Encapsulation et applications industrielles

Cécile Duclairoir* doctorante

Summary : *Encapsulation and industrial applications*

Nano- and microencapsulation are based on an attractive concept. Materials confinement presents several possibilities : immobilise them, disperse them more easily, release them less or more rapidly upon specific conditions. This paper reviews different encapsulating particles, their preparation, their potentialities and some of their industrial applications.

Mots clés : *Microencapsulation, nanoencapsulation, techniques d'encapsulation, applications industrielles.*

Key-words : *Microencapsulation, nanoencapsulation, encapsulation technics, industrial applications.*

Le printemps dernier nous était annoncé par une couverture fleurant bon la lavande. En effet, dans le numéro 2 de *L'Actualité Chimique* de 1999, une PME lyonnaise, spécialisée en encapsulation nous était présentée. Les 22 et 23 mars derniers, à Paris, 120 personnes, en majorité issues du milieu industriel, s'intéressaient à la micro- et nanoencapsulation et à leurs applications industrielles.

Qu'est-ce que l'encapsulation ?

L'objectif de l'encapsulation est de confiner des matériaux - principes actifs (PA) - dans un objet particule,

- soit pour les immobiliser,
- soit pour les protéger,
- soit pour les libérer ou
- soit pour les fonctionnaliser.

Le *tableau I* présente quelques exemples de motivations d'utilisation de l'encapsulation [1].

Particules encapsulantes

Les particules peuvent être des capsules, des vésicules ou des sphères selon leur morphologie [1]. Les préfixes micro et nano indiquent la taille

Thèse intitulée : Préparation et caractérisation de nanoparticules de gliadines de blé. Application à l'encapsulation et au relargage de quelques substances naturelles.

* Equipe Polymères-Interfaces, LCMT-UMR 6507, 6, bd Maréchal Juin, 14050 Caen Cedex. Tél. : 02.31.45.28.61. Fax : 02.31.45.28.77.
E-mail : cecile.duclairoir@caramail.fr

Tableau I - Motivations spécifiques à encapsuler des principes actifs (PA).

Type d'encapsulation	PA	Motivations spécifiques
Immobilisation	Cellules, enzymes Substances volatiles	Procédé continu ou accélération du procédé Allongement de leur durée de vie
Protection	Cellules, enzymes Vitamines, huiles insaturées Aliments, environnement	Protection contre le lessivage, le cisaillement Protection contre l'oxygène, la lumière, la chaleur Elimination du goût, des acides, des enzymes
Relargage	Matière active ou un de ses sous-produits formés en présence d'un des matériaux encapsulants	Libération au moyen de la température, d'une force, Libération au cours du temps, Libération dans certains environnements (acide, basique, hydratés...)
Fonctionnalisation	Liquides/gaz Solides/liquides/gaz Enzyme et un des matériaux encapsulants	Les formuler sous forme solide Les disperser dans des formulations liquides ou sèches Formation d'un bioréacteur

de l'objet, respectivement, supérieure ou inférieure à 1 µm.

Les particules peuvent être pleines et sont **des sphères matricielles ou gélifiées**.

Les **capsules** sont creuses et possèdent une peau périphérique - membrane - relativement compacte.

Les capsules peuvent parfois en contenir plusieurs autres. Ces capsules multinoyaux sont le fruit de double encapsulation.

Les **vésicules** sont formées par des couches d'amphiphiles faisant alterner zones hydrophile et hydrophobe. Ainsi, la périphérie des vésicules est souple ce qui peut fragiliser ce type d'objet [2].

Les filaments [3] sont formés d'un cœur cylindrique de PA enrobé de polymère protecteur.

Le *tableau II* compile ces différentes particules avec leur description, leurs méthodes d'obtention, présentées par la suite, ainsi que le type de PA encapsulables.

D'autre part, le terme d'encapsulation peut aussi englober parfois les composés d'insertion et les éponges où le PA est adsorbé en surface. Ces objets conduisent à un relargage massif sur un laps de temps relativement bref, mais ont un coût très modeste.

Libération

La libération ou son absence dépend de la finalité de l'encapsulation.

Ainsi, si l'encapsulation a pour but l'**immobilisation** d'une enzyme, par

Tableau II - Différentes particules d'encapsulation et leurs méthodes de fabrication.

Particules	Structure	Taille	PA	Fabrication
Nanosphères Microsphères	Particules sphériques pleines et matricielles	<1 µm qq µm- qq mm	hydrophile et/ou lipophile	Gélification Coacervation Polymérisation en émulsion Perlage Nébulisation-séchage
Nanocapsules Microcapsules	Particules sphériques creuses à un ou plusieurs cœurs dont la membrane est plus ou épaisse	<1 µm qq µm- qq mm	hydrophile et/ou lipophile	Coacervation Polymérisation interfaciale Nébulisation-séchage Nébulisation-enrobage
Liposomes	Particules sphériques flexibles constituées d'une ou plusieurs couches d'amphiphiles	10 nm à qq de µm	hydrophile et lipophile (<1%)	Solution lamellaire d'amphiphiles cisailée
Composés d'insertion généralement cyclodextrines	Selon la structure de la molécule cage	Taille molécule- cage	lipophile	
Nanoéponges Microéponges	Particules formées d'un réseau aléatoire de canaux	50 nm 200 µm	hydrophile et lipophile	
Filament	Cylindre contenant le principe actif conditionné sous forme de fil	$\phi_{int} = 200 \mu m$ $\phi_{ext} = 400 \mu m$	hydrophile et lipophile	Coextrusion

exemple dans le cas d'un bioréacteur [3], il ne doit y avoir aucun relargage. La membrane extérieure doit être imperméable.

Généralement, ce type d'encapsulation est réalisée pour un PA ayant une plus grande affinité pour le système encapsulant que pour l'environnement extérieur. L'encapsulation peut faciliter la protection du PA au cours d'un process. Cette alternative est fréquemment utilisée pour éviter les dégradations qu'occasionnerait le contact avec ce même environnement extérieur.

La **libération contrôlée** consiste, en ce que le PA soit relargué de façon prolongée au cours du temps. Les principaux paramètres régissant ce relargage sont :

- l'affinité relative du PA pour le milieu extérieur, qui se traduit par un coefficient de partage du PA entre le polymère et le milieu extérieur à la particule,

- la perméabilité plus ou moins importante de la membrane de la particule, qui entraîne la diffusion du PA vers l'extérieur. Sa perméabilité peut être modifiée par réticulation, i.e. formation de nouvelles liaisons renforçant sa structure par voie soit chimique, soit physique (température par exemple).

Une **libération déclenchée** du PA peut être préférée. Ainsi, un phénomène extérieur tel qu'une variation de température ou de pression peut provo-

quer le relargage qui peut être total et instantané.

Polymères encapsulants utilisés

Les polymères peuvent être :

- synthétiques ; généralement, les particules [4] sont préparées à l'aide d'une réaction chimique ;
- ou naturels. Dans ce cas, la préparation est simplifiée par l'utilisation de polymères préformés [5-6] et conduit à des particules, généralement, biocompatibles.

Méthodes de fabrication

Les techniques de préparation de particules encapsulantes sont nombreuses. En effet, elles sont dépendantes de la nature du PA, du type de procédé désiré - continu ou discontinu.

Techniques en phase liquide

Ces méthodes de fabrication requièrent du personnel d'autant plus compétent que la taille des particules est faible. Elles sont, par conséquent, d'autant plus coûteuses, que le procédé de fabrication n'est pas continu. Cependant, tout type de PA peut être encapsulé dans des particules, dont la polydispersité en taille est reproductible, voire parfois très réduite. La

gamme de tailles accessibles est large : de quelques dizaines de nanomètres à quelques millimètres.

L'« **extrusion** » est un procédé discontinu. Des gouttelettes de tailles plus ou moins polydisperses tombent dans une solution et, à son contact, développent une membrane extérieure ou plus autour du PA. Les particules obtenues sont des sphères matricielles ou des vésicules selon la nature du processus mis en jeu.

La formation de cette membrane est liée à différents phénomènes :

- gélification ionique ou thermique,
- coacervation interfaciale ou incompatibilité de substances,
- coextrusion avec un second polymère,
- solidification du PA (perlage ou prilling).

L'**émulsion** est le mélange d'au moins deux phases non miscibles (phases aqueuses et organiques), dont l'une contient le PA. La taille et la polydispersité des gouttelettes qui formeront des particules sont dépendantes :

- pour un procédé discontinu, de l'agitation,
- et, pour un procédé en continu, des flux de matières et de la géométrie du mélangeur statique.

Les particules obtenues sont :

- des sphères pour un procédé par polymérisation en milieu dispersé,
- des capsules simples (un cœur liquide entouré d'une membrane) pour les simples émulsions et des capsules multinoyaux, pour les émulsions multiples.

La membrane extérieure de la particule est obtenue par :

- par polymérisation interfaciale (figure 1),
- par coacervation (figure 2),
- par extraction ou évaporation de solvant.

Techniques par voie sèche

Les méthodes de **nébulisation** s'avèrent très efficaces, elles sont basées sur un procédé continu et sont peu coûteuses, car elles ne nécessitent pas de main d'œuvre qualifiée. Cependant, les particules, creuses ou matricielles, mesurent de quelques micromètres à quelques millimètres avec, le plus souvent, une polydispersité en taille très importante.

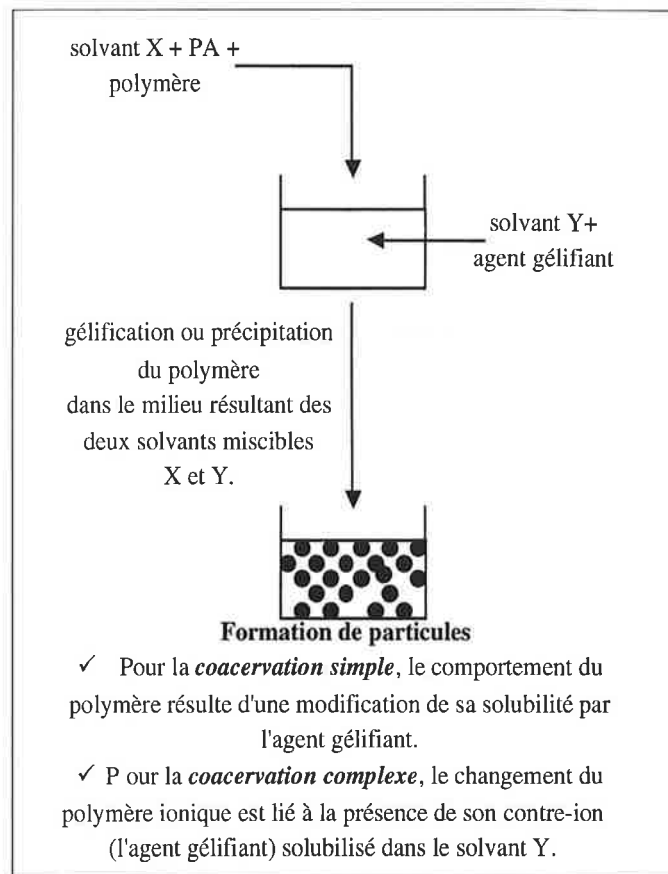
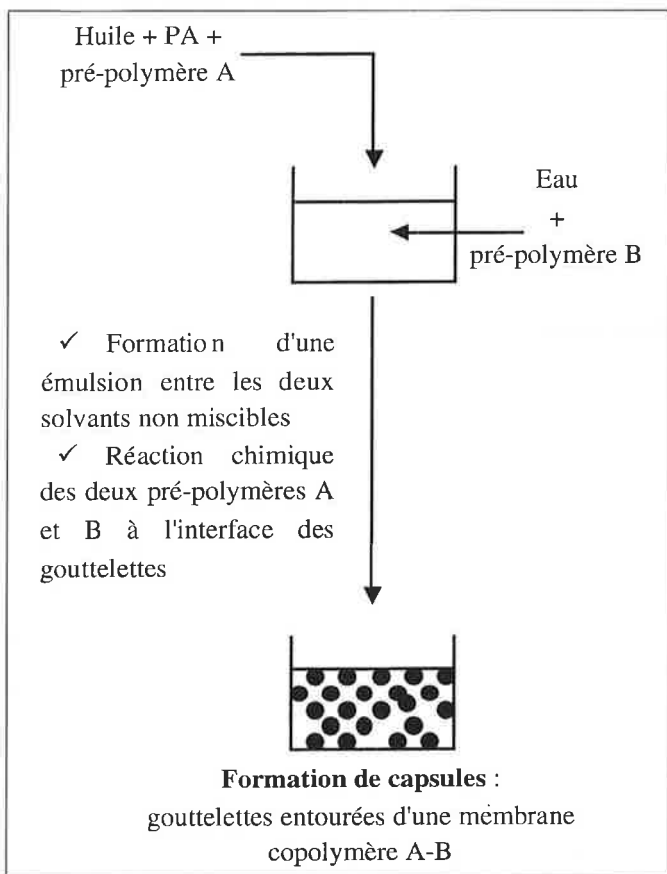


Figure 1 : Principe de la polymérisation interfaciale.

Figure 2 - Principe de la coacervation.

Lors de la **nébulisation-séchage** (spray-hot melt), le PA sous forme liquide, fondu ou en solution est pulvérisé dans une enceinte froide (spray-cooling) ou chaude (spray-drying) et se trouve alors solidifié en particule.

L'enrobage en lit d'air fluidisé

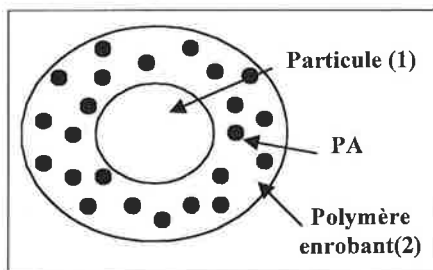


Figure 3 - Particule entrobée d'une phase polymère chargée en PA.

(spray-coating) permet que le PA pulvérisé soit enrobé par une membrane d'un polymère co-pulvérisé qui le protège. Une autre conception de ce type de technique est la co-vaporisation des particules et d'une phase polymère (1) contenant des particules chargées en PA (2). Ainsi la membrane formée autour de l'objet contient le PA encapsulé comme le représente la figure 3.

Toutes ces méthodes nécessitent le

retraitement de solvants. Or, les techniques à fluides supercritiques éliminent cette difficulté du retraitement des solvants. En effet, le PA et le polymère encapsulant sont, dans un premier temps, « dissous » à l'aide de fluides présentant une forme supercritique. Lors de leur retour à des température et pression ambiantes (où ils sont généralement gazeux), les particules se forment. Dans ces conditions, la préparation évite l'utilisation de solvants.

Élaboration d'un cahier des charges d'encapsulation

Cette étape de réflexion sur le cahier des charges est déterminante et primordiale quant à la viabilité d'un projet d'encapsulation [7]. Des réponses aux questions suivantes doivent être apportées :

- Quel PA - nature, structure - ?
- Quel est l'objectif de l'encapsulation ?
- Quel type et durée de libération ?

Immobilisation et/ou protection et/ou libération contrôlée et/ou fonction-

nalisation (évaluation des différentes combinaisons de mode de libération et leur durée) :

- Quel(s) encapsulant(s) - nature, structure - ?
- Quelle taille-cible de particules, quelle polydispersité tolérée ?
- Quelle technique de préparation - continue, discontinue, contraintes environnementales - ?
- Quel surcoût acceptable entraîné par l'encapsulation sur le prix du produit fini ?

Exemples d'encapsulation dans divers domaines

Le tableau III compile diverses applications existantes d'encapsulation à une échelle industrielle.

Ces différentes applications relèvent de cahiers des charges aboutis et plus particulièrement en ce qui concerne l'aspect économique. En effet, tous les domaines d'applications cités, à l'exception de la pharmacie, des cosmétiques et des préparations vétérinaires, ne peuvent concevoir l'encapsulation qu'à faible coût et en grande quantité.

Aussi, seules des techniques continues et faciles de mis en œuvre leur sont adaptées, *i.e.* les composés d'insertion (cyclodextrines), les liposomes, les méthodes de nébulisation, d'extrusion par solidification. Le surcoût minimal de fabrication est de 20 F/kg et les tailles obtenues sont de quelques dizaines de micromètres à quelques millimètres avec, généralement, une large distribution. De telles particules, dans le même ordre de prix, peuvent être obtenues avec une maîtrise technologique supplémentaire par coacervation de macromolécules ou de polymères préformés.

Les critères de taille et de polydispersité sont primordiaux dans des domaines tels que la pharmacie, les cosmétiques ou des préparations vétérinaires, mais leurs produits sont à fortes valeurs ajoutées. Aussi, pour obtenir des particules microniques voire plus petites, les technologies en émulsion, généralement polymérisation, et extrusion de hautes technicités sont utilisées. Le surcoût de l'encapsulation peut excéder 1 000 F/kg. Par exemple en pharmacie, pour la vectorisation d'anticancéreux, les nanoparticules de copolymère poly(acide lactique-poly(éthylène glycol)) sont furtives - *i.e.* non détectables par les macrophages de la circulation sanguine. Le coût de ce polymère est de 10 000 F/kg.

En résumé, quel que soit le domaine d'application, l'encapsulation d'un PA par une technique définie nécessite un nouveau cahier des charges.

Perspectives

Les défis de l'encapsulation sont :

1. mieux se faire connaître et valoriser des performances des PA dans les divers domaines d'applications et, plus particulièrement, auprès des PME-PMI,
2. diminuer son coût.

Une meilleure valorisation de l'encapsulation va être facilitée par le passage dans le domaine public des premiers brevets concernés, par l'intérêt croissant que les grands groupes lui portent et par la vulgarisation de son utilisation auprès du grand public.

Ceci motivera une recherche et un développement accrus sur l'utilisation de polymères de plus en plus biocompatibles (macromolécules naturelles, pré-

Tableau III - Divers exemples d'applications industrielles de l'encapsulation.

Domaines	Applications
Pharmacie	Médicaments à effet retard Vectorisation- <i>i.e.</i> ciblage d'un organe et libération spécifique du PA [8] Vaccins monodoses [9-10] Masquage du goût
Cosmétiques	Protection des PA (dans les formulations, lors de l'utilisation) [11] Effet retard dans le processus de pénétration Augmentation de la biodisponibilité [12] Amélioration de la présentation des produits d'un point de vue marketing
Agro-alimentaire	Protection et/ou libération de PA (arômes, colorants, probiotiques, huiles insaturées, enzymes) Disponibilité (aspartame flash) [13] Bioréacteurs (enzyme + composants de la particule) [14]
Vétérinaire	Compléments alimentaires (acides aminés pour les herbivores, probiotiques) [3] Traitements thérapeutiques monodoses Masquage du goût, de l'odeur (raticide) Insémination artificielle
Phytoprotecteur	Formulation sèche de PA (insecticides volatils) Enrobage par le PA de l'entité à protéger (fongicide sur du bois, conservation de livres) [2] Implantation persistante de PA en milieu défavorable (herbicides dans des cultures submergées)
Biotechnologies et environnement	Traitement des eaux [1] Implantation persistante de microorganismes en milieu défavorable [2]
Chimie	Peintures (stabilisation des pigments, des charges ; incorporations d'antisalissures, de fongicides, furtives aux ondes radars) [7] Adhésifs (écrous encolés dans l'industrie automobiles) Encres (autocopiant sans carbone, odorantes, thermochromes) [15] Tissus (odorants, antibactériens, thermochromes) [16]
Produits de grande consommation	Stabilisation du PA dans la formule (parfums, bactéricides, azurants...) Libération prolongée (éponges antibactériennes, litière anti-odeur)

polymères et réticulants moins toxiques), sur les techniques de préparation (méthode sans solvant, méthode en continu avec des polydispersités en taille faibles), sur les techniques de stabilisation colloïdales, sur le génie des procédés (changement d'échelle plus aisé).

Il est vraisemblable que les potentialités de l'encapsulation sont tellement intéressantes et variées que ces défis ne resteront pas insurmontés.

Références

- [1] Poncelet D., Pourquoi s'intéresser à la micro- et nanoencapsulation, *Actes du séminaire Euroforum Micro- et Nanoencapsulation*, 22 et 23 mars 2000, Paris ; séminaire organisé par Euroforum, 35, rue Greneta, 75002 Paris. <http://www.euroforum.fr>
- [2] Laversanne R. (Capsulis), Capsules et vésicules : des technologies différentes pour des applications différentes, *ibid.*
- [3] Richard J. (Mainelab SA), Quelles sont les technologies de mise en œuvre ?, *ibid.*
- [4] Henry F., Quels sont les avantages des formules encapsulées et les perspectives d'applications ?, *ibid.*
- [5] Lévy M.-C., Les applications aux micro-particules de substances naturelles réticulées, *ibid.*
- [6] Duclairoir C., Nakache E., Marchais H., Orecchioni A-M, *Colloid and Interface Science*, 1998, 27, p. 321-327 ; Duclairoir C., Irache J.M., Nakache E., Orecchioni A-M, Chabenat C., Popineau Y., *Polymer International*, 1999, 79, p. 327-333.
- [7] Carnelle G., Legrand J., Comment prendre en compte l'échelle industrielle dans les procédés d'encapsulation ?, *ibid.* [1]
- [8] Cohen G., Les systèmes de délivrance et vectorisation de médicaments en chimiothérapie anticancéreuse. Actes du séminaire Euroforum Micro- et Nanoencapsulation, 22 et 23 mars 2000, Paris..
- [9] Dubernet C. (Laboratoire Galenic), Quelles sont les potentialités thérapeutiques de l'encapsulation dans le milieu pharmaceutique ?, *ibid.*
- [10] Guyomard C. (Biopredic), Des cellules du foie immobilisées dans l'alginate : un réactif de recherche dans l'industrie pharmaceutique, *ibid.*
- [11] Perrier E. (Coletica), Les technologies employées dans le secteur cosmétique, *ibid.*
- [12] Peyrot M. (Kappa Biotech), Une technologie qui trouve des applications dans de nombreux secteurs, *ibid.*
- [13] Namy B. (Microlythe SA), L'encapsulation et l'enrobage appliqué au secteur vétérinaire et technique, *ibid.*
- [14] Panes J. (Lallemant), La microencapsulation des micro-organismes pour les industries alimentaires, *ibid.*
- [15] Delaye E. (Euracli), Les applications de la microencapsulation en imprimerie et papeterie, *ibid.*
- [16] Couvret D. (Institut Textile de France), La naissance des textiles fonctionnels, *ibid.*

Expériences de cycloadditions [4+2] et [2+2] en version microchimie

Établissement des règles de Woodward-Hoffmann par l'emploi de diagrammes de corrélation
Règles de Dewar-Zimmerman

Christelle Langrand*, Richard-Emmanuel Eastes**, Nicolas Cheymol***, professeurs agrégés

Summary : *Cycloadditions experiments [4+2] and [2+2] in microchemistry. Correlation diagrams use for setting up Woodward-Hoffmann rules. Dewar-Zimmerman rules.*

The experiment described in this article involves two cycloaddition reactions, a thermal [$\pi_s^4 + \pi_s^2$] one between cyclopentadiene and 1,4-benzoquinone followed by a photochemical [$\pi_s^2 + \pi_s^2$] intramolecular one. Because of the toxicity and the cost of the reactants, carrying out a microscale experiment seems to be pertinent. In order to analyse the adducts, several well-known analysis techniques are used, such as infrared, UV-visible and NMR spectroscopies, as well as thin layer chromatography. The opportunity is therefore given to set up the Woodward-Hoffmann selection rules useful to foresee the structure of the resulting cycles. This is done by building up and examining energy level correlation diagrams and electronic state correlation diagrams, and by setting up and using the Dewar-Zimmerman rules.

Mots clés : *Microchimie, cycloadditions, photochimie, règles de sélection de Woodward-Hoffmann, diagrammes de corrélation d'orbitales, diagrammes de corrélation d'états électroniques, règles de Dewar-Zimmerman.*

Key-words : *Microscale chemistry, cycloaddition reactions, photochemistry, Woodward-Hoffmann selection rules, energy level correlation diagrams, electronic state correlation diagrams, Dewar-Zimmerman rules.*

Les réactions de cycloaddition sont très souvent utilisées en synthèse organique puisqu'elles permettent de créer des systèmes cycliques, et ceci de manière stéréosélective. Les règles de sélection énoncées par Woodward et Hoffmann permettent ainsi de prévoir la structure de l'adduit majoritaire obtenu lors de la plupart de ces réactions. Dans cet article, nous nous proposons tout d'abord d'illustrer ces règles par une expérience qui comporte trois étapes mettant en jeu une ouverture de cycle et des cycloadditions. Dans un second temps, ces règles seront établies en construisant et en interprétant les diagrammes de corrélation adéquats. Cette expérience est présentée en version microchimie afin de diminuer les risques liés à la manipulation de réactifs relativement dangereux, et d'en réduire le coût. Elle est facile et rapide à mettre en œuvre, et complète parfaitement les cours de chimie organique de l'enseignement supérieur.

L'expérience consiste en la synthèse d'une molécule cage 5 (pentacyclo-[5.4.0.0.0.0]undécane-8,11-dione) à partir du cyclopentadiène **2** et de la benzoquinone **3** [1]. Elle

nécessite trois étapes, dont les bilans figurent sur les *schémas 1 à 3*.

i. Le cyclopentadiène **2** étant commercialisé sous la forme de son dimère, le dicyclopentadiène **1**, il est nécessaire de procéder au craquage de ce dernier dans un premier temps, suivant une réaction de type rétro Diels-Alder (*schéma 1*).

ii. La seconde étape consiste en la synthèse de la 4a,8a-dihydro-5,8-méthano-1,4-naphtaquinone **4** par une réaction de Diels-Alder (notée [$\pi_s^4 + \pi_s^2$] ou [4+2]) entre le cyclopentadiène **2** et la benzoquinone **3** (*schéma 2*).

* Lycée Marc Bloch, 1, voie Bachelière, BP 614, 27106 Val-de Reuil.
E-mail : chrisben@normandnet.fr

** École Normale Supérieure, département Chimie, 24, rue Lhomond, 75005 Paris. Tél. : 01.44.32.32.63. Fax : 01.44.32.34.65.
E-mail : eastes@junie.ens.fr

*** Lycée Janson de Sailly, rue de la Pompe, 75016 Paris.
E-mail : nd.cheymol@infonie.fr

iii. La dernière étape consiste en l'obtention par voie photochimique (réaction notée $[\pi^2_s + \pi^2_s]$ ou $[2+2]$) de la molécule cage **5** à partir de la 4a,8a-dihydro-5,8-méthano-1,4-naphtaquinone **4** (schéma 3).

Cette synthèse présente l'avantage de permettre la caractérisation des produits de réaction par de nombreuses techniques analytiques comme la mesure d'indice de réfraction, de température de fusion, les spectroscopies IR, UV-visible et RMN ; la dernière étape peut faire l'objet d'un suivi par chromatographie sur couche mince.

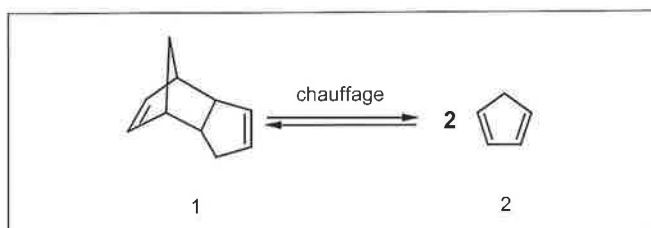


Schéma 1 - Bilan de la réaction de craquage du dicyclopentadiène **1** en cyclopentadiène **2**.

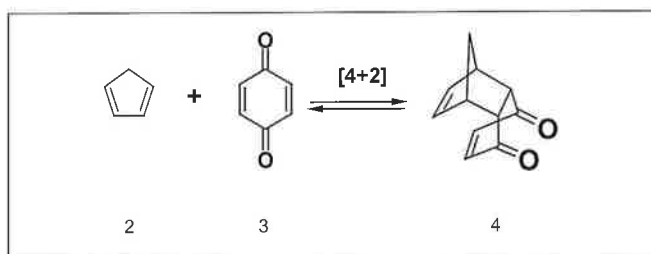


Schéma 2 - Bilan de la synthèse de la 4a,8a-dihydro-5,8-méthano-1,4-naphtaquinone **4** par réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène **2** et la benzoquinone **3**.

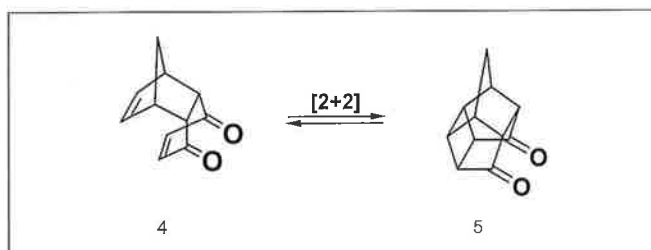


Schéma 3 - Bilan de la synthèse de la molécule-cage **5** par voie photochimique à partir de la 4a,8a-dihydro-5,8-méthano-1,4-naphtaquinone **4**.

Partie expérimentale :
obtention d'une molécule cage par réaction
de Diels-Alder,
sui vie d'une réaction de cycloaddition [2+2]
photochimique

Purification des réactifs

Sublimation de la 1,4-benzoquinone **3**

Cette sublimation est réalisée sous une hotte ventilée du fait de la toxicité importante de la 1,4-benzoquinone (toxique par inhalation, irritante pour les yeux, les voies respiratoires et la peau).

Elle est réalisée dans un doigt de sublimation ou dans un petit cristalliseur surmonté d'un verre de montre contenant des morceaux de glace ; elle est poursuivie jusqu'à l'obtention d'environ 500 mg de benzoquinone purifiée qui se présente alors sous forme d'aiguilles de couleur jaune pâle. Cette étape dure environ 30 minutes et peut être réalisée avant la séance de travaux pratiques.

Craquage du dicyclopentadiène **1**

Cette étape est réalisée sous une hotte ventilée, étant données les toxicités par inhalation du monomère et du dimère ; leur inflammabilité nécessite en outre des précautions supplémentaires.

Le cyclopentadiène ($T_{\text{éb}} = 40\text{ °C}$ sous 1 atm) obtenu lors de ce craquage est séparé de son dimère ($T_{\text{éb}} = 170\text{ °C}$ sous 1 atm) par distillation.

Effectuer le craquage d'environ 5 mL de dicyclopentadiène. Le milieu réactionnel est porté à haute température grâce à un bain de sable. Le dispositif de microdistillation¹ constitué d'un ballon de 10 mL, d'une colonne de Vigreux, d'un réfrigérant et d'un ballon-collecteur de petites tailles, est complété par un piège à permanganate de potassium acidifié (figure 1). Ceci permet d'éviter la dissipation de toute vapeur toxique de cyclopentadiène qui est ainsi détruit par coupure oxydante. La distillation est arrêtée lorsque 1 mL de cyclopentadiène a été recueilli. Cette étape dure environ 45 minutes. La pureté du monomère peut être vérifiée par la mesure de son indice de réfraction ($n_{\text{D}}^{20} = 1,444$). Afin d'éviter sa dimérisation, le cyclopentadiène doit être utilisé rapidement ; il peut cependant être conservé au réfrigérateur pendant quelques jours.

