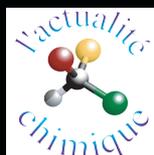


# **l'actualité chimique**

Mensuel - Février 2007 - N° 305

**Dossier :**  
**en route vers**  
**de nouveaux**  
**médicaments**  
**auto-organisés**  
**dans l'eau**

**L'origine de la chimie des substances naturelles**  
**Quelques applications des isotopes stables**





#### RÉDACTION

**Rédacteur en chef :** Paul Rigny  
**Rédactrice en chef adjointe :**  
 Séverine Bléneau-Serdel  
**Secrétaire de rédaction :** Roselyne Messal  
**Webmestre :** Jérémie Meyer de Ville  
<http://www.etage-13.com>

#### Comité des rubriques :

Recherche et développement : Paul Rigny,  
 Industrie : Gilbert Schorsch, Enseignement et  
 formation : Michel Boyer, TP : Nicolas Cheymol,  
 Histoire de la chimie : Marika Blondel-Mégrelis,  
 Comment ça marche ? : Véronique Nardello-Rataj,  
 A propos de : Bernard Sillion, En bref : Séverine  
 Bléneau-Serdel, Actualités de la SFC et Agenda :  
 Roselyne Messal, Livres et médias : Yves Dubosc

#### Comité de rédaction :

P. Arpino, X. Bataille, H. Belhadj-Tahar, J. Belloni,  
 M. Blanchard-Desce, E. Bordes-Richard,  
 D. Bouveresse, J. Buendia, C. Cartier dit Moulin,  
 J.-C. Daniel, R.-E. Eastes, K. Fajerweg,  
 E. Florentin, J.-P. Foulon, J. Fournier, J.-F. Lambert,  
 A. Marquet, H. Chalopin-Méjean, N. Moreau,  
 A. Ouali, P. Pichat, A. Picot, M. Poite, B. Sillion,  
 E. Soulié, H. This, H. Toulhoat, M. Verdaguer,  
 P. Vermeulin, C. Viel, D. Vivien, D. von Euw

**Partenariat :** CNRS, Fondation Internationale de la  
 Maison de la Chimie, Institut National de la Santé  
 et de la Recherche Médicale (Inserm)

*L'Actualité Chimique* bénéficie du soutien du  
 Ministère de la Culture et de la Communication  
 (Délégation générale à la langue française et  
 aux langues de France)

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

#### ÉDITION

Société Française de Chimie  
 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
 Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 61  
 Courriel : [redaction@lactualitechimique.org](mailto:redaction@lactualitechimique.org)  
<http://www.lactualitechimique.org>

**Directeur de la publication :** Armand Lattes,

président de la Société Française de Chimie

**Imprimerie :** SPEI, BP 26, 54425 Pulnoy

**Maquette articles :** e-Press, Casablanca  
 Technopark, Route de Nouaceur, Casablanca  
 (Maroc)

**Maquette hors articles :** Mag Design  
<http://www.magdesign.info>

ISSN 0151 9093

#### PUBLICITÉ

EDIF, Le Clemenceau, 102 avenue Georges  
 Clemenceau, 94700 Maisons-Alfort  
 Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00  
[edition@edif.fr](mailto:edition@edif.fr), <http://www.edif.fr>  
 Index des annonceurs : p. 1

© SFC 2007 - Tous droits réservés  
 Dépôt légal : février 2007

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait  
 sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou  
 ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'ar-  
 ticle 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'ar-  
 ticles 41, que les copies et les reproductions strictement réser-  
 vées 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 2007 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

**Particuliers :** France 95 € - Étranger 100 €

**Institutions :** France 195 € - Étranger 205 €

**Lycées :** France 110 € - Étranger 130 €

**Membres de la SFC (hors membres associés) :**

abonnement inclus dans la cotisation

**Abonnement :** SFC, Nadine Colliot  
 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
 Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61  
[adhesion@sfc.fr](mailto:adhesion@sfc.fr)

Prix de vente au numéro : 20 € (port inclus)

## Le dossier

I à XII

En route vers de nouveaux médicaments auto-organisés dans l'eau :  
 une chimie « à façon » des tensioactifs dérivés de sucres,  
 par **I. Rico-Lattes**

## Éditorial

Un système qui stérilise les chercheurs, par **P. Rigny**

## A propos de

Chimie : de nouveaux choix pour une société en mutation,  
 par **C. Cartier dit Moulin**

## Recherche et développement

### Les isotopes stables

Les isotopes stables mènent l'enquête, par **E. Soulié**

Dispersion de métaux lourds dans l'environnement d'ateliers médiévaux,  
 par **S. Baron, J. Carignan et A. Ploquin**

Utilisation géochimique des carbonates biogènes marins : exemples  
 des colonies coralliennes, des coquilles de moules et des otolithes  
 de poissons, par **F. Desenfant et M. Labonne**

L'activité *in vivo* de l'aspartate kinase : étude par suivi isotopique (<sup>15</sup>N),  
 par **F. Anzala, M.-C. Morère-Le Paven et A.M. Limami**

Étude de l'origine du calcium dans les écosystèmes forestiers :  
 utilisation des isotopes naturels du strontium, par **T. Drouet**

## Industrie

Les émulsions dans tous leurs états. 4<sup>e</sup> Congrès mondial de l'émulsion,  
 Lyon, 3-6 octobre 2006, par **G. Schorsch**

## Enseignement et formation

Chimie inorganique et orbitales moléculaires : un mariage heureux !,  
 par **D. Vivien**

## Histoire de la chimie

Prélude à l'histoire de la chimie des substances naturelles,  
 par **J.E. Poisson**

## En bref

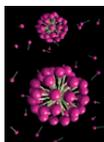
## Livres et médias

## Agenda

## Actualités de la SFC

### Index des annonceurs

EDIF	p. 16
EDP Sciences	p. 24
Institut de Chimie Séparative	p. 52, 3 <sup>e</sup> de couv.
SFC07	4 <sup>e</sup> de couv.
UdPPC	p. 30



#### Couverture :

Modèle de micelle dans l'eau.

© Émile Perez (Laboratoire des IMRCP, Toulouse).



## Un système qui stérilise les chercheurs

Une belle volée de bois vert ! Une série de quatre articles parus dans *Les Échos* au début du mois de janvier (les 8, 9, 10 et 11), un rapport officiel\* commenté dans *Le Monde* du 16 janvier, des titres comme « *France : la créativité scientifique en panne* » ou « *En France, la recherche manque de performances, pas d'argent* ». Ces jugements à l'emporte-pièce sont lus comme d'injustes agressions par la communauté des chercheurs ; les arguments et comparaisons avancés y sont souvent erronés, ou au mieux simplificateurs, et jettent l'opprobre sur une communauté qui ne le mérite pas. Parmi les « dix propositions pour de meilleurs résultats » citées par le deuxième de ces rapports, on trouve : « *simplifier le financement des laboratoires de recherche publics* ». Bonne intention, assurément ! Par ailleurs, on appelle aussi à accroître le financement des laboratoires sur projets, sans s'apercevoir que cela risque fort d'être contradictoire avec l'appel à la simplification.

La multiplication des guichets de financement est génératrice d'un gaspillage phénoménal de temps et d'efforts. Solliciter un organisme de recherche, un programme pluridisciplinaire, l'agence d'état (ANR), une collectivité locale, un appel d'offre européen, un industriel – la liste pourrait s'allonger – est devenu une activité dévorante pour beaucoup de laboratoires. Les formalités, les présentations des demandes, les critères d'évaluation diffèrent : il faut monter le projet sous plusieurs facettes. Ce travail n'est pas nouveau mais il s'est alourdi au-delà du raisonnable. Naguère apanage de la direction des laboratoires, il infuse maintenant auprès de tous les chercheurs, bientôt des étudiants, et vient obérer le temps consacré à la recherche.

Comment éviter ces maux ? Deux méthodes : l'une impossible, l'autre difficile.

La première serait de refuser le système du partenariat : les tutelles devraient assurer la totalité des moyens des laboratoires et chacun financer sa recherche de son côté. La totalité des crédits serait dépensée organisme par organisme, établissement par établissement, sans ces financements croisés si complexes. Point ! Or, il y a un consensus sur l'importance croissante du travail

en réseau et des partenariats ; on encourage aussi les divers soutiens à la recherche, par exemple de la part des collectivités locales, ainsi que – thème récurrent – la prise de contrats industriels. L'intervention de partenaires contribue de façon majeure à améliorer les moyens et à mieux insérer la recherche dans la société et dans le contexte international.

L'autre méthode est que les organismes de tutelle amènent les laboratoires à faire davantage appel à leur aide pour monter les divers dossiers de demandes de crédits. Le rôle des directions d'apporter une aide logistique, déjà présent aujourd'hui, devrait se développer. Mais – et c'est là que le bât blesse – les laboratoires doivent accepter de passer par des critères de sélection et de jugement scientifique de la part de leur organisme, bref, par l'application de ce que l'on appelle une « politique scientifique ». Tout de suite, on sent poindre des procès d'intention : veut-on limiter la sacro-sainte « liberté du chercheur » ? Beaucoup d'organismes de recherche savent vivre aujourd'hui avec cette contradiction – équilibrer respect des propositions de la base et respect de règles collectives – mais peu de chercheurs universitaires l'acceptent. Les organismes et les établissements voudront-ils accroître l'encadrement de leurs équipes pour répondre aux offres de financements extérieurs ? Leurs chercheurs voudront-ils comprendre et accepter cet encadrement ? Difficile décidément !

*L'Actualité Chimique* vous présente ce mois-ci son dossier détachable qui porte sur de remarquables travaux de chimie en milieu moléculaire organisé : « En route vers de nouveaux médicaments auto-organisés dans l'eau : une chimie « à façon » des tensioactifs dérivés de sucres ». Les concepts de reconnaissance moléculaire, mis au jour par la chimie des dernières décennies, montrent ici de beaux apports à la chimie de synthèse avec des applications concrètes. Merci à Isabelle Rico-Lattes, Médaille d'argent 2006 du CNRS, d'avoir mis ses belles avancées à la portée de notre large public de lecteurs.

**Paul Rigny**  
Rédacteur en chef

\* Rapport de l'Inspection générale des finances et de l'Inspection générale de l'administration de l'éducation nationale et de la recherche.

# Chimie : de nouveaux choix pour une société en mutation

La chimie, omniprésente dans notre vie quotidienne, est un pilier des progrès industriels du XX<sup>e</sup> siècle. C'est un outil indispensable pour la conception et la réalisation des médicaments. Cependant, elle souffre d'une image décalée par rapport à son impact réel. Il nous faut réfléchir au rôle respectif des médias, des chercheurs, des industriels et des citoyens dans cet état de fait. La société évolue en termes de comportements et de besoins. La chimie doit s'adapter aux enjeux actuels et aux demandes des citoyens.

## L'évolution des comportements et des besoins de la société

### La peur de la chimie

De plus en plus, on constate que la chimie fait peur. Elle est associée à des processus complexes manipulant la matière pour créer de nouveaux composés ayant un impact direct sur l'humanité. Ce sont ces nouveaux objets, dont on ne connaît pas toujours les risques potentiels, qui génèrent les peurs. C'est probablement moins la chimie elle-même qui est en cause que le système économique et social dans lequel elle s'est développée (production en masse de biens de consommation toujours plus nombreux).

### L'acceptation des risques

La société n'accepte plus les risques, peut-être parce qu'ils ont été trop longtemps occultés. On constate un désaccord entre les désirs en termes d'amélioration de la qualité de la vie et ce que les citoyens sont prêts à assumer comme risques.

Les citoyens ne font plus *a priori* confiance au milieu académique. Ils demandent des explications sur les recherches menées, les retombées en termes d'amélioration de la qualité de vie, mais aussi en termes de risques potentiels. L'éthique et la prévention des risques doivent prendre une part plus large dans les relations entre les chercheurs et la société.

### L'évolution des comportements

L'esprit civique évolue, amenant le développement durable au cœur des préoccupations de la société. Il faut combattre la pollution et produire moins de déchets. Notons que si la sensibilité aux déchets solides et gazeux augmente (récupération, recyclage), les déchets liquides sont encore très peu pris en compte.

## Chimie pour le développement durable

En ce début de millénaire, la société doit rapidement relever plusieurs grands défis, entre autres :

- lutter contre les pollutions et produire moins de déchets ;
- proposer des solutions pour le partage des ressources de la planète ;
- mettre au point des sources d'énergies alternatives au pétrole ;

- faire en sorte que « l'eau pure » ne devienne pas rapidement un luxe ;
- lutter contre les maladies en produisant de nouveaux médicaments.

### Respecter l'environnement

Optimiser les schémas conceptuels et les procédés de synthèse, de transformation et de traitement, respectueux de l'environnement, est une priorité. Le maintien de la qualité de l'environnement implique une capacité à détecter et à quantifier la présence d'agents chimiques et biologiques réputés toxiques à l'état de traces. Pour la discipline, cela implique une vision globale allant de la chimie analytique aux études des cycles de vie, sans oublier l'analyse toxicologique, en collaboration avec les laboratoires des sciences du vivant.

Intégrer une approche sociétale rénovée de la chimie, c'est utiliser en priorité les ressources renouvelables comme matières premières. C'est aussi réduire et maîtriser la production des déchets, renseigner toujours plus complètement et en temps réel sur l'état de l'environnement grâce à des techniques analytiques de plus en plus sophistiquées.

### Partager les ressources

L'enjeu de la gestion et du partage des ressources de la planète se pose maintenant qu'accèdent au mode de vie occidental les grands pays émergents. Les ressources fossiles qui sont le socle de la production industrielle se réduisent. Le rendement, concept essentiel en chimie, revient au cœur du débat qui n'a vu jusqu'à aujourd'hui comme réponse à la gestion des ressources que surexploitation et production de masse.

Par anticipation, la recherche s'attaque à ces questions en proposant de nouvelles synthèses pour faire mieux avec moins. L'économie d'atomes et d'étapes permettra de réaliser, à moindre coût, l'incorporation de fonctionnalités dans les produits recherchés. Pour atteindre cet objectif, il faudra privilégier l'utilisation des procédés catalytiques en recherchant de nouveaux réactifs plus efficaces, tout en minimisant les risques en termes de manipulation et de toxicité.

### Maîtriser l'énergie

Il est urgent de mettre en œuvre des énergies alternatives au pétrole. La chimie doit se tourner vers l'utilisation de ressources renouvelables à la place des produits fossiles.

Elle doit devenir un partenaire du monde agricole pour la valorisation des agroressources, pour développer des carburants de substitution plus respectueux de l'environnement et participant à la réduction de l'émission de gaz à effet de serre.

L'hydrogène pourra être utilisé dans de nouveaux moteurs ou dans des piles à combustible. Il faut imaginer de nouvelles voies de synthèse et de stockage.

Le chimiste invente de nouveaux systèmes de stockage de l'énergie produite à partir de ressources naturelles (vent, photovoltaïque).

Enfin, concernant l'énergie nucléaire, la chimie intervient dans l'aval du cycle pour le retraitement des déchets.