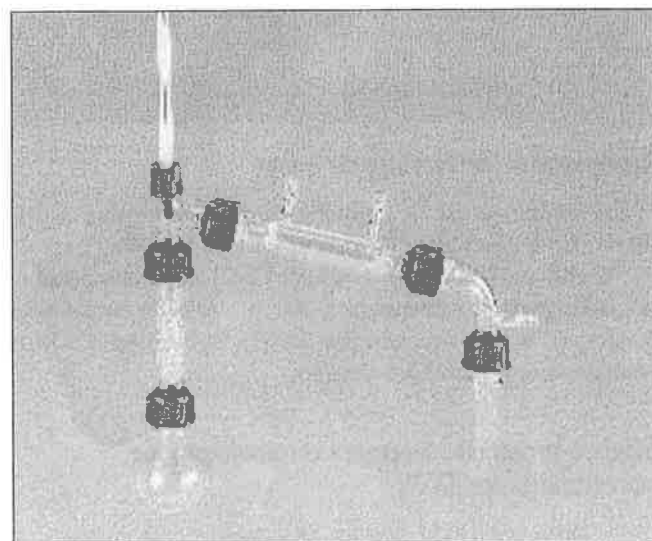


Figure 1 - Exemple de dispositif de microdistillation utilisable pour le montage.

Synthèse de la 4a,8a-dihydro-5,8-méthano-1,4-naphtaquinone **4**, adduit de la réaction de Diels-Alder

Dans un ballon de 25 mL muni d'un micro-barreau aimanté [2], peser 400 mg de la 1,4-benzoquinone purifiée précédemment. Y ajouter 7,5 mL d'éthanol absolu. Dans toute la suite, le mélange est conservé dans un bain de glace

sous agitation. Ajouter 0,3 mL de cyclopentadiène fraîchement distillé à l'aide d'une pipette graduée. Boucher le ballon et maintenir l'agitation du milieu réactionnel pendant 20 minutes.

L'éthanol est ensuite distillé sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif ; on obtient un solide jaunâtre. Ce solide est trituré avec 1 mL d'éther de pétrole, puis filtré sur büchner, ce qui permet de recueillir 590 mg de produit sous forme de cristaux d'apparence floconneuse et de couleur jaune pâle.

La pureté de l'adduit est vérifiée en mesurant sa température de fusion (voir plus loin) ; les spectres infrarouge (sur pastille de bromure de potassium), UV-visible et RMN ¹H peuvent être également réalisés et comparés à ceux qui sont présentés plus loin.

Synthèse photochimique de la molécule cage, la pentacyclo-[5.4.0.0.0.0]undécane-8,11-dione **5**

200 mg de l'adduit précédent sont dissous dans 20 mL d'éther de pétrole. La solution est transférée dans des tubes en quartz (transparents au rayonnement ultraviolet). Ces tubes sont alors exposés aux radiations d'une lampe UV ou d'une lampe quartz-iodé de forte puissance. Au bout d'un quart d'heure, les premiers cristaux blancs de la molécule cage, insolubles dans l'éther de pétrole, apparaissent. Après une heure d'irradiation, la solution initialement jaune est devenue blanche. Le solvant est alors évaporé à l'évaporateur rotatif. Le produit obtenu est caractérisé par sa température de décomposition (supérieure à 200 °C) et ses spectres infrarouge (sur pastille de bromure de potassium), UV-visible et RMN. Il est également possible de suivre cette étape par chromatographie sur couche mince (sur plaque de silice ; éluant : acétate d'éthyle ; révélation au diiode).

Caractérisation des produits

Rendement et température de fusion

Le rendement de la première étape de synthèse est de 90 %. La température de fusion de l'adduit [4+2] est de 75 °C (litt. : 77 °C [1b]). L'adduit [2+2] a une température de décomposition supérieure à 200 °C. Afin de caractériser le produit, d'autres techniques doivent être utilisées ; leurs résultats sont présentés ci-dessous.

Suivi de la dernière étape par chromatographie sur couche mince (CCM)

Le suivi par CCM permet de conclure que la réaction photochimique est terminée au bout d'une heure ; la plaque obtenue est présentée à la figure 2. Les rapports frontaux sont regroupés dans le tableau I.

Tableau I - Rapports frontaux des adduits [4+2] et [2+2] ; éluant : acétate d'éthyle.

	Rapports frontaux
adduit [4+2]	0,9
adduit [2+2]	0,7

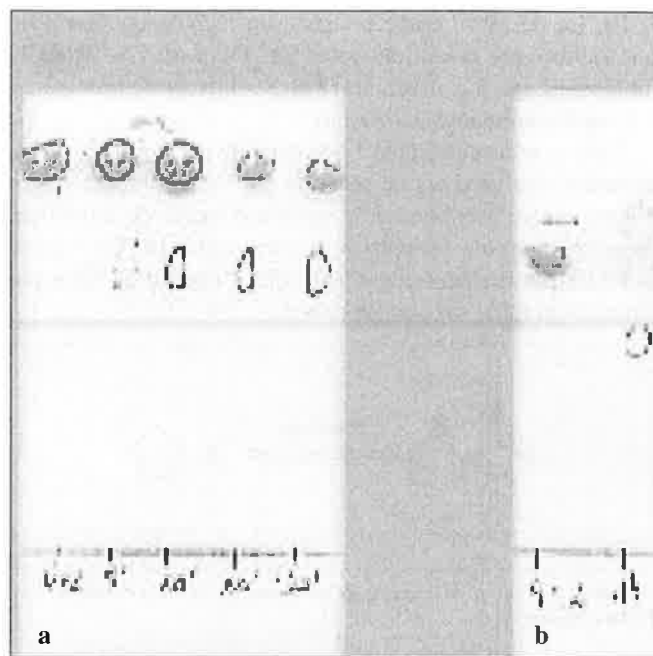


Figure 2 - Plaques CCM (éluant : acétate d'éthyle). (a) suivi de la cycloaddition photochimique ; les dépôts ont été réalisés au début de la réaction, après 5, 10, 20 et 30 minutes. (b) caractérisation des adduits [4+2] et [2+2].

Spectres infrarouge

Les résultats donnés par la spectrophotométrie infrarouge concernant les vibrations des doubles liaisons carbone-oxygène et celles des doubles liaisons carbone-carbone sont également intéressants (tableau II). Les spectres des deux adduits **4** et **5** sont présentés à la figure 3.

On remarque donc que les nombres d'onde augmentent des réactifs à l'adduit [2+2].

Ces résultats sont cohérents avec la loi de Hooke selon laquelle, si on modélise la liaison entre deux atomes par un oscillateur harmonique, le nombre d'onde correspondant se calcule par la relation : $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1}) = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$ avec k la constante de force de la liaison, c la célérité de la lumière et μ la masse réduite du système constitué par les deux groupements engagés dans la liaison.

On constate que le nombre d'onde correspondant à la vibration des liaisons doubles carbone-oxygène croît dans l'ordre : 1,4-benzoquinone, adduit [4+2] **4**, molécule cage **5**. Cette observation expérimentale peut s'expliquer par le fait que les doubles liaisons C = O sont moins conjuguées et donc moins fragilisées dans l'adduit **4** que dans la 1,4-benzoquinone ; la constante de force k de ces liaisons est donc plus grande dans le cas de l'adduit **4**. Par conséquent, le nombre d'onde $\bar{\nu}$ augmente. Mais dans le cas de la molécule

Tableau II - Nombres d'onde relatifs aux vibrations des doubles liaisons carbone-oxygène et carbone-carbone.

	$\nu_{\text{C=O}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{C=C}} (\text{cm}^{-1})$
cyclopentadiène	-	1625
1,4-benzoquinone	1645	1590
adduit [4+2] 4	1660	1605 et 1660 ²
adduit [2+2] 5	1755	-

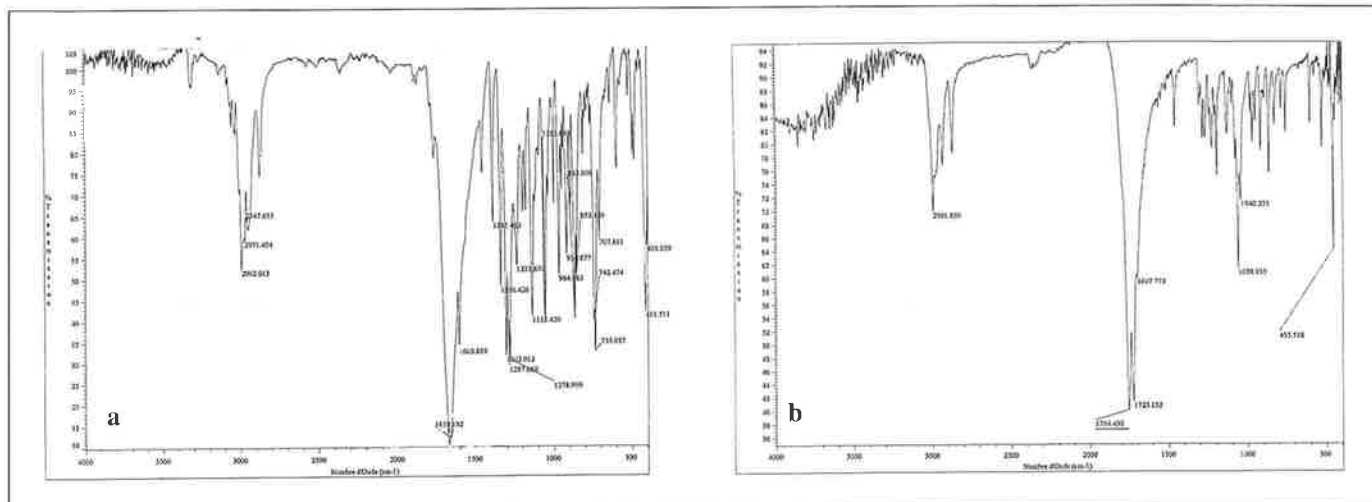


Figure 3 - Spectres infrarouge des adduits, (a) : [4+2] et (b) : [2+2].

cage, les doubles liaisons C = O ne sont plus conjuguées ; le nombre d'onde correspondant est donc plus élevé. De plus, du fait de la structure tendue de la molécule, le nombre d'onde correspondant à l'adduit [2+2] est plus élevé que celui d'une double liaison carbone-oxygène non conjuguée classique (environ 1 715 cm⁻¹).

Ceci est également valable pour l'évolution des nombres d'onde correspondant aux vibrations des doubles liaisons carbone-carbone.

Spectres UV-visible

La spectroscopie UV-visible est également une technique de caractérisation pertinente des adduits puisqu'ils ont des couleurs différentes. Le *tableau III* regroupe les résultats obtenus et les spectres des adduits sont également présentés à la *figure 4*.

La spectroscopie UV-visible concerne les transitions électroniques entre niveaux énergétiques d'une molécule sous l'effet d'un rayonnement électromagnétique dont la longueur d'onde varie dans le domaine de l'ultraviolet et du visible. Dans le cas où la molécule étudiée possède un groupement carbonyle (groupe chromophore), deux transitions électroniques $\pi-\pi^*$ et $n-\pi^*$ (moins énergétique) sont possibles. Lorsqu'il y a conjugaison, comme dans le cas de la 1,4-benzoquinone et de l'adduit [4+2] **4**, les longueurs d'onde maximales d'absorption sont déplacées vers le visible ; c'est l'effet bathochrome. Du fait de la perte de conjugaison progressive au cours des deux dernières étapes de cette expérience, les adduits **4** et **5** ont des couleurs différentes. Il est également possible de suivre le déroulement de la réaction photochimique en mesurant l'absorbance à 370 nm en fonction du temps.

En outre, on constate que les absorbances aux longueurs d'onde maximales sont différentes. Cette observation peut s'expliquer grâce à la loi de Beer-Lambert qui permet de calculer le coefficients d'extinction molaire ϵ à partir de l'absorbance, d'après la relation : $A = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \epsilon lc$ où l désigne la longueur de la cuve traversée par le rayonnement et c la concentration en substance étudiée. Dans

Tableau III - Longueurs d'onde maximales d'absorption.

	λ_{\max} (nm)
1,4-benzoquinone (solvant : eau)	240 ; 285 ; 434 ; 454 [3]
adduit [4+2] 4 (solvant : acétate d'éthyle)	177 ; 370
adduit [2+2] 5 (solvant : acétate d'éthyle)	160 ; 320 (épaulement)

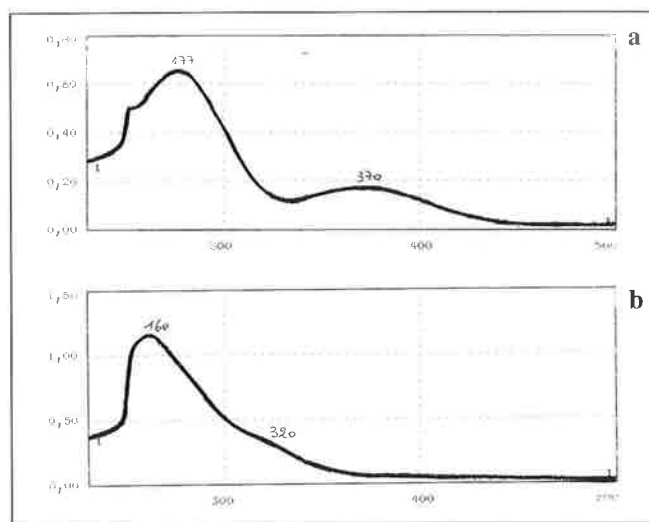


Figure 4 - Spectres UV-visible des adduits, (a) : [4+2] et (b) : [2+2].

le cas qui nous intéresse ici, on déduit de la loi de Beer-Lambert que les coefficients d'extinction molaire les plus faibles correspondent aux longueurs d'onde les plus élevées relatives aux transitions $n-\pi^*$. Ce résultat est en accord avec les données relatives à la propanone dont le spectre UV-visible présente deux pics d'absorption : le premier à 190 nm ($\epsilon = 1\ 100\ \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) qui correspond à la transition $\pi-\pi^*$ et à 280 nm ($\epsilon = 15\ \text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) qui correspond à la transition $n-\pi^*$ interdite par symétrie mais possible par couplage vibronique (d'où la faible valeur de ϵ).

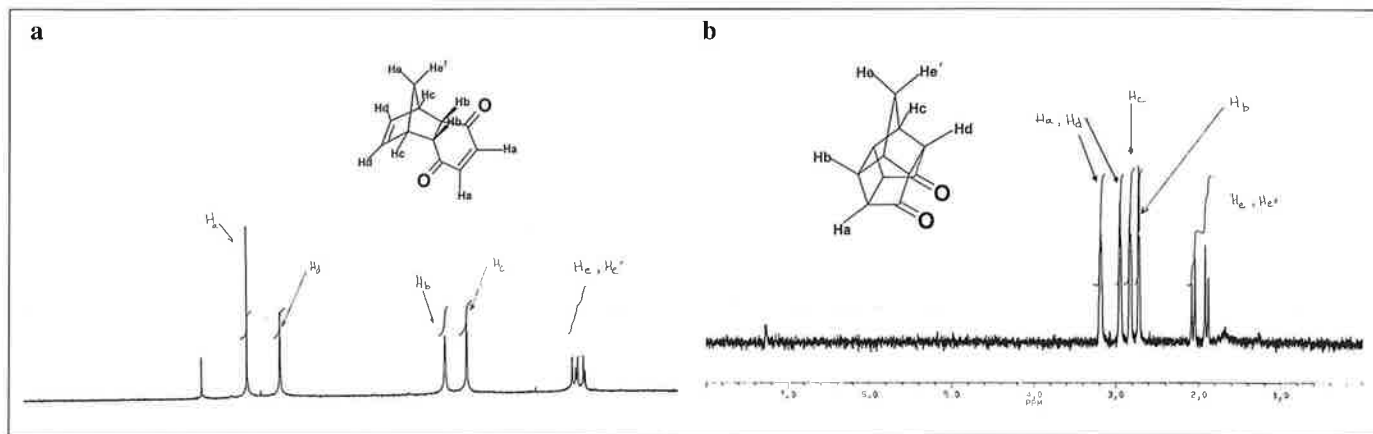


Figure 5 - Spectres RMN des adduits, (a) : [4+2] et (b) : [2+2].

Spectres RMN 1H (300 MHz)

La spectroscopie RMN du proton permet également de distinguer les deux adduits et de contrôler leurs puretés. Leurs spectres (réalisés dans le chloroforme deutéré et accompagnés de l'intégration des pics) sont présentés à la figure 5.

Discussion [4]

Les réactions de cycloaddition font partie des réactions péricycliques, au cours desquelles s'opère une réorganisation concertée de la distribution électronique intra- ou intermoléculaire. Jusque dans les années 60, les réactions péricycliques étaient connues sous le nom de réactions « sans mécanisme ». Les travaux de Woodward et d'Hoffmann (à l'origine de l'attribution de deux prix Nobel de chimie³) ont permis d'interpréter de nombreux résultats expérimentaux et d'en prévoir beaucoup d'autres grâce à des règles de sélection. Dans toute la suite, nous fonderons uniquement notre étude des règles de Woodward-Hoffmann sur les réactions de cycloadditions. Les règles que nous établirons alors seront généralisables aux réactions inverses (dites de fragmentations), ainsi qu'à la plupart des autres réactions péricycliques.

Pour établir ces règles de sélection, plusieurs raisonnements peuvent être suivis. Le premier et le plus usuel se fonde sur l'étude du recouvrement entre orbitales frontières des réactifs [5] ; il ne sera pas développé dans cet article. Le second est fondé sur la conservation de la symétrie de l'ensemble des orbitales moléculaires au cours de la réaction ; il fait l'objet de cette discussion.

Même s'il oblige à réfléchir à la symétrie de toutes les orbitales moléculaires mises en jeu dans la réaction, et à établir un diagramme de corrélation pour chaque mode d'approche - ce qui peut paraître fastidieux dans certains cas - il présente l'intérêt principal d'éviter le recours à l'approximation que constitue le théorème de Fukui, qui ne considère que l'interaction des orbitales frontières⁴. Cette approximation est en effet à la base du premier raisonnement cité ci-dessus, fondé sur le recouvrement des orbitales frontières.

Préliminaires

Avant de commencer à construire ces diagrammes de corrélation, il est nécessaire de rappeler deux principes élémentaires, qui permettent d'en justifier l'existence et la légitimité [6].

Le premier principe est commun à presque toutes les théories de la réactivité chimique, et stipule que lors du parcours du chemin réactionnel, le point représentatif d'un système chimique évolue sur une surface de potentiel adiabatique, c'est-à-dire correspondant à un état électronique unique⁵. En effet, si l'agitation thermique permet aux espèces chimiques de changer de niveaux d'énergie rotationnels et vibrationnels, elle n'est généralement pas suffisante pour leur permettre de changer de niveau électronique. Cela signifie que lors de la réaction, si les noyaux atomiques se déplacent de telle sorte que le système se conserve dans une opération de symétrie particulière, alors la fonction d'onde totale de ce système ne change pas de comportement vis-à-vis de cette opération de symétrie. Et, par suite, chaque orbitale du système dans son état initial se transforme progressivement en une orbitale du système dans son état final, en conservant le même comportement de symétrie par rapport à l'élément de symétrie envisagé.

Il est à présent possible d'établir un diagramme de corrélation entre l'état initial et l'état final du système chimique lors de toute réaction de cycloaddition, et ainsi de prévoir la configuration électronique des produits, à laquelle conduit le chemin réactionnel postulé.

Le second principe fondamental, connu sous le nom de « règle de non-croisement », spécifie que deux orbitales de même symétrie ne peuvent avoir la même énergie. En effet, si l'établissement du diagramme de corrélation conduit au croisement de deux orbitales de même symétrie, celles-ci se mélangent par couplage pour conduire à deux nouvelles orbitales dans la zone de rencontre, et leurs énergies évoluent afin d'éviter le croisement. Cela se traduit sur le diagramme par la divergence des courbes de corrélation (cf. schéma 13 par exemple). Après la zone de croisement, chaque orbitale a été transformée en l'autre.

Établissement des règles de Woodward-Hoffmann grâce aux diagrammes de corrélation d'orbitales moléculaires

Finalement, pour permettre la construction de ces diagrammes de corrélation, il est nécessaire d'appliquer les trois hypothèses ou règles suivantes :

- Le système (réactifs, produits) étudié admet au moins un élément de symétrie.
- Le comportement de chaque orbitale, dans l'opération de symétrie, reste le même du début à la fin du chemin réactionnel.
- Deux orbitales de même symétrie ne peuvent avoir la même énergie.

En outre, afin de simplifier la construction du diagramme, on ne prend généralement en compte que les orbitales modifiées lors de la réaction, c'est-à-dire les liaisons σ et π rompues ou créées.

Une fois le diagramme de corrélation tracé, il reste à identifier la configuration électronique des produits, à laquelle conduit le chemin réactionnel postulé. Selon que cette configuration correspond à des molécules dans un état de basse ou de haute énergie, le chemin réactionnel peut alors être considéré comme possible ou non.

Toutefois, les réactions de cycloadditions sont généralement sous contrôle cinétique ; par conséquent, il faudrait plutôt corréler réactifs et état de transition. Pourtant, le niveau d'énergie des produits obtenus donne une bonne indication sur la hauteur de la barrière d'activation à franchir. Aussi la réaction est-elle considérée comme possible si l'énergie totale du système à l'état final est du même ordre de grandeur que celle de l'état initial ; si elle est beaucoup plus élevée et correspond à un état électronique excité, la réaction est dite interdite.

Dans un premier temps, examinons le cas modèle de la réaction de Diels-Alder entre le buta-1,3-diène et l'éthylène, dont le produit est le cyclohexène. Cet exemple d'interaction sert de modèle à la deuxième étape de la synthèse de la molécule cage.

Lorsque le diène et le diénophile s'approchent l'un de l'autre de façon supra-supra (*schéma 4*), l'élément de symétrie commun aux réactifs et au produit est le plan (P) perpendiculaire aux plans contenant les doubles liaisons (*schéma 5*).

On détermine alors si les orbitales moléculaires sont symétriques - elles sont notées S - ou antisymétriques - elles sont notées A - par rapport à ce plan (P) (*schéma 6*).

Il ne reste alors plus qu'à corréler les orbitales moléculaires des réactifs d'une part avec celles du cyclohexène d'autre part (*schéma 7*).

Grâce à ce diagramme de corrélation, on constate que :

- la réaction thermique (*schéma 7a*) conduit à une stabilisation énergétique du système ; on en déduit que la cycloaddition [$\pi^4_s + \pi^2_s$] est possible par voie thermique ;
- la réaction photochimique (*schéma 7b*) conduirait à une déstabilisation énergétique ; l'état du produit serait excité et d'énergie trop haute. On en conclut que la cycloaddition [$\pi^4_s + \pi^2_s$] photochimique est interdite par symétrie.

Examinons maintenant le cas d'une cycloaddition entre deux molécules d'éthylène ; cet exemple sert de modèle à la

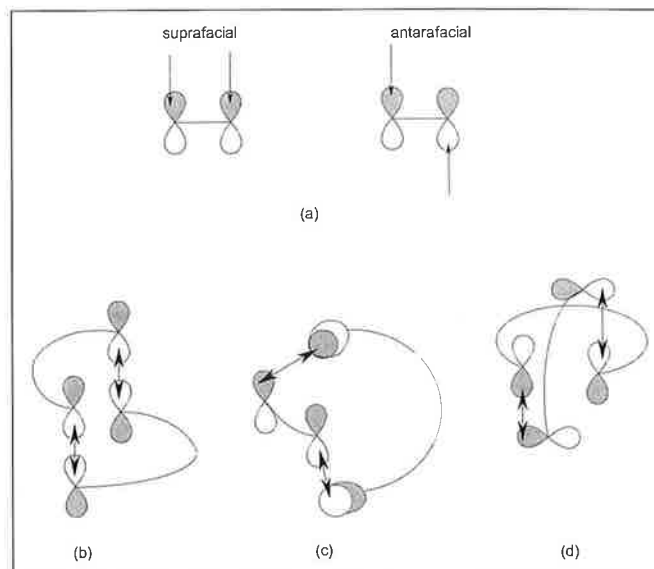


Schéma 4 - Modes d'approche de deux molécules ; (a) définition des termes suprafacial (approche de l'autre réactif du même côté) et antarafacial (approche du côté opposé) ; (b) approche supra-supra ; (c) approche supra-antara ; (d) approche antara-antara.

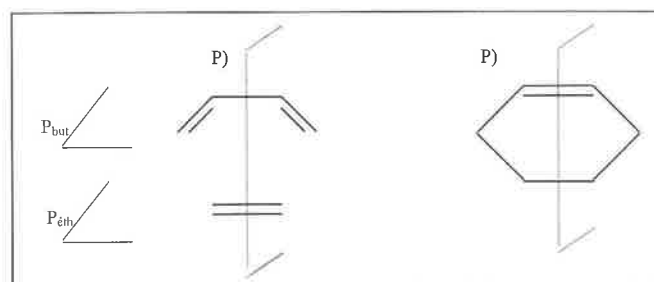


Schéma 5 - Plan de symétrie (P) des orbitales frontières conservé au cours de la cycloaddition du buta-1,3-diène et de l'éthylène.

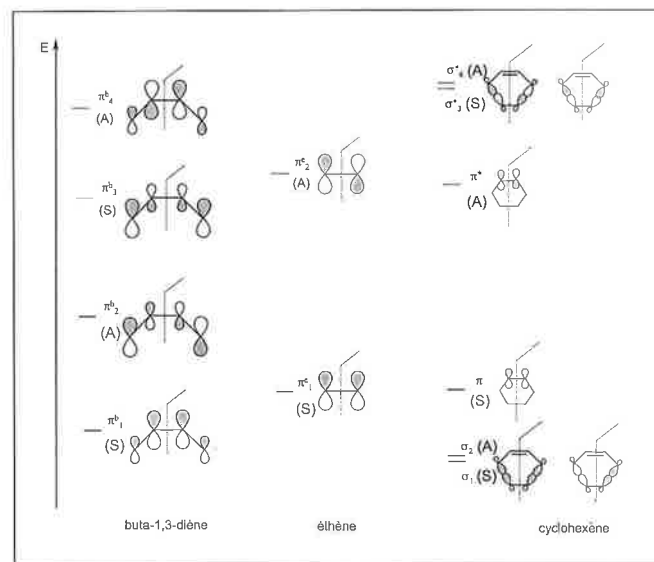


Schéma 6 - Diagrammes énergétiques et propriétés de symétrie du buta-1,3-diène, de l'éthylène et du cyclohexène.

dernière étape de la synthèse présentée ici. Dans ce cas, l'élément de symétrie à prendre en compte est le plan (P_1) qui figure sur le *schéma 8*.

De même que précédemment, il est nécessaire de définir les symétries des orbitales moléculaires par rapport à ces plans (*schéma 9*).

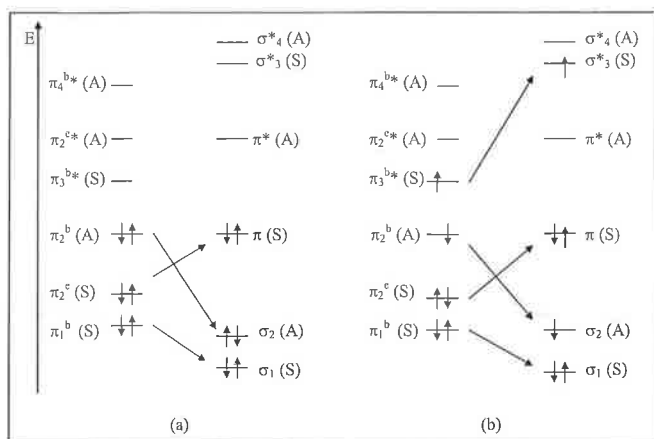


Schéma 7 - Diagrammes de corrélation relatifs aux cycloadditions $[\pi_s^4 + \pi_s^2]$ thermique (a) et photochimique (b) entre le buta-1,3-diène et l'éthylène.

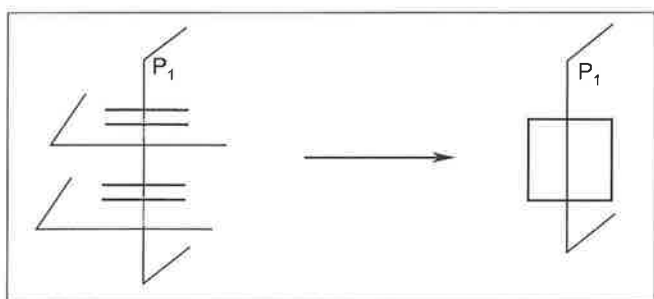


Schéma 8 - Plans de symétrie conservés pendant la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_s^2]$.

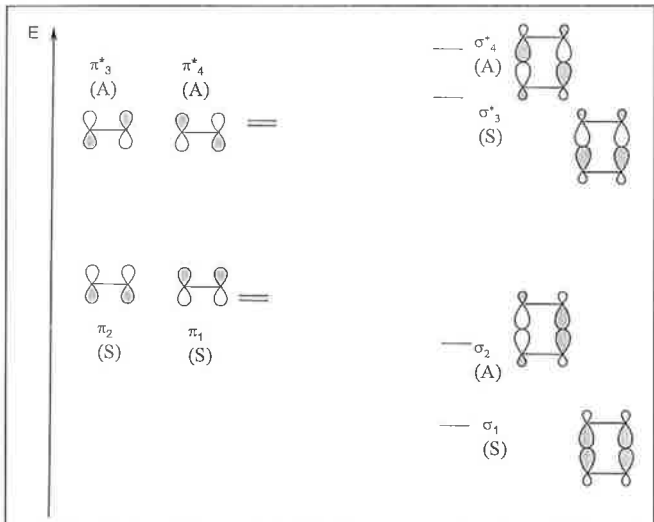


Schéma 9 - Diagrammes énergétiques et propriétés de symétrie de deux molécules d'éthylène en approche supra-supra.

Le diagramme de corrélation correspondant à cette réaction est construit dans le schéma 10.

On constate alors que :

- la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_s^2]$ thermique conduirait à un produit doublement excité, moins stable que les réactifs. On en conclut que cette réaction est interdite par symétrie ;
- la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_s^2]$ photochimique conduit à un produit simplement excité à partir d'un système simplement excité ; elle est permise par symétrie.

Jusqu'à présent, seul le cas d'approche supra-supra a été considéré ; cependant, il existe une autre géométrie d'appro-

che du diène et du diénophile : en supra-antara. Cette dernière, bien que défavorisée par rapport à l'approche supra-supra du fait des contraintes de torsion ainsi générées, mérite d'être étudiée. L'exemple de la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_a^2]$ est examiné ci-dessous. Dans ce cas, l'élément de symétrie du système est l'axe C_2 passant par les centres des liaisons éthyléniques (schéma 11).

La méthode de construction des diagrammes de corrélation des orbitales moléculaires est identique à celle utilisée précédemment : détermination des symétries des orbitales des réactifs et des produits (schéma 11), puis corrélations entre orbitales de même symétrie en suivant la règle de non croisement (schéma 12).

L'interprétation de ces diagrammes de corrélation permet de conclure que :

- la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_a^2]$ thermique conduit au système d'énergie minimale ; cette réaction est donc permise par symétrie ;
- le produit de la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_a^2]$ photochimique serait dans un état excité et le système serait alors déstabilisé ; par conséquent, cette réaction est interdite par symétrie.

Les règles de sélection, retrouvées ci-dessus avec des exemples simples, sont généralisables. Le tableau IV les récapitule en considérant une réaction de cycloaddition où p électrons interviennent.

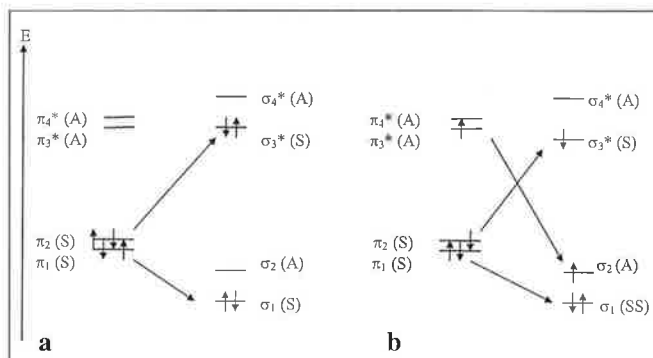


Schéma 10 - Diagrammes de corrélation relatifs aux cycloadditions $[\pi_s^2 + \pi_a^2]$ thermique (a) et photochimique (b) entre deux molécules d'éthylène.