### Préserver l'eau

L'industrialisation, l'évolution de nos pratiques agricoles, de nos habitudes de consommation, et l'accroissement de la population mondiale entraînent la surexploitation de l'eau. L'analyse de sa qualité et son recyclage sont indispensables. La production d'eau potable à partir d'eau de mer fait d'ores et déjà l'objet de réalisations industrielles.

Au CNRS, les recherches sur l'eau mobilisent des équipes dans vingt laboratoires de chimie. Le thème de recherche d'un laboratoire porte entièrement sur « la chimie de l'eau et de l'environnement ». La chimie pour l'eau développe quatre axes prioritaires : Chimie analytique/nouvelles technologies d'analyse des polluants de l'eau ; Chimie, agriculture, sol et eau ; Chimie pour le retraitement des eaux usées ; Production d'eau potable à partir d'eau salée.

### Améliorer la santé

En collaboration avec les sciences du vivant, entre autres, les chimistes progressent dans le diagnostic de la toxicité des produits pour en évaluer l'impact sur l'environnement. La chimie est une discipline incontournable contribuant à l'amélioration de la santé. Non seulement elle conçoit les nouveaux médicaments, mais elle développe de nouveaux moyens de prévention (vaccins...). Elle est également indispensable au diagnostic (imagerie médicale).

Les grands défis précédemment cités montrent que le développement durable doit être l'une des préoccupations clés des chimistes. Les recherches dans ce domaine sont regroupées sous le terme de chimie verte depuis 1990. Ainsi, le CNRS a mis en place en octobre 2006 le programme interdisciplinaire « Chimie pour un développement durable » (dirigé par Isabelle Rico-Lattes). Piloté par le département Chimie, il implique tous les départements du CNRS et plus particulièrement Environnement et développement durable, Sciences et technologies de l'information et de l'ingénierie, Sciences du vivant et Sciences humaines et sociales. Il a pour objectif de mettre la chimie au service du développement durable en fédérant toutes les disciplines autour de ce nouveau champ d'investigation d'une chimie « pensée autrement », accompagnant des changements de concepts et de pratiques de la société.

Pour conclure, la chimie doit donc évoluer pour répondre aux demandes des citoyens et s'adapter aux enjeux actuels.

La peur de la chimie résulte tout d'abord d'un manque de culture scientifique du public. On constate également un manque de visibilité des recherches menées dans les laboratoires. Dans le domaine de l'enseignement, le monde de la recherche devra être consulté pour l'élaboration des programmes scolaires. Le CNRS devra créer des passerelles entre le monde académique et le public, pour lever le voile actuel sur les pratiques (comment on produit) et les risques associés. Ces démarches visent à accompagner le milieu politique et les citoyens dans les choix de société dans laquelle ils veulent vivre et évoluer.

Il est également nécessaire de développer une forte interactivité avec les journalistes des grands médias dont on connaît le rôle sur l'opinion publique (information, désinformation).



**Christophe Cartier dit Moulin**  
Chargé de mission pour la communication  
scientifique  
du département Chimie du CNRS



Expérience de photolyse par rayonnement ultraviolet pour l'élimination de polluants de l'eau.  
© CNRS Photothèque/LEBEDINSKY Christophe.

# Les isotopes stables mènent l'enquête

Après une première « Journée jeunes chercheurs » qu'elle avait organisée seule en octobre 2003, la Société Française des Isotopes Stables (SFIS) a été rejointe par l'Association Française pour l'Étude du Sol (AFES) pour ses secondes Journées qui ont eu lieu en octobre 2005. Ces journées, très réussies, ont attiré une soixantaine de participants. Les exposés avaient été très bien préparés et furent d'une grande qualité. Il est dommage que les directeurs de laboratoires et chercheurs confirmés n'aient pas été plus nombreux à y assister. Les exposés ont couvert des domaines variés : nouvelles méthodes isotopiques ; bactériologie, enzymologie, écotoxicologie, nutrition ; atmosphère, géochimie, cosmochimie ; hydrologie ; environnement passé ; environnement actuel ; matière organique ; traceurs d'origine ; fractionnements isotopiques. Les résumés peuvent être consultés sur les sites Internet de la SFIS<sup>(1)</sup> et de l'AFES<sup>(2)</sup>.

Trois prix de la meilleure communication orale ont été décernés à Samuel Morin, Sandrine Baron et Fabrice Desenfant, et trois témoignages de satisfaction décernés à Fabiola Anzala, Thomas Drouet et Marina Gillon. Ces six jeunes chercheurs ont été invités à écrire chacun un article pour *L'Actualité Chimique*. En outre, Vincent Schneider a été complimenté pour un excellent exposé dans le domaine de l'hydrologie. L'article de Samuel Morin intitulé « Chimie atmosphérique polaire : une nouvelle application des isotopes stables de l'oxygène » est paru dans le numéro de décembre 2006<sup>(3)</sup>, et quatre articles sont publiés dans le présent numéro :

- Dans un travail sur la dispersion des métaux lourds dans des sols d'ateliers médiévaux du Mont-Lozère, Sandrine Baron utilise les isotopes stables du plomb pour étudier les scories présentes sur les sites paléométallurgiques du Moyen-Âge ; ces scories contiennent du plomb, de l'antimoine et des traces d'arsenic, de cuivre et de zinc.
- Utilisant la spectrométrie de masse à thermo-ionisation, Fabrice Desenfant a exploité les archives coralliennes pour tracer les voies de distribution

atmosphériques et océaniques du plomb. Ses mesures des rapports des abondances isotopiques du carbone et de l'oxygène sur des otolithes vont permettre de calibrer le « thermomètre isotopique à oxygène 18 ».

- Utilisant une technique de « suivi isotopique » de l'azote 15, Fabiola Anzala a vérifié une hypothèse, résultant d'une étude génétique, sur le rôle de l'enzyme appelée aspartate kinase dans le contrôle de la vitesse de germination de deux lignées de maïs.
- En raison des comportements très proches du calcium et du strontium et du fractionnement isotopique négligeable à l'interface sol-végétation-atmosphère, Thomas Drouet utilise les isotopes stables du strontium comme traceurs des sources de calcium dans les écosystèmes forestiers. Sa méthode lui permet d'identifier les rôles respectifs des précipitations atmosphériques et de l'altération des minéraux dans l'apport en calcium. Il présente une analyse rétrospective de l'origine du calcium dans la nutrition des arbres.

Ces articles sont quelques exemples de la diversité des recherches et des applications des isotopes stables, que les lecteurs de *L'Actualité Chimique* ont déjà pu découvrir dans un numéro spécial paru en août-septembre 2003.



## Edgar Soulié

Ancien secrétaire de la SFIS  
(2000-2006)  
Organisateur des Journées  
Jeunes Chercheurs



<sup>(1)</sup> <http://sfis.snv.jussieu.fr/docreunions/JJC05/j191005.htm>

<sup>(2)</sup> <http://www.inra.fr/internet/Hebergement/afes>

<sup>(3)</sup> Morin S., Savarino J., *L'Act. Chim.*, 2006, 303, p 14.

# Dispersion de métaux lourds dans l'environnement d'ateliers médiévaux

Sandrine Baron, Jean Carignan et Alain Ploquin

## Résumé

L'étude des paléopollutions métallurgiques (*i.e.* avant la Révolution Industrielle) est rarement abordée dans la littérature scientifique, contrairement aux pollutions actuelles ou récentes. Les paléopollutions ne sont étudiées qu'en termes d'événements ponctuels au sein d'archives environnementales, c'est-à-dire d'enregistrements temporels (carottes de glaces, de tourbes ou de sédiments) à des échelles globales. Pourtant, elles présentent un impact environnemental encore visible de nos jours (manque de végétation) et actif (toxicité) où les teneurs en métaux lourds dans ces sols sont du même ordre de grandeur que des pollutions actuelles. Comme il est assez difficile de les dépister, il est important de collaborer avec des archéologues des mines et métallurgies qui possèdent les connaissances nécessaires sur les modalités d'implantations de ces anciennes activités. Il est alors possible de mettre en évidence des traces d'anciennes activités métallurgiques au sein de territoires dits « naturels ». Mais cette démarche interdisciplinaire étant rarement abordée, notre héritage minier et métallurgique ante Révolution Industrielle est très mal connu. Nous prenons ici à titre d'exemple le massif du Mont-Lozère, au sein du Parc National des Cévennes, où environ 80 sites d'ateliers médiévaux de production de métal sont actuellement localisés. Cette étude utilise les isotopes du plomb comme traceurs de référence, en parallèle avec les compositions chimiques élémentaires d'autres métaux lourds, afin de suivre leur comportement respectif dans ces sols d'ateliers.

## Mots-clés

**Isotopes du plomb, métaux lourds, paléopollution, minerais, scories, sols, archéologie minière.**

## Abstract

### **Heavy metals dispersion around medieval workshops in Mont-Lozère (France)**

Studies of palaeopollutions (*i.e.* before the industrial revolution) are scarce in the scientific literature by opposition to modern pollutions. They are generally recorded as an event in environmental archives, *i.e.* temporal records (ice, peat or sediment cores) at global scale. Nevertheless, these pollutions present an environmental impact that is today obvious (lack of vegetation) and active (toxicity). Heavy metal contents in soils may be indeed similar to those resulting from contemporary pollutions. As it is difficult to track down these paleopollutions, it is necessary and important for geochemists and environmental scientists to work with mining archaeologists as they know about ancient mining and smelting activities and where to find ancient metallurgical pollution in "natural" territories. As such multiscience collaboration is not common, the environmental impact of our mining heritage is not well known. This article shows the Mont-Lozère massif, within the Cévennes National Park (France), as a good example of an actual industrial free activity being affected by palaeopollutions. Numerous medieval palaeometallurgical sites have been now reported on the Mont-Lozère. The sites are settled by slag presenting a homogeneous typology and are the location of a medieval metal elaboration. The aim of this study is to use lead isotopes as reference tracers of sources and to compare concentrations of the other heavy metals in order to understand their respective behaviour in and around the medieval workshops.

## Keywords

**Lead isotopes, heavy metals, palaeopollution, ores, slag, soils, mining archaeology.**

Dès l'âge du Bronze Ancien, aux environs de 3 300 ans av. J.-C., des exploitations minières sont connues [1-2], et jusqu'à la période romaine, de nombreuses mines d'or, d'argent, de cuivre, d'étain et de plomb, puis de fer, ont été exploitées en Europe. Parmi les plus connues se trouvent les mines du Laurion (Grèce) et de Rio Tinto (Espagne), ou celles de Cabrières (Hérault) et Saint-Véran (Hautes-Alpes) en France.

Au cours des siècles, la production de métaux lourds n'a cessé d'augmenter et de s'accumuler dans les différents réservoirs naturels comme l'atmosphère, les océans, les eaux souterraines et les sols [3]. Par le processus de bio-accumulation, les sols intègrent les polluants durant une longue période de temps. Des quantités non négligeables de métaux lourds proviennent des activités métallurgiques, et ce bien

avant la Révolution Industrielle [4-5]. Ces pollutions émises avant la Révolution Industrielle, que nous qualifierions de paléopollutions, ne sont étudiées que d'un point de vue événementiel, le but étant la certification de hautes teneurs élémentaires en métaux lourds et de leurs compositions isotopiques associées dans un environnement donné, ce dernier ne faisant l'objet d'aucune étude d'un point de vue archéologique et donc historique [6-8]. L'implication directe dans le temps de l'histoire des paléopollutions et de leur « origine vraie » (*i.e.* reliée à un fait attesté) n'est pas du tout abordée et entraîne des interprétations parfois abusives quant aux origines possibles de ces activités minières. L'archéologie minière et la paléométaballurgie permettent de relier un fait à une date et d'attester ainsi si une activité métallurgique a bien été réalisée en un lieu donné. Les paléopollutions sont très

rarement étudiées [9-11] ; seuls les sites modernes et « connus » d'un large public font l'objet de nombreuses études [12-15]. Par conséquent, les paléopollutions liées à l'héritage minier et métallurgique sont mal définies. Or les connaissances historiques de leurs origines sont nécessaires et primordiales pour cerner cet héritage minier et, entre autres, les problèmes de toxicité associés.

De plus, la majorité des études se focalise classiquement sur un site particulier où les conditions physico-chimiques sont caractéristiques d'une pollution donnée. La diversité des contextes géologiques, l'hétérogénéité des sources, les processus d'adsorption des métaux, leurs spéciations dans les sols... limitent les possibilités de généralisation des modalités de dispersion d'un métal lourd donné dans l'environnement à partir de l'étude d'un cas.

Cet article résume les données de l'archéologie minière et métallurgique (ou « paléométallurgie ») sur un district « clos » et utilise les isotopes du plomb comme un traceur de référence des sources, en parallèle avec les concentrations des autres métaux lourds, afin de comprendre leurs dispersions dans les sols environnants.

L'apport de l'archéométallurgie permet de replacer dans son contexte régional les résultats apportés par la géochimie, évite les interprétations abusives (voire erronées) quant aux origines possibles, anciennes ou récentes, de polluants et permet également d'avoir une vision plus dynamique et historique des anciens sites miniers ou métallurgiques oubliés<sup>(1)</sup>.

## Les sites d'ateliers du Mont-Lozère : apports de l'archéologie minière

Le Mont-Lozère est un massif granitique tardi-hercynien (mis en place il y a environ 300 millions d'années). Les événements post-orogéniques, dont le jeu « alpin » en horst du massif, ont entraîné la formation de nombreuses minéralisations au pourtour du massif. Elles sont localisées soit dans les schistes des Cévennes (socle métamorphisé hercynien), soit à la base de la couverture sédimentaire mésozoïque (calcaires dolomitiques formant les Causses plus à l'ouest), mais toujours à proximité du contact de la couverture avec le socle et limitées au pourtour du massif granitique<sup>(2)</sup>. Les indices référencés sont majoritairement des minerais à galènes plus ou moins argentifères [16].

Le Mont-Lozère constitue un axe massif et surélevé (1 300/1 700 m), véritable ligne de partage entre influences atlantiques, au nord, et méditerranéennes, au sud. Les sommets sont des lignes de faîtes molles dominant des versants en alvéoles étagées, plus montagnards à l'est mais quasiment escamotés à l'ouest ; au col de Montmirat, la transition est douce avec le plateau caussenard. Ce paysage largement ouvert de landes à callune et nardais est accompagné de nombreux tors, pierriers et tourbières (les narses ou

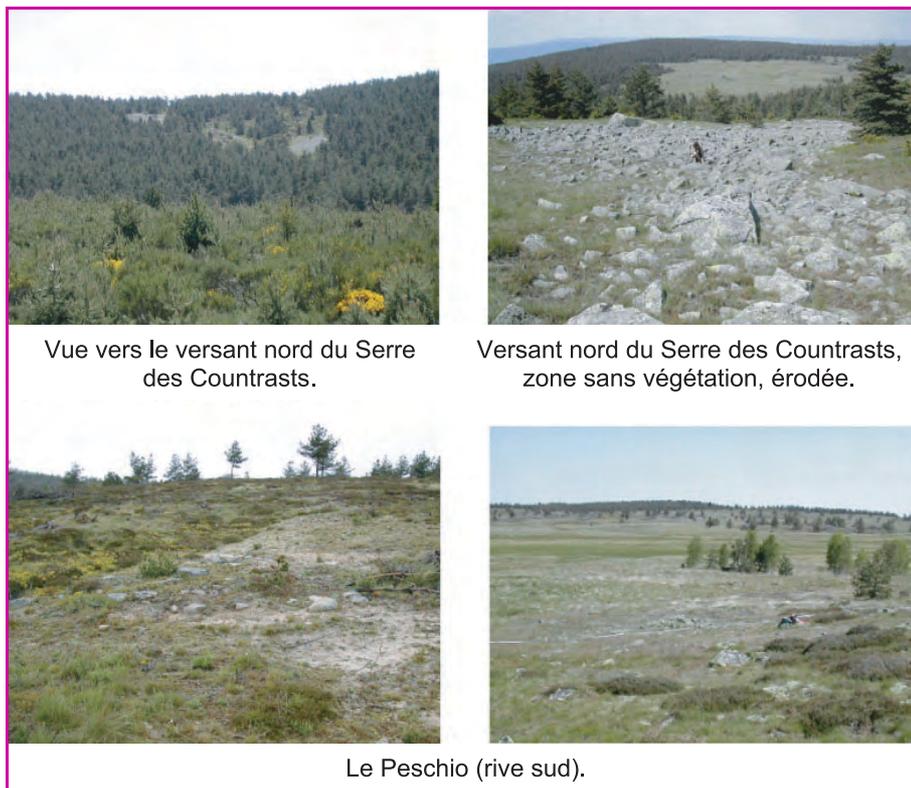


Figure 1 - Clichés de sites d'ateliers du Mont-Lozère (état de l'inventaire en septembre 2005).

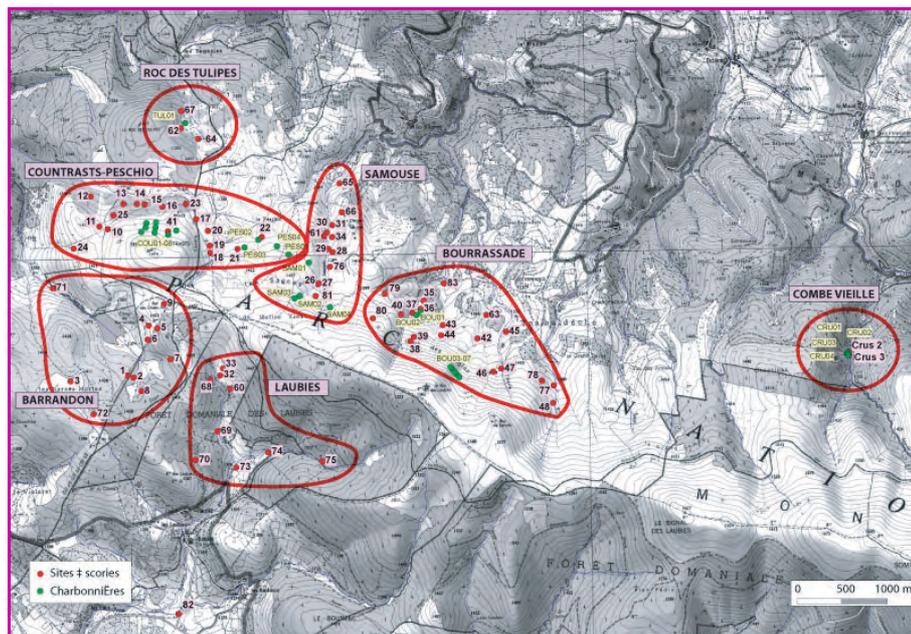


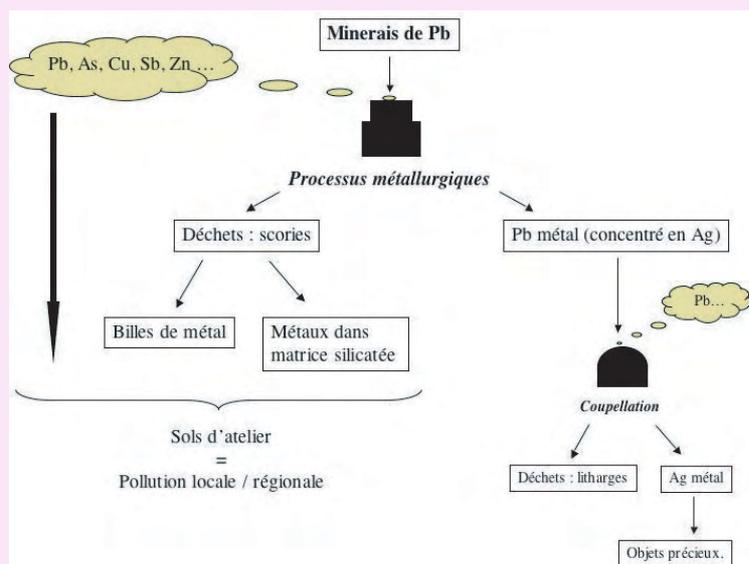
Figure 2 - Localisation des sites d'ateliers et des charbonnières du Mont-Lozère (état de l'inventaire en septembre 2005).

nassettes). Hormis les plantations de résineux, ce paysage a tendance à se fermer (figure 1).

Certaines zones à végétation fortement dégradée sont jonchées de déchets métallurgiques (scories) attestant l'existence d'une activité « industrielle » ancienne ; ces sites sont les anciennes aires de production du métal ou leurs épandages, et sont appelés sites d'ateliers [17]. Environ 80 de ces sites ont été inventoriés jusqu'ici sur le massif (figure 2) et les datations au carbone 14 réalisées sur des charbons de bois

**Encadré 1**

**Chaîne opératoire ancienne du plomb argentifère**



Lorsqu'il s'agit de traiter un minerai de plomb argentifère, il peut être nécessaire de procéder à plus haute température (vers 1 200°) qu'il ne serait indispensable pour produire du plomb (900°). En effet une part importante se trouve ici dans des tétraédrites associées à la galène. Les reconstitutions expérimentales effectuées ont montré qu'une forte proportion du plomb part alors avec les fumées (environ la moitié) et que les décrépitations expulsent une partie du minerai autour du four. Le plomb produit, dit plomb d'œuvre, contient l'argent qui sera récupéré par coupellation. Cette opération consiste à oxyder le plomb d'œuvre liquide jusqu'à la sursaturation en argent qui se sépare et surnage. L'oxyde de plomb formé, ou litharges, est le déchet caractéristique ; or nous n'avons jamais trouvé de tels résidus sur les sites du Mont-Lozère : l'opération de coupellation se pratiquait ailleurs, en un lieu contrôlable (hôtel des monnaies par exemple), comme c'était généralement le cas.

indubitablement associés avec les scories indiquent que les activités sont strictement médiévales (XI-XII<sup>e</sup> siècles).

Les études pétrographiques menées par les archéomètres nous ont indiqué que ces scories étaient des déchets issus de minerais de plomb argentifères et que les opérations menées sur le massif avaient pour but d'élaborer du plomb d'œuvre contenant de l'argent (voir encadré 1). La typologie constante des déchets est un argument fort généralisé à l'ensemble des sites : ils constituent tous un seul et même événement historique de métallurgie.

Les études d'archéologie et d'histoire minière ont permis de replacer ces activités métallurgiques dans leur contexte historique : au Moyen-Âge en France, du VII<sup>e</sup> au XIV<sup>e</sup> siècle, le système monétaire était fondé sur le denier, une monnaie d'argent. La conséquence était une recherche systématique et organisée par les pouvoirs publics de tout gisement pouvant contenir un minerai argentifère : plomb et cuivre argentifères. Cette activité hautement stratégique, car liée au pouvoir régalien, est à mettre en rapport avec les ateliers monétaires et les émissions de monnaies [18]. Les études de

géochimie isotopique du plomb ont permis de compléter, localement, ce fait historique en sélectionnant le secteur minier exploité pour alimenter les fonderies du Mont-Lozère [19]. Les sites à scories sont tous compris dans une même bande d'altitude (1 360-1 430 m) et marqueraient l'ancienne limite de la hêtraie aux époques médiévales [20].

Ainsi, les études de paléométallurgie et d'archéométrie ont permis de remettre les sites d'ateliers dans leur contexte historique général. Les résultats des études géochimiques des sols vont donner une autre dimension avec des implications archéologiques, mais surtout environnementales.

Les sols échantillonnés sur les sites et à proximité sont des arènes granitiques (beige orangé) avec un faible développement humifère en surface (brun clair). Nous avons choisi des sols issus des sites 3 et 8. Les sols du site 3 (sols 3) sont représentatifs des sites enfouis et ceux du site 8 (sols 8), des sites partiellement érodés (figure 3).

Les scories sont principalement de deux types pétrographiques qui co-existent systématiquement sur tous les sites : les scories noires et les scories grises à patine blanche (< 5 %). Les noires sont généralement vitreuses et contiennent des inclusions de quartz et

**Site 3** : « sols » d'atelier (niveaux sus- et sous-jacents) et sols voisins prélevés en cours de fouille (en bas : partie déjà remblayée).



**Site 3** : épandage aval du site.



**Site 8** : vue sur l'épandage aval du site, la partie avec un sol d'atelier est en amont (voir cliché au-dessous).



**Site 8** : sol d'atelier classique du Mont-Lozère.



Figure 3 - Les deux types de sols étudiés (sites 3 et 8).

de feldspaths (arène) tandis que les grises sont cristallisées. En parallèle de l'étude des sols, des profils d'altérations de scories noires ont été réalisés par microsonde électronique. Ils indiquent clairement que les éléments comme Pb, Sb, Fe, Al et Ti sont relativement peu mobiles, sauf destruction de la pellicule altérée, car ils conservent les mêmes teneurs dans la zone saine de la scorie et dans sa zone altérée. Ils forment des complexes peu solubles ( $\text{PbO}_2$ ,  $\text{PbO}$ ,  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ ,  $\text{TiO}_2$  et  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ). Par contre, les éléments modificateurs de réseaux comme Na, Mg, K et Ca quittent facilement la matrice silicatée et entraînent l'apparition d'une structure poreuse et friable de la matrice en sa périphérie. Les billes de plomb présentes soit en alvéoles, soit en surface (anciennes cassures) s'altèrent en césurite.

Toutes les analyses chimiques élémentaires et isotopiques présentées ci-dessous ont été réalisées au Centre de Recherches Pétrographiques et Géochimiques (CRPG-CNRS, Nancy) [21].

## Analyses élémentaires et isotopiques de plomb

Les analyses élémentaires et isotopiques de plomb (voir encadré 2) réalisées lors de cette étude ont permis de mettre en évidence les résultats suivants :

### • La pollution médiévale contenue dans les sols d'ateliers est aussi importante que sur des sites actuels.

En effet, les concentrations de As, Pb, Sb, Zn et Cu dans les sols sont très élevées. Les facteurs d'enrichissement (EF)<sup>(3)</sup> calculés indiquent que les teneurs en métaux lourds de ces sols sont très au-dessus du bruit de fond géochimique local illustré par le granite. Les EF sont de l'ordre de 16 à 9 505 pour Pb, 4 à 182 pour As, 4 à 219 pour Zn, 15 à 25 861 pour Sb et 4 à 2 025 pour Cu. Par rapport aux sites industriels modernes, cette pollution est assez restreinte puisque chaque atelier ne couvre qu'un ou quelques ares et que les épandages ont une dimension maximale de 300 m de longueur sur quelques décimètres de largeur ; mais ces sites (~ 80 sites répertoriés, prospection non terminée) sont dispersés sur une aire de l'ordre de 8 km<sup>2</sup>.

Cette pollution est significative, aucune activité anthropique post-médiévale locale n'étant venue se surimposer, si ce n'est du pastoralisme et des reboisements. Les dosages effectués sur des lichens épiphytes (*i.e.* qui s'alimentent de nutriments uniquement par voie atmosphérique) ont permis de définir la composition isotopique (Pb) et chimiques des apports atmosphériques récents, qui sont négligeables dans le cas des sols proches des ateliers.

Les sols d'ateliers se caractérisent par une couleur noire, de fortes teneurs en métaux lourds et de matière carbonneuse provenant du charbon utilisé dans les fours. Ils intègrent les produits issus du fonctionnement du four : retombées des fumées lourdes, crépitements de galènes, morceaux de scories éclatées, charbon de bois... Leurs compositions isotopique (Pb) et chimique correspondent bien à celles des scories, billes et minerais.

Dans les sols d'ateliers et dans les sols en aval de ceux-ci, la contribution de « plomb métallurgique » calculée à la fois

### Encadré 2

#### L'isotopie du plomb

Le plomb constitue un système isotopique abondamment utilisé. En effet, ses champs d'applications sont larges : géochronologie, traçage de l'origine et de l'évolution des minéralisations, problématiques environnementales et, depuis peu, archéométrie.

Malgré les récents développements en géochimie isotopique sur de nouveaux traceurs de sources (cuivre, zinc...), le plomb reste cependant unique de par ses caractéristiques qui le rendent particulièrement bien adapté aux études géochimiques en général. Il possède quatre isotopes stables (à échelle de l'âge de la Terre) : <sup>204</sup>Pb, <sup>206</sup>Pb, <sup>207</sup>Pb et <sup>208</sup>Pb. Le premier (<sup>204</sup>Pb) n'est pas radiogénique, il ne résulte pas de la désintégration radioactive d'un isotope père ; par conséquent, son abondance dans divers réservoirs (atmosphère, minéralisations, volcans...) est globalement identique depuis la formation de la Terre. Les trois autres isotopes sont produits de façon continue au cours du temps par la désintégration d'isotopes radioactifs : <sup>238</sup>U, <sup>235</sup>U et <sup>232</sup>Th respectivement. Les comportements géochimiques du plomb, de l'uranium et du thorium sont différents. Par conséquent, lors d'événements géologiques, le plomb néoformé (à partir de l'uranium et du thorium) aura tendance à se séparer de l'uranium ou du thorium et à se « re-fixer » selon ses caractères propres, d'où des variations des rapports isotopiques qui pourront contribuer à la compréhension de ces événements et à la caractérisation d'ensembles géologiques.

L'isotopie du plomb constitue donc un traceur unique et son dosage dans différents supports (qu'il soit géologique, biogéochimique, archéologique...) permet d'estimer l'origine de chaque source et de calculer sa contribution dans un échantillon donné.

Le plomb présent actuellement dans l'environnement possède deux origines : naturelle et anthropique ; le but pour chaque étude est d'estimer la contribution de chacune de ces sources à l'aide des isotopes du plomb.

avec les EF Pb et les isotopes du Pb montre : i) une très bonne corrélation indiquant clairement qu'un seul type de pollution est présent dans les sols, ii) que la contribution est de 40 % pour les sols les moins pollués et de 100 % pour les plus pollués, et iii) qu'il s'agit d'un mélange binaire entre granite (ou fond géologique local de ~ 35 ppm et de composition isotopique de Pb différente) et scories métallurgiques ou sols d'ateliers.

Par conséquent, tous les autres métaux proviennent également de cette activité, permettant ainsi d'estimer leur dispersion respective dans ces sols.