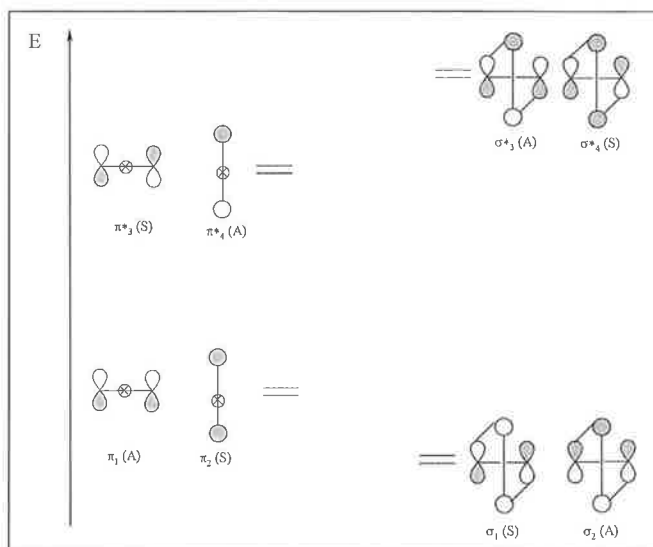


Schéma 11 - Diagrammes énergétiques et propriétés de symétrie de deux molécules d'éthylène en approche supra-antara et du cyclobutane adduit. L'axe C_2 est symbolisé par \square .

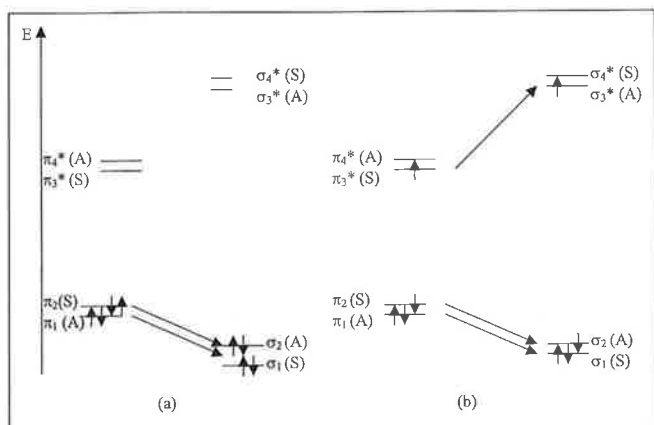


Schéma 12 - Diagrammes de corrélation relatifs aux cycloadditions $[\pi_s^2 + \pi_s^2]$ thermique (a) et photochimique (b) entre deux molécules d'éthylène.

Tableau IV - Règles de sélection pour des réactions de cycloaddition suivant les approches du diène et du diénophile ($n \gamma_s \times$).

p	Thermiquement permise	Photochimiquement permise
$4n+2$	s-s ou a-a	s-a ou a-s
$4n$	s-a ou a-s	s-s ou a-a

Jusqu'à présent, pour établir les règles de sélection des cycloadditions, il était nécessaire de construire et d'interpréter deux diagrammes de corrélation pour chaque cas. D'autres diagrammes énergétiques permettent de retrouver plus rapidement ces règles ; ce sont les diagrammes de corrélation d'états. Dans la suite, l'étude est limitée à l'approche supra-supra du diène et du diénophile.

Établissement des règles de Woodward-Hoffmann grâce aux diagrammes de corrélation d'états électroniques

Une fois encore, la construction d'un diagramme de corrélation est basée sur les propriétés de symétrie par rapport à un (ou plusieurs) élément(s) de symétrie du système. Dans le cas présent, ce ne sont plus les orbitales moléculaires qui sont corrélées mais les états électroniques fondamentaux et excités des réactifs avec ceux des produits.

Dans ce cas également et comme nous l'avons montré dans les deux paragraphes précédents, trois règles ou hypothèses sont nécessaires :

Tableau V - Configurations électroniques et symétrie des états relatifs aux réactifs (buta-1,3-diène et éthylène) et au produit (cyclohexène) de la cycloaddition $[\pi_s^4 + \pi_s^2]$.

	Configurations électroniques		Symétrie par rapport au plan (P)	
	Réactifs : buta-1,3-diène et éthylène	Produit : cyclohexène	Réactifs	Produit
état fondamental (e.f)	$(\pi_1^b)^2(\pi_1^e)^2(\pi_2^b)^2$	$(\sigma_1)^2(\sigma_2)^2(\pi)^2$	$(S)^2(S)^2(A)^2 \Rightarrow S$	S
état excité 1 (e.e 1)	$(\pi_1^b)^2(\pi_1^e)^2(\pi_2^b)^1(\pi_3^{b*})^1$	$(\sigma_1)^2(\sigma_2)^2(\pi)^1(\pi^*)^1$	A	A
état excité 2 (e.e 2)	$(\pi_1^b)^2(\pi_1^e)^2(\pi_2^b)^1(\pi_2^{e*})^1$	$(\sigma_1)^2(\sigma_2)^1(\pi)^2(\pi^*)^1$	S	S
état excité 3 (e.e 3)	$(\pi_1^b)^2(\pi_1^e)^1(\pi_2^b)^2(\pi_3^{b*})^1$	$(\sigma_1)^2(\sigma_2)^2(\pi)^1(\sigma_3^*)^1$	S	S
état excité 4 (e.e 4)	$(\pi_1^b)^2(\pi_1^e)^1(\pi_2^b)^2(\pi_2^{e*})^1$	$(\sigma_1)^2(\sigma_2)^1(\pi)^2(\sigma_3^*)^1$	A	A

- Le système (réactifs, produits) étudié admet au moins un élément de symétrie.

- Le comportement de la fonction d'onde totale du système dans l'opération de symétrie reste le même du début à la fin du chemin réactionnel.

- Deux états électroniques de même symétrie ne peuvent avoir la même énergie.

En premier lieu, examinons le cas d'une cycloaddition $[\pi_s^4 + \pi_s^2]$ entre le buta-1,3-diène et l'éthylène. Dans un premier temps, il est nécessaire de déterminer les configurations électroniques des états fondamentaux et excités des réactifs et du produit ainsi que leur symétrie par rapport au plan (P) (schéma 5, tableau V). Les notations des orbitales sont celles qui ont été introduites au paragraphe précédent (schéma 6).

Les états excités des réactifs et du cyclohexène sont classés par ordre croissant d'énergie totale ; ils ne sont pas dégénérés.

A partir de ces données, le diagramme de corrélation d'états est construit en appliquant les règles indiquées ci-dessus, à savoir la règle de conservation de la symétrie des orbitales moléculaires et la règle de non-croisement (schéma 13).

L'interprétation de ce diagramme permet de conclure que :

- Comme la corrélation entre les états fondamentaux est directe, la cycloaddition $[\pi_s^4 + \pi_s^2]$ est possible thermodynamiquement.

- Comme le chemin réactionnel entre les états excités de plus basse énergie (notés 1) passe par un maximum d'énergie très élevé - cela est dû au non-croisement des corrélations entre les états 1 et 4 ; ce qui était prévisible à la lecture du diagramme présenté sur le schéma 7 -, la cycloaddition $[\pi_s^4 + \pi_s^2]$ photochimique est interdite dans ce cas.

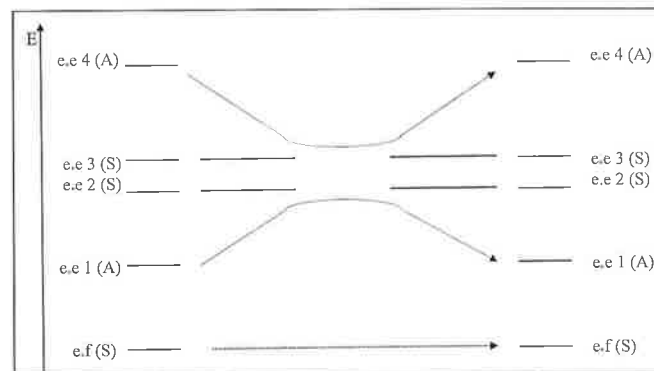


Schéma 13 - Diagramme de corrélation d'états correspondant à la cycloaddition $[\pi_s^4 + \pi_s^2]$ entre le buta-1,3-diène et l'éthylène.

• la cycloaddition photochimique pourrait être possible si les états excités 2 et 3 des réactifs étaient pris en compte. Cependant, il serait alors nécessaire de fournir suffisamment d'énergie pour atteindre ces états, ce qui est difficilement réalisable expérimentalement, car une telle irradiation risquerait d'initier d'autres réactions parasites. La cycloaddition $[\pi_s^4 + \pi_s^2]$ photochimique est donc également interdite.

Examinons enfin le cas de la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_s^2]$ entre deux molécules d'éthylène. Le diagramme de corrélation correspondant est construit suivant la démarche précédemment utilisée. L'élément de symétrie considéré est ici le plan (P₁) introduit au schéma 8 ; les notations des orbitales moléculaires sont celles qui figurent au schéma 9. Le tableau VI récapitule les configurations électroniques et les propriétés de symétrie des états fondamentaux et excités des réactifs et du cyclobutane.

Les états simplement excités des réactifs sont tous dégénérés sauf celui noté 5 qui est doublement excité.

Le diagramme de corrélation d'états figure au schéma 14 ; pour une meilleure visibilité, seules les corrélations utiles à son interprétation ont été tracées - les états excités 2 et 4 sont corrélés avec d'autres états de plus haute énergie.

On en déduit que :

• Comme la barrière énergétique est très élevée entre les états fondamentaux, la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_s^2]$ thermique est interdite.

• Comme la corrélation est directe entre les états excités 1, la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_s^2]$ photochimique est possible.

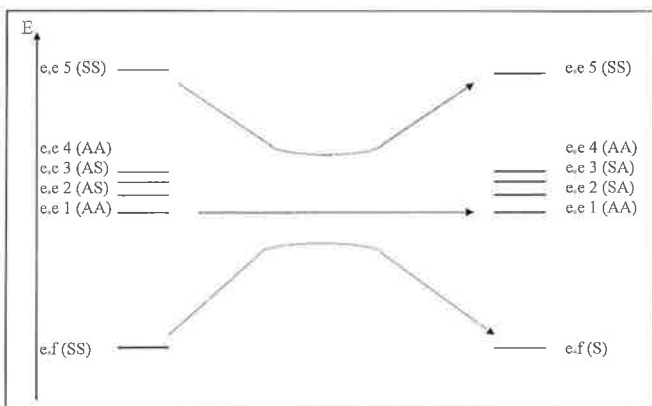


Schéma 14 - Diagramme de corrélation d'états correspondant à la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_s^2]$ entre deux molécules d'éthylène.

On retrouve donc les mêmes règles que celles que nous avons pu obtenir à partir des diagrammes de corrélation d'orbitales.

Règles de Dewar-Zimmerman

Une méthode alternative et très élégante pour établir les règles de sélection régissant les réactions péricycliques thermiques ou photochimiques a été exposée par Dewar et Zimmerman dans une série d'articles publiés entre 1966 et 1969 [7]. Elle découlait de l'observation formulée par Evans en 1939 [8], selon la formation du cycle hexagonal de la réaction de Diels-Alder, et peut s'interpréter par un état de transition aromatique. En effet, les six électrons intervenant dans la réaction occupent, dans l'état de transition, des orbitales intermoléculaires cycliques analogues à celles du benzène.

Aromaticité et antiaromaticité

Il convient en premier lieu de définir les notions d'aromaticité et d'antiaromaticité, afin d'appliquer ensuite ces règles à chacun des cas particuliers que représentent les réactions péricycliques :

*Un annulène est appelé aromatique, non aromatique et antiaromatique, selon qu'il est respectivement plus stable, également stable ou moins stable que la chaîne ouverte correspondante*⁶ [5b].

Afin de reconnaître facilement un annulène aromatique d'un annulène antiaromatique, il est alors utile de distinguer deux types d'annulènes : les annulènes de Hückel et les annulènes de Möbius.

Dans les annulènes de Hückel, les orbitales atomiques de base sont choisies de telle sorte qu'elles se recouvrent en phase (toutes les intégrales d'échange β sont négatives) ; les atomes de carbones étant placés dans un plan horizontal, tous les lobes d'un même demi-espace ont même signe (schéma 15a).

Dans les annulènes de Möbius, il y a une intégrale β positive ; autrement dit, si l'on considère les orbitales atomiques inscrites sur un ruban, le ruban est refermé sur lui-même de façon antarafaciale (voir schéma 15). Il possède alors la topologie d'une bande de Möbius (schéma 15b).

Or, grâce à la méthode de Hückel, il est très aisé de montrer qu'un annulène de Hückel est aromatique s'il contient $4n + 2$ électrons $\pi(n \gamma_p \star)$, et antiaromatique s'il en contient

Tableau VI - Configurations électroniques et symétrie des états relatifs aux réactifs (éthylènes) et au produit (cyclobutane) de la cycloaddition $[\pi_s^2 + \pi_s^2]$.

	Configurations électroniques		Symétrie par rapport au plan (P)	
	Réactifs : éthylènes	Produit : cyclobutane	Réactifs	Produit
état fondamental (e.f)	$(\pi_1)^2(\pi_2)^2$	$(\sigma_1)^2(\sigma_2)^2$	$(SS)^2(SA)^2 \Rightarrow SS$	SS
état excité 1 (e.e 1)	$(\pi_1)^2(\pi_2)^1(\pi_3^*)^1$	$(\sigma_1)^2(\sigma_2)^1(\sigma_3^*)^1$	AA	AA
état excité 2 (e.e 2)	$(\pi_1)^2(\pi_2)^1(\pi_4^*)^1$	$(\sigma_1)^2(\sigma_2)^1(\sigma_4^*)^1$	AS	SA
état excité 3 (e.e 3)	$(\pi_1)^1(\pi_2)^2(\pi_3^*)^1$	$(\sigma_1)^1(\sigma_2)^2(\sigma_3^*)^1$	AS	SA
état excité 4 (e.e 4)	$(\pi_1)^1(\pi_2)^2(\pi_4^*)^1$	$(\sigma_1)^1(\sigma_2)^2(\sigma_4^*)^1$	AA	AA
état excité 5 (e.e 5)	$(\pi_1)^2(\pi_3^*)^2$	$(\sigma_1)^2(\sigma_3^*)^2$	SS	SS

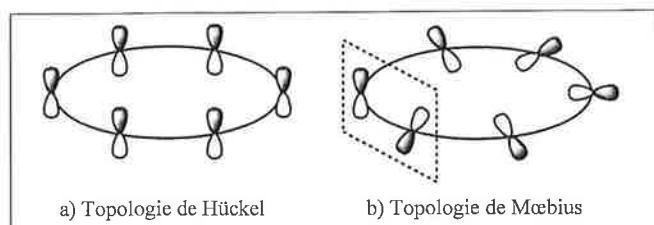


Schéma 15 - Topologies des annulènes de Hückel (a) et de Mœbius (b).

$4m(m \Psi_{\circ}^*)$. De même, un annulène de Mœbius est aromatique s'il contient $4p$ électrons p ($p \Psi_{\circ}^*$), et antiaromatique s'il en contient $4q + 2$ ($q \Psi_{\circ}^*$) [10].

Énoncé des règles de Dewar-Zimmerman

Qu'il s'agisse des réactions électrocycliques, des transpositions sigmatropiques ou des cycloadditions, trois propriétés sont toujours mises en œuvre [5c] :

- i. La réaction étant concertée, toutes les liaisons se créent ou se rompent simultanément (bien que pas nécessairement à la même vitesse) ;
- ii. Les atomes intervenant dans la réaction forment un cycle dans l'état de transition ;
- iii. Chacun de ces atomes fait intervenir une seule orbitale atomique au cours de la réaction.

Il est alors naturel de construire l'état de transition à l'aide d'orbitales intermoléculaires construites sur la base des orbitales atomiques mises en jeu. Cependant, la structure de l'état de transition n'étant pas connue, il est nécessaire d'introduire deux approximations :

- i. Toutes les orbitales atomiques sont assimilées à des orbitales p ;
- ii. Toutes les distances interatomiques sont considérées égales, et donc toutes les intégrales de recouvrement.

Avec ces simplifications, les orbitales moléculaires de l'état de transition deviennent identiques à celles d'un annulène. Si cet annulène est aromatique, l'état de transition qui lui ressemble sera de faible énergie et la réaction sera facilitée. S'il est au contraire antiaromatique, l'état de transition possède une énergie élevée, et la réaction est défavorisée.

Il en résulte le résultat suivant, connu sous le nom de règle de Dewar-Zimmerman :

Une réaction péricyclique thermique sera permise si son état de transition est aromatique, et interdite s'il est antiaromatique.

En ce qui concerne les réactions péricycliques photochimiques, il est nécessaire de compléter le raisonnement développé ci-dessus [5b]. En effet, la méthode des perturbations de Dewar [11] permet de montrer que :

Le premier état excité d'un annulène antiaromatique est plus stable que le premier état excité de l'annulène aromatique possédant le même nombre d'électrons.

Par conséquent, la règle de Dewar-Zimmerman peut être étendue aux réactions photochimiques :

Les réactions péricycliques photochimiques se font de préférence par l'intermédiaire d'états de transition antiaromatiques excités.

Applications

L'ensemble des faits dégagés ci-dessus permettent de retrouver immédiatement toutes les conclusions de Woodward et Hoffmann. Auparavant, il est toutefois nécessaire d'énoncer un dernier résultat très intuitif, bien qu'il soit lui aussi issu de la méthode des perturbations de Dewar [11] :

Un annulène contenant un nombre pair de β positives, c'est-à-dire un nombre pair d'interactions antarafaciales, se comporte comme un annulène de Hückel.

Un annulène contenant un nombre impair de β positives, c'est-à-dire un nombre impair d'interactions antarafaciales, se comporte comme un annulène de Mœbius.

Revenons sur les réactions de cycloaddition, qui font l'objet principal de cet article, et tentons de retrouver les résultats obtenus par les règles de Woodward-Hoffmann.

Dans le cas des réactions thermiques, la première règle de Dewar-Zimmerman indique que les états de transition doivent être aromatiques :

Dans la cycloaddition [4+2] de Diels-Alder par exemple, six électrons sont mis en jeu. En vertu des résultats énoncés plus haut, l'état de transition sera aromatique s'il est analogue à un annulène de Hückel, c'est-à-dire s'il contient un nombre pair d'interactions antarafaciales. Autrement dit, le mode d'approche de la réaction de Diels-Alder thermique est soit supra-supra, soit antara-antara. Le mode le plus accessible est bien entendu le premier, pour des raisons géométriques.

De même, dans une cycloaddition [2+2], quatre électrons sont mis en jeu. L'état de transition sera aromatique s'il est analogue à un annulène de Mœbius, c'est-à-dire s'il contient un nombre impair d'interactions antarafaciales. Autrement dit, le mode d'approche d'une cycloaddition [2+2] thermique est nécessairement supra-antara.

Dans le cas des réactions photochimiques, la deuxième règle de Dewar-Zimmerman indique que les états de transition doivent être antiaromatiques.

Une cycloaddition [4+2] mettant en jeu six électrons, son état de transition doit dans ce cas être analogue à un annulène de Mœbius, c'est-à-dire présenter un nombre impair d'interactions antarafaciales : le mode d'approche d'une cycloaddition [4+2] photochimique est donc nécessairement supra-antara.

De même, dans une cycloaddition [2+2], quatre électrons étant mis en jeu, l'état de transition sera antiaromatique s'il est analogue à un annulène de Hückel, c'est-à-dire s'il contient un nombre impair d'interactions antarafaciales : le mode d'approche d'une cycloaddition [2+2] photochimique est supra-supra.

Ces conclusions s'obtiennent extrêmement rapidement, et peuvent être étendues sans aucune difficulté aux réactions de cycloadditions mettant en œuvre plusieurs molécules, mais aussi à presque toutes les autres réactions péricycliques⁷.

Conclusion

La synthèse d'une molécule cage via deux réactions de cycloaddition successives - respectivement $[\pi_5^4 + \pi_5^2]$ et $[\pi_5^2 + \pi_5^2]$ - a été l'occasion d'établir les règles de sélection de Woodward-Hoffmann. Pour se faire, des diagrammes de

corrélation entre orbitales moléculaires et entre états électro-
niques ont été construits et interprétés. Nous nous sommes
également attachés à développer de façon rigoureuse les
règles de Dewar-Zimmerman, dont l'utilisation est très élé-
gante et extrêmement simple.

Mais une exploitation encore plus avancée de la réaction
pourrait être menée, en remarquant qu'elle permet la mise en
évidence d'une autre caractéristique des réactions de
cycloadditions : leur diastéréosélectivité⁸. En effet la
cycloaddition [$\pi^2_s + \pi^2_s$] n'est réalisable que si l'adduit
[4+2] est endo. Tout discussion de cette dernière règle a été
écartée volontairement ici et sera présentée dans un article
complémentaire [5d].

Remerciements

Nous tenons à remercier Caroline Decroix qui a réalisé
les spectres RMN des adduits et pour son aide apportée lors
de la rédaction de cet article.

Références

- [1] a) Harwood L.M., Moody C.J., *Experimental organic chemistry*, Blackwell Scientific Publications, **1989** ; b) Nash E.G, *A novel photochemistry experiment using a Diels-Alder reaction*, J. Chem. Ed., **1974**, 51, p. 619.
- [2] a) Cheymol E.G, Hoff M., *Microchimie : techniques et expériences*, De Boeck Université, **1999** ; b) Cheymol N., Eastes R.-E., Hoff M., La « microchimie » : une nouvelle façon de penser dans l'enseignement de la chimie expérimentale, *L'Actualité Chimique*, **1998**, 2, p. 10-17.
- [3] *Handbook of Chemistry and Physics*, 60th edition, CRC Press, **1979**.
- [4] a) Yates K., *Hückel molecular orbital theory*, Academic Press, **1978** ; b) Woodward R.B., Hoffmann R., *The conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, **1970**.

- [5] a) Anh N.T., *Orbitales Frontières*, InterEditions/CNRS Editions, **1995** ; b) Anh N.T., *Les règles de Woodward-Hoffmann*, Edisciences, Paris, **1970** ; c) Anh N.T., *Introduction à la Chimie Moléculaire*, Ellipses, Paris, **1994** ; d) Langrand N.T., Eastes R.-E., Cheymol N., *Bull. Un. Phys.* (à paraître début **2000**).
- [6] Rivail J.-L., *Eléments de Chimie Quantique à l'Usage des Chimistes*, InterEditions/Éditions du CNRS, **1989**.
- [7] a) Dewar M.J.S., *Tetrahedron Suppl.* 8, Part I, **1966**, p. 75 ; b) Aromaticity, *Chem. Soc. Special Publ.*, **1967**, n° 21, p. 177 ; c) Zimmerman H.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, p. 1564 ; d) Zimmerman H. E., Crumrine D.S., *ibid.*, **1968**, 90, p. 5613, note 13 ; e) Zimmerman H.E., Crumrine D.S., Döpp D., Huyffer P.S., *ibid.*, **1969**, 91, p. 440, note 27 ; f) Zimmerman H.E., Mariano P.S., *ibid.*, **1969**, 91, p. 1722, note 39 ; g) Zimmerman H.E., *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **1969**, 8, p. 1.
- [8] Evans M.G., *Trans. Faraday Soc.*, **1939**, 35, p. 824.
- [9] Gillchrist T.L., *Heterocyclic Chemistry*, 3^d édition, Longman, **1992**.
- [10] Hückel E., *Z. Physik*, **1931**, 70, p. 204 ; **1932**, 76, p. 628.
- [11] Dewar M.J.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, p. 3341 et suivantes.

Notes

- ¹ Un tel dispositif est représenté *figure 1*.
- ² Les bandes correspondant aux vibrations respectives des liaisons C = C non conjuguée et C = O se superposent.
- ³ Hoffmann et Fukui en 1981 ; Woodward en 1965 pour ses travaux portant sur la synthèse de produits naturels.
- ⁴ L'approximation est cependant moins importante qu'il n'y paraît de prime abord. Une justification peut en être trouvée dans la référence [5a], p. 47.
- ⁵ Cette surface représente l'énergie potentielle du système, pour toutes les géométries possibles, dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer.
- ⁶ Cette définition est la plus simple qui soit employée pour définir le caractère aromatique d'un annulène ; de nombreux cas particuliers obligent à introduire des critères supplémentaires, et il existe d'autres définitions plus complètes [9].
- ⁷ Les réactions chélotropiques, par exemple, sont des cycloadditions (resp. fragmentations) dans lesquelles les deux liaisons formées (resp. rompues) aboutissent sur le même atome ; les règles de Dewar-Zimmerman ne s'y appliquent pas, et les règles de sélection doivent être établies à l'aide des orbitales frontières ou des diagrammes de corrélation [5a], p. 153.
- ⁸ L'interprétation de la régiosélectivité de ces réactions est un aspect également important et passionnant des études théoriques qui peuvent être menées dans ce domaine [5c]. L'exemple choisi dans la synthèse proposée plus haut ne permet cependant pas de mettre cette propriété en évidence.

Avec quatre bocaux de sable

Henri Latreille* président fondateur d'Ébulliscience

En hommage à mes petits-enfants pour qui j'ai créé cette manipulation dans leur bac à sable en vacances en Ardèche.

Nous avons annoncé l'inauguration d'« Ébulliscience », créée à Vaux-en-Velin pour sensibiliser le public jeune (et moins jeune...), par une expérimentation libre, à la démarche de la science qui est d'abord l'observation suivie du questionnement.

Henri Latreille, président fondateur, nous donne ici le mode d'emploi et la genèse de ce centre éducatif municipal dynamique qu'il dirige.

La Rédaction

Il règne une curieuse façon « d'entrer en science » à Vaux-en-Velin [1-5]. A Ébulliscience, les visiteurs sont accueillis par de grandes banderoles : « S'il vous plaît, touchez ». Des animateurs, à la tenue très voyante avec un grand point d'interrogation dans le dos et que l'on nomme les « complices », leur confient dès leur entrée un des éléments d'une manipulation en leur disant un provoquant : « Qu'est-ce qui va arriver ? ».

Souvent, comme première recherche, c'est un bocal en verre plein de sable que l'on pose sur une planche inclinée.

Qu'est-ce qui va arriver ? Chacun peut avoir une petite idée car ce matériel fait partie de la vie de tous les jours et ne semble pas effrayant. « Ça va rouler » ; « Ça va rouler vite », « Ça va rouler de plus en plus vite », « Ce sera un mouvement uniformément accéléré » etc. Chacun part de son stock personnel de connaissances, de sa « zone proximale de développement ». Chacun s'exprime, chacun se sent concerné, chacun entre déjà dans le comportement de chercheur, inné mais que trop d'académisme a souvent engourdi. Déjà un groupe de recherche se constitue avec des gens qui l'instant d'avant ne se connaissent pas. On ne leur demande pas leurs diplômes, ni leur âge, ni leur sexe, ni leur religion, ni la couleur de leur peau. Ils ne commencent pas par se méfier les uns des autres, ou par se battre, ils se parlent.

* Ébulliscience, 15, rue des Verchères, 69120 Vaux-en-Velin. Tél. : 04.78.80.70.42. Fax : 04.78.80.05.06. Email : ebul@wanadoo.fr

Et lorsque tout le monde s'est exprimé, l'un des visiteurs fait la manipulation. L'un des visiteurs, et non pas le « complice ».

Le résultat est très simple : le bocal plein de sable roule suivant un mouvement qui s'accélère nettement. On se félicite, on se congratule, on prend son temps, on recommence. Quelqu'un du groupe, éventuellement le complice mais seulement en cas d'attente prolongée, propose de faire rouler un autre des quatre bocaux présent sur la table, par exemple le numéro 2 qui n'est plein qu'aux trois-quarts environ. S'il n'y a pas déjà quelqu'un pour demander à haute voix « Qu'est ce qui va se passer ? », c'est le complice qui le dit. Une des phrases le plus souvent proposée comme hypothèse est : « Ça va aller moins vite parce que c'est moins lourd ». Excellente occasion pour signaler que la manipulation « boule de pétanque et boule lyonnaise » permettra d'étudier si la masse intervient dans la chute des corps. Mais le complice ne se permet pas de dire « c'est faux » : il laisse le visiteur faire l'expérience.

Surprise : le bocal prend un mouvement lent et nettement uniforme. Bien sûr, à la mise au point, les paramètres de cette manipulation ont été longuement étudiés et choisis pour obtenir, comme dans la plupart des 36 autres, un résultat surprenant qui pousse à réfléchir.

Lorsqu'il sent le groupe disponible, le « complice » lance la deuxième provocation : « Qu'est-ce qui compte ? ». Et déjà il commence à se retirer parce

que déjà chacun donne son idée : éventuellement il signale que cela s'appelle des hypothèses, et que, en recherche, il ne faut pas dire « on va vérifier que... », mais « on va voir si... ». Il dit qu'il reste à disposition et qu'il peut donner du matériel supplémentaire si on lui propose d'autres manipulations à faire.

Qu'est ce qui compte ? « La pente », « le poids du sable », « le diamètre du bocal », « la rugosité de la planche », voici des hypothèses fréquentes. Des objets souvent demandés « pour voir si... » sont dans un placard sous la planche inclinée, disponibles à la demande, mais à la demande seulement : des cales d'épaisseur, une balance et ses poids, des bocaux de diamètre différents... Et aussi des sables d'autres caractéristiques, du sel fin et du sel gros, des lentilles et du riz, de l'eau, de l'huile et du shampoing.

Et « qu'est ce qui va se passer » avec le bocal ostensiblement numéroté 3 et qui ne contient environ qu'un quart de son volume de sable ? Étonnant : il s'immobilise sur la pente.

Et avec le bocal numéro 4 qui contient très peu de sable : il prend un

• Ébulliscience

15, rue des Verchères,
69120 Vaux-en-Velin.
Tél. : 04.78.80.70.42.

- Du lundi au vendredi,
8 h 30 à 12 h 30
13 h 30 à 17 h 30,
- et les samedi et dimanche,
13 h 30 à 18 h 30.

mouvement qui s'accélère nettement, comme le bocal numéro 1.

Nous avons déjà vu passer plus de 12 000 visiteurs sur cette manipulation en moins d'un an. 12 000 personnes qu'on a pris au sérieux, à partir de leurs connaissances et de leurs représentations, pour qu'elles aient l'occasion et la joie de chercher par elles-mêmes.

Auront-elles en une ou deux heures compris toute la physique du tas de sable ? Certainement non, mais souvent elles nous ont dit plus tard qu'elles continuaient à chercher. D'ailleurs bien d'autres Chercheurs professionnels, avec un C majuscule, ont la simplicité de dire qu'ils n'ont pas encore tout compris. Dans un tiroir sous la planche inclinée, il y a les affiches annonçant les conférences à l'École Centrale de Lyon de Pierre-Gilles de Gennes sur ce sujet, et les livres d'Étienne Guyon [6] ou de Jacques Duran [7]. Et aussi *Science et Vie*, *La Recherche*, etc. Non pas pour donner la réponse, mais pour pousser à continuer à chercher. A continuer dès ce soir à la maison car on y retrouvera le matériel mis en œuvre à Ébulliscience. Et qu'on aura fait sien un problème, un vrai problème non encore résolu.

Il y a actuellement dans la salle Ébulliscience de Vaulx 36 manipulations. Une vingtaine d'autres sont en phase finale de développement. La mise à disposition du grand public de manipulations de chimie pose de difficiles problèmes de sécurité, d'approvisionnement et de nettoyage ; nous sollicitons vos propositions.