### • Les polluants seraient sous leurs formes primaires (sulfures) ou oxydées (sulfates, oxydes) et n'ont peu ou pas subi d'altération pédologique.

Dans les sols, les métaux lourds sont fréquemment complexés par la matière organique. Les sols présentant la plus forte perte au feu<sup>(4)</sup> sont généralement ceux qui contiennent le plus de matière organique, et donc le moins de fraction minérale. Ce n'est pas le cas pour les sols de cette étude : aucune relation n'est observée entre les métaux lourds et la perte au feu. Ceci suggère que les métaux sont sous leurs formes minérales et qu'aucune altération pédologique/biologique n'a entraîné d'évolution importante des métaux dans cet environnement, si ce n'est oxydation, sulfatation et carbonatation.

En effet, de fortes corrélations<sup>(5)</sup> sont observées entre les différents métaux lourds contenus dans les sols. Elles sont fortes avec le Pb en fonction de Sb ( $R^2$  : 0,90), As ( $R^2$  : 0,83) et Cu ( $R^2$  : 0,78), mais moins marquées avec Zn ( $R^2$  : 0,46).

De plus, nous avons observé que les teneurs en métaux lourds des sols « miment » bien celles des minerais et scories, ce qui conforte l'hypothèse d'une faible altération pédologique ou biologique, le cas du zinc étant un peu différent.

### • La pollution en épandage est globalement la conséquence d'une dispersion physique des polluants provenant de la dislocation des anciens sols d'ateliers.

La contribution massique de chaque métal lourd nécessaire pour expliquer la teneur dans les sols a été calculée et

mise en relation avec celle du Pb. De très fortes corrélations sont obtenues pour Sb, As et Cu en fonction du Pb indiquant ainsi que ces métaux possèdent le même type de dispersion dans les sols : une dispersion purement physique des polluants dus à la dislocation des sols d'ateliers (figure 4). Zn est nettement moins corrélé avec Pb, suggérant que sa

dispersion est perturbée par un autre processus qui entraîne un déficit dans les sols arénacés (figure 4).

• **Un tri du minerai aurait été effectué sur les sols d'ateliers afin d'éliminer les chalcoprites.**

Les teneurs en cuivre sont en excès dans les sols des deux sites d'ateliers étudiés et dans les sols arénacés pollués (figure 4). La seule explication proposée est un dernier tri du minerai sur place, avant le chargement de ce dernier dans les fours. Selon les traités anciens (XVI<sup>e</sup> et post.) et les études pétrographiques, lors de la réduction du minerai, la chalcoprite formerait des mattes : sulfures complexes rendant le traitement très difficile.

• **La remobilisation actuelle de la pollution ancienne est active et dominante dans le bois (avec l'aubier) et l'écorce des bouleaux.**

Les diagrammes Pb/Pb (figure 5) reportant les compositions isotopiques de différents compartiments de bouleaux, des scories (ou « plomb métallurgique »), du granite et des lichens indiquent clairement que ce milieu « végétal » est intégralement contrôlé par deux types de pollutions : la pollution médiévale et la pollution anthropique actuelle ; le « plomb géologique local » n'y est plus décelable.

En effet, le plomb (et autres métaux associés) contenu dans le bois et les racines du bouleau 2 contiennent ~ 98 % de Pb métallurgique et ses écorces en contiennent ~ 65-80 %. Le bois du bouleau 3, qui est pourtant un témoin hors site, contient ~ 70-80 % de Pb métallurgique et ses écorces n'en contiennent plus que ~ 5-15 %. Ce bouleau hors site remobilise la pollution médiévale due aux retombées, plus ou moins lointaines, des fumées issues de la réduction du minerai et piégées dans le sol.

Aucune contribution naturelle mesurable ne semble intervenir dans ce milieu environnemental du Mont-Lozère.

**Conclusion**

La pollution est due aux résidus de l'activité elle-même plutôt qu'à des processus de lixiviation des matrices silicatées des scories relarguant les métaux lourds dans les sols en fonction du temps. Cette étude montre que des pollutions anciennes peuvent être aussi intenses que des pollutions actuelles, et ce bien avant la Révolution Industrielle et le début de l'époque Moderne (XIV<sup>e</sup>-XVI<sup>e</sup> siècle) ..., et sur des étendues non négligeables comme le montrent les études menées sur les bouleaux et le nombre important de sites d'ateliers enfouis.

Notre héritage minier et métallurgique est un élément important pour faire la part des choses entre les pollutions anciennes et récentes ; ainsi, une collaboration étroite entre la géochimie de l'environnement et les domaines de l'archéologie minière/paléométallurgie est indispensable.

Sauf indication, les résultats exposés ici sont extraits des travaux de thèse de Sandrine Baron [20] et du PCR (Projet collectif de recherche) « Plomb ancien du Mont-Lozère » [16].

**Notes et références**

- (1) En France, la SAFEM (Société d'Archéologie Française pour l'Étude des Mines et Métallurgie) regroupe la plupart des chercheurs, institutionnels ou bénévoles, travaillant dans le domaine des mines et métallurgies anciennes.
- (2) Les termes géologiques utilisés ont leur définition dans : Foucault A., Raoult J.F., *Dictionnaire de Géologie*, Masson, Paris, 1980.

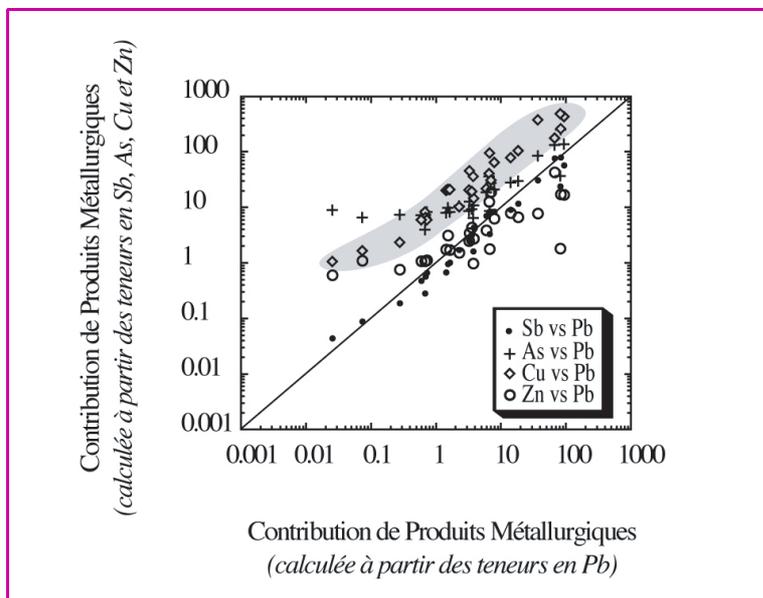


Figure 4 - Contribution de produits métallurgiques dans les sols calculée à partir des teneurs en As, Cu, Zn et Sb des scories et du granite, en fonction de la contribution de produits métallurgiques calculée à partir de la teneur en Pb des scories et du granite.

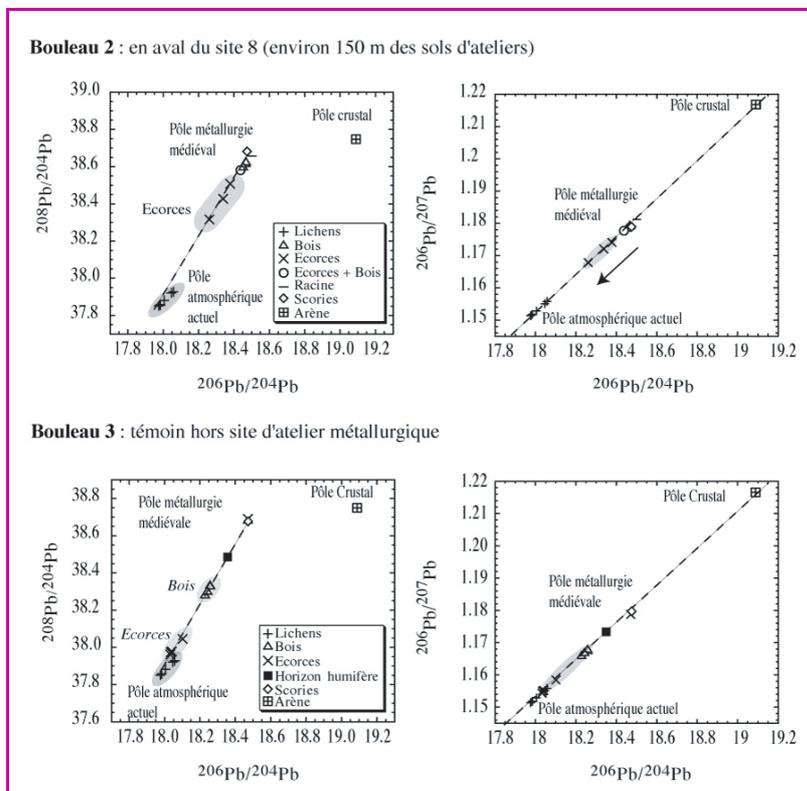


Figure 5 - Diagrammes des rapports isotopiques <sup>208</sup>Pb/<sup>204</sup>Pb versus <sup>206</sup>Pb/<sup>204</sup>Pb et <sup>206</sup>Pb/<sup>207</sup>Pb versus <sup>206</sup>Pb/<sup>204</sup>Pb des bois, écorces de bouleaux 2 et 3, de l'horizon humifère du bouleau 3, des scories, des lichens et de l'arène granitique.

- (3) **Facteur d'enrichissement (EF)** : pour un sol donné, la teneur en un métal lourd est normalisée à l'aluminium. Cela permet de mettre en évidence la part d'excès d'un métal lourd par rapport au bruit de fond naturel. Les EF sont calculés selon la formule suivante :

$$EF = \frac{\frac{[X]_{sol\lambda}}{[Al]_{sol\lambda}}}{\frac{[X]_{\gamma}}{[Al]_{\gamma}}}$$

où [X] est la concentration d'un métal donné dans : sol  $\lambda$ , un sol donné, et  $\gamma$ , du granite.

- (4) **Perte au feu (en anglais « lost on ignition »)** : lors des analyses chimiques par méthodes physiques (par ex. ICP), la prise est repesée après grillage oxydant (1 050 à 1 100°), et il y a généralement une perte de masse. Elle traduit la perte en éléments volatils, principalement en eau de constitution, soufre et CO<sub>2</sub>, mais aussi le gain en oxygène si des éléments sont oxydés, principalement Fe<sup>2</sup> en Fe<sup>3</sup>.
- (5) **Coefficient de corrélation (R<sup>2</sup>)** : racine carrée du coefficient de détermination qui est l'évaluation du degré d'association entre deux variables, permettant de juger de la qualité de l'ajustement des points par la droite de régression. Le signe du coefficient de corrélation donne le sens de la relation.
- [1] Patterson C.C., Native copper, silver, and gold accessible to early metallurgists, *American Antiquity*, **1971**, 36(1), p. 286.
- [2] Ambert P., Actes du colloque « Mines et métallurgies de la Préhistoire au Moyen-Age en Languedoc-Roussillon et régions périphériques », 16-19 mai, Cabrières (Hérault), *Archéologie en Languedoc*, **1997**, 21.
- [3] Nriagu J.O., Pacyna J.M., Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals, *Nature*, **1988**, 333, p. 134.
- [4] Semlali R.M., Dessogne J.B., Monna F., Bolte J., Azimi S., Navarro N., Denax L., Loubet M., Château C., Van Oort F., Modeling lead input and output in soils using lead isotopic geochemistry, *Environmental Sciences and Technology*, **2004**, 38, p. 1513.
- [5] Brännvall M.L., Bindler R., Renberg I., Emteryd O., Bartnicki J., Billström K., The medieval metal industry was the cradle of modern large-scale atmospheric lead pollution in Northern Europe, *Environmental Sciences and Technology*, **1999**, 33, p. 4391.
- [6] Martinez-Cortizas A., Garcia-Rodeja E., Pontevedra Pombal X., Novoa Munoz J.C., Weiss D., Cheburkin A.K., Atmospheric deposition in Spain during the last 4600 years recorded by two ombrotrophic peat bogs and implications for the use of peat as archive, *The Science of the Total Environment*, **2002**, 292, p. 33.
- [7] Monna F., Galop D., Carozza L., Tual M., Beyrie A., Marembert F., Château C., Dominik J., Grousset F.E., Environmental impact of early Basque mining and smelting recorded in a high ash minerogenic peat deposit, *Science of the Total Environment*, **2004**, 327, p. 197.
- [8] Farmer J.G., Mackenzie A.B., Sugden C.L., Edgar P.J., Eades L.J., A comparison of the historical lead pollution records in peat and freshwater lake sediments from Central Scotland, *Water, Air, and Soil Pollution*, **1997**, 100, p. 253.
- [9] Pyatt F.B., Gilmore G., Grattan J.P., Hunt C.O., McLaren S., An imperial legacy? An exploration of the environmental impact of ancient metal mining and smelting in Southern Jordan, *Journal of Archaeological Science*, **2000**, 27, p. 771.
- [10] Pyatt F.B., Barker G.W., Birch P., Gilbertson D.D., Grattan J.P., Mattingly D.J., King Salomon's miners – Starvation and bioaccumulation? An environmental archaeological investigation in Southern Jordan, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **1999**, 43, p. 305.
- [11] Pyatt F.B., Copper and lead bioaccumulation by *Acacia retinoides* and *Eucalyptus torquata* in sites contaminated as a consequence of extensive

ancient mining activities in Cyprus, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **2001**, 50, p. 60.

- [12] Véron A., Flament P., Bertho M.L., Alleman L., Flegal R., Hamelin B., Isotopic evidence of pollutant lead sources in Northwestern France, *Atmospheric Environment*, **1999**, 33, p. 3377.
- [13] Flament P., Bertho M.L., Deboudt K., Véron A., Puskaric E., European isotopic signature for lead in atmospheric aerosols: a source apportionment based upon <sup>206</sup>Pb/<sup>207</sup>Pb ratios, *The Science of the Total Environment*, **2002**, 296, p. 35.
- [14] Dumat C., Chiquet A., Goody D., Aubry E., Morin G., Juillot F., Benedetti F., Metal ion geochemistry in smelter impacted soils and soil solutions, *Bull. de la Société Géologique de France*, **2001**, 172(5), p. 539.
- [15] Morin G., Ostergergen J.D., Juillot F., Ildefonse P., Calas G., Brown G.E. Jr., XAFS determination of the chemical form of lead in smelter-contaminated soils and mine tailings: importance of adsorption processes, *American Mineralogist*, **1999**, 84, p. 420.
- [16] Laforêt C., Pulou R., Pulou G., *Inventaire minéralogique de la France n° 14 (Lozère)*, Éd. BRGM, **1989**.
- [17] Ploquin A., Allée P., Bailly-Maître M.C., Baron S., de Beaulieu J.L., Carignan J., Laurent S., Lavoie M., Mahé-Le Carlier C., Peytavin J., Pulido M., Medieval lead smelting on the Mont-Lozère, Southern France, *Proceedings of Archaeometallurgy in Europe*, Milan, Italie, **2003**, vol. I, p. 635.
- [18] Bailly-Maître M.C., *L'argent : du minerai au pouvoir dans la France médiévale*, Éd. A. & J. Picard, Paris, **2002**.
- [19] Baron S., Carignan J., Laurent S., Ploquin A., Medieval lead making on the Mont-Lozère Massif (Cévennes-France): tracing ore sources using Pb isotopes, *Applied Geochemistry*, **2006**, 21, p. 241.
- [20] Baron S., Lavoie M., Ploquin A., Carignan J., Pulido M., de Beaulieu J.L., Record of metal workshops in peat deposits: history and environmental impact on the Mont-Lozère Massif, France, *Environmental Science and Technology*, **2005**, 39, p. 5131.
- [21] Baron S., Traçabilité et évolution d'une pollution métallurgique médiévale de plomb argentifère sur le Mont-Lozère, Thèse, Université de Montpellier 2, **2005**.