Faut-il vous raconter que quelques rôleurs nous agressent, déstabilisés à l'idée d'avoir à sortir sans LA réponse. Eh oui, nous ne donnons jamais la réponse. Pour un complice, donner la réponse est une faute professionnelle grave méritant le renvoi immédiat.

« Au risque que l'on s'en aille sans avoir compris, voire avec des idées fausses » s'indignent certains. Excellente occasion de réfléchir en commun sur ce que c'est que « comprendre ». La formulation mathématique du comment est-elle la seule et la plus importante façon de maîtriser un sujet et de dire le pourquoi ? Lorsqu'on a écrit sur un tableau la loi de Newton, a-t-on compris pour autant ce qu'est la

masse ? A-t-on compris pourquoi deux masses s'attirent ? On a décrit comment, pas pourquoi. Et ce n'est pas pour faire plaisir à Newton, ou pour obéir à sa loi, que les masses s'attirent. Qu'elle est belle l'humilité d'un Georges Charpak décrivant la recherche du boson de Higgs par ses collègues du CERN, le Centre Européen de Recherche Nucléaire près de Genève : pourquoi les atomes ont-ils de la masse ? Ce prix Nobel nous fait l'honneur de participer à notre conseil scientifique avec deux de ses confrères de l'Académie des sciences, Pierre Léna et Yves Quéré et de nombreux scientifiques lyonnais sous la présidence de François Juillet.

Pour donner à nos visiteurs des moyens pour aller plus loin, dans un tiroir sous la manipulation il y a, comme nous l'avons dit, un dossier bibliographique, avec des références extrêmement variées, qui commencent par des revues que l'on peut acheter chez les marchands de journaux et continuent par les grands classiques actuels du sujet. Des applications techniques, industrielles, médicales, artistiques, sociales sont citées. Le citoyen visiteur s'arme ici pour entrer dans les débats de sa société : faire des manipulations et aussi réfléchir sur l'énergie, la radioactivité etc., voilà bien des domaines où il faut se demander « Qu'est-ce qui va arriver SI » et « Qu'est-ce qui compte ? ».

On nous demande souvent pourquoi avoir choisi Vaulx-en-Velin pour faire ainsi de la science. C'est dans cette ville de 40 000 habitants de la région lyonnaise que les forces motrices du Rhône furent pour la première fois utilisées à grande échelle sous forme de courant électrique triphasé dans l'usine hydro-électrique de Cusset. C'est dans cette ville aussi que sont installées l'École d'architecture de Lyon, et l'École Nationale des Travaux Publics de l'État, toutes deux très actives dans la vie citoyenne. Tout récemment construite, une installation de co-génération donne un bel exemple de gestion optimisée de l'énergie.

Des initiatives pédagogiques associatives et institutionnelles très volontaristes y ont été depuis longtemps soutenues et encouragées tant par la munici-

palité que par l'Éducation nationale et, récemment, l'Institut National de la Recherche Pédagogique y a reconnu un site pilote de La Main à la Pâte.

Dans la ville voisine de Villeurbanne, sur le très important campus de La Doua, sont réunis l'université Lyon-I, l'INSA de Lyon (Institut National des Sciences Appliquées), l'École Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon, l'Institut de Physique Nucléaire IN2P3, l'Institut de Recherche sur la Catalyse du CNRS, des laboratoires de recherche privés et une pépinière d'entreprises très actives.

Tout était prêt pour que collaborent sur le terrain un universitaire passionné de travaux pratiques et un directeur d'école en poste là sur sa demande depuis 18 ans : des étudiants de l'INSA qui faisaient de l'alphabétisation dans la rue furent les artisans de cette rencontre. La municipalité de Vaulx-en-Velin qui venait, dans le cadre de son Projet Éducatif Global, de construire le Planétarium de la région lyonnaise, comprit immédiatement l'intérêt du projet porté initialement par l'Association pour le Développement dans l'Éducation de la Micro-Informatique et des Réseaux (ADEMIR) et ouvrit un local de 1 000 mètre carrés : c'est maintenant Ébulliscience, la salle de découvertes scientifiques de Vaulx-en-Velin/Grand Lyon.

Et déjà plusieurs villes nous demandent de créer chez elles de telles salles de découvertes scientifiques.

Références

- [1] Charpak G., *Enfants, Chercheurs et Citoyens*, éd. Odile Jacob, Paris, 1998, p. 130.
- [2] Sillion B., Ébulliscience, *L'Actualité Chimique*, avril 1999, 4, p. 2 et p. 54.
- [3] Morin H., Ébulliscience, *Le Monde*, 18 janvier 1999, p. 25.
- [4] Polesse G., Les Écrans du Savoir, La Cinquième, 8 février 1999 à 9 heures (10 min).
- [5] Bonaldi J., Quoi de neuf, Jérôme, Canal+, *L'autre journal*, 4 février 1999 à 20 heures (3min).
- [6] Guyon E., Troadec J.P., *Du sac de bille au tas de sable*, éd. Odile Jacob, Paris, 1994.
- [7] Duran J., *Sables, Poudres et Grains*, éd. Eyrolles, Paris, 2^e éd., 1999.

Collaboration avec la Société Ouest-Africaine de Chimie

Richard-Emmanuel Eastes* professeur agrégé

Depuis près de deux ans, la Société Française de Chimie s'est fixé, entre autres objectifs, celui de développer de nouvelles relations avec les sociétés savantes des pays en voie de développement. Cette volonté est apparue à maintes reprises dans divers éditoriaux de *L'Actualité Chimique*. Elle a ensuite été relayée par divers articles publiés au sein de la rubrique « *Chimie francophone* », ce qui nous a permis de présenter notamment la Société Chimique de Tunisie (SCT) [1] et la Société Ouest-Africaine de Chimie (SOACHIM) [2-3]. En ce qui concerne cette dernière, des contacts furent notamment établis en juillet 1999 entre son président et divers responsables de la SFC, dont son président d'alors Philippe Desmarescaux.

Afin de renforcer notre collaboration avec cette société savante et de concrétiser les premiers efforts réalisés dans ce sens, le comité de rédaction de *L'Actualité Chimique* a décidé de publier régulièrement le sommaire du principal vecteur d'information en sciences chimiques d'Afrique subsaharienne : le *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*. Dans le présent numéro, nous publions les deux derniers sommaires de cette revue à publication bisannuelle.

Les objectifs visés par cette initiative sont les suivants :

- faire connaître en France la nature des travaux effectués en Afrique de l'Ouest et faciliter l'établissement de collaborations entre les chercheurs français et les équipes de recherche africaines qui travaillent dans des domaines similaires, dans un but de coopération et d'aide au développement [4],

• inciter les lecteurs de *L'Actualité Chimique* à envoyer, pour publication dans le *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*, des articles issus de leurs laboratoires qui pourraient intéresser les chercheurs africains [5],

- faciliter l'adhésion des chimistes français à la SOACHIM, et leur abonnement au *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*.

D'une façon générale, les besoins répertoriés au niveau de l'enseignement, de la recherche et de l'information scientifique nécessitent de souligner le besoin réel que représentent pour nos collègues africains les actions de coopération, même d'ampleur modeste. Les difficultés posées notamment par l'accès à l'information scientifique sont sérieuses : de nombreux laboratoires ne disposent pas du support financier leur permettant de s'abonner aux différentes revues scientifiques, ce qui rend nécessaire les contacts avec les laboratoires étrangers qui développent des projets de recherche analogues aux leurs.

Aussi, invitons-nous les chimistes français soucieux de faire connaître à leurs collègues africains les thématiques susceptibles de les intéresser : à prendre contact avec eux, à publier leurs propres travaux sous forme d'articles ou de communications dans le *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*, voire à participer à l'un des futurs congrès de la SOACHIM [6]. Le prochain aura lieu du 31 juillet au 5 août 2000 à Conakry (Guinée), et portera sur le thème : Chimie, agriculture et développement : enjeux technologiques et environnementaux.

Références et notes

- [1] La Société Chimique de Tunisie, *L'Actualité Chimique*, février 1999, 2, p. 40-41.
- [2] La Société Ouest-Africaine de Chimie, catalyseur du développement de la science africaine, *L'Actualité Chimique*, janvier 1999, 1, p. 30-33. Cet article tente d'établir l'état des lieux en matière de sciences chimiques en Afrique de l'Ouest subsaharienne. Il montre en outre combien il est nécessaire pour les universités africaines d'établir des collaborations avec les laboratoires occidentaux.
- [3] La Société Ouest-Africaine de Chimie (SOACHIM) fut créée en 1994 par une assemblée représentative des scientifiques de neuf pays de l'Afrique de l'Ouest subsaharienne. A l'origine d'une véritable et novatrice tentative de coopération « sud-sud », elle a pour but de rassembler les chimistes de cette partie du monde, en créant en leur sein une synergie de développement des sciences chimiques, aussi bien au niveau de la recherche que de l'enseignement. Elle constitue par conséquent une formidable tentative de développement culturel et économique, ainsi qu'un véritable outil d'intégration des chimistes africains dans la communauté scientifique internationale.
- [4] Pour prendre contact avec une équipe de recherche ayant publié un des articles du *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*, contacter : Richard-Emmanuel Eastes, département de chimie de l'École Normale Supérieure, 24, rue Lhomond, 75005 Paris.
E-mail : emmanuel.eastes@ens.fr
- [5] Adhésion à la SOACHIM, abonnement et publications dans le *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*, contacter : Professeur Faustin Sié Sib, 06 BP 9006, Ouagadougou 06, Burkina-Faso.
E-mail : soachim.sp@fasonet.bf
- [6] Participation aux congrès organisés par la SOACHIM, contacter : Professeur Yao Thomas N'Guessan, Laboratoire de chimie organique structurale, Faculté des Sciences et des Techniques, Université d'Abidjan-Cocody, 22 BP 582, Abidjan 22, République de Côte d'Ivoire.

* École Normale Supérieure, Département de Chimie, 24, rue Lhomond, 75005 Paris.
Tél. : 01.44.32.32.63.
Fax : 01.44.32.34.65.
E-mail : emmanuel.eastes@ens.fr

Société Ouest Africaine de Chimie : SOACHIM

• Bureau de la SOACHIM

Président:

Thomas Yao N'Guessan
(Côte d'Ivoire)

1er Vice-président

Libasse Diop (Sénégal)

2^e Vice-président

Coffi G. Accrombessi (Bénin)

3^e Vice-président

Boureima Diarra (Mali)

Secrétaire permanent

Faustin Sié Sib (Burkina Faso)

06 BP 9009 Ouagadougou 06,

Burkina Faso.

Tél./Fax : +226 30 39 67.

E-mail : soachim.sp@fasonet.bf

Trésorier

Jean B. Legma (Burkina Faso)

Commissaire aux comptes

Amadou T. Ilagouma (Niger)

• Bureaux des sections nationales

- Pour la Côte d'Ivoire :

SOACHIM-CI, Université Abidjan

Cocody-Fast, BP 582, Abidjan.

Tél./Fax : +225 44 35 00

Président

Doubou Danho

1^{er} Vice-président

Fatou Traore

Secrétaire général

François Aka Yeboua

Trésorier général

Léontine Kondo

Trésorier général adjoint

Bernadette Ehui

Délégués

Youssouf Sylla, A. Kouadio

N'DA, Thomas Diaco

Commissaires aux comptes

S. El Hadj Bamba, Gossan Ado

Membres d'honneurs

Rose Eholie, Lassina Ouattara

- Pour le Sénégal :

SOACHIM-Sénégal, UCAD-Fast,

BP 10017 Dakar Liberté.

Tél. : +221 24 78 04.

Fax : +221 24 63 18.

Président

Abdoulaye Samb

1^{er} Vice-président

Codou Mar Gueye

2^e Vice-président

Mamadou Sidibe

Secrétaire permanent

Oumar Gueye

Trésorier

Aminata Diasse Sarr

Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie

Sommaire du n° 7, juin 1999

- Qualité des grains de nere comme source de protéines, par M.K. Bah, S. Baldé, A.S. Diallo M., Y. Eroptine, I. Boiro.
- Présentation d'un modèle de simulation d'un atelier de trituration de graines oléagineuses, par C.T. Mbaye, D. Depeyre, A. Isambert, D. Sow.
- Synthèse et caractérisation par spectroscopie infrarouge Raman et Mössbauer de nouveaux complexes et dérivés amino-4 benzène arséniato, phosphito et hydrogénophosphato de dihalogénures métalliques et de tétrahalogénures d'étain, par M. Sidibé, L. Diop.
- Production et caractéristiques nutritionnelles de la moutarde artisanale africaine, par C. Lamboni, K. Monkpoh, S. Konlani, K. Amouzou, A. Doh.
- A quasi-stady state shrinking core model of « wole tree » combustion in a concurrent fixed-bed, by A. Ouedraogo, J.C. Mulligan, J.G. Cleland.
- Coagulation des solutions d'un acide fulvique par le chlorure ferrique : influence du charbon actif en poudre, par L.M. Bawa, G. Djaneye-Boundjou, Y. Boukari, S. Koumou.
- Vapo-reforming of biogas : application to syngas production, by J. Koulidiati, A. Czernichowski.
- Étude de l'influence des cycles de traitement thermique sur les mesures de pertes de masse et des variations dimensionnelles du peek, par M. Yaouiss, F. Kifani-Sahban, A. Zerouh, L. Belkbir, T. Cordero, J. Arauzo.
- La microchimie : un état d'esprit différent dans l'enseignement de la chimie expérimentale, par N. Cheymol, R.-E. Eastes, M. Hoff.
- Vie associative, informations.

Sommaire du n° 8, décembre 1999

- Phénomène de transfert de matière dans l'extraction par solvant de l'huile à partir de la graine d'arachide, par Cheikh T. Mbaye, Demba Sow, Dominique Depeyre, Arsène Isambert.
- Corrélation du coefficient de transfert de masse lors de la combustion de bois humide, par Abdoulaye Ouedraogo, James C. Mulligan, J.G. Cleland.
- Modification des propriétés catalytiques du palladium par ajout des terres rares. (Ce, La) : Activité et sélectivité catalytiques dans les réactions de conversion des hydrocarbures, par K. Kili, F. Le Normand.
- Élimination de mélange de deux composés phénol potentiellement biodégradables en filtration biologique lente sur sable et sur polystyrène, par M.M. Malam Alma, G. Matejka, P. Chazal.
- Contribution à la lutte intégrée contre *Prostephanus truncatus* (Horn) *coleoptera* : *Bostrichidae*, par l'utilisation d'huiles essentielles, par A. Agbaka, K.D. Sohounhloue, B.E. Dockoïmo, L. Djossou, K. Foua-bi.
- Synthèse et étude par spectroscopie infrarouge et Mössbauer de nouveaux complexes et dérivés diphenylphosphinato, hydrogénophosphato, phénylarséniato de MCl_3 ($M = Sb(III), Bi(III)$) et du dérivé $Ph_2PO_2SnBu_3$, par Mamadou Sidibe, Libasse Diop.
- Modélisation de la molécule C_2H_6 piégée en matrice cryogénique, par Rita Kakou-Yao, N'Dédé Ebby, Jean Pourcin.
- Study of triterpenoids from *alstonia boosei*, by Benjamin K. Gosse, Thomas A. Bryson, Tea Gokou.
- Réalisation et analyse d'une réaction de Wittig par utilisation des techniques de la microchimie, par N. Cheymol, R.-E. Eastes.
- Vie associative, informations.

Ernest Fourneau (1872-1949), créateur de la chimie thérapeutique en France

Claude Viel* professeur

Summary : Ernest Fourneau (1872-1949), creator of medicinal chemistry in France

This presentation is composed of two parts : the first is a biography of Ernest Fourneau, then the second analyses the most important original studies of this great French researcher whose the scientific career was accomplished in pharmaceutical industry (Poulenc Frères, then Rhône-Poulenc) and at Pasteur's Institute.

Mots clés : Ernest Fourneau, biographie, travaux scientifiques, chimie organique, chimie thérapeutique.

Key-words : Ernest Fourneau, biography, scientific works, organic chemistry, medicinal chemistry.

Actuellement, au moins 85 % des principes actifs des médicaments sont constitués par des composés de synthèse. C'est à la fin du XIX^e siècle, grâce aux développements de la chimie organique préparative, que naîtra la chimie thérapeutique.

Paul Ehrlich en Allemagne et Ernest Fourneau en France peuvent, à juste titre, par l'importance de leurs travaux et la portée de leurs résultats, être considérés comme les pionniers de cette discipline à peine éclos au début de ce siècle et, pour Ernest Fourneau, comme son véritable créateur en France. A l'occasion du cinquantième anniversaire de sa mort, c'est pour moi un redoutable honneur que d'avoir à évoquer la vie et l'œuvre de celui qui restera l'une des grandes figures françaises de la chimie et de la pharmacie contemporaines.

Éléments de biographie

« Je pense vraiment que M. Fourneau était exceptionnel par l'harmonie de ses dons. Un génie comme le sien aurait pu s'accommoder fort bien d'une spécialisation à outrance. Au contraire, sa souplesse d'esprit lui avait ouvert tous les domaines et lui donnait un charme incomparable, comme aussi certains élans de tendresse, que ne pouvait guère faire prévoir son aspect calme et assez sévère. Il était, en réalité, extrêmement accessible et humain ».

Tels sont les éléments de jugement portés sur son maître, voici cinquante ans, lors de son décès, par Jacques Tréfouré, alors directeur de l'Institut Pasteur, un des tous premiers élèves d'Ernest Fourneau.

C'est en 1949, le 5 août, qu'Ernest Fourneau, décédait à Ascain, au Pays Basque, non loin de Biarritz, sa ville natale, où il vint au monde le 4 octobre 1872.

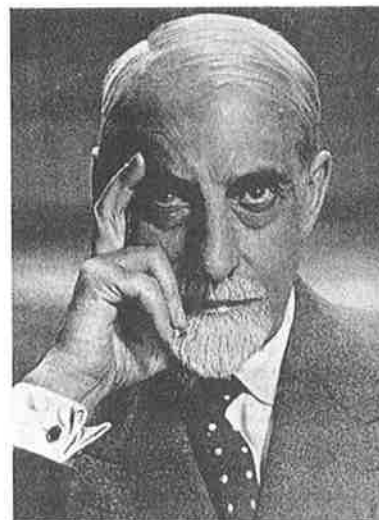
C'était le second fils de Pauline Bordes et de Jean Fourneau, chef cuisinier, puis maître d'hôtel à l'Hôtel de France, et c'est dans celui-ci que naîtront les quatre enfants

du couple : deux fils et deux filles, dont Marguerite qui devait épouser Marc Tiffeneau, brillant chimiste et pharmacologue, qui deviendra doyen de la Faculté de Médecine de Paris.

La famille était d'origine modeste : grand-père paternel tisserand, grand-père maternel tailleur, père cuisinier, mère employée d'hôtel.

A la naissance d'Ernest, la famille Fourneau était biarrotte depuis 50 ans et basquaise depuis la fin du XVIII^e siècle, venant du Béarn où elle s'était implantée deux siècles auparavant, fuyant son Brabant natal ravagé par les troupes espagnoles, se réfugiant sur les terres d'Henri de Navarre, futur Henri IV, alors chef des Protestants de France.

Toute l'enfance d'Ernest Fourneau se passa à l'Hôtel de France, époque heureuse qu'il a ainsi rappelée : « Notre vieil



Ernest Fourneau (1872-1949).

Conférence présentée à Paris, à la Maison de la Chimie, le 9 novembre 1999, lors de la manifestation « Hommage à deux grands chimistes français : Charles Friedel (1832-1899) et Ernest Fourneau (1872-1949) ».

* Faculté de pharmacie, 31, avenue Monge, 37200 Tours.
Tél. : 02.47.36.71.73. Fax : 02.47.36.71.74.
E-mail : viel@univ-tours.fr

Hôtel de France devait avoir un grand charme. Il était tout rose. Du côté cour, il donnait sur la campagne et des fenêtres on voyait des prairies, des vaches, des petits bois. Une ruelle le séparait d'un grand relais de poste où aboutissaient les diligences venant de Paris et qui essayaient de lutter contre les chemins de fer...

Dans ma petite enfance, j'étais élevé avec les enfants des clients et leurs gouvernantes anglaises, sans distinction de classes... On ne voyait jamais les parents. Nous étions tous rassemblés, les jours de pluie, dans la grande salle des noces et banquets où nous jouions à toutes sortes de jeux ».

Alors qu'il avait treize ans, Ernest Fourneau, quitta l'Hôtel de France pour l'Hôtel Victoria, somptueux palace disposant d'une vue imprenable sur l'océan et la Grande Plage de Biarritz, que son père avait fait construire sur une parcelle du domaine impérial vendue en 1882, par l'impératrice Eugénie, veuve de Napoléon III. Biarritz, « reine des plages » à l'époque, drainait les grands de ce monde : souverains étrangers, chefs d'États, noblesse et aristocratie françaises et étrangères, qui attiraient autour d'eux les meilleurs écrivains, artistes et savants d'Europe. C'est ce monde brillant et raffiné qui marqua l'adolescence de Fourneau, et l'imprégna si fortement qu'il se sentira toujours à l'aise dans les milieux de la haute société parisienne qu'il lui fut donné de fréquenter. « *Je suis un homme d'origine très humble... mais je suis parfaitement à mon aise dans le monde, où je suis traité comme un égal, comme un pair sans que jamais j'eusse à souffrir d'un complexe d'infériorité* », écrira-t-il à la fin de sa vie. Il garda toujours la nostalgie de ce monde dans lequel il passa sa jeunesse.

A Biarritz, ses parents étaient très liés avec des amis béarnais, les frères Moureu. L'aîné, Félix, tenait une pharmacie en ville, alors que le cadet, Charles, futur professeur au Collège de France et membre de l'Institut, terminait à Paris ses études de pharmacie. C'est lui qui orienta Ernest Fourneau vers la pharmacie.

Après une brillante scolarité au lycée de Bayonne, et muni du baccalauréat, Ernest Fourneau entra en 1889, année de la « naissance » de la Tour Eiffel, dans la pharmacie de Félix Moureu pour y effectuer les trois années de stage alors obligatoire avant le commencement des études théoriques de pharmacie.

A l'époque, les stages en officine n'étaient pas ceux que connaissent actuellement nos étudiants en pharmacie : d'une part, il est largement plus court, deux mois pour les reçus de première année, plus six mois en 6^e année pour les officinaux ; d'autre part, les horaires sont de loin allégés, mais semblent encore trop lourds pour bon nombre de nos étudiants. Voici ce que disait Ernest Fourneau se souvenant de son stage : « *L'officine ouvrait à 7 heures du matin, et pendant une grande partie de l'année fermait à 10 heures du soir, parfois même à 11 heures. Occupé depuis le matin jusqu'à une heure avancée de la nuit, dérangé même pendant le repas de midi, j'étais tellement fatigué que, bien souvent, au lieu de rentrer chez moi pour dîner, je préférais passer une heure sur la plage à respirer l'air de la mer, je n'avais pas une minute pour revoir mes cours de mathématiques ou étudier la chimie, la physique, l'histoire naturelle* ».

Fin juin 1892, son stage terminé, Ernest Fourneau effectua à Bordeaux son service militaire comme infirmier dans un régiment d'infanterie, avant de gagner Paris où il s'inscrivit à l'École Supérieure de Pharmacie après avoir subi les épreuves de validation du stage. C'est alors qu'il révisait et complétait les connaissances acquises à l'officine en matière de drogues simples, dans la salle de garde de l'hôpital du Midi qui possédait un droguier important, que Fourneau fit la connaissance de Marc Tiffeneau, étudiant comme lui, qui allait tout à la fois devenir son ami et son beau-frère.

A l'époque, à l'École de Pharmacie de Paris, la chimie organique était enseignée par Emile Jungfleisch, élève de Berthelot, suivant la théorie des équivalents, alors qu'Auguste Béhal, dans un cours libre, l'enseignait en introduisant la théorie atomique. C'est au cours de Béhal, que suivait également Tiffeneau, que Fourneau se lia avec Blaise, Valeur, Delange, Sommelet, jeunes étudiants enthousiastes qui tous laissèrent un nom dans le milieu de la chimie organique. Comme tous les étudiants, Fourneau fut très fortement marqué par ce cours qui rompait avec l'enseignement traditionnel de la chimie organique, figé dans les conceptions dogmatiques défendues âprement par Berthelot, qui ignorait délibérément la théorie atomique et la nouvelle chimie, dont Wurtz était l'ardent défenseur et propagandiste.

En 1895, en deuxième année d'études, Fourneau avait été reçu au concours de l'Internat en Pharmacie et avait obtenu un poste à l'hôpital Beaujon. Vers la fin de ses études, il fit un stage d'une année chez Charles Moureu, alors pharmacien en chef des asiles de la Seine, qui l'initia à la recherche, lui apprenant « *la plupart des méthodes de la chimie organique avec une minutie, une conscience et une propreté admirables* », comme il se plut à le rappeler par la suite.

Un événement qui survint en 1897 sera pour Fourneau d'une importance extrême pour sa vie professionnelle future. Cette année là, les Établissements Poulenc Frères, entreprise de produits minéraux pour la photographie, la céramique et la pharmacie, sous l'impulsion de Camille, le plus jeune des trois frères, ancien élève d'Henri Moissan chez qui il prépara un doctorat, décident de se diversifier vers la recherche et la fabrication de médicaments organiques de synthèse, et dans ce but, rachètent une usine à Ivry-sur-Seine. C'était l'époque où les premiers médicaments de synthèse commençaient à apparaître en thérapeutique et les frères Poulenc étaient les premiers à oser se lancer dans un domaine où l'Allemagne avait une nette avance et un monopole absolu.

Charles Moureu l'ayant vivement recommandé, Fourneau fut pressenti par Camille Poulenc pour créer et prendre la direction du service recherche, la direction de l'usine d'Ivry étant confiée à Maurice Meslans, qui lui aussi avait été doctorant chez Henri Moissan, et quelque temps professeur agrégé à l'École de Pharmacie de Nancy. Fourneau accepta avec enthousiasme et ce fut la naissance, comme il le rappellera plus tard « *d'une collaboration d'un modèle sans doute unique, à la fois si souple et si forte qu'elle a résisté au temps* » ; elle résistera jusqu'au décès d'Ernest Fourneau. Il tomba d'accord avec Charles Moureu et Camille Poulenc sur l'immense profit que pourrait lui procurer un stage en Allemagne auprès des chimistes organiciens les plus prestigieux d'alors, chez qui il perfectionnerait ses connaissances

en chimie organique et se familiariserait avec la chimie thérapeutique, qui n'en était alors qu'à ses premiers balbutiements. Début mars 1899, il partit donc pour l'Allemagne, où il resta trois ans, à Heidelberg tout d'abord, chez Curtius et Gatterman, à Berlin ensuite, chez Emil Fischer, à Munich enfin, chez Richard Willstätter, avec qui il se lia d'amitié profonde et durable.

Fischer avait alors 48 ans et il mettait la dernière main à la chimie des sucres et à celle des purines, domaines qui allaient bientôt lui apporter le prix Nobel, et il démarrait par ailleurs ses recherches sur les peptides.

Quant à Willstätter, jeune professeur agrégé de 28 ans, aîné de deux mois de Fourneau, il venait d'établir la structure des alcaloïdes tropaniques et ce remarquable travail, suivi par beaucoup d'autres, en particulier sur la structure de la chlorophylle, le conduiront au prix Nobel.

C'est donc auprès de tels maîtres que Fourneau fit ses débuts de chimiste et il n'est pas étonnant qu'il leur ait conservé une admiration profonde et qu'il ait été très marqué par la puissance et l'originalité de la chimie allemande.

De retour en France, Fourneau eut comme ambition d'élever la chimie thérapeutique française, alors quasi inexistante, au rang de son homologue allemande. Il y parviendra très vite.

Il orienta, en premier lieu, ses recherches vers les esters benzoïques d'aminoalcools avec l'espoir d'obtenir un composé qui présenterait les propriétés de la cocaïne, alors seul anesthésique local utilisé, sans en présenter les effets toxiques. Ce thème de recherche découlait directement de son passage chez Willstätter, qui avait longuement travaillé sur la cocaïne et avait confié à Fourneau une étude sur un autre aminoalcool naturel, la lupinine, dont l'ester benzoïque possède, comme la cocaïne, des propriétés anesthésiques locales. Chez Willstätter, il avait rencontré Einhorn qui s'y consacrait à la recherche de succédanés de synthèse de l'alcaloïde et en avait déjà breveté trois, et par ailleurs, il savait qu'à Berlin, aux côtés d'Emil Fischer, Merling synthétisait les eucaïnes, tous ces produits se montrant à l'usage inférieurs à la cocaïne et au moins aussi toxiques, voire même plus toxiques que l'alcaloïde. Fourneau réussit à devancer les Allemands car, dès le 8 octobre 1903, les Établissements Poulenc Frères et Ernest Fourneau déposèrent en Allemagne des brevets sur un nouvel anesthésique local de synthèse, la *Stovaine*, dont la structure résultait d'une simplification poussée de celle de la cocaïne ; la *Novocaïne* d'Einhorn ne fut brevetée qu'un an plus tard, le 27 novembre 1904.

Après les essais pharmacologiques et toxicologiques de Billon et Launoy, les essais cliniques de la *Stovaine* furent confiés au docteur Paul Reclus, chirurgien, professeur à la Faculté de Médecine de Paris, qui venait de publier son *Traité de l'anesthésie localisée par la cocaïne*, et qui était le propriétaire du château d'Orion, dans le Béarn, où Ernest Fourneau passa, jeune homme, des moments inoubliables, ignorant jusqu'à sa mort que pendant près de deux siècles, ses ancêtres avaient vécu tout près de là, à l'hôpital d'Orion.

Soulignons qu'en 1903, la *Stovaine* (amyléine) était le premier médicament de synthèse découvert par un chimiste français et que ce dérivé remplaça avantageusement la

cocaïne dans tous ses usages et entre encore aujourd'hui dans de nombreuses préparations pharmaceutiques.

C'est en cette même année 1903 que, grâce à Paul Reclus, Fourneau fit la connaissance d'une des filles du chirurgien Paul Segond, Claudie, qu'il épousera le 8 mai 1906. Trois fils naîtront de cette union.

Mais revenons à la *Stovaine*. Le retentissement de sa découverte fut considérable. La firme Bayer offrit à Fourneau un contrat magnifique qu'il refusa, estimant qu'il devait poursuivre ses recherches en France et non en Allemagne. En 1910, Emile Roux, alors directeur de l'Institut Pasteur, conscient de l'essor que devait prendre la chimie thérapeutique, appela Fourneau pour créer un laboratoire consacré à cette discipline. Il accepta avec enthousiasme et dirigea ce laboratoire jusqu'en 1944.

Parallèlement à son activité chez Poulenc Frères, Fourneau s'était associé à Ferdinand, un de ses condisciples à la Faculté, pour exploiter rue de Lyon une officine, où il exerça de 1900 à 1907.

Prenant ses fonctions en 1911 à l'Institut Pasteur, Fourneau devint administrateur des Établissements Poulenc et une convention tacite allait codifier les relations développées entre les industriels, Fourneau et l'Institut Pasteur : les Établissements Poulenc payaient les dépenses en matériel et en produits, ainsi que le traitement d'une partie du personnel du laboratoire. En échange, Fourneau devait proposer ses découvertes en priorité aux industriels. Si ceux-ci s'y intéressaient, ils versaient une redevance à Fourneau, sinon, celui-ci pouvait en disposer librement à son gré. Cette collaboration s'avéra exemplaire et aussi bien Rhône-Poulenc que l'Institut Pasteur bénéficièrent des recherches de Fourneau.