S. Baron



A. Ploquin



J. Carignan

**Sandrine Baron** (auteur correspondant) est docteur en « géochimie de l'environnement », **Jean Carignan** est ingénieur de recherche CNRS, directeur du Service d'analyse des roches et des minéraux du CNRS, et **Alain Ploquin** est chargé de recherche CNRS, titulaire du PCR « Plomb ancien du Mont-Lozère », au CRPG de Nancy\*.

\* Centre de Recherches Pétrographiques et Géochimiques (CRPG), 15 rue Notre Dame des Pauvres, BP 20, 54501 Vandoeuvre-lès-Nancy. Tél. : 04 92 34 72 43. Courriel : sbaron@crpg.cnrs-nancy.fr

## Graine de Chimiste



Créée en 1991, l'association a pour objectifs d'exploiter le potentiel gestuel des enfants dès leur plus jeune âge, de les motiver à recevoir ultérieurement un enseignement scientifique, d'initier tout type de public à une démarche scientifique, de sensibiliser aux valeurs telles que le soin, la sécurité, l'organisation, l'autonomie... et de donner à chacun l'occasion de mieux comprendre le monde qui l'entoure. La méthodologie est basée sur l'affectif, la mise en confiance et le jeu. Chacun manipule selon un protocole expérimental, il s'approprie la manipulation par les sens.

Il est mis dans la peau du chimiste puisqu'il porte une blouse et se trouve responsable du matériel et des produits confiés. L'association s'adresse à tout public, particulièrement aux enfants et aux adolescents à partir de 4ans. Les activités se déroulent dans des établissements scolaires, de loisirs, culturels, de vacances... principalement en Ile-de-France, mais aussi en province ou à l'étranger.

• Association Graine de Chimiste, Université Pierre et Marie Curie, Boite 67, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05. Tél./Fax : 01 44 27 30 71. Courriel : gdc@cicrp.jussieu.fr. www.sfc.fr/Graine%20de%20chimiste/presentation.htm

# Utilisation géochimique des carbonates biogènes marins

## Exemples des colonies coralliennes, des coquilles de moules et des otolithes de poissons

Fabrice Desenfant et Maylis Labonne

**Résumé** Cet article présente, à partir d'études et de résultats concrets, les principaux intérêts des analyses isotopiques qu'il est possible de mener sur des archives carbonatées marines. Les mesures des isotopes du plomb et de l'oxygène effectuées par exemple sur des colonies récifales, des coquilles de moules et des pièces calcifiées de l'oreille interne de poissons téléostéens, permettent ainsi d'accéder à une meilleure compréhension des perturbations environnementales.

**Mots-clés** Carbonates biologiques marins, indicateurs isotopiques, perturbations environnementales, impact anthropique.

**Abstract** **Geochemical interest about marine biocarbonates. Examples of coral skeletons, mussel shells and fish otoliths**

Understanding and preserving the global ecosystem of the earth is mainly based on our ability to detect the impacts of different disturbances, especially by accumulating high frequencies time series. The most adapted answer to respond this need for knowledge seems to depend upon observation tools development. Based on reefs colonies, mussel's shells measures results and internal calcified structures of teleosteen fish, this article shows how isotopic measures of oxygen and lead give access to a better understanding of environmental disturbances.

**Keywords** Marine biocarbonates, isotopic proxy, environmental perturbations, human impact.

La compréhension et la préservation du fonctionnement général de l'écosystème « Terre » dépendent de notre capacité à discerner les impacts de différentes perturbations, notamment par l'accumulation de séries temporelles hautes fréquences [1]. Le développement d'observations instrumentées apparaît comme la réponse la plus adaptée pour répondre à ce besoin de connaissances, mais ces innovations technologiques présentent toutefois de nombreuses limites, comme le nombre de paramètres mesurables, l'impossibilité de revenir aux conditions initiales, ou le coût analytique. Les archives biologiques naturelles permettent, notamment grâce à l'étude de leurs caractéristiques géochimiques et/ou physiques, d'obtenir des enregistrements à haute résolution d'indicateurs ou proxys paléoenvironnementaux. La possibilité de reconstruire l'histoire du climat et l'impact du développement des activités anthropiques à partir d'éléments chimiques (concentrations ou rapport isotopique) incorporés dans les squelettes calcaires est connue depuis longtemps. On connaît encore mal la part liée au métabolisme de l'animal dans l'incorporation des éléments chimiques et son influence sur les signaux enregistrés.

En se basant sur les résultats de mesures obtenus récemment sur des colonies récifales (CEREGE<sup>(1)</sup>), sur des coquilles de moules de la période romaine (Université de Montpellier) et lors d'une étude pilote sur les pièces calcifiées de l'oreille interne de poissons téléostéens (otolithe) (IFREMER Brest<sup>(2)</sup>), cet article traite de la façon dont les mesures des isotopes stables du plomb et de l'oxygène

permettent d'accéder à une meilleure compréhension des perturbations environnementales.

### Analyses isotopiques du plomb dans les squelettes de coraux massifs

Le plomb constitue un traceur privilégié des perturbations anthropiques, des voies et des mécanismes de transfert des éléments polluants. Il est en effet très réactif dans l'environnement et sa dispersion dans l'écosystème Terre est principalement issue des émissions atmosphériques d'origine anthropique [2-3]. Les émissions anthropiques de plomb dans l'atmosphère proviennent principalement des combustions automobiles. En raison de son pouvoir lubrifiant sur les soupapes des moteurs, et surtout de son action antidétonante sur le mélange air/essence, il est en effet ajouté aux essences depuis 1920. La multiplication par un facteur 200 des concentrations en plomb dans les glaces du Groenland [4] au cours des deux derniers siècles démontre que plus de 99 % de sa présence dans la troposphère de l'Atlantique Nord est d'origine humaine, due aux émissions automobiles. Les produits rejetés par les combustions et l'activité automobile sont submicroniques et le transport des microparticules peut se faire sur de longues distances [5]. Les États-Unis, le Canada, puis les pays européens ont commencé à réglementer l'utilisation des essences plombées à partir de 1974 (figure 1). Depuis, les teneurs en plomb dans l'atmosphère et dans les eaux de surface ont diminué

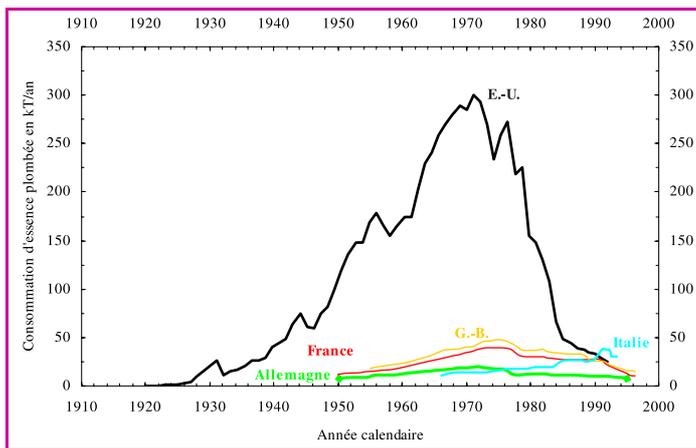


Figure 1 - Courbes historiques des consommations d'essences plombées aux États-Unis (trait plein) et dans les pays d'Europe de l'Ouest (adaptée de [13]).

rapidement, ce qui confère au plomb un caractère de traceur transitoire des pollutions. Par ailleurs, il possède quatre isotopes stables ( $^{204}\text{Pb}$ ,  $^{206}\text{Pb}$ ,  $^{207}\text{Pb}$  et  $^{208}\text{Pb}$ ) dont les proportions relatives sont utilisées comme des traceurs de source car elles ne dépendent que du minerai originel utilisé [6]. Les conséquences climatiques des bouleversements anthropiques sont nombreuses mais difficiles à contraindre. La veille environnementale présente donc un caractère impératif et la connaissance de « biotope témoin », indicateur de l'état de santé de l'environnement apparaît, comme essentielle.

Les récifs coralliens sont souvent comparés à des oasis de vie sous-marine au milieu d'un désert océanique. Il s'agit en réalité d'un écosystème principalement constitué d'un assemblage de milliers de colonies de coraux madréporaires, nommés aussi scléactiniaires (constructeurs de récifs). Cet assemblage, considéré comme végétal jusqu'aux travaux du naturaliste Jean André Peyssonel (1723), résulte du regroupement de milliers d'individus capables de sécréter un squelette carbonaté souvent de nature aragonitique<sup>(3)</sup>. Dans les régions intertropicales, les coraux massifs sont considérés comme les meilleurs enregistreurs de la variabilité climatique et des perturbations environnementales [7]. Leurs squelettes carbonatés enregistrent en continu, parfois sur plusieurs siècles, les fluctuations des paramètres environnementaux du biotope dans laquelle la calcification a été effectuée. Depuis les années 1970, la composition isotopique de l'oxygène est



Récif pendant une phase de forage sous-marin (photo : F. Desenfant).

la plus couramment utilisée et permet de reconstituer la variabilité de la température et des cycles hydrologiques [8]. D'autres cations et anions peuvent être associés aux cristaux d'aragonite : c'est le cas du strontium, du magnésium, du sodium et du plomb, et leurs concentrations sont corrélées aux teneurs environnementales [9]. La datation des carottes coralliennes est rapidement réalisable et nécessite une radiographie aux rayons X [10]. L'alternance de bandes de densité variable (sclérobandes) répond en effet à une cyclicité saisonnière. A partir d'une référence absolue (date de récolte de la colonie), la datation sclérochronologique peut être obtenue par comptage des doublets haute/faible densité (voir encadré).

### Établissement de la chronologie d'une carotte de corail

La plupart des coraux massifs, constructeurs de récifs, ont des squelettes présentant des bandes de croissance appelées « sclérobandes ». Il s'agit d'une alternance de bandes de faible et de forte densité qui souligne la croissance du corail. Les causes des variations de densité ne sont pas totalement comprises, que ce soit au niveau de l'influence des paramètres exogènes

(condition de milieu) qu'au niveau de la microstructure squelettique. Il pourrait s'agir de changements dans l'agencement des cristaux d'aragonites ou dans l'architecture du squelette. Les sclérobandes présentent généralement une périodicité annuelle. Dans ce cas, chaque sclérobande, constituée d'une bande de faible densité et d'une bande de forte densité, correspond à l'épaisseur du squelette qui a été calcifié en une année de croissance. La différence de densité confère une réponse différente des structures sous un bombardement de rayons X. Ainsi les bandes de forte densité ont tendance à absorber une grande part du rayonnement X et apparaissent plus claires sur les négatifs des images radiographiques. En réalisant une radiographie médicale d'une plaque de carotte corallienne, les sclérobandes apparaissent et autorisent l'établissement d'une chronologie.



Photo : radiographie X d'une carotte de corail.

Des travaux antérieurs sur le plomb et ses isotopes stables en Atlantique Nord ont montré l'intérêt de cet élément pour le traçage des voies de contamination dans la troposphère [11-12]. Sur la période récente (depuis 1970), une différence de signature isotopique entre l'est et l'ouest du bassin nord-atlantique a été observée. Elle est liée à l'utilisation par l'industrie et l'automobile nord-américaine d'un plomb très radiogénique (avec un rapport  $^{206}\text{Pb}/^{207}\text{Pb}$  élevé :  $> 1,20$ ) par opposition au plomb peu radiogénique utilisé dans les activités anthropiques européennes ( $< 1,16$ ) (figure 2). Retracer les voies de distributions atmosphériques et océaniques du plomb au cours du XX<sup>e</sup> siècle, en relation avec la variabilité climatique de l'Atlantique subtropical nord, a ainsi été l'une des principales voies de recherche de l'équipe « Traceurs isotopiques » du CEREGE<sup>(1)</sup>. Pour cela, l'évolution dans le temps de la distribution du plomb déduite des courbes de concentrations obtenues notamment sur les archives coralliennes a été rapprochée à la variabilité atmosphérique de l'océan Atlantique au cours du XX<sup>e</sup> siècle, à l'influence atmosphérique des oscillations de l'océan

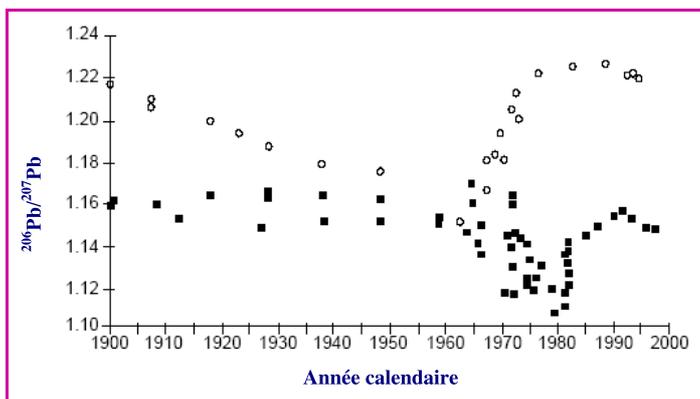


Figure 2 - Évolution au cours du XX<sup>e</sup> siècle des rapports <sup>206</sup>Pb/<sup>207</sup>Pb mesurés dans les retombées atmosphériques de plomb anthropique produits aux États-Unis (○) et en Europe (■).

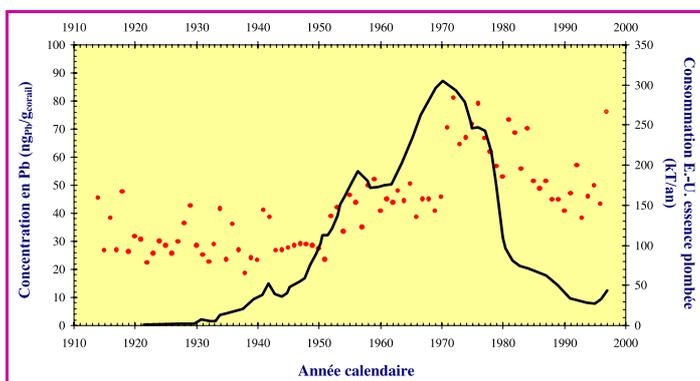


Figure 3 - Évolution sur la période 1914-1998 des teneurs en plomb incorporés dans la matrice carbonatée de la colonie corallienne forcée sur l'île de Mona (Porto Rico) en 1998 (points rouges et axe de gauche en ngPb/g<sub>corail</sub>) et comparaison avec la courbe de consommation américaine d'essence plombée (source Ethyl Corporation 1984, exprimée en kT/an) [14].

Pacifique, et enfin aux fluctuations océaniques de la zone. Les mesures réalisées sur la colonie corallienne de l'île de Mona (bassin des Caraïbes à l'ouest de Porto Rico) confirment les quelques travaux antérieurs [13] et révèlent que les archives coralliennes sont de bons enregistreurs des émissions anthropiques (figure 3). La résolution annuelle obtenue permet de retracer l'impact des émissions de plomb dans l'Atlantique Nord au cours du XX<sup>e</sup> siècle, et autorise de plus l'accès aux cinétiques de transfert des émissions atmosphériques à l'échelle du bassin nord-atlantique. Ainsi, sur certaines périodes de temps, il a été démontré que la prédominance d'une des principales sources de plomb répondait à la variabilité climatique animant le bassin nord-atlantique (ONA : oscillation nord-atlantique). Durant les périodes d'intensification des flux éoliens (phase ONA dite positive), l'île de Mona semble être sous l'influence majeure des émissions atmosphériques américaines (figure 4). A l'inverse, un ralentissement des alizés se traduit dans cette même zone par un impact plus important des éléments émis en Europe de l'ouest et en Afrique du Nord (figure 4). La baisse des pressions atmosphériques, enregistrée pendant les périodes ONA négative au niveau de la ceinture tropicale, provoque l'affaiblissement des alizés. Ce ralentissement atmosphérique bloque les émissions américaines vers les hautes latitudes et permet, dans l'arc antillais, de révéler les émissions de plomb européennes et nord-africaines. Cette

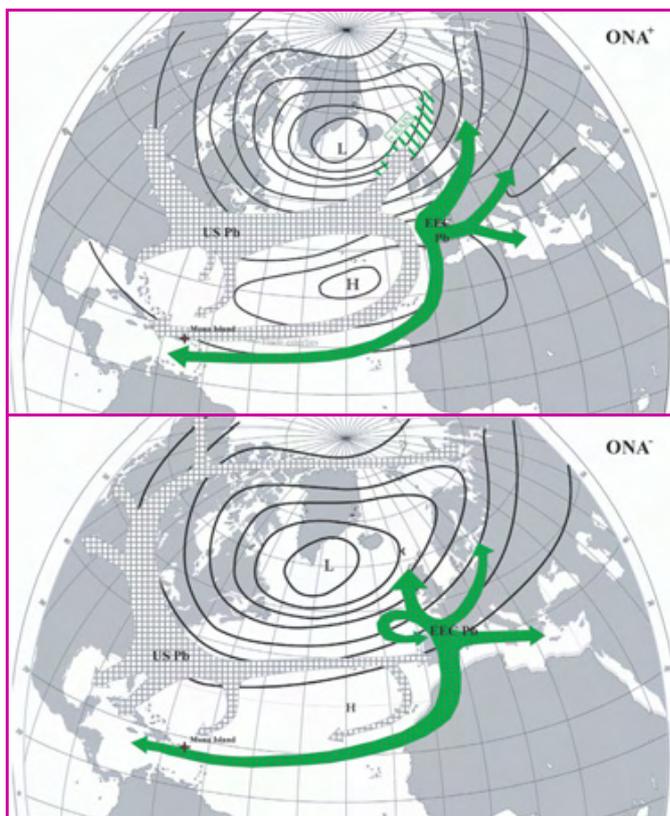


Figure 4 - Reconstruction des distributions atmosphériques des émissions anthropiques américaines (en gris) et européennes (en vert) dans l'Atlantique Subtropical Nord en fonction des oscillations climatiques de type ONA (oscillation nord-atlantique).

Les voies de transport proposées reposent sur les enregistrements isotopiques des isotopes stables du plomb contenu dans le squelette carbonaté de coraux massifs du nord des Caraïbes (île de Mona) [14] et sur des travaux antérieurs [11-13].

oscillation a été clairement établie sur la période 1965-1990, durant laquelle les signatures isotopiques des émissions de plomb anthropique américaines et européennes étaient nettement différenciées. Entre 1914 et 1950, les apports de plomb sont quantitativement moins importants, mais un scénario identique est proposé entre les émissions américaines industrielles et les apports naturels originaires du Sahara, des érosions locales et des décharges de l'Orénoque et de l'Amazone [14].

### Le plomb dans les coquilles de moules de la période romaine

Les isotopes du plomb peuvent également servir à tracer des émissions anthropiques sur des périodes passées. Une étude menée sur des coquilles de moules provenant du dépotoir d'une villa romaine sur les bords de l'étang de Thau (Hérault) l'illustre parfaitement [15]. Les coquilles ont été datées par leur position stratigraphique dans le dépotoir et grâce à des vestiges de poteries. Elles couvrent la période allant de -100 avant J.-C. à 600 après J.-C. Leur composition isotopique a été comparée à celles de plomb anthropique de l'époque : des coulées de plomb de pêche, de canalisations, des lingots provenant de mines espagnoles trouvés dans des épaves au large de l'étang. Les concentrations en plomb de ces coquilles sont équivalentes à celles des coquilles actuelles et les compositions isotopiques montrent clairement une incorporation de plus

en plus forte de plomb d'origine anthropique dans les coquilles au cours des siècles. Le maximum est atteint pour les coquilles du V<sup>e</sup> siècle, puis une baisse est observée les siècles suivants. Ceci est à mettre en relation avec le développement de la population et de l'activité sur les bords de l'étang, puis à la chute de l'empire romain et à la modification des habitudes concernant l'emploi du plomb dans la vie quotidienne, attestée par les sources archéologiques. On observe ici à petite échelle ce qui a pu être mis en évidence à l'échelle planétaire dans les glaces du Groenland [16].

### Utilisation écologique de la signature isotopique de l'oxygène des otolithes de poisson

A l'heure où une gestion des ressources marines est préconisée, le développement de nouveaux outils et de méthodes fiables pour l'observation et la caractérisation des stocks de poissons est nécessaire pour améliorer le suivi de la ressource et quantifier l'impact des pêcheries.

Au cours des vingt dernières années, les isotopes stables sont devenus des outils d'investigation courants en halieutique (*i.e.* qui concerne la pêche). Menées principalement sur les pièces calcifiées de l'oreille interne des poissons téléostéens (appelées otolithes), les applications à l'écologie des poissons sont nombreuses et variées puisqu'elles concernent la détermination de la place trophique aux échelles communautaires, intra- ou interpopulationnelles, la recherche des mécanismes de bioaccumulation des polluants, la détermination de l'origine et la discrimination entre les différents stocks d'une même espèce, et enfin le suivi des migrations. Ainsi par exemple, le rapport isotopique du carbone ( $\delta^{13}\text{C}$ ) a pu être utilisé comme indicateur du régime alimentaire et du métabolisme des individus [17], les rapports élémentaires (Sr/Ca, Mn/Ca, Mg/Ca et Ba/Ca) comme des « cartes d'identité » de l'origine natale de différentes espèces de poissons [18], ou encore le rapport isotopique de l'oxygène ( $\delta^{18}\text{O}$ ) comme témoin des conditions thermiques vécues par les individus [19]. Obtenir des enregistrements géochimiques haute fréquence du centre (phase larvaire) à la bordure (phase actuelle) des otolithes est très certainement l'un des principaux enjeux des études modernes mais nécessite de mieux appréhender les processus de formation de l'archive et se heurte à de nombreuses contraintes méthodologiques.

Pour accéder à la composition isotopique de l'oxygène de la matrice carbonatée des otolithes ( $\text{CaCO}_3$ ), la méthode de mesure la plus courante consiste à prélever de la poudre d'aragonite par microforage et à l'analyser par spectrométrie de masse (IRMS : « isotopic ratio mass spectrometer ») [20]. Le cas idéal est de pouvoir obtenir un échantillonnage fin pour suivre les structures cristallines « saisonnières » observables macroscopiquement sur des coupes fines d'otolithes et prises en considération dans les schémas classiques de détermination de l'âge des individus (*figure 5*). Les intérêts de ces « microforages » sont nombreux et permettent notamment d'apporter de nouveaux éléments de réponse face aux problématiques scientifiques développées dans le laboratoire de sclérochronologie du centre IFREMER de Brest. L'équipe s'attache par exemple à définir et valider l'âge et les taux de croissance d'espèces marines sur

lesquelles l'effort de pêche est important. C'est le cas en particulier du merlu de l'Atlantique (*Merluccius merluccius*), à forte valeur économique [21] mais pour lequel les critères d'estimation de l'âge, bien qu'agréés au niveau international, ne sont pas validés [22]. Des résultats récents issus des campagnes de marquage-recapture menés par l'IFREMER ont en effet mis en défaut ces critères et ont démontré qu'ils conduisent à une sous-estimation de la croissance de l'ordre d'un facteur deux, liée à une surestimation de l'âge. Les analyses isotopiques réalisées sur une vingtaine d'otolithes référencées dans le temps (injection fluorochrome au temps  $t$  et recapture au temps  $t + x$ ) en Norvège (IRMS, Université de Bergen), puis à la sonde ionique du Centre de Recherche Pétrographique et Géochimique de Nancy (CRPG) confirment cette tendance et permettent de retracer les cycles thermiques saisonniers, d'estimer les taux de croissance et d'affiner les schémas de lectures utilisés.

### Conclusions

La possibilité de reconstruire l'histoire du climat et l'impact du développement des activités anthropiques à partir d'éléments chimiques ou de traces isotopiques incorporés dans les squelettes calcaires semble actuellement bien développée. On connaît cependant encore mal le métabolisme fondamental des mécanismes de biominéralisation régissant l'incorporation d'éléments chimiques dans le squelette carbonaté. Des phases de développements expérimentaux apparaissent nécessaires pour poursuivre les travaux réalisés. Il conviendrait également de développer d'autres indicateurs géochimiques à partir des avancées analytiques (ablation laser, ICP-multicollection).

### Notes et références

- (1) CEREGE : Centre Européen de Recherche et d'Enseignement des Géosciences de l'Environnement (CNRS UMR 6635, Université Paul Cézanne, Aix en Provence), [www.cerege.fr](http://www.cerege.fr)
- (2) IFREMER : Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer.
- (3) Les squelettes des récifs coralliens, les coquilles des mollusques et les

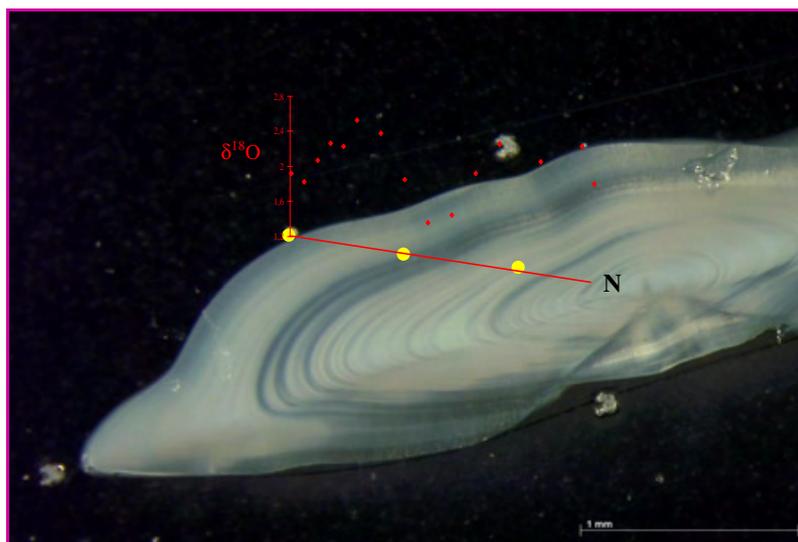
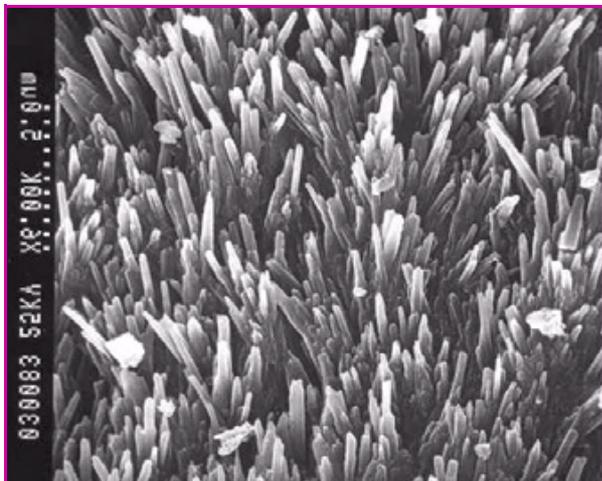


Figure 5 - Coupe transversale d'une otolithe de merlu de 37 cm de long collectée en juillet 2002 dans l'océan Atlantique ; l'individu est supposé avoir vécu trois ans.

L'image réalisée en lumière réfléchie montre la zone centrale autour du centre primaire de calcification (noyau : N) ainsi que les trois zones translucides des macrostructures supposées annuelles (points jaunes). La validation d'un tel schéma de lecture de la croissance des individus est actuellement en cours à partir des analyses isotopiques de l'oxygène ( $\delta^{18}\text{O}$  : profil en rouge en ‰ PDB).

otolithes des poissons sont constitués d'un assemblage intime et complexe de carbonate de calcium ( $\text{CaCO}_3$ , appelé calcaire lorsqu'il s'agit d'une roche) et de matière organique. Le carbonate de calcium qui est fabriqué par l'animal pour faire son squelette, sa coquille peut avoir plusieurs formes minéralogiques : la calcite, l'aragonite, la vaterite... qui restent toujours associées à de la matière organique. La calcite et l'aragonite sont les deux formes minéralogiques les plus courantes. La calcite cristallise dans un système minéralogique rhomboédrique et l'aragonite dans le système orthorhombique. Cristaux d'aragonite de squelettes de coraux massifs collectés sur l'île de Mona (image MEB réalisée à la station marine de Marseille-Endoumes) :



- [1] Cloern J.E., Our evolving conceptual model of the coastal eutrophication problem, *Mar. Ecol. Pr.S.*, **2001**, 210, p. 223.
- [2] Pacyna J.M., Estimations of atmospheric emissions of trace elements from anthropogenic sources in Europe, *Atmos. Environ.*, **1984**, 18, p. 41.
- [3] Settle D.M., Patterson C.C., Magnitudes and sources of precipitation and dry deposition fluxes of industrial and natural leads to the North Pacific at Eniwetok, *J. Geophys. Res.*, **1982**, 87, p. 8857.
- [4] Murozumi M., Chow T.J., Patterson C.C., Chemical concentrations of pollutant lead aerosols, terrestrial dusts, and sea salts in Greenland and Antarctic snow strata, *Geochim. Cosmochim. Acta.*, **1969**, 33, p. 1247.
- [5] Hopper J.F., Ross H.B., Sturges W.T., Barrie L.A., Regional source discrimination of atmospheric aerosols in Europe using the isotopic composition of lead, *Tellus*, **1991**, 43B, p. 45.
- [6] Doe B.R., *Lead Isotopes*, Springer-Verlag, New-York, **1970**.
- [7] Dunbar R.B., Wellington G.M., Colgan M.W., Glynn P.W., Eastern Pacific sea surface temperature since 1600 A.D.: the  $\delta^{18}\text{O}$  record of climate variability in Galapagos corals, *Paleoceanography*, **1994**, 9, p. 291.
- [8] Weber J.N., Woodhead P.M., Temperature dependence of oxygen-18 concentration in reef coral carbonates, *J. of Geophys. Res.*, **1972**, 77, p. 463.
- [9] Barnes D.J., Chalker B.E., Calcification and photosynthesis in reef-building corals and algae, *Coral Reefs*, Z. Dubinsky (ed.), Elsevier, Amsterdam, 1990, p. 109-131.