Jusqu'à fin 1910, date de son départ effectif de chez Poulenc, Fourneau poursuivit activement ses recherches sur les aminoalcools, alors que parallèlement, en 1907, il avait commencé à s'intéresser aux arsénicaux avec l'*Atoxyl*, dont nous reparlerons ultérieurement, nouveau trypanocide commercialisé par la firme allemande Bayer qui en tenait la formule secrète et qu'il identifia à l'arsénanilide de Béchamp.

Le laboratoire de l'Institut Pasteur, célèbre par le nombre et la qualité de ses travaux, et plus encore par le renom et le prestige d'Ernest Fourneau, attira une multitude de chercheurs de toute nationalité, dont les noms ont été recensés et publiés par Marcel Delépine. Parmi ceux-ci, il convient de citer ceux qui furent si longtemps à ses côtés : Jacques et Thérèse Tréfouël, M^{lle} Benoit, Mme de Lestrangé, Daniel Bovet, Federico Nitti. C'est dans le laboratoire de l'Institut Pasteur que se créa véritablement la chimie thérapeutique française et que de grands médicaments virent le jour, développés en collaboration avec les Établissements Poulenc Frères, devenus ultérieurement Rhône-Poulenc.

Ernest Fourneau dirigea les recherches dans des voies multiples que nous développerons dans la seconde partie de cet exposé. Nous ne retiendrons ici que les deux axes principaux :

- étude des aminoalcools et de leurs dérivés, inaugurée avec la *Stovaine* et qui se développa grandement, en étroite collaboration avec Bovet, aboutissant entre autres aux premiers adrénolytiques, aux premiers antihistaminiques, aux premiers neuroleptiques majeurs ;

• développement de la chimiothérapie anti-infectieuse, avec l'obtention d'antiparasitaires efficaces contre la syphilis, la maladie du sommeil, la leishmaniose, l'amibiase, la malaria, etc. N'oublions pas ici l'une des plus importantes de ces découvertes, celle des sulfamides, qui bouleversait la thérapeutique des maladies infectieuses microbiennes.

Nous avons rappelé que Fourneau commença, en 1907, ses recherches sur les arsénicaux et, alors qu'il allait quitter les Laboratoires Poulenc en 1911, il avait mis au point la fabrication du *Néosalvarsan*, antiparasitaire puissant, que Francis Billon allait développer à grande échelle pendant la guerre de 1914-1918, permettant aux Établissements Poulenc d'approvisionner les armées alliées et la population civile pendant toute la guerre, sauvant ainsi des millions de vies humaines.

Le conflit mondial décupla encore la volonté de Fourneau de hisser la chimie française au rang de la chimie allemande et en 1915, dans une conférence à la Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale, il affirmait : « *Il nous faut non seulement lutter contre l'industrie allemande existante et, par conséquent, nous en affranchir autant que possible en ce qui a trait aux matières premières et à l'outillage, mais encore il nous faut créer à notre tour* ». Ce patriotisme de Fourneau, Willstätter, son ami intime, qui dut fuir l'Allemagne nazie en 1939, l'a parfaitement exprimé : « *J'étais profondément impressionné chez mon élève français par son étonnante attitude passionnément nationaliste dans la poursuite de la Science. Il était très perturbé, et avec lui tout un groupe de ses confrères et amis, par le retard qu'avait pris la chimie, surtout la chimie organique, en France - retard dont Berthelot n'était pas peu responsable. Ces jeunes français unissaient leur ardeur scientifique à leur patriotisme : ils concertaient leurs préparatifs et leurs projets en vue de réédifier les Sciences à Paris* ». C'est à cette époque et dans ce but que date la création par Fourneau et Tiffeneau d'une association, la « *Molécule* », qui regroupait quelques jeunes chimistes qui devaient illustrer l'université ou l'industrie et qui apportèrent à Fourneau l'aide financière qui, pendant les treize années où il fut secrétaire général, l'aida à transformer la Société Chimique de France, qui ne comportait que 500 membres en 1919, en une société dont le nombre d'adhérents avait plus que triplé à la fin de son mandat, en 1932.

En 1917, en pleine guerre, Fourneau fut invité à enseigner la pharmacie chimique à la Faculté de Pharmacie de Madrid et, dans le laboratoire de Casares Gil, avec l'assistance d'Antonio Madinaveitia, lui aussi ancien élève de Willstätter, il mit au point des travaux pratiques de synthèse des médicaments qui couvraient en une centaine de réactions une grande partie de la chimie organique de l'époque. Cours et travaux pratiques furent réunis dans un ouvrage : *Préparation des médicaments organiques*, paru en espagnol et en français en 1921, puis traduit en allemand, anglais et russe. Comme Casares Gil le rappela en 1950 : « *On peut dire que Fourneau a formé une École en Espagne, et plusieurs de ses élèves figurent parmi les chimistes les plus distingués que nous ayons aujourd'hui* ». Ces cours, en pleine guerre, dans un pays neutre qui ne connaissait que la chimie allemande, ne faisaient que rehausser le prestige de la chi-

mie française. A la fin de la guerre, plusieurs de ses élèves espagnols vinrent travailler dans le laboratoire de l'Institut Pasteur. Fourneau retourna à Madrid en 1934 pour y être nommé *docteur honoris causa*, puis, en 1942, pour sauver son collègue Molès qui avait combattu dans les rangs républicains, avait été condamné par les tribunaux franquistes et qui, suite à son intervention, avait été gracié et avait pu reprendre toutes ses activités scientifiques, alors que toutes les démarches effectuées auparavant avaient échoué.

Dès 1919, en tant que secrétaire général de la Société Chimique, Fourneau s'employa à rétablir les relations avec les savants des pays de l'Europe de l'Est, et après avoir surmonté de multiples difficultés (surtout pour les Russes, dont le consentement de la Société Chimique fut difficile à obtenir), il leur fit parvenir gratuitement la collection complète des *Bulletins* de 1915 à 1923.

Pour Fourneau, seul le rapprochement des peuples importait et non les régimes politiques, et alors que la plupart des Français étaient hostiles aux Bolchéviques, il envoyait des périodiques scientifiques aux chimistes russes et en 1920, accueillait l'un des leurs dans son laboratoire.

C'est avec cet esprit qu'il milita activement dans le Comité France-Allemagne qui fut créé dans les années 30 à l'initiative des associations d'anciens combattants des deux pays, qui fut soutenu par les membres du gouvernement français, et dont le but était d'œuvrer pour un rapprochement étroit des deux peuples en développant les relations économiques, intellectuelles, sportives, etc. Fourneau se dévoua entièrement à cette œuvre qui répondait à son aspiration d'une entente étroite entre la France et l'Allemagne, pays qui l'avait si fortement marqué, entente qui, à ses yeux, ne pouvait qu'entraîner l'Europe vers la paix et la prospérité.

En 1940, après l'armistice, il crut comme beaucoup d'autres, que son rêve d'une entente franco-allemande pourrait se réaliser. Sa fidélité envers ses amis allemands et le fait qu'il était vice-président du Comité France-Allemagne l'avaient fait suspecter dès 1939, mais la perquisition effectuée à son domicile ne donna rien et le ministère de la Guerre non seulement ne l'élimina pas des commissions scientifiques de l'Armée, mais rattacha son laboratoire à l'État-major. Comme l'a souligné Tréfouël, pendant toute la durée de la guerre, Fourneau connut les mêmes restrictions que tous les Français : il eut faim et froid et sa maison d'Ascain fut réquisitionnée. Jamais, écrit encore Tréfouël, il demanda quoi que ce soit à ses anciens amis allemands présents à Paris. Sa seule démarche, faite à la demande de ses collègues français dit encore Tréfouël, ce fut auprès des autorités allemandes de la Propagande, afin d'obtenir la parution des publications scientifiques françaises suspendues. Il obtint satisfaction à la condition qu'il exerce une certaine censure, à ses risques et périls, sur ce qui pouvait porter atteinte aux armées allemandes, et par ailleurs, qu'il ne publie pas d'articles provenant de Juifs. Fourneau n'eut jamais à refuser son visa, simple formalité, car les auteurs savaient éviter ce qui pouvait créer des difficultés, et les articles prohibés du fait de l'origine de leurs auteurs étaient mis de côté pour les faire paraître lorsqu'il n'y aurait plus d'Allemands.

A la Libération, Fourneau fut inquiété et fut détenu quatre mois à la prison des Tourelles. Que lui reprochait-on au

juste ? Son admiration pour la science allemande ? Sa fidèle amitié, jamais démentie pour les maîtres allemands qui l'avaient formé ? Peut-être plus encore l'article *La France et l'Allemagne, nations scientifiques et culturelles*, qu'il avait publié en 1941 dans un numéro spécial de *Notre combat pour la Nouvelle France Socialiste*, consacré à la réconciliation franco-allemande. Fourneau avait été pour le moins imprudent en publiant cet article en cette fin d'année 41 où le joug allemand se faisait de plus en plus sentir sur la France et où l'Allemagne hitlérienne montrait son véritable visage à la face du monde. Quoi qu'il en soit, rien de suspect ne peut, semble-t-il, être relevé dans ce plaidoyer dans lequel Fourneau insiste sur la nécessité d'une collaboration entre savants, et tout spécialement les chimistes, Français et Allemands. Rien sur la nation allemande, pas plus que sur le régime en place, ou l'occupation. Cette communication fut malheureusement reprise, peut-être à son insu, dans le numéro de juillet-août 1943 de *Collaboration*, journal du Groupement des Énergies françaises pour l'Unité continentale. Après sa libération, Fourneau resta encore huit mois en résidence surveillée et pendant plus de trois ans sous la menace d'un procès pour « intelligence avec l'ennemi », bien qu'aucune charge lourde n'ait été retenue contre lui.

Bien qu'ayant dépassé l'âge de la retraite, il fut maintenu en activité par deux fois à partir de 1942 pour services exceptionnels rendus à l'Institut Pasteur. Pendant sa détention, il demanda sa mise à la retraite effective et cette démission entraîna aussitôt celle de son assistant, son fils Jean-Pierre, et une année plus tard, celle du physiologiste Daniel Bovet et de son épouse. Après sa libération, Ernest Fourneau retourna tous les jours à l'Institut Pasteur où, jusqu'en août 1946, il se remit à travailler à la paillasse comme n'importe quel chimiste du laboratoire. A cette époque, l'aide de Rhône-Poulenc se manifesta à nouveau et il lui fut proposé de créer un nouveau laboratoire de recherche dans l'ancien hôtel du duc de Chartres, rue Jean Goujon. Fourneau, jusqu'à sa mort en 1949, put ainsi poursuivre ses recherches, former encore quelques thésards, publier de nouveaux résultats. Il présenta le 7 juillet 1948 à l'Académie de Pharmacie, sa dernière communication, une étude sur les curares, qu'il signa avec Maurice-Marie Janot. C'est en janvier de cette même année qu'Ernest Fourneau ressentit les premières atteintes du mal inexorable qui allait l'emporter le 5 août 1949. Le 13 juillet, avant de regagner Ascain et s'y éteindre trois semaines plus tard, il reçut la visite de Robert Damiens qui terminait sa thèse et qui lui annonça la parution prochaine du premier travail issu du laboratoire de la rue Jean Goujon. Début août, quelques jours avant sa mort, il recevait le numéro des *Annales pharmaceutiques françaises* où figurait l'article annoncé signé par Georges Tsatsas et Robert Damiens.

A côté du grand scientifique, quel était l'Homme ? Mince, d'aspect sévère, fort élégant, Ernest Fourneau ressemblait à l'un de ces personnages des toiles du Greco. C'était un esprit brillant, extrêmement érudit, connaisseur en littérature, aimant la musique et la peinture qu'il pratiquait lui-même, doué pour les langues étrangères. C'était aussi un habile manipulateur comme l'a souligné J. Tréfouël : « *Les dons de chimiste de M. Fourneau étaient uniques. Je le*

revois, arrivant devant un élève anxieux ; il prenait de ses mains le tube à essais désespérant, le humait, y versait quelques gouttes provenant de flacons, semblait-il, pris au hasard, grattait les parois du verre avec un agitateur et partait en disant : cela va cristalliser. Et cela cristallisait, en effet, ramenant l'espoir au cœur du chercheur ».

Le trait dominant de son caractère était la fidélité, à ses amis, à ses premiers Maîtres, à ses disciples. Son aspect était sévère, même un peu froid, mais c'était là les signes d'une grande retenue. Autoritaire, l'était-il ? Voici ce qu'il confiait dans son journal intime : « *A tort ou à raison, je passais pour autoritaire, mais je crois que, dans le fond, je cache une main de papier mâché dans un gant de crin ».*

Ses élèves ont conservé un souvenir inoubliable de ce Maître affectueux et simple. « *Nous avions tous l'occasion d'apprécier et de goûter son inépuisable bonté et l'indulgence qu'il mettait à juger les autres. C'était un grand cœur, un grand savant et un homme du monde »* a écrit Robert Damiens, son dernier élève. Tous par ailleurs ont gardé un souvenir profond de leur formation scientifique au laboratoire. C'est ce que Daniel Bovet a exprimé en ces termes : « *Ses élèves les plus fidèles, auxquels il a généreusement prodigué les trésors de son génie en leur laissant le fabuleux héritage d'un prix Nobel qui lui revenait de droit, ont reçu de lui bien autre chose encore, une conception originale et moderne de la recherche et, à côté de la rigueur d'une pensée scientifique qui trouve peu d'équivalents, une sorte d'amour du laboratoire qui aboutit presque à l'esthétique d'un métier retenu, bien à tort, parmi les plus austères ».*

Ernest Fourneau a toujours été fier d'être pharmacien. Ne répétait-il pas qu'il ne possédait que ce titre, qu'il était pharmacien et rien d'autre ? Jamais il ne rechercha les honneurs, soucieux de ne pas s'écarter de son laboratoire et de préserver sa vie intime, de la consacrer à son épouse, à l'éducation de ses trois fils dans cette demeure de l'Abbaye, à Gif-sur-Yvette, que fréquentait un petit cercle d'amis.

S'il accepta, au début de sa carrière, de rejoindre l'Académie de Médecine pour y retrouver certains de ses maîtres, il laissa par contre sans suite les démarches qu'il lui aurait fallu faire pour entrer à l'Académie des Sciences qui l'avait pourtant inscrit par trois fois sur la liste des candidats et qui lui accorda plusieurs prix, dont le prix Jecker qui consacre une réputation dans le domaine de la chimie organique. En outre, ses travaux furent couronnés par de nombreuses autres distinctions et récompenses françaises et étrangères, parmi lesquelles la Légion d'Honneur, dont il était officier.

Travaux scientifiques

Les recherches d'Ernest Fourneau se répartissent en plusieurs chapitres et nous présenterons ici les principales d'entre elles en distinguant deux périodes : celle des travaux effectués en Allemagne, alors que Fourneau s'initiait à la recherche en chimie organique et en chimie thérapeutique, et celle de son importante production scientifique réalisée alors qu'il était chez Poulenc Frères, puis à l'Institut Pasteur.

Premières recherches

Pour Ernest Fourneau, les trois années passées en Allemagne se concrétisèrent par plusieurs publications. Chez Emil Fischer, il prépara la 9-phényladénine, dernier représentant de cette série de bases alcaloïdiques, dont la caféine est la plus connue, auxquelles Fischer donna le nom générique de purines, et sur lesquelles il effectua des recherches systématiques, mettant au point de nouvelles méthodes de synthèse et procédant à l'étude de leurs propriétés et de leur réactivité chimique. Fourneau synthétisa également des analogues hydroxylés et/ou chlorés de cette purine. Ce premier travail fut publié en 1901.

A l'époque, Emil Fischer commençait ses travaux sur la chimie des peptides, troisième volet de ses recherches, dont les deux premiers, les purines et les sucres, allaient lui apporter le prix Nobel en 1902. C'est à Fourneau qu'il confia la première synthèse d'un peptide, le plus petit de tous, la glycylglycine, qui fit l'objet d'une publication commune en 1901.

Comme l'a rappelé très justement Jean-Pierre Fourneau, son père « n'a plus jamais touché à ce domaine qu'il avait été le premier à défricher à l'ombre d'Emil Fischer, et il ne semble pas avoir prévu le développement exponentiel de la chimie et de la biologie des peptides ».

Chez Willstätter, prix Nobel en 1915 et qui, à l'époque de la venue de Fourneau dans son laboratoire, venait d'établir la structure, alors fort discutée, des alcaloïdes tropaniques des Solanacées mydriatiques et de la feuille de Coca, Fourneau entreprit l'étude d'un autre aminoalcool naturel, la lupinine, alcaloïde mineur des Lupins.

Fourneau publiera ce travail en 1901 et 1902 avec Willstätter. Cette étude sera pour Fourneau une ouverture vers les alcaloïdes et, comme nous le verrons, le point de départ de recherches ultérieures sur les aminoalcools et les anesthésiques locaux. C'est chez Willstätter qu'il perdit en partie l'usage de l'œil droit à la suite d'un accident de laboratoire.

Recherches réalisées aux Établissements Poulenc Frères et à l'Institut Pasteur

Chimiothérapie des maladies non infectieuses

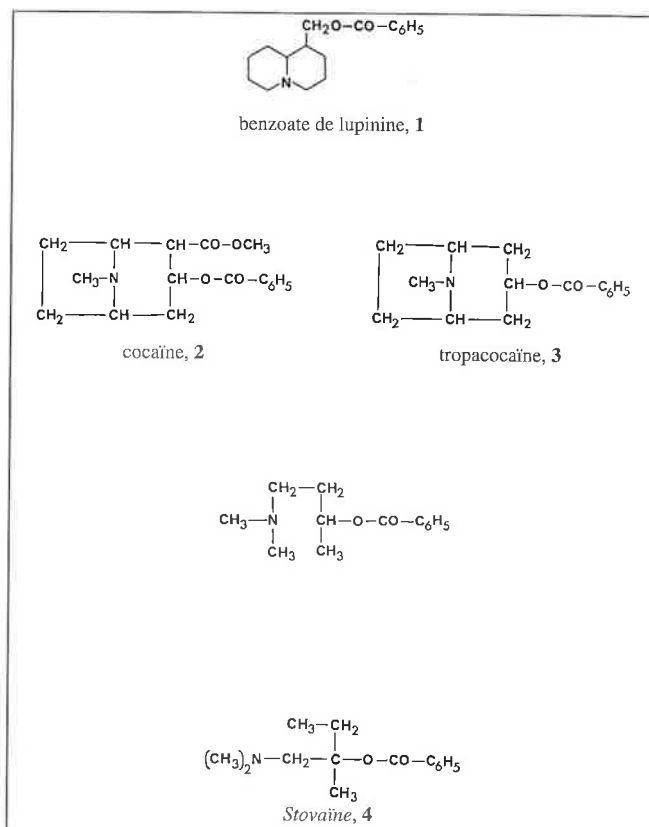
Dans ce texte à visée historique, nous avons conservé les formules des alcaloïdes telles qu'elles étaient en usage avant les représentations stéréochimiques conformationnelles.

Aminoalcools et dérivés

Chez Willstätter, Fourneau, comme nous l'avons souligné, avait étudié la lupinine et son ester benzoïque, **1**, qui s'était avéré anesthésique local. Tout naturellement, de retour en France, il porta son attention sur les aminoalcools et leurs esters benzoïques, dans l'espoir d'obtenir des anesthésiques locaux au moins aussi puissants que la cocaïne.

Voici ce qu'il rappelait concernant ses motivations : « J'étais engagé dans l'étude des aminoalcools simples, convaincu que les anesthésiques locaux naturels : cocaïne,

2, tropacocaïne, **3**, et autres doivent leurs propriétés non pas à leur noyau hétérocyclique, mais au fait qu'ils sont des esters benzoïques d'aminoalcools. Je voulais les corps les plus simples possibles et surtout je voulais des séries homologues de façon à étudier les propriétés anesthésiques en fonction du poids moléculaire ». C'était là toute la démarche de Fourneau : modifier systématiquement les structures actives, les simplifier pour les molécules complexes en ne gardant que les éléments structuraux nécessaires à l'activité, et synthétiser des séries homogènes afin de préciser les relations entre structure et activité.



Son premier succès dans ce domaine fut obtenu en 1903 avec l'ester benzoïque du 2-(diméthylaminométhyl) 2-butanol, **4**, qu'il baptisa *Stovaine*, dont le nom, par le suffixe *aine*, rappelle la cocaïne, alors que *stove*, en anglais, signifie fourneau, clin d'œil à son propre patronyme. L'aminobutanol précurseur avait été obtenu par action de la diméthylamine sur la chlorhydrine de l'alcool tertiaire correspondant, dont la préparation avait été effectuée selon la méthode générale mise au point par Tiffeneau, et qui consistait à faire réagir, selon Grignard, un organomagnésien sur la monochloracétone (la réaction de Grignard est née avec le siècle). Signalons que cette réaction n'était pas sans danger si on voulait la transposer à l'échelle industrielle. Malgré les conseils de Grignard lui-même, Fourneau eut l'audace de mettre en œuvre 15 kilos de magnésium à la fois. Une décomposition brusque du magnésien fit un jour sauter l'atelier de production.

Cette méthode très générale d'accès aux aminoalcools fut mise à profit par Fourneau pour la synthèse d'homologues de la *Stovaine*, qui en différaient soit par la longueur de la chaîne fixée à l'azote, soit par d'autres radicaux et d'autres acides estérifiants que l'acide benzoïque, soit encore par

d'autres amines que la diméthylamine, tous les dérivés ainsi obtenus ayant des propriétés plus ou moins voisines de la *Stovaine* ou amyline, anesthésique local longtemps utilisé, aussi puissant mais beaucoup moins toxique que la cocaïne. Cette étude a de plus permis de montrer que ni le noyau pyrrolidinique, ni le noyau pipéridinique qui « figurent » dans la cocaïne ou dans la tropacocaïne ne sont nécessaires à la manifestation de l'activité anesthésique locale. Par suite, de nombreux esters d'aminoalcools de structures diverses furent étudiés par Fourneau et ses collaborateurs, ainsi que par d'autres chercheurs, et les travaux réalisés débouchèrent sur une large gamme d'anesthésiques locaux de surface et de conduction, représentés en particulier par les esters de l'acide *para*-aminobenzoïque, dont la procaine a été le chef de file.

Ultérieurement, en 1928, Fourneau et Ribas dédoublèrent la *Stovaine* en ses antipodes optiques, et il fut montré par Tiffeneau et Régnier que la *Stovaine* dextrogyre était 4 fois plus active que la lévogyre.

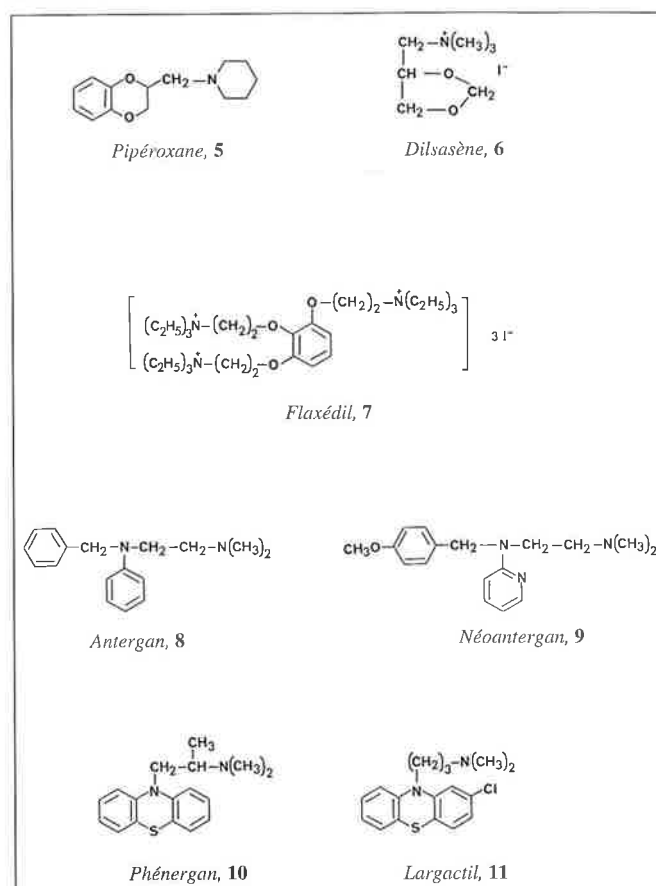
Les époxydes, excellents synthons pour la préparation des aminoalcools, ont été au départ d'une longue collaboration entre Tiffeneau et Fourneau, qui ont étudié ces composés et tout particulièrement les oxydes dissymétriques, afin de déterminer leur réactivité lors de l'isomérisation thermique, et le sens de leur ouverture en fonction de la nature du réactif mis en œuvre.

A côté de l'obtention d'anesthésiques locaux, la pharmacochimie des aminoalcools et de leurs dérivés, largement développée par Fourneau en étroite collaboration avec Bovet pour la pharmacologie, ouvrit d'autres voies, multiples et fécondes, dans le domaine des médicaments du système nerveux central et du système nerveux autonome, ainsi que dans celui des antihistaminiques.

Ainsi, il convient de citer :

- les premiers sympatholytiques de synthèse avec le *Prosympal* et le *Pipéroxane*, **5**, aryloxyaminoalcools, ancêtres des β -adréno-lytiques (β -bloquants) de type propranolol, très utilisés dans le traitement de l'hypertension ;
- un parasympathomimétique, le *Dilvasène*, **6** ;
- un antiarhythmisant, le *Dacorène*, aminoéther phéno-lique ;
- le premier curarisant de synthèse, la gallamine (*Flaxédil*), **7**, ammonium quaternaire, dont la marge thérapeutique plus élevée que celle de la d-tubocurarine l'a fait utiliser en anesthésie jusqu'à une période très récente ;
- les premiers antihistaminiques de synthèse, issus d'observations selon lesquelles certains aminométhylbenzodioxannes protégeaient l'animal des chocs provoqués par l'histamine, et qui ont conduit des éthers basiques de phénol à des aryléthylènediamines, dont de nombreux représentants furent synthétisés par Jean-Pierre Fourneau et Mme de Lestrangé, et publiés en 1947. Les modifications structurales effectuées par les chimistes de Rhône-Poulenc ont conduit aux premiers médicaments utilisables en clinique : *Antergan*, **8**, *Néoantergan*, **9**, *Phénergan*, **10**. A partir de ce dernier, les recherches pour atténuer ou au contraire accentuer son effet secondaire soporifique ont conduit en 1952 les chimistes de Rhône-Poulenc, avec Decourt et Laborit, à la découverte du premier neuroleptique majeur : la chlorpro-

mazine (*Largactil*), **11**, phénothiazine à chaîne alkylaminée qui, avec ses successeurs, allait révolutionner la psychiatrie en ouvrant les voies au traitement des maladies nerveuses et mentales.

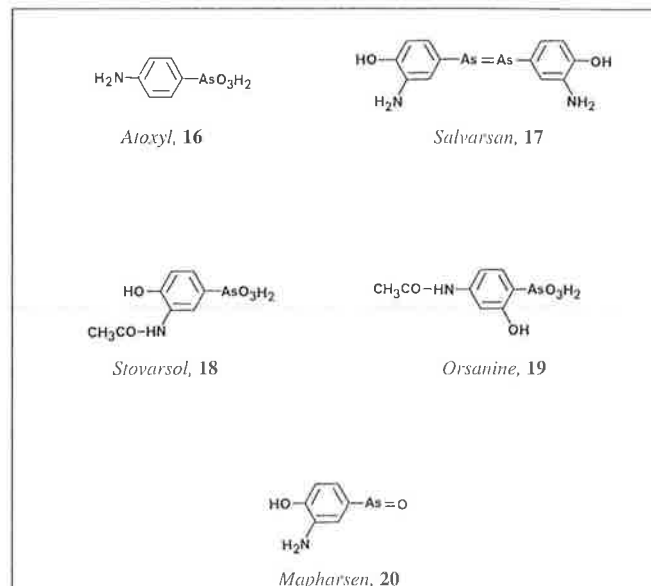
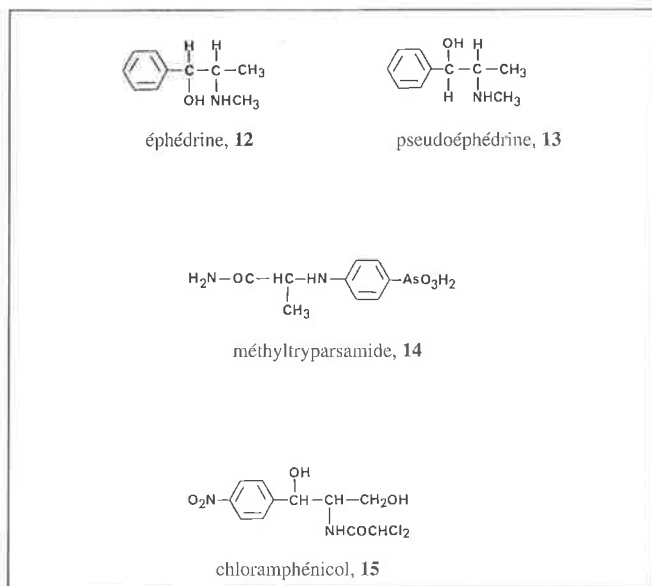


Éphédrines

Dès 1904, les éphédrines, alcaloïdes sympathomimétiques du groupe des aminoalcools, furent l'objet de recherches que Fourneau poursuivit à diverses reprises, publiant un dernier mémoire à ce sujet en 1945.

Il prépara tout d'abord les isomères de position de l'éphédrine, **12**, ainsi que des homologues de la *N*-méthyléphédrine à l'état racémique, par action des amines correspondantes sur les halohydrines appropriées. Par hydrogénation catalytique de la 2-méthylaminopropiophénone résultant de l'amination de la 2-bromopropiophénone, Fourneau et Kanao ont obtenu la pseudoéphédrine racémique, **13**, isomérisable par l'acide chlorhydrique en éphédrine racémique, **12**, dont le dédoublement fut réalisé avec Nicolitch en utilisant le méthyltryparsamide, **14**. En vue d'en comparer les propriétés physiologiques à celles de l'éphédrine naturelle, de nouveaux homologues de l'éphédrine furent synthétisés et dédoublés également par le méthyltryparsamide. Puis des isoéphédri-nes, résultant de l'inversion des groupes alcool secondaire et méthylamino de l'éphédrine, ont été préparées par Fourneau et M^{lle} Benoit à partir des oxydes de phénylpropylène diastéréoisomères racémiques.

Ce qu'il faut surtout retenir des travaux de Fourneau et de Kanao, c'est que leur synthèse de l'éphédrine, publiée en 1924, préfigure la première synthèse du chloramphénicol, **15**, vingt cinq ans plus tard.



Chimiothérapie des maladies infectieuses

Composés arsénicaux

Dans le domaine de la chimiothérapie des maladies infectieuses, les premiers travaux de Fourneau sont relatifs aux dérivés de l'arsenic, introduits peu de temps auparavant par Ehrlich, qui avait ouvert la voie par ses travaux fondamentaux sur les dérivés de l'*Atoxyl*, **16**, et la découverte du *Salvarsan* (ou 606 Bayer), **17**, en 1910.

L'*Atoxyl* avait été lancé comme fortifiant « atoxique » en 1904, et il fut montré par Fourneau en 1907 que ce composé n'était autre que le sel obtenu par Béchamp en 1863 lors de ses essais de synthèse de la fuschine, et auquel cet auteur avait attribué la constitution de l'arsénanilide.

En 1904, Ehrlich et Berthelm rejettent la structure précédente et montrent qu'il s'agit en fait du sel de sodium de l'acide *para*-aminophénylarsonique.

Dans les mêmes années, différents chercheurs avaient montré l'efficacité de l'*Atoxyl* dans la trypanosomiase du rat et du cheval, la spirillose des poules, la syphilis du singe, la maladie du sommeil de l'homme. Toutefois, Ehrlich, en raison d'une certaine toxicité de l'*Atoxyl* avait renoncé à l'étude des acides arylarsoniques, composés où l'arsenic est pentavalent, au profit des composés organoarséniés trivalents, émettant l'hypothèse que les dérivés de l'arsenic pentavalent subissent *in vivo* une réduction en dérivés trivalents, responsables de l'activité observée. Avec ses élèves, il opéra la synthèse d'un grand nombre de dérivés et, remarquant que les oxydes d'arsine (arsénonés) étaient actifs mais trop toxiques, il s'intéressa aux dérivés arsénoïques, moins toxiques. Ils obtinrent des composés intéressants, actifs contre les trypanosomes, les spirilloses et la syphilis. Parmi ceux-ci, le *Salvarsan*, **17**, se montrait être remarquablement actif comme antisiphilitique, mais son emploi s'avérait délicat en raison des accidents relativement nombreux, certains mortels, d'autres provoquant la cécité, et c'est ainsi que des dérivés solubles et neutres ont été synthétisés, dont le *Néosalvarsan*.

Fourneau reprend les travaux d'Ehrlich et constate que l'on doit étudier plus systématiquement les composés de l'arsenic pentavalent et trivalent car pour lui, la structure à arsenic trivalent du *Salvarsan* ne conditionne pas l'activité, et qu'un composé organoarsénié à arsenic pentavalent, à la fois plus facile à synthétiser et de meilleure stabilité, peut le remplacer. En collaboration avec J. et Th. Tréfeuël, il synthétise et détermine l'activité de 75 acides phénylarsoniques diversement substitués. L'étude des relations entre la structure et l'activité a montré que des 10 isomères possibles pour l'acide amino hydroxy phénylarsonique, le plus actif est l'acide 4-amino 2-hydroxy (coefficient thérapeutique >8), puis le 3-amino 4-hydroxy (coefficient thérapeutique = 5), enfin tous les autres (coefficient thérapeutique = 2 au maximum). L'acétylation de la fonction amine provoque une perte d'activité, sauf pour le dérivé de l'acide 4-amino 2-hydroxyphénylarsonique (le coefficient thérapeutique passe de 8 à 20). Ce « vaste coup de filet » a permis à Fourneau en 1921 d'obtenir deux composés de choix, à action très spécifique : le *Stovarsol*, **18**, excellent médicament de la syphilis, des leishmanioses, de l'amibiase, etc., encore utilisé comme anti-infectieux buccal et gynécologique, et l'*Orsanine*, **19**, actif contre la maladie du sommeil.

Comme l'a montré Fourneau, la position et la nature des substituants est donc très importante pour l'obtention d'une activité spécifique.

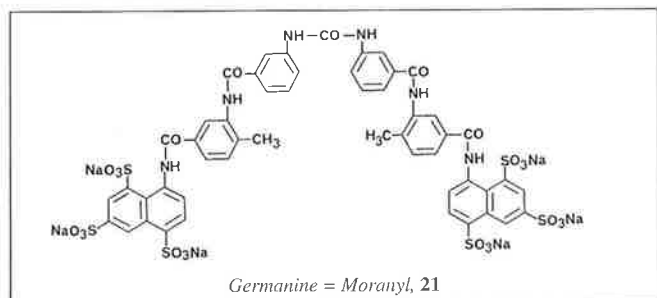
Si les acides sont réduits *in vivo*, les composés arsénoïques sont oxydés *in vivo* en arsénonés, très toxiques quoique très actives. Parmi ces dérivés, citons l'arsénoxyde (*Mapharsen*), **20**, oxyde d'arsine du *Salvarsan*, antisiphilitique, et le *Butarsen*, actif sur le trypanosome.

Urées complexes

C'est dans cette série que l'on trouve le remarquable travail que Fourneau, en collaboration avec J. et Th. Tréfeuël et J. Vallée, consacra à l'étude d'un nouveau médicament trypanocide très efficace connu sous le nom de « 205 Bayer » ou *Germanine*, et dont la structure complexe avait été tenue rigoureusement secrète par la firme Bayer qui, de plus, ne délivrait cette molécule qu'aux médecins qui

s'étaient engagés à ne la céder à aucune personne susceptible d'en trouver la nature. Bayer avait annoncé la découverte de la *Germanine* en 1921 et c'est en 1924 que Fourneau et ses collaborateurs en élucidèrent la structure. Pour cela, examinant les brevets déposés par Bayer avant ou peu après l'annonce du 205, Fourneau au vu de la formule brute et des propriétés du composé émit l'hypothèse que celui-ci pouvait être une amide-urée complexe provenant de la structure du violet d'Afridol.

Tenant compte du motif acide naphthalènesulfonique alors en usage dans l'industrie des colorants, Fourneau établit et synthétisa 25 structures isomères possibles, dont l'une, le 309 F, était la bonne, ayant le même coefficient chimiothérapeutique que le 205 Bayer, dont Fourneau avait pu se procurer une très petite quantité pour la réalisation d'essais comparatifs. Le *Moranyl* était né du génie et de la persévérance du chimiste français, et l'identité du 309 F avec le 205 Bayer (*Germanine*), **21**, était confirmée peu après par les chercheurs de la firme allemande eux-mêmes. Inutile de préciser que bien des tâtonnements furent quand même nécessaires avant l'obtention du 309 F et au cours de leur travail, Fourneau et ses collaborateurs préparèrent de nombreuses urées analogues qui toutes se sont avérées peu ou pas trypanocides et plus toxiques.

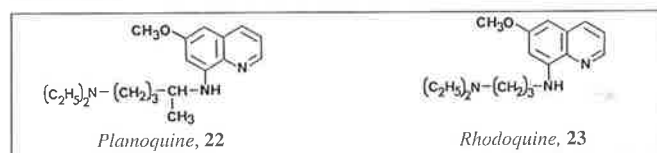


Antipaludiques

De 1930 à 1933, Fourneau a apporté une contribution à la chimiothérapie du paludisme.

Après avoir montré que les résultats des tests d'activité antimalarique obtenus sur le canari infesté par *Plasmodium relictum* étaient transposables à l'échelle humaine, il fut essayé plus d'une centaine de composés de structures chimiques diverses, dont quelques uns seulement manifestèrent une activité.

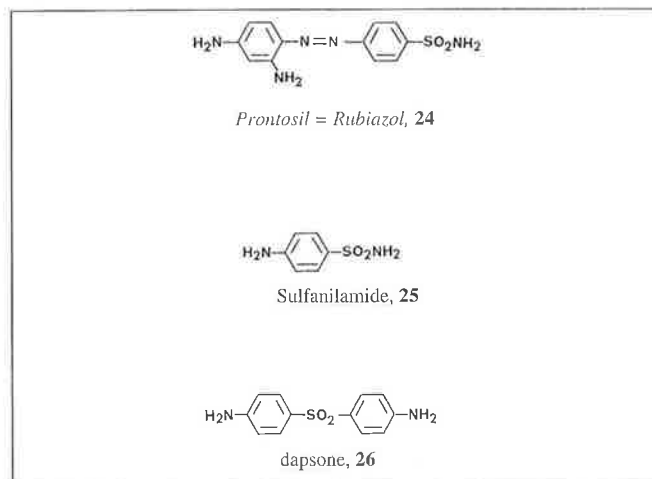
Fourneau et ses collaborateurs utilisèrent ensuite des calfs, moineaux de Java, naturellement infestés par *Hoemoproteus orizivoroe*, pour apprécier la valeur curative des antipaludiques, et ainsi déterminèrent l'activité de nombreux dérivés de la quinoléine, comparant leur activité à celle de la *Plasmoquine*, 8-aminoalkylaminoquinoléine, **22**, prise comme référence. Un analogue de la *Plasmoquine*, le 710 F ou *Rhodoquine*, **23**, était trouvé, très efficace à faible concentration chez l'animal et chez l'homme et il fut utilisé avec autant d'efficacité que la *Plasmoquine*, associé à la quinacrine (*Atébrine*).



Sulfamides et sulfones

Depuis les travaux de Paul Ehrlich, on savait que certains colorants se fixaient électivement sur les différents organites cellulaires, et d'autre part, que la plupart des colorants tuent les microorganismes en même temps qu'ils les colorent. Jusqu'en 1935, on était impuissant contre les bactéries. Les chimistes de la firme Bayer ayant remarqué qu'un colorant sulfamidé se fixait plus solidement que d'autres sur les protéines de la laine, Domagk, pathologiste du Service de recherches de Bayer, l'expérimenta chez l'animal parasité. En février 1935, il publiait les résultats de l'activité anti-streptococcique de ce colorant azoïque rouge, la sulfamido-chrysoïdine, *Prontosil* ou *Rubiazol*, **24**, obtenu par diazotation du *para*-aminophénylsulfonamide et copulation avec la *méta*-phénylènediamine.

Aussitôt après que Fourneau eut connaissance du mémoire de Domagk, il demanda à Jacques et Thérèse Tréfouël de synthétiser toute une série d'analogues du *Prontosil*, et au pharmacologue Bovet et au bactériologiste Nitti de tester sur la souris infestée leur activité antistreptococcique. Ils montrèrent que les seuls dérivés actifs étaient les azoïques sulfamidés préparés à partir du *para*-aminobenzènesulfamide et, par ailleurs, que l'action sur les streptocoques ne variait pas sensiblement alors que des modifications structurales étaient opérées sur le noyau benzénique de la partie non sulfonamidée de la molécule.



Ils eurent alors, comme l'a rappelé Fourneau « l'idée, qui paraît maintenant tout à fait simple mais qui, en fait, par ses conséquences, fut géniale, d'essayer le *para*-aminophénylsulfamide, **25**, lui-même. Les résultats sur l'animal furent concluants : non seulement l'aminophénylsulfamide (*1162 F* ou *sulfanilamide*) agit aussi bien, sinon mieux, que le *Prontosil* sur les infections à streptocoques, mais son champ d'action s'étend à un plus grand nombre d'infections ». Daniel Bovet, dans son ouvrage *Une chimie qui guérit*, a laissé un témoignage vivant de cette matinée du 6 novembre 1935 à l'Institut Pasteur, où les chimistes du laboratoire n'ayant pas de produit nouveau à lui donner à tester, il prit l'aminophénylsulfamide, matière première des synthèses entreprises, et l'administra aux animaux infectés. Le lendemain, les animaux non traités étaient tous morts, et toutes les souris traitées à l'aminophénylsulfamide se portaient à merveille.

Le 23 novembre 1935, Jacques et Thérèse Tréfouël, Daniel Bovet et Federico Nitti communiquèrent à la Société de Biologie ces résultats d'une exceptionnelle importance qui ouvraient la voie royale à la sulfamidothérapie, qui sauva des millions de vies humaines avant et pendant la guerre, et à ses prolongements : sulfones antilépreux et sulfamides diurétiques et antidiabétiques.

Ernest Fourneau n'apposa pas sa signature sur la publication de ce travail d'une portée considérable, dont il était pourtant l'instigateur, estimant qu'ayant 63 ans il avait acquis une gloire suffisante et que c'était au tour de ses collaborateurs de se faire un nom. Cette générosité porta ses fruits puisque Tréfouël devint directeur de l'Institut Pasteur et que Bovet obtint le prix Nobel, mais elle fut mal comprise par certains qui y virent un renoncement causé à la suite des douloureuses épreuves familiales qui l'avaient atteint avec la disparition de son fils cadet, âgé de 24 ans, survenue moins de deux ans auparavant, et dans l'état de santé de Mme Fourneau qui s'enfonçait dans une longue et douloureuse maladie qui devait l'emporter sept ans plus tard, en 1942. Quelles qu'en aient été les motivations, l'effacement de Fourneau eut des conséquences regrettables car, comme l'a écrit Marcel Delépine dans l'éloge du chimiste pastorien : « *On est véritablement stupéfait que tous les bénéfices moraux et matériels d'une telle découverte aient été concentrés sur Domagk seul, par l'attribution du prix Nobel, alors que les applications et les bienfaits innombrables de la thérapeutique sulfamidée dérivent uniquement de la découverte faite à l'Institut Pasteur* ».

Suite à la découverte des pastoriens, il y eut véritablement une explosion de travaux en chimie antibactérienne et c'est ainsi qu'en 1938, au congrès des Microbiologistes de langue française, Fourneau terminait son exposé en disant : « *plus de 1 500 publications ont été consacrées en ces deux dernières années, aux seuls médicaments antibactériens* ».

Plus de 120 composés dérivés du *para*-aminobenzènesulfamide (1162 F), **25**, ont été synthétisés par le groupe de l'Institut Pasteur en vue de préciser les relations structure-activité. Le point le plus important fut de montrer que seuls étaient actifs les dérivés dont la fonction amine, libre de toute substitution, était située sur le noyau aromatique en *para* de la fonction sulfonamide. Ce n'est qu'ultérieurement que l'on comprit que les sulfamides jouaient chez la bactérie le rôle d'inhibiteurs compétitifs vis-à-vis de l'acide *para*-aminobenzoïque lors de la synthèse de l'acide folique. Ils relevèrent par ailleurs un parallélisme entre l'activité antibactérienne et une action antifongique.

Après les sulfamides, Fourneau et ses collaborateurs s'intéressèrent logiquement aux dérivés soufrés, aux sulfones en particulier, dont certaines s'avèrent très fortement actives contre les streptocoques, les pneumocoques et dans les septicémies expérimentales de la souris.

Ainsi naquit la *para*-diaminodiphénylsulfone (dapsoné), **26**, utilisée dans le traitement de la lèpre, de la tuberculose, de la dermatite herpétiforme.

A la suite de ces travaux, de nombreuses sulfones aromatiques diversement substituées seront synthétisées qui s'avèreront efficaces contre la tuberculose et la lèpre.

Par ces travaux, Fourneau établissait une véritable chimiothérapie du soufre, comparable à celle de l'arsenic.

Travaux divers

Nous venons d'analyser les travaux les plus importants d'Ernest Fourneau. A côté de ceux-ci, certains autres ont été effectués, qu'il convient de mentionner brièvement.

Produits naturels

Il convient de citer ici ses travaux sur la corynanthine, alcaloïde du Yohimbe, pour lequel il précisa la structure et la parenté avec la Yohimbine.

Fourneau s'intéressa aussi aux lysophosphatides, agents tensioactifs très puissants, capables de provoquer une hémolyse importante, ce qui explique, tout au moins en partie, l'action toxique de certains venins de serpents. Après avoir appliqué à divers phosphatides, dont la lécithine, la méthode d'alcoololyse des esters d'Albin Haller, Fourneau et Delézienne s'intéressèrent au phosphatide hémolysant provenant de l'action du venin de cobra sur le vitellus de l'œuf de poule et montrèrent qu'il y a hydrolyse de la lécithine du jaune d'œuf en lysolécithine, ester monopalmitoglycérophosphorique de choline, avec perte du radical acide insaturé. La lysolécithine possède un pouvoir hémolytique extraordinaire puisque 5 mg hémolysent quasi instantanément 1 litre de globules de sang de cheval. Partant du fait que la lysolécithine est un ester particulier du glycérol de masse moléculaire élevée, Fourneau et ses collaborateurs préparèrent des esters de la choline dont l'acide constituant va de l'acide acétique à l'acide stéarique et ils mirent en évidence que les dérivés dont le radical acyle est supérieur à C₁₂ ont une activité hémolytique considérable, bien qu'inférieure à celle de la lysolécithine.

La dualité des propriétés hydrophiles et hydrophobes de la lécithine a conduit par ailleurs Fourneau et Vulquin à s'intéresser aux membranes lipidiques artificielles et au passage des médicaments en solution aqueuse à travers celles-ci, faisant ainsi œuvre de pionniers dans ce domaine important, actuellement très étudié.

Stéréochimie

Les travaux de Fourneau dans ce domaine avaient surtout comme but la synthèse de substances actives, faciles à obtenir, stables, n'ayant pas dans leur structure de fonctions réactives gênantes, afin de les employer dans le dédoublement de composés racémiques utilisés en physiologie pure ou en thérapeutique, sachant que les stéréoisomères ont chacun le plus souvent une activité spécifique intrinsèque.

Outre les alcaloïdes et les acides carboxyliques optiquement actifs classiquement employés pour les dédoublements, Fourneau utilisa les *l* et *d* méthyltryparsamides, **14**.

Divers

Signalons ici les recherches sur les uréides hypnotiques avec la synthèse d'une douzaine de bromo-uréides divers et la mise en évidence d'un étroit parallèle entre le coefficient de partage et l'activité hypnotique, l'étude de l'action du chloral sur certains aminoalcools, l'obtention d'un nouveau barbiturique à chaîne notablement ramifiée.

Le rôle important joué alors par les dérivés du mercure en thérapeutique conduisit Fourneau à s'intéresser aux composés mercuriels, plus particulièrement aux dithiocarbamates mercuriels d'acides aminés N-monosubstitués. Aucun dérivé n'a présenté d'intérêt et, en règle générale, les composés mercuriels sont beaucoup plus toxiques que les dérivés arsénicaux.

Mentionnons encore la mise au point d'une méthode de synthèse de monoesters de diacides, l'obtention d'esters d'acides aminoalcools, en vue d'obtenir des anesthésiques locaux du type cocaïne, d'importantes recherches sur les époxydes et les chlorhydrines, dont nous avons parlé, enfin des recherches sur le monochlorure d'iode et la mise au point, avec Girard, d'un procédé extrêmement sensible pour la recherche, la séparation et le dosage du bismuth faisant appel au tétracétylammonium.

L'œuvre de Fourneau est considérable et nous avons dénombré plus de 180 mémoires, un ouvrage sur la synthèse des médicaments organiques, une très importante mise au point sur les aminoalcools, parue dans le *Traité de Chimie organique* de Victor Grignard et rassemblant plus de 1 700 références, des brevets et de multiples conférences. La liste de ses travaux et publications figure dans la *Notice* de Marcel Delépine citée dans cet article en référence. Nous y renvoyons le lecteur intéressé.

Conclusion

Lors de cet exposé, nous avons pu mesurer l'importance et la diversité des travaux d'Ernest Fourneau, mettre en évidence ses qualités d'organicien hors pair, montrer son rôle de pionnier en chimie thérapeutique, insister sur ses découvertes les plus importantes et leurs applications comme médicaments.

Ces découvertes n'ont pu être réalisées par Fourneau que grâce à ses connaissances étendues, son intuition, son raisonnement, sa sagacité.

Grâce aux qualités intrinsèques de son directeur et aux compétences et à l'enthousiasme de ses collaborateurs, réunis autour de Tréfouël, le laboratoire de Fourneau a été capable de lutter avec les grands laboratoires mondiaux riches en hommes et en moyens, comme l'étaient les laboratoires allemands et américains, où l'empirisme était de règle et où on essayait systématiquement des molécules pour leur activité. La renommée du laboratoire attira de nombreux chimistes étrangers venus y préparer des thèses, et qui occupèrent par la suite dans leur pays des postes universitaires ou industriels importants.

Par ailleurs, une des grandes forces de Fourneau avait été de comprendre que la recherche dans le domaine du médicament était nécessairement pluridisciplinaire, et c'est ainsi qu'il noua des relations fructueuses avec les autres chefs de services de l'Institut Pasteur, dont certains étaient des hommes éminents (Mesnil, Laveran, Delézenne, Levaditi...). Plus tard, Bovet et Nitti apportèrent leur concours précieux de physiologiste et de bactériologiste.

Non seulement des molécules furent synthétisées, mais encore des tests pharmacologiques furent créés pour en définir l'activité. De même, Fourneau aborda systématiquement

le problème des relations structure-activité dans chacune des séries actives qu'il mit au point, procédant à des modifications moléculaires systématiques en vue d'en mesurer l'impact sur l'activité ; c'était un précurseur en matière de méthodes de Recherches Quantitatives Structure-Activité (QSAR). Comme l'a écrit B. Drevon, « *invention et découverte sont si étroitement liées dans l'œuvre de Fourneau qu'on en reste confondu* ».

Par le nombre et la portée de ses découvertes, par les applications thérapeutiques nombreuses auxquelles elles ont donné naissance, par la révolution qu'il opéra dans le domaine du médicament, par la création avec Ehrlich de la chimie thérapeutique, discipline fondamentale de la pharmacie, Fourneau eut largement mérité d'obtenir le prix Nobel, qui récompensa Ehrlich en 1908, Domagk en 1939, son élève Daniel Bovet en 1957.

Remerciements

Nos vifs remerciements s'adressent à Monsieur Jean-Pierre Fourneau pour sa grande disponibilité, et pour les documents qu'il nous a communiqués et qui nous ont aidés lors de l'élaboration de ce texte.

Ils vont également au professeur Georges Bram qui a porté certains documents à notre connaissance, à Mademoiselle Sandra Legout, de l'Institut Pasteur, pour certains renseignements bibliographiques, ainsi qu'à Mademoiselle Nicole Galand pour la dactylographie de ce texte et le soin apporté à sa présentation.

Sources bibliographiques

- Bovet D., Fourneau, in : *Encyclopaedia Universalis*, Thesaurus-Index, Encyclopaedia Universalis Editeur, Paris, 1985, vol. 1 (A-Friedländer), p. 1123.
- Bovet D., *Une chimie qui guérit*, Payot, Paris, 1988.
- Delépine M., Ernest Fourneau (1872-1949), sa vie et son œuvre, *Bull. Soc. Chim. France*, 1950, p. 953-982, portrait.
- Drevon B., De la firme Poulenc à l'Institut Pasteur - Ernest Fourneau fondateur de la chimie thérapeutique française, *Mémoires de l'Académie de Lyon*, 1988, [3], 43, p. 41-49.
- Fourneau E., Titres et Travaux Scientifiques, Imprimerie de la Cour d'Appel, Paris, 1919.
- Fourneau E., *Préparation des médicaments organiques*, Baillière et fils, Paris, 1921.
- Fourneau E., Amino-alcools, in : V. Grignard, *Traité de Chimie Organique*, Masson et Cie, Paris, 1950, tome XII, p. 393-635.
- Fourneau E., Allocution du Président, Séance publique annuelle de la Société de Pharmacie de Paris, 6 janvier 1931, *J. Pharm. Chim.*, 1931, [8], 13, p. 295-304.
- Fourneau J.-P., Ernest Fourneau (1872-1949), *C. R. Séance publique annuelle Acad. Nat. Pharm.*, 8 janvier 1986, Imprimerie Chazelle, Dôle, 1986, p. 51-70.
- Fourneau J.-P., Ernest Fourneau, fondateur de la chimie thérapeutique française : feuillets d'album, *Rev. Hist. Pharm.*, 1987, 34, p. 335-355.
- Fourneau J.-P., La chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur - Ernest Fourneau, *Lettre du Centenaire de l'Institut Pasteur*, 1987, n° 10, 15 p., portrait
- Fourneau M.-E., Ernest Fourneau, in : *De l'Elixir au Génie Génétique - Deux siècles de Sciences pharmaceutiques hospitalières* (Catalogue exposition Musée Assistance Publique - Hôpitaux de Paris), 1995, p. 45-48, portrait.
- Julia M., Chimie thérapeutique, in : *Centenaire de la Société Chimique de France (1857-1957)*, Masson et Cie, Paris, 1957, p. 150-157.
- Kaufmann H.P., *Médicaments de Synthèse*, Masson et Cie, Paris, 1957.
- Tréfouël J., Ernest Fourneau (1872-1949), *Bull. Acad. Nat. Méd.*,

Industrie

Les grands de la chimie mondiale créent une plateforme de commerce électronique pour le commerce de produits chimiques à l'échelle mondiale

AtoFina, BASF, Bayer, BP Amoco, Dow, DuPont, Mitsui, Mitsubishi, Rhodia, Rohm and Haas, Sumitomo, Van Waters & Rogers ont annoncé leur accord pour constituer une nouvelle entreprise vouée au commerce électronique « business to business » (B2B) de premier rang dédiée à l'industrie chimique mondiale.

Le volume du marché visé par ce projet est estimé à 400 milliards de dollars.

Cette société jouira d'une position unique pour bénéficier des atouts et de l'expérience industrielle des plus grands chimistes mondiaux en créant une solide place de marché électronique permettant d'optimiser les différents processus de la « supply chain ». Elle ambitionne d'offrir des solutions techniques et des services intégrés permettant l'achat et la vente sur le Web de produits chimiques de base, industriels, de chimie fine et de spécialités.

Cette nouvelle place de marché électronique réalisera l'interconnexion des différents « enterprise resource planning » (ERP) utilisés par les fournisseurs et les acheteurs.

Cette place de marché neutre, ouverte et globale, offrira un cadre aux échanges de type fournisseur à fournisseur, fournisseur à client, ainsi que fournisseur à distributeur/intermédiaires.

La nouvelle entreprise sera fortement centrée sur la chaîne service client et, à la différence d'autres plate-formes d'échanges électroniques, elle ciblera largement les ventes contractuelles qui représentent aujourd'hui la majorité des échanges sur le marché des produits chimiques.

Elle permettra également aux entreprises associées d'optimiser l'utilisation de leurs ressources et de réduire les coûts liés aux stocks, pour améliorer *in fine* la qualité du service au client.

Les fondements de la nouvelle entreprise seront définis d'ici juillet 2000 et les services qu'elle proposera seront opérationnels d'ici la fin de l'année. Elle aura un statut d'entité indépendante avec sa propre équipe de direction et son conseil d'administration. Le plan initial de capitalisation de l'entreprise se situe au-delà de 150 millions de dollars.

Morgan Stanley Dean Witter a accepté de jouer le rôle de conseiller financier.

Les matières plastiques en 1999 : la reprise

Le Syndicat des Producteurs de Matières Plastiques (SPMP) a présenté les résultats de la profession lors d'une conférence de presse.

En 1999, la production française des plastiques a atteint 6,250 Mt, soit une croissance de plus de 4 % par rapport à 1998.

La consommation réelle estimée a augmenté de plus de 5 % par rapport à 1998, avec un volume de 5,320 Mt.

Le premier semestre a reflété l'atonie de l'économie française qui s'est vigoureusement redressée au second semestre, confortée par la croissance soutenue des États-Unis, la reprise en Europe et, dans une moindre mesure, la sortie de crise de l'Asie du Sud-Est.

La croissance de la production et de la consommation réelle estimée est sensiblement supérieure à celle de l'an passé, ce qui confirme le retour à une nouvelle phase de croissance dans une activité traditionnellement cyclique.

La croissance de la production a bénéficié à la plupart des matériaux.

Les grands thermoplastiques, essentiellement destinés aux produits de grande diffusion dont ils contribuent à abaisser les coûts, représentent plus de 77 % de la production.

- PE (polyéthylène) : + 4,9 % avec 1,662 Mt.

- PP (polypropylène) : + 1,1 % avec 1,350 Mt.

- PVC (polychlorure de vinyle) : + 1,3 % avec 1,195 Mt.

- La production des styréniques (PS-PSE) est restée constante pour la 2^e année consécutive, avec 557 kt.

- PET (polyéthylène téréphtalate) : + 40 % avec 70 kt. La progression est forte mais les capacités de production, quasi inexistantes il y a 5 ans, restent limitées.

Les 23 % restants correspondent à diverses matières plastiques que leurs propriétés destinent principalement à des applications high tech ou à des fonctions spécifiques (adhésifs, peintures, vernis, agglomérants bois pour les polymères de revêtement et/ou de formulation) :

- les polymères de revêtement et/ou de formulation : + 10 % avec 835 kt.

- les polymères de performance (notamment polyamides et polymères fluorés) : + 8 % avec 443 kt.

- les polyesters insaturés : + 13,1 % avec 138,5 kt.

Comme pour la production, la consommation réelle estimée est croissante pour tous les matériaux.

Cette année encore, les matières plastiques représentent le 3^e poste de la balance commerciale de la chimie, après le secteur parfumerie-cosmétiques et la pharmacie.

La balance commerciale enregistre un excédent de 6 milliards de francs, soit un surplus de plus d'un milliard de francs par rapport à 1998 (données corrigées), proche du record historique de 1997 (6,463 milliards de francs).

Les importations totalisent 25 milliards de francs environ, en régression de 2 % tandis que les exportations s'élèvent à 31 milliards de francs, en progression de 3 %.

Le marché des matières plastiques est de plus en plus internationalisé, mais surtout au bénéfice de l'Europe de l'Ouest qui représente à elle seule, en valeur et en volume, 86 % des exportations françaises (contre 83 % en 1993) et 92 % des importations (contre 89 % en 1993).

Technologie IFP pour le Brésil et l'Inde

• La coopération IFP/Petrobras menée dans le domaine de l'hydrocraquage va se concrétiser par la construction d'une unité d'hydroraffinage dans la raffinerie Reduc de Petrobras (Brésil) dont le démarrage est prévu en 2003.

Cette unité fera partie d'un complexe de production de bases d'huiles de lubrification (API groupe 2) d'une capacité de 2 400 m³/jour et traitera du distillat sous vide extrait du brut brésilien « Cabiunas » (brut difficile à traiter de par son indice de viscosité faible compris entre 0 et 5) avec une coproduction d'une quantité significative de gazoles de grande qualité répondant aux normes environnementales les plus strictes.

• L'IFP a signé, avec la Société Nagajurna Oil Corporation Limited (Inde), un contrat de cession de licence pour la réalisation d'une unité d'hydrotraitement de gazole d'une capacité annuelle de 955 000 tonnes, pour sa raffinerie de Cuddalore (Inde).

Destinée au traitement d'un mélange de gazoles issus d'unités de distillation directe, de craquage catalytique et de viscoréduction, cet hydrotraitement permettra d'améliorer de façon significative l'indice de cétane tout en réduisant la teneur en soufre en deçà de 50 ppm, conformément aux normes d'environnement indiennes les plus strictes.

Avec plus de 1 300 références industrielles, l'Institut Français du Pétrole (IFP) est l'un des deux plus importants bailleurs de licences de technologies au monde dans le domaine du pétrole, du gaz et de la pétrochimie des grands intermédiaires.

Solvay cède sa filiale brésilienne CBCC à Dow Corning

Le groupe Solvay cède sa filiale brésilienne Companhia Brasileira Carbureto De Calcio (CBCC) à Dow Corning Corp. (États-Unis). CBCC produit et commercialise du ferrosilicium et du silicium métallique, activités qui ne correspondent pas aux priorités de Solvay.

Dow Corning Corp. est le premier consommateur mondial de silicium métallique, qu'il utilise dans la production de solutions à base de silicium destinées aux domaines les plus variés : de la raffinerie de pétrole au traitement des déchets.

CBCC a deux sites de production : Santos Dumont et Cabangu. Avec une capacité de production de 40 000 tonnes/an de silicium métallique et de 20 000 tonnes/an de ferrosilicium, CBCC est respectivement le 1^{er} et le 4^e producteur brésilien de ces deux produits.

Solvay, groupe chimique et pharmaceutique basé à Bruxelles, réalise un chiffre d'affaires global atteignant 7,9 milliards d'EUR, généré par ses quatre secteurs d'activité : pharmaceutique, chimique, plastiques et transformation.

Dow Corning Corp., leader mondial des solutions à base de silicium, est une société américaine (Michigan) détenue à parts égales par Dow Chemical Co. et Corning Inc. Plus de la moitié du chiffre d'affaires de Dow Corning est réalisé hors des États-Unis.

Cray Valley met les fiches de données de sécurité sur Internet

Les fiches de données de sécurité (FDS) des produits fabriqués en France sont disponibles sur Internet.

Tous les produits dangereux destinés aux utilisateurs professionnels doivent être accompagnés d'une FDS lors de leur première livraison ou lors de l'envoi d'un échantillon. L'accès facilité des FDS s'inscrit dans la démarche générale de « l'Engagement de Progrès » (Responsible Care) de Cray Valley, visant à l'amélioration de la sécurité et la protection de la santé et de l'environnement.