- [10] Knutson D.W., Buddemeier R.W., Smith S.V., Coral chronometers: seasonal growth bands in reef corals, *Science*, **1972**, 177, p. 270.
- [11] Véron A.J., Church T.M., Patterson C.C., Erel Y., Merrill J.T., Continental origin and industrial sources of trace metals in the north-west Atlantic troposphere, *J. of Atmosph. Chem.*, **1992**, 14, p. 339.
- [12] Véron A.J., Church T.M., Flegal A.R., Lead isotopes in the western North Atlantic: transient tracers of pollutant lead inputs, *Environmental Research, Section A*, **1998**, 78, p. 104.
- [13] Shen G.T., Boyle E.A., Lead in corals: reconstruction of historical industrial fluxes to the surface oceans, *Earth Planet. Sci. Lett.*, **1987**, 81, p. 289.
- [14] Desenfant F., Traçage des circulations atmosphériques et océaniques dans l'Atlantique nord et des apports anthropiques au cours du dernier siècle à partir d'enregistrements géochimiques contenus dans le squelette de coraux massifs, thèse de doctorat, Université Paul Cézanne, **2004**.
- [15] Labonne M., Ben Othman D., Luck J.M., Recent and past anthropogenic impact on a Mediterranean lagoon: Lead isotope constraints from mussel shells, *Applied Geochem.*, **1998**, 13, p. 885.
- [16] Hong S., Candelone J.P., Patterson C.C., Boutron C.F., Greenland ice evidence of hemispheric lead pollution two millennia ago by Brecks and Roman civilizations, *Science*, **1994**, 265, p. 1841.
- [17] Wurster C.M., Patterson W.P., Metabolic rate of late Holocene freshwater fish: evidence from  $^{13}\text{C}$  values of otoliths, *Paleobiology*, **2003**, 29, p. 492.
- [18] Campana S.E., Thorrold S., Otoliths, increments and elements: keys to a comprehensive understanding of fish populations?, *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **2001**, 58, p. 30.
- [19] Hoie H., Andersson C., Folkvord A., Karlsen O., Precision and accuracy of stable isotope signals in otoliths of pen reared cod (*Gadus morhua*) when sampled with a high resolution micromill, *Marine Biology*, **2004**, 144, p. 1039.
- [20] Lamoureux C., Quelques rappels et définitions, *L'Act. Chim.*, août-sept. **2003** (numéro thématique sur les isotopes stable), p. 5.
- [21] ICES, Report of the working group on the Assessment of Southern Stocks of Hake, Lisbon, Portugal, mai **2002**.
- [22] Piñeiro C., Sainza M., Age estimation, growth and maturity of Iberian Atlantic waters, *Merluccius merluccius* (Linnaeus, 1758) from Iberian Atlantic waters, *ICES J. of Marine Science*, **2003**, 60, p. 1086.



F. Desenfant

**Fabrice Desenfant<sup>1</sup>** est post-doctorant et **Maylis Labonne<sup>2</sup>** est ingénieur de recherche au LASAA\*.



M. Labonne

\* Laboratoire de sclérochronologie des animaux aquatiques (LASAA), IFREMER-

IRD, Centre de Brest, BP 70, 29280 Plouzane.

<sup>1</sup> Tél. : 02 98 22 47 66. Fax : 02 98 22 46 53.

Courriel : desenfant.fabrice@wanadoo.fr

<sup>2</sup> Tél. : 02 98 22 45 04. Fax : 02 98 22 46 53.

Courriel : Maylis.Labonne@ifremer.fr

## L'Actualité Chimique vous invite à visiter son site web

Retrouvez la revue dès maintenant  
sur <http://www.lactualitechimique.org>

Découvrez les sciences chimiques à l'interface des sciences de la vie et de la physique.

Consultez les brèves et archives en ligne.

# L'activité *in vivo* de l'aspartate kinase

## Étude par suivi isotopique ( $^{15}\text{N}$ )

Fabiola Anzala, Marie-Christine Morère-Le Paven et Anis M. Limami

**Résumé** L'aspartate kinase (AK) est une enzyme qui catalyse la phosphorylation de l'aspartate en aspartyl phosphaste, première réaction de la voie de synthèse des acides aminés essentiels (méthionine, thréonine et lysine). Il en existe deux formes : l'aspartate kinase monofonctionnelle (AK) et l'aspartate-kinase-homosérine-déshydrogénase bifonctionnelle (AK-H). La forme bifonctionnelle a la particularité de court-circuiter la voie de synthèse de la lysine en faveur de celle de la méthionine et de la thréonine. Chez le maïs (*Zea mays*), une étude génétique révèle que les AK pourraient être impliquées dans le contrôle de la vitesse de germination de deux lignées. Afin de vérifier cette hypothèse au niveau enzymatique, une étude de suivi isotopique est menée au cours de la germination des deux lignées. La dégradation de l'Asp- $^{15}\text{N}$  fourni est analysée en chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC-MS/HRSIM) pour étudier l'activité *in vivo* des formes AK/AKH.

**Mots-clés** Aspartate kinase (AK), aspartate-kinase-homosérine-déshydrogénase (AKH), maïs, traçage isotopique.

**Abstract** *In vivo* aspartate kinase activity: study by  $^{15}\text{N}$  labelling  
Aspartate kinase (AK) is the first enzyme of aspartate pathway that produces essential amino acids and the precursors of ethylene. The AK catalyses the phosphorylation of aspartate in aspartyl phosphate. There are two forms of aspartate: the aspartate kinase monofunctional (AK) and the aspartate-kinase-homoserine-dehydrogenase bifunctional (AKH). The bifunctional form has the characteristic to shunt the lysine synthesis branch on behalf of threonine and methionine synthesis branch. A genetic study on corn reveals that AK could be implied in the control of germination efficiency. In order to check this assumption, a labelling method was undertaken during the germination of two lines. This analysis allows to study the *in vivo* aspartate kinase activity by followed  $^{15}\text{N}$ . The results showed that the ways of aspartate implemented during germination are different according to the lines and that the activity of the AK/AKH would thus be implied in the control of the germination speed.

**Keywords** Aspartate kinase (AK), aspartate-kinase-homoserine-dehydrogenase (AKH), corn, isotopic tracer.

Les éléments chimiques existent dans la nature sous plusieurs formes, les isotopes, qui ne diffèrent que par leur nombre de neutrons et donc par leur masse atomique. Il est possible de déterminer la proportion isotopique de chaque atome dans un compartiment (exemple :  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  ; l'abondance du  $^{13}\text{C}$  dans la matière organique étant en moyenne de 1,1%). L'évolution de ce rapport en fonction des événements peut être utilisée pour identifier les processus biophysico-chimiques (par exemple pour évaluer le transfert du carbone entre la biosphère, l'atmosphère, l'océan et les sédiments). La différence de masse due à la composition isotopique des molécules est exploitée grâce à la puissance et à la précision de mesure offerte par le couplage chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC-MS). Dans le domaine de l'archéologie, l'utilisation des propriétés isotopiques à travers la datation au carbone  $^{14}\text{C}$  est bien connue. Cependant, des exemples d'utilisation de composés enrichis en isotope stable dans un système biologique pour en comprendre les mécanismes biochimiques sont moins connus du grand public.

L'étude présentée ici illustre l'utilisation des isotopes stables dans le domaine de la biochimie, mais est aussi un exemple original d'étude enzymatique. L'activité d'une enzyme<sup>(1)</sup> est régie par l'ensemble des éléments de son environnement

cellulaire : pH, tampon, température, co-facteur, inhibiteur, allostérie. De nombreuses études portant sur l'activité enzymatique sont réalisées *in vitro*. En effet de manière générale, l'activité d'une enzyme est étudiée en dosant l'apparition ou la disparition d'un des produits de la réaction qu'elle catalyse. Dans ces conditions, il est très difficile de reproduire l'environnement cellulaire, ce qui limite l'interprétation entre les résultats obtenus et la réalité métabolique *in vivo*. Il est possible de s'affranchir de ce problème entre capacité enzymatique *in vitro* et activité réelle *in vivo* en passant par une technique de traçage isotopique. Grâce à cette technique, la voie de l'aspartate, qui correspond à l'ensemble des réactions de biosynthèse des acides aminés essentiels (lysine, méthionine, thréonine et isoleucine) à partir de l'aspartate, a pu être analysée. L'étude est basée sur l'enzyme clé de cette voie, l'aspartate kinase (AK), qui régulerait le flux de production des acides aminés essentiels chez les végétaux. Nous avons montré l'implication de la voie de l'aspartate dans le contrôle de la germination<sup>(2)</sup> et la croissance post-germinative [1].

La problématique est de mettre en évidence une différence, au niveau de la voie de l'aspartate, entre deux lignées de maïs qui germent à des vitesses différentes. Doser les produits de la réaction ne nous aurait pas permis de conclure, les acides aminés pouvant en effet provenir d'une synthèse

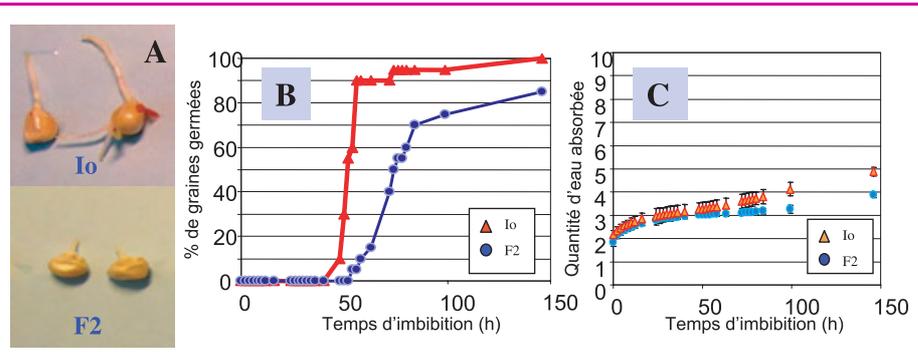


Figure 1 - Germination des lignées Io et F2. Les grains de maïs ont été mis à germer à 20 °C dans des boîtes de Petri contenant 5 mL d'eau stérile. A : photo de Io et F2 après 72 h d'imbibition ; B : courbes de germination. Le pourcentage de grains germés a été relevé à des heures régulières ; C : courbes d'imbibition. Le poids frais des grains a été mesuré toutes les 3 h dans les premières phases de la germination. La quantité d'eau absorbée présentée correspond au poids frais moins le poids sec des graines. Les écarts-types ont été calculés à partir de trois répétitions de lots de 30 graines.

issue de l'aspartate, mais aussi des réserves ou de la dégradation des protéines. Le suivi isotopique permet de différencier les acides aminés nouvellement synthétisés à partir de l'aspartate fourni, marqué au <sup>15</sup>N, des acides aminés existant dans la semence avant la reprise du métabolisme ou dérivant de la dégradation des protéines de réserves. L'originalité de ce travail sur l'utilisation du suivi isotopique pour mettre en évidence un métabolisme particulier chez deux lignées de maïs est détaillée dans cet article.

### L'aspartate kinase : un candidat pour la modulation de la vitesse de germination du maïs

Une courbe de germination et une courbe d'imbibition ont été réalisées en fonction du temps pour deux lignées de maïs Io et F2 (figure 1) ; la première correspond au pourcentage de grains germés et la seconde représente la prise d'eau. L'analyse des courbes révèle que la lignée Io germe plus vite que la lignée F2 et que cette différence n'est pas liée à une différence d'absorption d'eau. Le T50, qui correspond au temps nécessaire pour la germination de 50 % des graines, est de 52 h pour Io et 74 h pour F2. De plus, l'absorption d'eau est similaire chez les deux lignées lors de la phase de la germination au sens strict. Afin de connaître les bases moléculaires qui expliquent cette différence de germination, une étude génétique récente s'est portée, entre autres, sur la mise en évidence de zones du génome impliquées dans le contrôle du caractère « vitesse de germination » [2]. L'analyse de ces travaux a révélé que deux QTL<sup>(3)</sup> du caractère « vitesse de germination » coïncident avec des gènes codant pour deux formes d'aspartate-kinase-homosérine-déshydrogénase (AKH1 et AKH2) et une forme d'aspartate kinase (AK2), enzymes de la voie de l'aspartate.

**L'enzyme aspartate kinase (AK) a été retenue comme candidat pour deux raisons :**

- Trois gènes qui codent pour l'enzyme AK sont localisés dans des zones du génome identifiées comme étant impliquées dans le contrôle du caractère vitesse de germination.
- On sait que la germination est un processus complexe de mobilisation des réserves, de remaniement et de biosynthèse des acides aminés. L'AK intervient à ce niveau car c'est l'enzyme clé du métabolisme des acides aminés essentiels.

### La voie de l'aspartate : voie de biosynthèse des acides aminés essentiels

Chez les végétaux et les bactéries, la voie de l'aspartate permet la synthèse d'acides aminés essentiels : méthionine, lysine, thréonine et isoleucine, mais aussi du S-adenosylméthionine, précurseur de l'éthylène, hormone de croissance (figure 2). La première enzyme de cette voie, l'aspartate-kinase, est une phosphotransférase avec un groupe carboxyle comme accepteur. Elle catalyse la réaction de synthèse de l'aspartyl phosphate à partir d'aspartate. Il existe deux formes d'aspartate kinase (AK) dont les gènes sont cartographiés sur le chromosome 7S pour la forme AK1 et sur le chromosome 2L pour la forme AK2. Elles se distinguent par leur régulation ; AK1 est rétroinhibée par la lysine, et AK2 par la lysine et S-adenosylméthionine [3-4]. La deuxième enzyme de cette voie est l'aspartate β-semi-aldéhyde déshydrogénase (ASADH) [5]. La troisième est l'homosérine déshydrogénase, une oxydoréductase qui agit sur un groupe CH-OH donneur d'électrons avec NAD(P)<sup>+</sup> comme accepteur. Elle catalyse la réaction de synthèse de l'homosérine à partir d'aspartate semi-aldéhyde. Chez les plantes, l'existence d'une enzyme bifonctionnelle, l'aspartate-kinase-homosérine-déshydrogénase (AKH), a été mise en évidence chez le pois [6], puis confirmée chez le maïs [4]. Les AKH font partie d'une famille de gènes possédant un domaine ayant une activité aspartate kinase en 5' et un domaine homosérine déshydrogénase en 3' [7]. Les gènes codant pour les différentes formes d'AKH ont été cartographiés chez le maïs sur le chromosome 4L pour la forme 1 et sur le chromosome 2L pour la forme 2.