Pour accéder aux FDS, il suffit de laisser son adresse électronique et le nom du produit pour être prévenu en temps réel de chaque mise à jour.

• Site de Cray Valley : <http://www.crayvalley.com>

ou le site : <http://www.quickfds.com>

Pour les sociétés n'ayant pas accès à Internet, un numéro vert est mis à leur disposition directement sur le serveur Minitel : 08 36 05 10 12.

Enseignement

Préparer une licence de chimie à distance

En septembre prochain sera proposée une nouvelle formation : la licence de chimie mise à distance.

Cette formation utilise complètement les méthodes de communication (Internet) et a été spécialement conçue pour permettre à des étudiants (de toutes sortes : formation continue, étudiants délocalisés...) de suivre à distance un enseignement de niveau licence conduisant à un diplôme national délivré par l'université du Maine.

Cette démarche est résolument tournée vers la formation continue de qualité. L'enseignement est découpé en 8 modules et l'inscription est réalisée par modules, ce qui permet d'adapter le rythme de travail à chacun, et, éventuellement, de ne suivre que certains modules dans le but d'acquérir de nouvelles compétences et connaissances dans des domaines précis.

• Des informations sont disponibles sur le site de l'université du Maine aux adresses suivantes : <http://www.univ-lemans.fr/>

suivre « Campus virtuel » ou directement : <http://www.univ-lemans.fr:80/enseignements/chimie/01/lead/indexlead.html>

L'École Supérieure de Métrologie

Lancée à la rentrée 1999, sous l'impulsion de l'École des Mines de Douai, l'École Supérieure de Métrologie (ESM) forme des ingénieurs

ayant pour objectif d'acquérir une double compétence. L'ESM est habilitée par la Commission des Titres d'Ingénieurs à délivrer un diplôme d'ingénieur.

Conditions d'admission : être ingénieur ou titulaire d'un diplôme scientifique bac + 5 ou bac + 4, avec au moins 3 années d'expérience professionnelle, dossier et entretien.

Date limite pour le retrait des dossiers d'inscription : septembre 2000.

• Renseignements et inscriptions : Tél. : 03.27.71.22.22. Fax : 03.27.71.25.25. E-mail : esm@ensm-douai.fr

Nouvelles de l'IUPAC : une stratégie pour une politique de l'enseignement

La première réunion du comité pour le développement d'une stratégie pour l'enseignement (ESDC) de l'IUPAC s'est tenue à la Royal Institution de Londres pendant deux jours, les 20 et 21 février 2000. Cette commission a été désignée après l'assemblée générale de 1999, à la suite de l'évaluation critique du vice-président ; il lui a été demandé d'examiner le rôle de l'IUPAC vis-à-vis de l'enseignement. Cette commission devra s'occuper en particulier du rôle de l'actuel CTC (comité pour l'enseignement de la chimie). Le comité ESDC examinera s'il convient que le CTC élargisse son horizon, s'engage dans un domaine plus large d'activité et revoit son objectif.

Pour rechercher des idées de stratégie et rassembler les opinions des personnes concernées, le comité encourage tout ceux qui sont intéressés à adresser leurs idées en écrivant au président du comité, professeur Atkins peter.atkins@lincoln.ox.ac.uk.

• L'information de base concernant la stratégie pour une politique de l'enseignement peut être trouvée sur le site web de l'IUPAC (<http://www.iupac.org>).

Nécrologie

John A. Osborn (1939-2000)

John A. Osborn, figure emblématique de la chimie strasbourgeoise, est décédé le 23 avril 2000, dans sa soixante et unième année. Sa disparition laisse un grand vide au sein de la communauté internationale des chimistes et représente, pour nous tous, une perte considérable. Acteur majeur dans la vie de notre Institut, John a fortement contribué à hisser la chimie strasbourgeoise à la place qu'elle occupe aujourd'hui, tant sur le plan national que sur la scène internationale.

Originaire du Kent (Grande-Bretagne), il a effectué ses études supérieures à l'université de Cambridge (Grande-Bretagne). En 1966, il a soutenu sa thèse de doctorat, thèse préparée à l'Imperial College de Londres sous la direction du professeur G. Wilkinson, prix Nobel de Chimie (1973). Après une année post-doctorale en tant que ICI-fellow à l'Imperial College, il devient, de 1967 à 1972, « assistant professeur » à l'université de Harvard à Cambridge (États-Unis), puis, de 1972 à 1975, « associate professor », dans cette même université.

C'est en octobre 1975 qu'il est accueilli à l'université Louis Pasteur de Strasbourg, d'abord comme professeur associé, puis comme professeur 1^{re} classe. En 1992, il a été promu au grade de professeur de classe exceptionnelle et nommé membre senior de l'Institut Universitaire de France. Il a été directeur de l'ERA 721 au CNRS de 1978 à 1985, puis de l'URA 424 au CNRS, regroupant les anciennes ERA 8 et 721, de 1985 à 1997.

Il était membre du conseil scientifique de l'ULP et a dirigé la Fédération de Recherche Chimie pendant de nombreuses années. De 1991 à 1995, il a été membre nommé au conseil scientifique du département des Sciences chimiques du CNRS. Dès son arrivée en France, il a été appelé à exercer un rôle de consultant auprès de la société Rhône-Poulenc.

Les travaux scientifiques de John avaient comme thèmes principaux l'élaboration et la synthèse de nouveaux catalyseurs moléculaires à base de métaux de transition, ainsi que la compréhension de leurs mécanismes d'action. La poursuite de ces objectifs a conduit à la synthèse d'un grand nombre de composés organométalliques originaux, dont certains se sont révélés des catalyseurs très fréquemment utilisés, non seulement dans la recherche universitaire, mais aussi dans des applications industrielles. Ces recherches ont permis la découverte de nombreuses réactions organométalliques fondamentales ainsi que l'identification d'espèces catalytiques actives. On peut citer l'élucidation des mécanismes de réactions catalytiques homogènes comme l'hydrogénation, l'hydroformylation, la métathèse des oléfines, la carbonylation et, plus récemment, la catalyse asymétrique et l'oxydation catalytique par des composés métal-oxo.

L'excellence des recherches poursuivies par John A. Osborn a été reconnue par l'attribution d'un grand nombre de distinctions dont les « Corday-Morgan Medal and Prize » de la Chemical Society, Londres (1976), le prix Lespiau de l'Académie des sciences (1989), les « Liversidge Lectures and Medal » de la Royal Society of Chemistry (1996) ainsi que le Grand Prix Le Bel de la Société Française de Chimie (1998).

John A. Osborn a encadré plus de 35 thèses. Il a publié 140 articles et communications dans les journaux les plus réputés et a déposé 12 brevets d'invention. L'étendue de sa culture scientifique lui a permis d'aborder les domaines les plus divers de la chimie organométallique, inorganique et de la catalyse, et de faire autorité dans chacun d'eux. Sa sagacité à percevoir ce qui est important, son acuité et sa rapidité de jugement étaient exceptionnelles.

John savait insuffler à ses collaborateurs le goût de la qualité, qu'il s'agisse des idées ou des résultats, en plaçant la barre très haut. Il avait à cœur de ne publier que des articles très marquants. Se voulant libéral, il donnait à chacun le sentiment d'être responsable et autonome tout en imprimant discrètement, mais fortement, son empreinte dans la direction scientifique des projets qui lui étaient chers. En leader charismatique, brillant, séduisant et généreux, il savait faire partager ses passions et sa joie de vivre. Avec son humour, son dynamisme et sa compétence, John A. Osborn avait une influence considérable sur tous. « *La grande silhouette aux cheveux blancs de John, tellement humain, nous a tous marqués et nous manquera profondément* ».

Marie-Thérèse Youinou

Raymond Weiss

BULLETIN DE L'UDP

Sommaire du n° 821 (février 2000)

- Le génie des procédés et le BUP..., par André Gilles.
- Le génie des procédés : racines, réalités, perspectives, par Gilbert Casamatta.
- Le génie des procédés : une méthodologie et des concepts au service des industries de transformation de la matière et de l'énergie, par Midoux et Alain Storck.
- Le génie de la réaction chimique, par Jean-Léon Houzelot.
- Approche microscopique dans les procédés, par Christophe Gourdon.
- Cinétique chimique et génie des procédés, par Gérard Scacchi.
- Génie des réacteurs chimiques, par Henri Delmas, Carine Julcour.
- Le génie des procédés biologiques, par Annie Marc, Ivan Marc.
- Le génie de l'élaboration des solides divisés, par Béatrice Biscans.
- Science et génie des procédés de polymérisation, par Édith Dellacherie, Fernand Pla.
- Analyse systémique des procédés et simulateurs, par Xavier Joulia.
- Informatique et génie des procédés, par Alain Vanhoutte.
- Échangeurs de chaleur, par Carole Doyen, Michel Mary, Bernard Pétrisol.
- Évaporation-basse température, par Carole Doyen, Michel Mary, Bernard Pétrisol.
- Aspects thermodynamiques de la fermentation alcoolique, par Christophe Genin.
- A la découverte d'un procédé chimique, par Philippe Triboulet.
- De la filtration à l'osmose inverse, par Philippe Triboulet.
- Rectification discontinue régulée, par Patrick Hernandez, Michel Vidal.
- Fabrication et concentration d'une solution d'hydrogénophosphate de potassium, par Sandrine Libes, Bernard Chevalier, Alain Clerc.
- Prétraitement sur site des déchets chimiques produits lors des travaux pratiques, par Jean Osswald.

Sommaire du n° 822 (mars 2000)

Cahier n° 1

- La forme de l'espace, par Jean-Pierre Luminet.

- Les étudiants et le sens des forces de frottement solide : le modèle de la brosse, par Helena Caldas, Édith Saltiel.
- Phénomène d'induction associé au mouvement d'un aimant dans un tube de cuivre, par André Deiber, Laurent Markiewicz, Olivier Kempf, Frédéric Paviet.
- Enquête sur une bobine, par Pierre Provost.
- Antoine Masson ou Heinrich-Daniel Ruhmkorff, qui a inventé la bobine d'induction, par Claude Spéranza.
- La science dans votre assiette : jeux de couleurs avec les anthocyanes, par André Fougerousse.
- Dosage microchimique du fer III, par Jean-Christophe Larbaud.
- Utilisation de MAPLE en chimie : les diagrammes potentiel pH, par Jean-Pierre Simond.
- Remettons les pendules à l'heure (1), par François Saint-Jalm et (2), par Florence Moreau.
- Évaluation des capacités expérimentales pour l'année scolaire en cours (1999-2000).
- Expériences sur la pression chez les pompiers, par François Passebon.
- Enregistrement magnétique et mesure de g, par Jean-Claude Pivot.
- Réalisation d'un analyseur de spectre, par Alain Arbouet.
- Une excellente voie pour physiciens en herbe, par Claude Breese.
- Les réglages optiques sont-ils une fatalité ?, par Philippe Rainsant.

Cahier n° 2

- Agrégation de sciences physiques (concours externe) : option physique, option chimie, option physique et électricité appliquées.
- Agrégation de sciences physiques (concours interne) : options physique et chimie et physique appliquée.
- Capes de sciences physiques (concours externe) : section physique et chimie, section physique et électricité appliquée.
- Capes de sciences physiques (concours interne) : sections physique et chimie-physique et électricité appliquée, section physique et chimie, section physique et électricité appliquée.

Sommaire du n° 823 (avril 2000)

- Ça va mieux en le disant..., par Monique Schwob.

- La course à la réaction en chaîne, par Bertrand Goldschmidt.
- Feu, flammes, incendies... et physico-chimie, par Claude Frappart
- Suivi de l'avancement d'une réaction chimique avec un capteur de pression, par Thierry Lévêque.
- Chute freinée d'un barreau aimanté en travaux pratiques, par André Deiber, Laurent Markiewicz, Olivier Kempf, Frédéric Paviet.
- Les éléments 116 et 118, par Alfred Mathis.
- Prix Nobel de chimie 1999, par Alfred Mathis.
- L'optique, par Dany Launer.
- Optique au collège : le rôle de la lumière dans la formation d'image par une lentille convergente, par Wanda Kaminski, Yanna Mistrioti.
- Trois TP d'optique, par Dany Launer.
- Étude géométrique de la propagation de la lumière, par Jean-Louis Delacourt.
- Un TP en fiche : le voleur de couleurs, par Frédérique Lehon.
- Décomposition d'une lumière colorée grâce au cercle harmonique des couleurs, par Nicolas François.
- Lampes halogènes économiques pour les TP lumineux, par Jean-Charles Lapostolle.
- Autour de l'appareil photographique, par Jean Jourdain.
- Quelques pistes en vidéo autour de l'optique, par Dany Launer.
- Vu sur la toile...
- Brûlera, brûlera pas ?, par Lény Robin.
- Travaux pratiques transfrontières, par Alain Gailhanou, S.G. Tropiano.
- Satellites en terminale S, par Jean-Pierre Barinet.

LIVRES REÇUS

- **L'énergie nucléaire en 110 questions**, sous la direction de D. Maillard, Broché, 212 p., Direction générale de l'Énergie et des Matières Premières, 2000
- **Le savoir des plantes**, Pierre Laszlo, broché, 126 p., Ellipses, 1999

THERMODYNAMIQUE DE LA CHIMIE

Collection Enseignement des Sciences
Broché, 438 p., 240 F

Hervé Lemarchand, François Guyot,
Laurent Jousset, Ludovic Jullien
Hermann, Éditeurs des Sciences et des Arts,
Paris, 1999

Enfin un livre qui traite de la thermodynamique de la réaction chimique comme une description de systèmes en évolution par la succession d'états dynamiques, les états d'équilibre étant considérés comme des états particuliers. Dans cette démarche, le concept d'état est primordial. C'est ainsi que décrire un système à l'échelle thermodynamique revient à prévoir les états successifs à l'aide d'un ensemble initial restreint de variables macroscopiques définissant un état initial. La thermodynamique est ainsi présentée d'emblée comme une science de l'évolution et non comme restreinte à l'étude des états d'équilibre. L'approche des problèmes et les démonstrations sont abordées avec les grandeurs spécifiques de la transformation chimique, l'affinité chimique et l'avancement de la réaction.

Le livre s'articule autour de trois parties, la première partie traitant des bases de la thermodynamique et les deux autres des résultats fondamentaux qui en découlent en se limitant aux processus chimiques au sens large.

La première partie, intitulée « Bases axiomatiques de la thermodynamique » et comprenant six chapitres, traite des bases axiomatiques de la thermodynamique avec la définition du système thermodynamique, l'introduction des deux principes fondamentaux introduisant les concepts d'énergie interne et entropie, la définition des états d'équilibre, des contraintes thermodynamiques et de la notion d'énergie chimique, et de la modélisation des processus dissipatifs. Présenter d'emblée la thermodynamique comme la science de l'évolution au lieu de la limiter à l'étude des états d'équilibre permet aux auteurs de présenter tout naturellement la production d'entropie comme une fonction de l'état dynamique du système.

La deuxième partie, intitulée « Potentiel chimique et équation d'état » et comprenant deux chapitres, est consacrée à la relation entre l'entropie d'équilibre et les variables macroscopiques. Les auteurs insistent sur le fait, qu'en postulant l'existence de la fonction entropie S , le deuxième principe ne donne pas d'indication sur la relation entre cette fonction et les grandeurs macroscopiques mesurables pendant l'évolution. La démarche générale est alors d'identifier la fonction S à l'entropie d'équilibre à partir de l'hypothèse de l'équilibre local et sa détermination passe par celle de l'entropie d'équilibre des systèmes les plus simples, comme les gaz parfaits ou les solutions idéales. La justification théorique ultime entre l'entropie d'équilibre et les variables macroscopiques, c'est-à-dire de l'équation d'état ou des expressions des potentiels chimiques, relève de la mécanique statistique invoquée dans cette partie.

La troisième partie, intitulée « Thermodynamique des processus chimiques » et comprenant cinq chapitres, exploite les formes admises précédemment de l'entropie et des potentiels chimiques des constituants pour évaluer les grandeurs thermodynamiques du système au cours de son évolution modélisée par quelques processus chimiques. Cette partie appliquée traite des transformations chimiques classiques généralement abordées dans l'enseignement, mais par une approche spécifiquement chimique avec l'utilisation systématique de l'affinité chimique et de l'avancement de la réaction. Le critère retenu pour traiter les problèmes est celui d'un modèle monoprocessus en présence de plusieurs phases, puis celui des modèles multiprocessus. L'importance du facteur cinétique est soulignée. Dans la classe des modèles monoprocessus, les lois simples du déplacement d'équilibre consécutif à une modification des contraintes sont analysées. Dans la classe des modèles multiprocessus, l'étude des systèmes polyphasés et des diagrammes de phase couvre tous les équilibres de changement de phase du corps pur ou des mélanges parfaits ou non. Enfin, le rôle essentiel joué par les tables thermodynamiques et les références est particulièrement analysé avec un chapitre consacré aux grandeurs étalons et aux grandeurs standard de réaction.

Il est très difficile de résumer en quelques mots ce livre consacré à la compréhension des concepts thermodynamiques en chimie tant il est riche de précisions et de cohérences. Il représente une avancée originale, positive et nécessaire en optant pour l'utilisation systématique des grandeurs et des fonctions thermodynamiques caractéristiques des sciences chimiques, en resituant la discipline chimique dans une optique de science de l'évolution et, enfin, en insistant sur le rôle important des références. Il apparaît comme le livre que doivent consulter tout enseignant en chimie physique et thermodynamique, particulièrement lors de l'initiation à ces disciplines et tout étudiant qui a besoin de s'appuyer sur des bases solides pour valoriser sa spécialisation.

Marie-Hélène Simonot-Grange

UN AUTRE REGARD SUR L'ÉDUCATION

Maxime Laguerre
Éditions Management et Société,
Collection Libre opinion
97 p., 79 F (12,04 Euro)

Les opinions de l'auteur sur les problèmes propres à l'éducation, mais aussi sur des problèmes de société, sont très tranchées. Il ne faudra pas s'étonner que certains lecteurs partagent la plupart de ces opinions, alors que d'autres y seront très hostiles. Si comme le lecteur de ces lignes, vous ne connaissez pas l'auteur, vous n'aurez donc aucun a priori en ouvrant ce livre et ce sera tant mieux : vous vous forgerez vous-même votre opinion en suivant les raisonnements et les arguments développés par M. Laguerre. Tout le monde sera pourtant d'accord sur la plupart des constats d'échec actuels de l'Éducation Nationale : comment en effet ne pas s'insurger contre le fait qu'une large proportion d'élèves atteignent l'enseignement secondaire sans maîtriser correctement la lecture par exemple ? Une réflexion sur les problèmes de l'éducation s'impose donc dans la mesure où les réformes successives ne semblent pas avoir résolu grand-chose dans ce domaine.

Je ne vous donnerai pas l'opinion que j'ai acquise à la lecture de ce livre pour ne pas vous influencer. Mais je vous en recommande la lecture, parce qu'elle fait réfléchir : vous êtes chimiste, donc scientifique, et vous avez l'habitude d'exercer votre esprit critique avec circonspection, sans vous laisser influencer par des opinions pas toujours suffisamment étayées par des raisonnements logiques à partir de prémices ou de faits bien établis. Je me contenterai donc de vous proposer une collection de citations tirées du début de ce livre, simplement destinées à exciter votre curiosité et votre désir de lire l'en-

semble de l'ouvrage, ce qui ne sera pas bien long car il se lit très facilement. Mais essayez de faire abstraction de toute opinion personnelle a priori, sinon vous n'irez peut-être pas loin dans votre lecture. En exergue à son ouvrage, l'auteur cite d'ailleurs Edgar Morin (*Pour sortir du XX^e siècle*) : « Il faut [...] veiller à la libre expression des idées que nous croyons folles et criminelles. Nous avons besoin des pensées, non seulement auxquelles nous sommes accordés, non seulement avec lesquelles nous sommes en désaccord, mais aussi de celles avec lesquelles nous sommes en totale discorde ».

P. 21 : après avoir rappelé que Jules Ferry a décrété la culture générale pour tous en instituant l'école laïque, obligatoire et gratuite, l'auteur dit que, dans ce cadre, le savoir-faire professionnel et le savoir-vivre social étaient absents de cette école, puis « L'apprentissage n'étant plus reconnu et de nos jours les parents n'ayant plus le temps d'enseigner à leurs enfants le savoir-vivre, l'apprentissage du comportement allait échoir au groupe de copains dont les dominants n'étaient pas toujours exemplaires ».

P. 13 : au début de son ouvrage, l'auteur pose la question de savoir quelle est la part de l'inné et quelle est la part de l'acquis en chaque individu. « Si nous sommes petit et malingre ou grand et vigoureux, est-ce une question de nourriture matérielle ou cela a-t-il été programmé dès notre conception suivant les lois très complexes de l'hérédité ? ».

P. 13 également : « des professeurs au-dessus de tout soupçon (je veux dire qu'un professeur a plutôt vocation de croire au tout-acquis qu'au tout-inné) ont étudié la question des vrais et des faux jumeaux. Aux États-Unis notamment certains jumeaux ont été suivis pendant plus de trente ans. Les faux jumeaux, bien que nés le même jour, ont des patrimoines génétiques différents comme des frères ou des sœurs d'âge différent. Les vrais jumeaux ont le même patrimoine génétique. Grâce à des moyens considérables, les professeurs américains retrouvèrent plus de 50 couples de vrais jumeaux abandonnés à leur naissance et adoptés par des familles parfois fort différentes, qui ne savaient pas que l'enfant adopté avait un frère ou une sœur. Aux deux extrêmes de ces études on trouvait donc des faux jumeaux élevés à l'identique et des vrais jumeaux élevés très différemment. Avec les faux jumeaux, les observations révélèrent que parfois l'un parlait ou marchait six mois avant l'autre.

Pourquoi, puisqu'ils étaient aimés et élevés à l'identique ? Les observations faites sur les vrais jumeaux élevés séparément furent plus surprenantes encore. Lorsqu'on leur révélait l'existence d'un frère ou d'une sœur trente ou quarante ans après leur naissance et qu'on organisait leur rencontre, on constatait après leurs retrouvailles qu'il n'existait aucun fossé entre eux. Mêmes goûts, mêmes dons, mêmes types de carrière, même QI, tout pour une entente immédiate, parfaite et durable. Les différences dues à l'éducation parentale et scolaire, aux influences du milieu social n'avaient laissé aucune trace ».

P. 15 : « Il est certain que Leibnitz et Condorcet étaient des hommes sincères. Ils pensaient que par l'éducation ils pouvaient former n'importe quel enfant à leur image, en faire des adultes raisonnables [...]. La plupart des intellectuels pensèrent comme eux et c'eût été merveilleux si l'on avait pu transformer la société européenne selon leurs désirs. Tout conflit étant aplani grâce au dialogue [...], c'était non seulement la paix sociale mais également la fin des conflits armés. Pourtant la réussite n'est pas venue, même après l'instauration de l'école obligatoire ».

P. 16 : « Pourquoi [l']enseignement devenu intellectuel qui convient si bien aux bons élèves, lesquels deviendront sans difficulté et suivant leur QI instituteur, professeur certifié du secondaire, professeur d'université ou d'une grande école, à moins qu'ils n'entrent directement dans la fonction publique [ne convient-il pas à la grande majorité] ? Les autres se sentent exclus de cette voie royale qui mène sans coup férir à un emploi à vie. Que sont devenus les grands projets de bâtir une nouvelle société plus juste, sans ségrégation, plus fraternelle ? Les exclus de la réussite scolaire ont confusément le sentiment qu'ils sont floués et que leurs professeurs ont construit un système qui, sous couvert d'égalité des chances, favorise hypocritement les élèves qui leur ressemblent. Il ne s'agit pas seulement de critiquer, mais d'étudier une nouvelle éducation qui donnerait à chaque enfant non pas l'égalité des chances pour réussir des examens qui ne conviennent qu'à quelques-uns, mais, de leur offrir un choix entre toutes les formations concrètes ou abstraites qui correspondent aux mille métiers existants. [...] Le tout-acquis c'est l'idée sur laquelle s'est construite notre Éducation nationale et donc notre politique d'effacement des

classes sociales et d'intégration de populations multi-ethniques. Si cette idée est complètement fautive et que nous devons tout reconstruire suivant des valeurs nouvelles tout à fait opposées, quelle révolution ! ».

Le décor est planté. J'espère que vous aurez envie de lire ce livre pour en connaître la suite et les propositions de l'auteur. Voici simplement, avant de clore ces quelques lignes, les titres des chapitres qui suivent :

- Le prima de l'éducation parentale remis en question.
- Mécanismes du comportement.
- L'Éducation nationale.
- Le diplôme.
- Les affinités électives.
- Les jumeaux.
- L'éducation des filles. Égalité et parité.
- L'avenir professionnel de nos enfants.
- Inventaire des métiers et professions.
- De l'importance de la formation scolaire. Exemple : l'Allemagne et la Russie.
- L'exemple africain.
- La déclaration universelle des droits de l'homme trahie par l'Éducation nationale.
- La réforme de l'enseignement.

J'attendais toutefois des propositions plus concrètes et plus détaillées à la fin du livre en vue d'améliorer la situation actuelle. Une fois de plus, on peut constater qu'il est plus facile de voir les défauts d'un système que de faire des propositions constructives afin d'améliorer la situation, mais peut-être l'auteur a-t-il simplement cherché à nous faire réfléchir, laissant à chacun de ses lecteurs le soin de tirer les conclusions qui s'imposent si on le suit tout au long de ses pages.

Marc Laffite

Rappel des manifestations organisées par la Société Française de Chimie ou sous son parrainage

23 juin 2000

Problèmes rencontrés pour l'application des concepts de la métrologie au laboratoire d'essai

Paris

- Cercle des sciences analytiques (*L'Act. Chim.*, mars 2000, p. 78)
- CSA. Tél. : 01.47.07.18.99.
E-mail : csa@formation-conseil.com

23 juin 2000

Réunion mixte Société d'Histoire de la Pharmacie-club d'Histoire de la chimie

Lieu à définir

- (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 67)
- Claude Viel. Tél. : 02.47.36.71.73.

1-5 juillet 2000

Polyelectrolytes 2000

Les Diablerets (Suisse)

- (*L'Act. Chim.*, mars 2000, p. 78)
- M. Rinaudo. Fax : 04.76.54.72.03.
E-mail : marguerite.rinaudo@cermav.cnrs.fr

3-6 juillet 2000

1st European Conference on the reaction engineering of polyolefines

Lyon

- (*L'Act. Chim.*, janvier 2000, p. 43)
- Tim McKenna. Tél. : 04.72.43.17.75.
Fax : 04.72.43.17.68.

17-20 juillet 2000

5th European biological inorganic chemistry Conference (Eurobic-5)

Toulouse

- Section Midi-Pyrénées (*L'Act. Chim.*, avril 1999, p. 59)
- B. Meunier. Tél. : 05.61.33.31.46.
E-mail : eurobic5@lcc-toulouse.fr

24-28 juillet 2000

10th International Meeting of the International Humic Substances Society

Toulouse

- (*L'Act. Chim.*, octobre 1999, p. 55)
- Florence Foucaud.
E-mail : Progep@ensigct.fr

28-30 août 2000

3rd International Conference on polymer-solvent complexes and intercalates

Besançon

- (*L'Act. Chim.*, janvier 2000, p. 43)
- J. Vebrel. Tél. : 03.81.66.68.59.
E-mail : jm.guenet@univ-mulhouse.fr
<http://spectro.uif-grenoble.fr/polysolv/>

10-15 septembre 2000

ICNMTA 2000 – 7^e Conférence internationale sur la technologie et les applications des microsondes nucléaires

Bordeaux

- (*L'Act. Chim.*, déc. 1999, p. 54)
- Richard Ortega. Tél. : 05.57.12.09.07.
E-mail : ortega@cenbg.in2p3.fr
<http://icnmta2000.in2p3.fr>

18-22 septembre 2000

SFC 2000

Rennes

- (*L'Act. Chim.*, déc. 1999, p. 51)
- C. Ianarelli. Tél. : 01.47.71.90.04.
E-mail : c2s@club-internet.fr
<http://www.sfc.fr>

21 septembre 2000

Catalyse industrielle 2000 : progrès récents et perspectives en catalyse industrielle

Rennes

- Division Catalyse (*L'Act. Chim.*, mai 2000, p. 50)
- SCI. Tél. : 01.53.59.02.10.
E-mail : stephanie.paysant@wanadoo.fr

24-28 septembre 2000

ISCD 12 - Chirality 2000

Chamonix-Mont Blanc

- (*L'Act. Chim.*, juin 1999, p. 47-48)
- <http://www.ens-lyon.fr/STIM/iscd.html>

24-28 septembre 2000

Irap 2000

Gouvieux-Chantilly

- (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 68)

• Irap 2000. Fax : 01.69.08.96.00.

E-mail : Irap@drecom.cea.fr

1-6 octobre 2000

Jepo XXVIII (Journées d'études sur les polymères)

Mèze

- Division Matériaux polymères et élastomères (*L'Act. Chim.*, janvier 2000, p. 42)
- Christian Braud. Tél. : 04.67.41.82.62.
E-mail : braud@pharma.univ-montp1.fr

9-11 octobre 2000

SPICA 2000 – International Symposium on preparative and industrial chromatography

Zurich (Suisse)

- (*L'Act. Chim.*, déc. 1999, p. 54)
- Spectrum Events AG. Tél. : +41 (1) 252 50 30.
E-mail : spica2000@spectrum-ch.com
www.spectrum-ch.com

9-13 octobre 2000

7^e Rencontre des chimistes théoriciens francophones

Gruissan

- (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 68)
- Claude Leforestier. E-mail : claudel.leforestier@lsd.univ-montp2.fr
<http://www.lsd.univ-montp2.fr/7rctf>

10-12 octobre 2000

La spectroscopie vibrationnelle des polymères

Villeneuve d'Ascq

- (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 68)
- C. Depecker. Tél. : 03.20.43.65.94.
E-mail : christophe.depecker@univ-lille1.fr

11-13 octobre 2000

1^{er} Symposium Sigma Aldrich jeunes chercheurs

La Baume-lès-Aix

- Club de jeunes PACA (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 66)
- Xavier Fernandez. Tél. : 04.92.07.65.17.
E-mail : xfernand@unice.fr

19-20 octobre 2000

3^e Journée scientifique

Paul Vieille

Paris-la-Villette

- Club Histoire de la chimie (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 67)
- R. Amiable. Tél. : 01.43.55.15.48.

30-31 octobre 2000

Colloque Gaston Planté 2000 : accumulateurs électrochimiques-batteries

Paris

- Groupe Électrochimie (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 67)
- André Marquet. E-mail : andre.marquet@edf.fr

7-9 novembre 2000

Euromat 2000

Tours

- (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 68)
- SF2M. Tél. : 01.41.02.03.90.
E-mail : sfmm@wanadoo.fr

21-23 novembre 2000

30^e Colloque national GFP

Paris

- Division Matériaux polymères et élastomères (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 65)
- A.J. Attias. Tél. : 01.44.27.53.02.
E-mail : attias@ccr.jussieu.fr

6-7 décembre 2000

Chimiométrie 2000

Paris

- Groupe Français de Chimiométrie (div. Chimie analytique) (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 65)
- SCI. Tél. : 01.53.59.02.10.
E-mail : sci@wanadoo.fr
<http://www.sfc.fr>

3-5 avril 2001

3^e Colloque Science et technologie des poudres

Nancy

- (*L'Act. Chim.*, avril 2000, p. 68)
- Hervé Muhr. Tél. : 03.83.17.51.90.
E-mail : cpic@ensic.u-nancy.fr

14-16 juin 2001

In vino analytica scientia 2001

Bordeaux

- (*L'Act. Chim.*, mai 2000, p. 50)
- Congress Rive Droite. Tél. : 05.56.32.82.29.

Calendrier des manifestations à venir

25- 29 juin 2000

Euroensors XIV & International Meeting on chemical sensors

St Petersburg (Russie)

- Renseignements : Andrey Legin, St Petersburg Univ., Universitetskaya nab. 7/9, 199034 St Petersburg (Russie). Tél. : 810-7 812 328 28 35. Fax : 810-7 812 328 28 35. E-mail : andrew@sensor.chem.lgu.spb.su

25- 30 juin 2000

ICPP-1 : 1st International Conference on porphyrins and phthalocyanines

Dijon

- Renseignements : Symposium Secretariat, ICPP-1 Dijon, LIMSAG (UMR 5633), 6, bd Gabriel, 21100 Dijon. Fax : 03.80.39.61.17. E-mail : icpp@u-bourgogne.fr http://www.u-bourgogne.fr/icpp/

26- 30 juin 2000

ISOCs XIX : 19th International Symposium on the organic chemistry of sulfur

Sheffield (Royaume-Uni)

- Renseignements : School of Chemistry, University of Sheffield, S3 7HF Sheffield (Royaume-Uni). Tél. : +44 (114) 2229451. Fax : +44 (114) 2738673. E-mail : c.stirling@sheffield.ac.uk

27- 29 juin 2000

4th Annual Green Chemistry & Engineering Conference

Washington DC (États-Unis)

- Renseignements : ACS, Office of Technical Programming & Conferences, 1155 16th Street, N.W., suite O-800, DC 20036 Washington (États-Unis). Tél. : +1 (800) 227-5558 (ext. 6286). Fax : +1 (202) 872-6013. E-mail : n_kowlessar@acs.org

4- 7 juillet 2000

10th International Flavor Conference : recent advances in food & flavor chemistry

Paros (Grèce)

- Renseignements : T.H. Parliament, 11, Hereford La., NY 10956 New City (États-Unis). Tél. : +1 (914) 634-4116. E-mail : tparliament@fcc.net

10- 12 juillet 2000

Organic Process R & D 2000

Montréal (Canada)

- Renseignements : Scientific Update, Wyvern Cottage, High St., East Sussex T20 6AE Mayfield (Royaume-Uni). Tél. : +44 (1435) 873062. Fax : +44 (1435) 872734. E-mail : sciup@scientificupdate.co.uk http://www.scientificupdate.co.uk

16-20 juillet 2000

6th International Symposium on biological reactive intermediates

Paris

- Renseignements : Patrick M. Dansette, Université René Descartes, CNRS UMR 8601, 45, rue des Saint-Pères, 75270 Paris Cedex 06. Tél. : 01.42.86.21.91. Fax : 01.42.86.83.87. E-mail : dansette@biomedicale.univ-paris5.fr http://www.biomedicale.univ-paris5.fr/bri6/

17- 20 juillet 2000

40th Microsymposium : polymers in medicine

Prague (Rép. Tchèque)

- Renseignements : Jaromir Lukas, Inst. of Macromolecular chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Heyrovského nám. 2, 162 06 Prague 6 (Rép. Tchèque). Tél. : +420 (2) 360 341. Fax : +420 (2) 367 981. E-mail : sympo@imc.cas.cz http://www.imc.cas.cz/~sympo/40micro.html

22- 27 juillet 2000

18th Symp. on photochemistry : photochemistry into the New Century

Dresde (Allemagne)

- Renseignements : Silvia E. Braslavsky, Max-Planck Institut für Strahlenchemie, Postfach 101365, D-45413 Mülheim an der Ruhr (Allemagne). Tél. : +49 (208) 306 3681. Fax : +49 (208) 306 3951. E-mail : braslavskys@mpi-muelheim.mpg.de http://www.chm.tu-dresden.de/photoiupac2000/

30 juillet - 3 août 2000

16th Biennial Conference of ACS on chemical education

Ann Arbor (MI, États-Unis)

- Renseignements : S.N. Ege, Div. of Chemical Education, Dept. of

Chemistry, University of Michigan MI 48109-1055 Ann Arbor (États-Unis).
Tél. : +1 (734) 764-7340.
Fax : +1 (734) 647-4865.
E-mail : snege@umich.edu
http://www.umich.edu/~bcce/

6- 9 août 2000

International Symposium on zeolites and microporous crystals

Sendai (Japon)

- Renseignements : Akira Miyamoto, Dept. of Materials Chemistry, Graduate School of Engineering, Tohoku U, Aoba-yama 07, 980-8578 Sendai (Japon). Tél. : +81 22 217 7233. Fax : +81 22 217 7235. E-mail : zmpc2000@aki.che.tohoku.ac.jp

8- 12 août 2000

8th International Conference on electronic spectroscopy and structure

Berkeley (CA, États-Unis)

- Renseignements : ICES58, Advanced Light Source, Lawrence Berkeley Natl. Lab., MS 6-2100, CA 94720 Berkeley (États-Unis). Fax : +1 (510) 486-4773. E-mail : ices58@lbl.gov http://www-als.lbl.gov/ices

14- 18 août 2000

12th International Congress on thermal analysis and calorimetry

Copenhague (Danemark)

- Renseignements : O. Toft Sorensen, Materials Research Dept., Riso National Lab., DK-4000 Roskilde (Danemark). Tél. : +45 4677 5800. Fax : +45 4677 5758. E-mail : o.toft.sorensen@risoe.dk http://www.risoe.dk/ictac

20- 24 août 2000

220th ACS National Meeting

Washington DC (États-Unis)

- Renseignements : ACS Meetings, 1155 16th St., DC 20036-4899 N.W., Washington (États-Unis). Tél. : +1 (202) 872-4396. Fax : +1 (202) 872-6128. E-mail : natlmtg@acs.org http://www.acs.org/meetings

27- 31 août 2000

14th International Congress of chemical and process engineering

Prague (Rép. Tchèque)

- Renseignements : Chisa 2000,

Novotného Lávka 5,
116 68 Prague 1 (Rép. Tchèque)
Tél. : +420 (2) 2108 2333.
Fax : +420 (2) 2108 2336.
E-mail : chisa@csvts.cz
http://www.chisa.cz

31 août - 2 septembre 2000

Modern analytical methods for food and beverage authentication

Lednice (Rép. Tchèque)

- E-mail : authent@mendelu.cz www.zf.mendelu.cz/authenticity

31 août - 5 septembre 2000

Supramolecular chemistry : reactivity and catalysis in supramolecular systems

Urbino (Italie)

- Renseignements : J. Hendekovic, European Science Foundation, 1, quai Lezay-Marnésia, 67080 Strasbourg Cedex. Tél. : 03.88.76.71.35. Fax : 03.88.36.69.87. E-mail : euresco@esf.org

3- 7 septembre 2000

The 2nd Taylor Conference

Liverpool (Royaume-Uni)

- Renseignements : P. Gibbs, Leverhulme Centre for Innovative Catalysis, Department of chemistry, the University of Liverpool, L69 7ZD Liverpool (Royaume-Uni). Tél. : +44 (151) 794 3583. Fax : +44 (151) 794 3589. E-mail : gibbs@liverpool.ac.uk

4- 8 septembre 2000

22nd International Symposium on the chemistry of natural products

Sao Paulo (Brésil)

- Renseignements : M. Fatima das G.F. da Silva, Dept. de Quimica, Universidade Federal de Sao Carlos, Via Washington Luis, km 235, CP 676, Sao Carlos, Sao Paulo (Brésil). Tél. : +55 (16) 260 8208. Fax : +55 (16) 260 8350. E-mail : dmfs@power.ufscar.br http://www.dq.ufscar.br/IUPAC

6- 9 septembre 2000

Formulations Forum 2000

Orlando (Fl., États-Unis)

- Renseignements : Formulations Forum 2000, University of Southern Mississippi, PO Box 10073, MS 39406-0073 Hattiesburg (États-Unis). Tél. : +1 (601) 266-4475. Fax : +1 (601) 266-6265. E-mail : laura.fosselman@usm.edu http://www.afc-us.org

11- 14 septembre 2000

21st International Federation Societies of Cosmetic Chemists Congress

Berlin (Allemagne)

- Renseignements : DGK Sekretariat, Konrad-Zirkel-Str. 22, D-97769 Bad Brückenau (Allemagne). Tél. : +49 9741 43 23. Fax : +49 9741 3934. E-mail : dgk.ev@t-online.de <http://www.cpo-hanser.de/dfssc>

17- 22 septembre 2000

ECIS 2000 - 14th Conference of the European Colloid and Interface Society

Patras (Grèce)

- Renseignements : M. Sypsa, Dept. of Chemical Engineering, University of Patras, 26500 Patras (Grèce). Tél. : +30 61 997265. Fax : +30 61 993255. E-mail : ecis2000@chemeng.upatras.gr <http://ecis2000.chemeng.upatras.gr>

18- 21 septembre 2000

Polycondensation 2000

Tokyo (Japon)

Thèmes retenus :

- Chimie et physique des polymères de condensation : polyamides, polyesters, polyimides, polyéthers et polycétones, etc.
- Macromolécules dendritiques (dendrimères, polymères hyperbranchés).
- Applications des polymères condensés : microélectronique, composites.
- Renseignements : Masa-aki Kakimoto, Department of organic and polymeric materials, Tokyo Institute of Technology, Meguro-ku, 152-8552 Tokyo (Japon). Tél. : +81 (3) 5734 2433. Fax : +81 (3) 5734 2875. E-mail : polycon@op.titech.ac.jp <http://www.op.titech.ac.jp/polycon>

21- 22 septembre 2000

International activated carbon Conference

Pittsburgh (États-Unis)

- Renseignements : Barbara Sherman, PACS, 409 Meade Dr., PA 15108 Coraopolis (États-Unis). Tél. : +1 (724) 457-6576. Fax : +1 (724) 457-1214. E-mail : hnpacs@aol.com <http://members.aol.com/hnpacs/pacs.htm>

24 - 29 septembre 2000

5^a Scuola di chimica

inorganica per Dottorandi : chimica dei materiali avanzati

Castiglione della Pescaia (Italie)

- Renseignements : Paola Postiglione, Dipartimento di Chimica, Via Maragliano 75, Firenze (Italie). Tél. : +39 (55) 3216332. E-mail : paola@chim1.unifi.it

25- 28 septembre 2000

4th International Conference on the scale-up of chemical processes

Jersey (Royaume-Uni)

- Renseignements : Scientific Update, Wyvern Cottage, High St., East Sussex, T20 6AE Mayfield (Royaume-Uni). Tél. : +44 1435 873062. Fax : +44 1435 872734. E-mail : sciup@scientificupdate.co.uk <http://www.scientificupdate.co.uk>

26- 27 septembre 2000

ChemSource 2000 Symposium & Exhibition

Manchester (Royaume-Uni)

- Renseignements : R.M. Lane, Howell Croft, Cow Lane, Norley, Cheshire WA6 8PW Frodsham (Royaume-Uni). Tél. : +44 (1928) 788071. Fax : +44 (1928) 788071. E-mail : Ruth@Lane2.freeserve.co.uk

6- 7 octobre 2000

Wöhler-Vereinigung für anorganische chemie

Stuttgart (Allemagne)

- Renseignements : GDCh, Abteilung Tagungen/Wöhler 2000, Postfach 90 04 40, 60444 Frankfurt am Main (Allemagne). Tél. : +49 (69) 7917 358. Fax : +49 (69) 7917 475. E-mail : tg@gdch.de <http://www.gdch.de>

9- 11 octobre 2000

1st International IUPAC Symposium : Trace elements in food

Varsovie (Pologne)

- Renseignements : Renata Jedrzejczak, Department of Food Analysis, Institute of Agricultural and Food Biotechnology, Rakowiecka 36, 02-532 Varsovie (Pologne). Tél. : +48 (22) 606 38 76. Fax : +48 (22) 849 04 28. E-mail : jedrzejczak@ibpr.pl <http://www.ch.pw.edu.pl/food/index.html>

21- 24 octobre 2000

Icoscar-1 : 1st International Conference on structured catalysts and reactors

Delf (Pays-Bas)

- Date limite de soumission : 1 juillet 2000.
- Renseignements : Icoscar-1, c/o Technologisch Instituut vzw, Ingenieurshuis, Desguinlei 214, B-2018 Antwerpen (Belgique). Tél. : +32 (3) 216 09 96. Fax : +32 (3) 216 06 89. E-mail : icoscar@conferences.ti.kviv.be <http://www.ti.kviv.be/conf/icoscar.htm>

25- 26 octobre 2000

3rd International carbon black Conference

Mulhouse

- Renseignements : J.-B. Donnet, ENSCMu, 3, rue Alfred Werner, 68093 Mulhouse. Tél. : 03.89.33.68.45. Fax : 03.89.33.68.15. E-mail : JB.Donnet@univ-mulhouse.fr

25- 27 octobre 2000

Biocatalysis : green chemistry perspectives

Iowa City (IA, États-Unis)

- Renseignements : John P.N. Rosazza, University of Iowa, Ctr. for Biocatalysis & Bioprocessing, Oakdale Research Park, 2501 Crosspark Rd, IA 52242-5000 Iowa City (États-Unis). Tél. : +1 (319) 335-4900. Fax : +1 (319) 335-4901. E-mail : john-rosazza@uiowa.edu

25- 27 octobre 2000

Electro-membrane processes and bipolar membrane technology

Enschede (Pays-Bas)

- Renseignements : Wim Boeken, Membrane Application Centre Twente, PO Box 545, 7500 AM Enschede (Pays-Bas). Tél. : +31 (53) 483 6330. Fax : +31 (53) 483 6430. E-mail : bipol@mact.btc-twente.nl <http://www.membrane.nl/serve/ed-network/home.html>

25- 27 octobre 2000

Chiral Europe 2000

St Julians (Malte)

- Renseignements : Scientific Update, Wyvern Cottage, High Street, East Sussex, T20 6AE Mayfield (Royaume-Uni). Tél. : +44 1435 873062. Fax : +44 1435 872734. E-mail : sciup@scientificupdate.co.uk <http://www.scientificupdate.co.uk>

9- 10 novembre 2000

Piles à combustible et interfaces pour les transports

Belfort

- Renseignements : Secrétariat du L2ES, IGE, 2, avenue Jean Moulin, 90000 Belfort. Tél. : 03.84.57.82.00. Fax : 03.84.57.00.32. E-mail : kauffman@ige.univ-fcomte.fr

24- 25 novembre 2000

6^e Salon national des ingénieurs

Paris-la-Défense

- Renseignements : CNISF, 7, rue Lamennais, 75008 Paris. Fax : 01.42.89.82.50.

28 novembre - 1^{er} décembre 2000

Interplastica 2000 : 6^e Salon international du plastique et du caoutchouc

Moscou (Russie)

- Renseignements : Promessa, 3, rue de la Louvière, 78120 Rambouillet. Tél. : 01.34.57.11.44. Fax : 01.34.57.11.40. E-mail : Promessa@pelnet.com <http://www.tradefair.de>

29 novembre - 1^{er} décembre 2000

Carbon black world 2000

San Antonio (États-Unis)

- Renseignements : Melanie Searle, Intertech Conferences, 19 Northbrook Drive, Maine 04105 Portland (États-Unis). Tél. : +1 (207) 781-9800. Fax : +1 (207) 781 2150. E-mail : info@intertechusa.com <http://www.intertechusa.com>

4-5 décembre 2000

Journées couleurs et matériaux

Nantes

- Programme scientifique : origine de la couleur dans les matériaux inorganiques (absorption, luminescence, diffusion multiple, interférences...) ; besoins de l'industrie ; applications technologiques ; contributions orales d'universitaires et d'industriels.
- Renseignements : R. Brec, Institut des Matériaux Jean Rouxel, BP 32229, 44322 Nantes Cedex 03. Tél. : 02.40.37.39.16. Fax : 02.40.37.39.95. E-mail : Jcouleurs@cnsr-immn.fr www.cnsr-immn.fr/Jcouleurs.html

6- 8 décembre 2000

7th Meeting on supercritical fluids

Antibes

- Renseignements : F. Brionne, International Society for the Advancement of Supercritical Fluids, 1, rue Grandville, BP 451, 54001 Nancy. Tél. : 03.83.17.50.03. Fax : 03.83.35.08.11. E-mail : brionne@ensic.u-nancy.fr <http://www.ensic.u-nancy.fr/ISASF/meetings>

DIVISIONS

Chimie analytique

Nouveau bureau

- Président :** Patrick Arpino
Vice-Président : Olivier F. X. Donard
Secrétaire : Philippe Garrigues
Trésorier : Éric Lichtfouse
Membres : Jean-François Fauvarque
 Douglas Rutledge
 Yves Claude Guillaume
Chargé de mission : Antoine-Michel Siouffi.

- **Renseignements :** Patrick Arpino
 École Nationale Supérieure de Chimie de Paris (ENSCP)
 Laboratoire d'électrochimie et de chimie analytique (UMR 7575)
 11, rue Pierre et Marie Curie
 75231 Paris Cedex 5.
 Tél. : 01.55.42.63.82/01.53.10.07.20.
 Fax : 01.44.27.67.50/01.43.25.56.15.
 E-mail : p.arpino@sfc.fr

13-15 décembre 2000

Journées françaises de chimie environnementale Journées françaises des isotopes stables

Nancy

Les 1^{re} Journées de chimie environnementale sont organisées dans le cadre de la création d'un groupe de Chimie environnementale à la division Chimie analytique. Les 1^{re} Journées des isotopes stables sont organisées par la Société Française des Isotopes Stables en collaboration avec la Société Française de Chimie. Ces deux colloques se tiendront en parallèle avec toutefois une session commune « Isotopes et environnement ».

Conférences plénières :

- *Fouille-poubelles et diversités biologiques*, par G. Ourisson, président de l'Académie des sciences.
- *Nouvelles méthodes isotopiques pour la chimie alimentaire, pharmaceutique et environnementale*, par G. Martin (Nantes).

Un appel à communications est lancé.

Les prix de la Chimie environnementale et des Isotopes stables seront décernés aux meilleures communications.

Au cours de ces journées seront projetés des films scientifiques, primés au Festival du film de chercheur (CNRS, Nancy).

- **Renseignements :** E. Lichtfouse,
 Soil and Environment Laboratories,
 INRA-ENSAIA/INPL,
 BP 172, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex.
 Tél./Fax : 03.83.59.58.99.
 E-mail : Eric.Lichtfouse@ensaia.inpl-nancy.fr
<http://www.ensaia.inpl-nancy.fr/colloque>

SECTIONS

Normandie(Basse)/ Sarthe

20 juin 2000

Journée annuelle de conférences et de communications

Le Mans

- *Stereocontrol and synthesis with rotationally restricted amides*, par Jonathan Clayden (université de Manchester, Grande-Bretagne).
- *L'approche combinatoire en catalyse hétérogène : méthodologie, technologie et stratégie*, par Claude Mirodatos (Institut de Recherches sur la Catalyse, université de Lyon).

- **Renseignements :** Christian Maignan.
 Tél. : 02.43.83.35.92.
 E-mail : maignan@aviion.univ-lemans.fr
 Carole Alayrac.
 Tél. : 02.31.45.28.84.
 E-mail : alayrac@ismra.fr
<http://lcm.ismra.fr>

CLUBS DE JEUNES

PACA

11-13 octobre 2000

1^{er} Symposium Sigma Aldrich Jeunes Chercheurs (SAJEC 2000)

La Baume-lès-Aix

Le club Jeunes de la section PACA organise ce 1^{er} Symposium en collaboration avec la société Sigma Aldrich et la division Chimie organique. Celui se tiendra à l'ancien monastère de La Baume-lès-Aix reconverti en centre de congrès. Ce congrès est tout particulièrement destiné aux jeunes chercheurs et étudiants de 3^e cycle.

Mercredi 11 octobre

- Table ronde entre industriels et universitaires organisée par Sigma-Aldrich.

Matinée du jeudi 12 octobre : thèmes abordés « catalyse/synthèse asymétrique »

- *Fermeture de cycles par métathèse d'oléfines : progrès récents dans la chimie du ruthénium*, par M. Picquet (Dijon, Prix Sigma-Aldrich/SFC 1999).

- *Nouveaux ligands oxydes d'orthohydroxy-arylphosphines chiraux : synthèse et applications en catalyse énantiosélective*, par J.M. Brunel (Marseille).

- 4 communications orales seront prévues sur ce thème.

Jeudi 12 octobre après-midi et vendredi 13 octobre matin : demi-journées « interface chimie/biologie »

- *Complexes bimétalliques, modèles biomimétiques de métalloenzymes*, par Catherine Belle

(Grenoble).

- *Les aziridines : de nouvelles ouvertures vers la chimie médicinale*, par Philippe Dauban (Gif-sur-Yvette).

- *Liberté conditionnelle pour molécules supportées*, par Alain Wagner (Strasbourg).

- *Développement de nouvelles polyamines comme vecteurs de transfert de gènes pour la thérapie génique : synthèse et efficacité de transfection*, par Catherine Santaella (Nice).

- 8 communications orales.

Vendredi 13 octobre après-midi : demi-journée « chimie verte »

- *Environmental friendly organometallics as stoichiometric reagents and catalysts, and their use in selective organic chemistry*, par M. Comes-Ranchini (Bologne, Italie).

- 4 communications orales seront prévues sur ce thème.

Plusieurs séances de communications par affiche auront lieu pendant ces trois jours.

- **Renseignements :** Carole Schwergold, Faculté des sciences, Laboratoire de chimie bioorganique, CNRS UPRESA 6001, parc Valrose, 06108 Nice Cedex. Tél. : 04.92.07.65.27. Fax : 04.92.07.61.51. E-mail : gold@unice.fr
<http://www.sajec.u-3mrs.fr>

GROUPES

Formulation

18-19 octobre 2000

8^e Journées de formulation : dispersabilité des particules chargées, pigments, latex pour des formulations innovantes

Besançon

Organisées par le groupe Formulation de la Société Française de Chimie et par le Laboratoire de chimie des matériaux et interfaces de l'université de Franche-Comté, ces Journées de formulation auront lieu au Kursaal (place du Théâtre) à Besançon.

Elles visent à rassembler des chercheurs et des industriels qui souhaitent faire le point sur une étape de la formulation chimique.

Les 8^e Journées seront dédiées à la « Dispersion des particules dans les systèmes formulés ». Les conférences invitées, communications affichées et ateliers couvriront les aspects conceptuels et techniques qui permettent aujourd'hui de comprendre et de maîtriser la dispersion des charges, des pigments et des polymères.

Les principaux thèmes abordés seront :

- Relation entre qualité de dispersion et propriétés d'usage ;
- Bases théoriques de la (re)dispersabilité ;
- Rôle de la chimie de surface dans la dispersabilité des particules ;
- Évaluation de la dispersabilité et de l'état de dispersion ;

- Techniques de dispersion et amélioration de la dispersabilité ;
- Illustrations industrielles.

- **Renseignements : D. Vafrey,**
UFR Sciences et Techniques, LESM,
6, route de Gray,
25030 Besançon Cedex.
Tél. : 03.81.66.65.30.
Fax : 03.81.66.62.88.
E-mail : j.formulation@univ-fcomte.fr

Cahier Formulation, volume 7 : Critères de choix des tensioactifs en formulation

Un nouveau cahier « Formulation et formation », le volume 7, est maintenant disponible. Il s'agit du 2^e numéro de la série rouge, renfermant des textes relatifs à un thème défini, issus des Journées annuelles organisées par le groupe thématique « Formulation et formation » de la SFC (cf. *L'Actualité Chimique*, mars 2000, p.77). Ce volume rassemble les informations obtenues au cours des 4^e Journées, consacrées aux « Critères de choix des tensioactifs en formulation » (Paris, ENCPB, 12 et 13 décembre 1996, organisation Progep, Toulouse et ISMRA, Caen). En formulation, les tensioactifs sont utilisés, soit comme matières actives, soit comme additifs, pour conférer une certaine stabilité à des mélanges d'ingrédients non miscibles ou pour conférer des propriétés spécifiques. Les trois premiers textes présentent les propriétés fondamentales des solutions de tensioactifs : méthodes d'évaluation des propriétés fonctionnelles, mesures des tensions superficielles et interfaciales, biodégradabilité.

Le formulateur doit opérer un choix parmi les très nombreux tensioactifs commercialisés. Les trois textes suivants s'appuient sur des critères scientifiques : stabilité des émulsions et micro-émulsions, relations structure/propriétés, mélanges de tensioactifs.

Des applications, dans de grands secteurs industriels, sont décrites dans les cinq derniers textes :

détergence, agro-alimentaire, cosmétiques, adoucissants ménagers, phytosanitaire.

Gilles Tersac

Coordinateur de la commission Matériels didactiques

Sommaire du volume VII

- Caractérisation des agents de surface. Mesure de leurs propriétés d'usage (24 p.).
- Mesure des tensions superficielle et interfaciale des liquides par techniques dynamiques (20 p.).
- La biodégradabilité des agents de surface (18 p.).
- Formulation des émulsions et des microémulsions (28 p.).
- Les mélanges de composés tensioactifs. Propriétés et intérêt en formulation (15 p.).
- Les agents tensioactifs : de la structure aux propriétés (26 p.).
- Application des tensioactifs dans l'industrie détergente (22 p.).
- Formulations agro-alimentaires (17 p.).
- Les surfactifs en cosmétiques (11 p.).
- Les adoucissants ménagers (9 p.).
- Les formulations phytosanitaires (10 p.).
- Commande à la Société Française de Chimie : 90 FF TTC (membres) ; 150 FF TTC (non-membres).

Photochimie

16-17 novembre 2000

Réunion du groupe

Cachan

La réunion se tiendra à l'ENS de Cachan.

Conférenciers invités annoncés : Edmond Amouyal (Orsay), Jean-Michel Nunzi (Leti et Angers), André Braun (université de Karlsruhe).

- **Renseignements : Robert Pansu, Laboratoire de Photophysique et photochimie macromoléculaire et supramoléculaire, Dpt. de chimie/UMR 85 31, ENS de Cachan, 61, av. du Président Wilson, 94235 Cachan Cedex. Tél. : 01.47.40.27.19/26. Fax : 01.47.40.24.54. E-mail : pansu@ppsm.ens-cachan.fr http://www.iti.fr/PlanPerso/41686/2**

PARRAINAGES

23-24 novembre 2000

Journées Victor Grignard

Villeurbanne

En 1900, Victor Grignard publiait sa première note sur les organomagnésiens dans les *Comptes Rendus de l'Académie des sciences* sous le titre « Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leurs applications dans les synthèses d'alcools et d'hydrocarbures ». L'Académie des sciences, en association avec la Société Française de Chimie, la Société de Chimie Industrielle et la Fondation de la Maison de la Chimie, a décidé de commémorer cet événement en organisant un colloque sur Victor Grignard et les organométalliques, sous le parrainage du département de Chimie du Centre National de la Recherche Scientifique. Ce colloque aura lieu à l'École Supérieure de Chimie Physique Électronique de Lyon, école où Victor Grignard a soutenu sa thèse de doctorat et dont il fut le directeur jusqu'à sa mort. Conférenciers annoncés : E.J. Corey, W. Schrock, D. Seebach, S.G. Davies, G. Silverman.

- **Renseignements : Stéphanie Paysant, SCI, 28, rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél. : 01.53.59.02.16. Fax : 01.45.55.40.33. E-mail : SCI.fr@wanadoo.fr http://www.scifrance.org**

PLIS CACHETÉS

La SFC a reçu le pli cacheté suivant (*droits de garde 80 F par pli cacheté déposé*) :

- Le 26 avril 2000, de M. Michel Colrat et Kermel, 68000 Colmar/Rhodia Services-S/SF/00032, enregistré sous le n° 353.

BOURSE DE L'EMPLOI

97360 - Attaché(e) commercial(e)

Un groupe d'vergure internationale, spécialisé dans la **distribution de produits chimiques**, recherche pour participer à son expansion, des attaché(e)s commerciaux pour :

- Bourges (multi-industries)
- Lille, Paris (plastique)
- Paris (élastomère)

- Lyon (composites polymères).

Vous rejoindrez une équipe, vous gérerez et développerez votre clientèle industrielle sur votre secteur en proposant des solutions adaptées à chaque client, dans un souci de service optimal.

Profil du candidat :

- 25/30 ans, de formation chimiste (plasturgie/IFOCA...) ou commerciale (ESC...), vous justifiez idéalement d'une première expérience de la vente en milieu industriel.

Autonome, rigoureux et pugnace, vous aimez vendre. Vous conjuguez sens de l'écoute et qualités relationnelles à un savoir-faire commercial évident.

Le groupe offre à des candidats de valeur une formation à leurs techniques et de réelles possibilités d'évolution.

- Merci d'adresser votre candidature, avec photo en précisant la localisation et spécificité choisies, à Mme Messal, à la SFC. Tél. : 01.40.46.71.64.

ESSENTIAL CHEMISTREE



WILEY-VCH
2000
12 issues per year
ISSN 1434-1948

The *European Journal of Inorganic Chemistry* publishes full papers, micro-reviews and short communications from the entire spectrum of inorganic and organometallic chemistry. The microreviews introduce you to a specific area of an author's research through a detailed overview of a selected topic.

It is owned and supported by the national chemical societies of Belgium, France, Germany, Greece, Italy, The Netherlands, Portugal and Spain.

Senior Editor: Ivano Bertini (Italy)

The *European Journal of Inorganic Chemistry* is available online through Wiley InterScience. The new service EarlyView® means that the electronic version is available online several weeks before the printed edition lands on your desk. Visit Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) for complete details.

ORDER YOUR FREE SAMPLE COPY NOW:

Just copy, fill in and fax to:
+49(0)6201/606-117

- Please send me a free sample copy
- Please enter our/my 2000 subscription to:
European Journal of Inorganic Chemistry
2000, ISSN 1434-1948
- at the institutional rate:
- € 1598.- (Germany/Austria)
 - sFr 2798.- (Switzerland)
 - € 1698.- (other countries within Europe)
 - US\$ 1998.- (all other countries)
- at the personal* rate:
- € 208.- (Germany/Austria)
 - sFr 438.- (Switzerland)
 - € 208.- (other countries within Europe)
 - US\$ 238.- (all other countries)

Prices include postage and handling charges.

*valid only for members of the owning societies from Belgium, France, Germany, Greece, Italy, The Netherlands, Portugal and Spain.

Please tick: private business

Name _____

Address _____

City/Postcode _____

Country _____

Membership-No. _____

Date/Signature _____

Please return this order to your local bookseller or to:

Customers in Germany, Austria and Switzerland:
WILEY-VCH Reader Service
P.O. Box 10 11 61,
D-69451 Weinheim, Germany
Phone: +49 (0) 6201-606 458
Fax: +49 (0) 6201-606 117
e-mail: subservice@wiley-vch.de

Customers in all other areas:
John Wiley & Sons, Ltd.
Journals Administration Department
1 Oldlands Way
Bognor Regis West Sussex, PO22 9SA,
England
Phone: +44 (0) 1243-779 777
Fax: +44 (0) 1243-843 232
e-mail: cs-journals@wiley.co.uk

 **WILEY-VCH**

18-22 septembre 2000

Université Rennes I
Campus de Beaulieu



Reproduction interdite - Maquette c2s - Chantal IANNARELLI 01 47 71 90 04

INFORMATION / INSCRIPTIONS



Congrès Scientifiques Services (c2s)
SFC 2000 - Chantal IANNARELLI

2, rue des Villarmains - 92210 Saint-Cloud (France) - Tél. 33 (0)1 47 71 90 04 - Fax 33 (0)1 47 71 90 05

E-mail : c2s@club-internet.fr - Site web : <http://www.sfc.fr>