Au niveau du métabolisme des acides aminés, l'existence des deux formes, monofonctionnelle et bifonctionnelle, est très importante. L'enzyme monofonctionnelle permet de former un intermédiaire, l'aspartate semi-aldéhyde, indispensable à la formation de la lysine, alors que l'enzyme

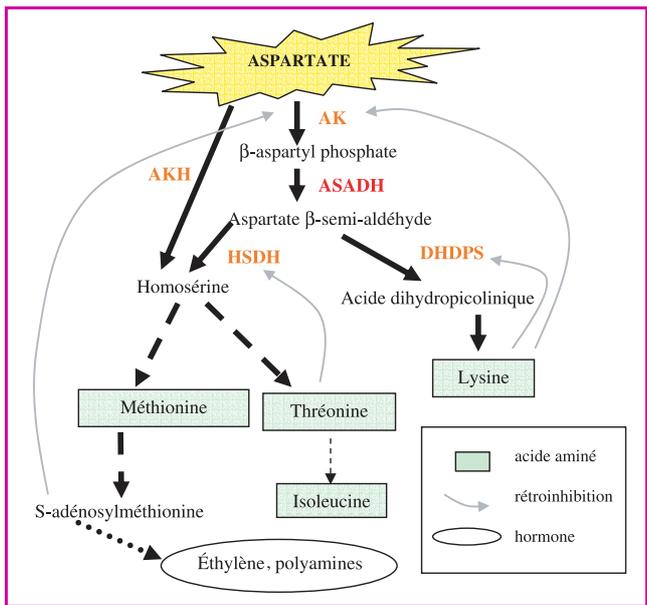


Figure 2 - Diagramme simplifié de la biosynthèse des acides aminés de la voie de l'aspartate (d'après [7-8]). AK : aspartate kinase ; AKH : aspartate-kinase-homosérine-déshydrogénase ; ASADH : aspartate β-semi-aldéhyde déshydrogénase ; DHDPS : dihydropicolinate synthase ; HSDH : homosérine-déshydrogénase.

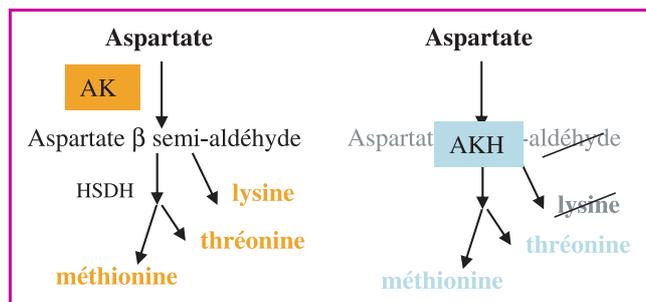


Figure 3 - Diagramme simplifié de la biosynthèse des acides aminés de la voie de l'aspartate en fonction de la forme d'aspartate kinase active.

AK : forme monofonctionnelle ; AKH : forme bifonctionnelle.

bifonctionnelle court-circuite cette voie au profit de la formation de méthionine, thréonine et isoleucine (figure 3).

L'expression des différentes formes d'AK peut être modulée en fonction des besoins de la cellule, de l'organisme, ou encore des conditions environnementales.

#### La voie de l'aspartate :

- produit des acides aminés essentiels (lysine, méthionine, thréonine, isoleucine), indispensables à la construction des protéines ;
- est sensible à l'état de la cellule et aux conditions extérieures, grâce aux régulations enzymatiques ;
- produit la lysine, qui en excès inhibe la croissance ;
- produit la méthionine, qui est un précurseur de l'éthylène (hormone de croissance végétale) et des polyamines.

### Métabolisme de l'aspartate par suivi isotopique $^{15}\text{N}$

L'azote 15 est un isotope énergétiquement stable qui n'émet aucune radioactivité. Il est utilisé pour marquer certains composés azotés comme les acides aminés afin de mettre en évidence le cheminement du groupement amine dans les différents métabolites.

Dans cette étude, l'aspartate marqué  $^{15}\text{N}$  (99 % atome en excès) est utilisé afin de suivre sa dégradation en ses différents acides aminés dérivés (lysine, méthionine, thréonine) (figure 4).

Les grains de maïs sont mis à germer sur une solution d'Asp- $^{15}\text{N}$  pendant 24 ou 48 h. Les acides aminés sont extraits des embryons par une méthode hydroalcoolique permettant de récupérer tous les composés solubles dans l'eau ou dans l'éthanol. L'extrait est purifié par l'action du chloroforme et le passage sur une colonne Dowex 50WX8<sup>(4)</sup>. Les acides aminés sont ensuite dérivés par N-(ter-butyl-diméthylsilyl)-N-méthyltrifluoroacétamide (MTBSTFA) et dosés en chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC/MS)<sup>(5)</sup>. La spectrométrie de masse permet d'évaluer le rapport  $^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$  dans les acides aminés séparés par chromatographie en phase gazeuse.

Les résultats obtenus montrent que l'Asp- $^{15}\text{N}$  est intégré dans le métabolisme (figure 5). Le pourcentage d'aspartate marqué augmente au cours du temps chez les deux lignées (8 à 40 % chez Io et 6 à 37 % chez F2). Le profil de la thréonine est sensiblement identique à celui de l'Asp- $^{15}\text{N}$  : on observe une augmentation du pourcentage de Thr- $^{15}\text{N}$  chez les deux lignées, bien que l'augmentation soit moins marquée chez F2 (9 à 35 % chez Io et 4 à 15 % chez F2). Le pourcentage de

Met- $^{15}\text{N}$  diminue chez Io (19 à 1 %) alors qu'elle est totalement absente chez F2. Le résultat inverse est observé pour la lysine : en effet, elle augmente dans le deuxième temps de marquage chez F2 (1 à 20 %) et est totalement absente chez Io.

#### Chemin spécifique pour chaque lignée :

Le suivi isotopique montre que l'aspartate est dégradé différemment en fonction des lignées. En effet, il est dégradé en méthionine et thréonine chez la lignée Io, alors qu'il est dégradé en lysine et thréonine chez la lignée F2.

### Conclusion

Les résultats obtenus montrent que le marquage isotopique issu de l'aspartate- $^{15}\text{N}$  fourni se retrouve dans les molécules de méthionine et de thréonine chez la lignée Io et dans les molécules de lysine et de thréonine chez la lignée F2 après 72 h de germination. Ces résultats ont permis de proposer un schéma sur le fonctionnement du métabolisme

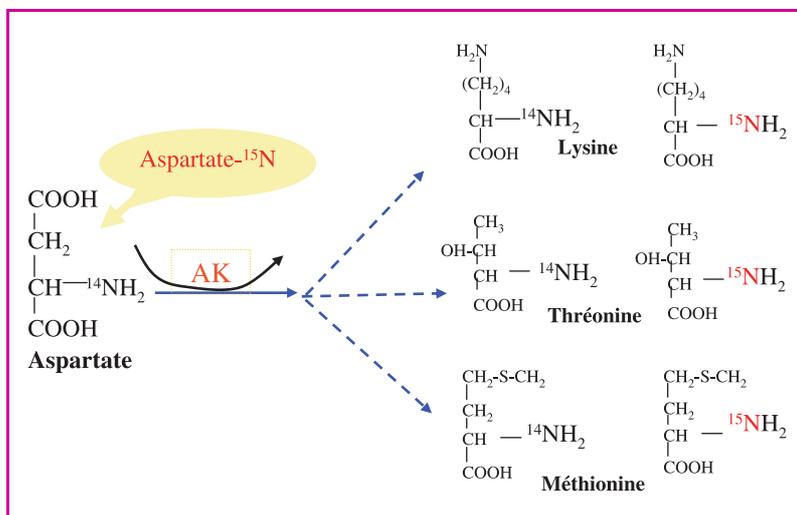


Figure 4 - Principe du marquage isotopique.

L'aspartate- $^{15}\text{N}$  est fourni en excès. Le suivi de l'évolution du rapport  $^{14}\text{N}/^{15}\text{N}$ , à travers les acides aminés, donne une indication sur l'activité de l'aspartate kinase et sur le devenir du groupement amine de l'aspartate dans les différents métabolites.

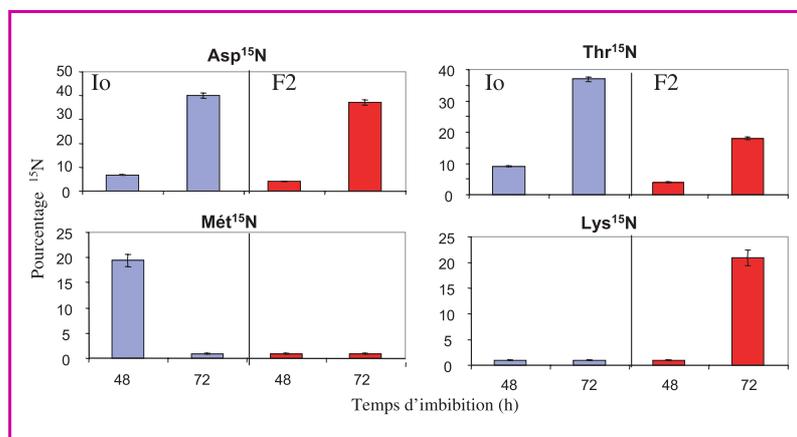


Figure 5 - Pourcentage de  $^{15}\text{N}$  dans les acides aminés de la voie de l'aspartate.

Les graines ont été imbibées 24 h avec de l'eau stérile puis ont été transférées sur un milieu contenant de l'Asp- $^{15}\text{N}$  pendant 24 et 48 h. Le dosage du marquage isotopique est réalisé à 24 h (48 h d'imbibition) et 48 h (72 h d'imbibition) par une GC-MS. Les données du graphique représentent la quantité de l'acide aminé marqué au  $^{15}\text{N}$  par rapport à la quantité totale de cet acide aminé.

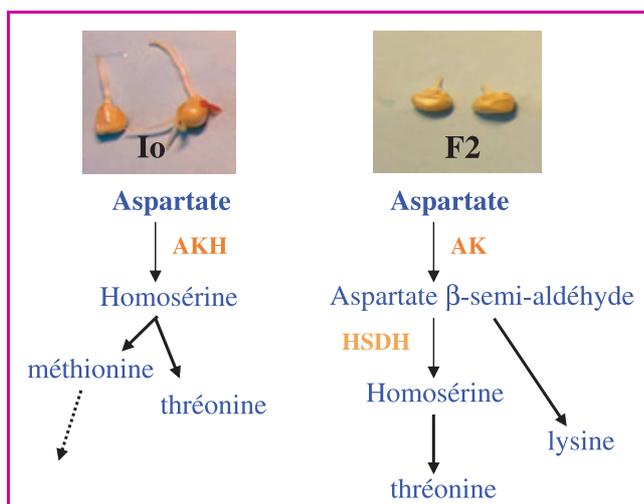


Figure 6 - Schéma du métabolisme de la voie de l'aspartate chez Io et F2 au cours de la germination.

L'aspartate est dégradé en méthionine et thréonine chez Io, et en lysine et thréonine chez F2. AK : aspartate kinase monofonctionnelle ; AKH : aspartate kinase bifonctionnelle ; HSDH : homosérine déshydrogénase.

de l'aspartate au cours des premières heures de la germination chez les deux lignées (figure 6).

En perspective de ce travail, il est possible d'envisager le suivi du métabolisme de ces deux lignées au cours du développement de la semence à la plante adulte afin de construire un modèle du métabolisme général permettant à une lignée de croître plus vite qu'une autre.

## Remerciements

L'acquisition des données en GC-MS a été réalisée au sein du Service commun d'analyses spectroscopiques (SCAS) de l'Université d'Angers. Les auteurs remercient David Rondeau (ingénieur de recherche) et Sylvie Fournier (doctorante) pour leur accueil et leur collaboration.

## Notes et références

- (1) Enzyme : protéine accélérant une réaction chimique, autrement dit biocatalyseur. Les enzymes sont synthétisées à partir des informations codées dans l'ADN.
- (2) Germination : reprise du métabolisme et du développement après que les semences aient été imbibées. La germination correspond au passage de la semence à la plantule.

- (3) QTL (« quantitative trait loci ») : zone du génome contrôlant la valeur numérique d'un caractère (par exemple, la taille d'une feuille). La localisation de cette zone est réalisée grâce à une analyse statistique entre les variations du génome et la variation numérique du caractère dans une population.
- (4) 200-400 mesh, H-form resin ; Supelco, Bellefonte, PA, États-Unis.
- (5) JMS 700 Jeol, Japon, équipé d'une colonne (30 m\*0,25 mm\*0,25 µm) à 70 eV.
- [1] Anzala F., Morère-Le Paven M.-C., Fournier S., Rondeau D., Limami A.M., Physiological and molecular aspects of aspartate-derived amino acid metabolism during germination and postgermination growth in two maize genotypes differing in germination efficiency, *Journ. of Experimental Botany*, **2006**, *57*, p. 645.
- [2] Limami A.M., Rouillon C., Glevarec G., Gallais A., Hirel B., Genetic and physiological analysis of germination efficiency in maize in relation to nitrogen metabolism reveals the importance of cytosolic glutamine synthetase, *Plant Physiol.*, **2002**, *130*, p. 1860.
- [3] Azevedo R., Blackwell R., Smith R., Lea P., Three aspartate kinase isoenzymes from maize, *Phytochemistry*, **1992**, *31*, p. 3725.
- [4] Azevedo R.A., Smith R.J., Lea P.J., Aspartate kinase regulation in maize: evidence for co-purification of threonine-sensitive aspartate kinase and homoserine dehydrogenase, *Phytochemistry*, **1992**, *31*, p. 3731.
- [5] Weil J.H., *Biochimie générale*, Dunod, Paris, **2001**.
- [6] Aarnes H., Rognes S., Threonine-sensitive aspartate kinase and homoserine dehydrogenase from *Pisum sativum*, *Phytochemistry*, **1974**, *13*, p. 2717.
- [7] Muehlbauer G.J., Somers D.A., Matthews B.F., Gengenbach B.G., Molecular genetics of the maize (*Zea mays* L.) aspartate kinase-homoserine dehydrogenase gene family, *Plant Physiol.*, **1994**, *106*, p. 1303.
- [8] Galili G., Regulation of lysine and threonine synthesis, *Plant Cell*, **1995**, *7*, p. 899.



F. Anzala

**Fabiola Anzala**<sup>1</sup> est docteur en biologie, **Marie-Christine Morère-Le Paven**<sup>2</sup> est maître de conférence et **Anis M. Limami**<sup>3</sup> est professeur à l'Université d'Angers\*.



M.-C. Morère-Le Paven



A.M. Limami

\* UMR 1191 « Physiologie moléculaire des semences », Université d'Angers, 2 bd Lavoisier, 49045 Angers Cedex 01.

Fax : 02 41 73 53 52.

<sup>1</sup> Tél. : 02 41 73 54 58.

Courriel : anzalafabiola@hotmail.com

<sup>2</sup> Tél. : 02 41 73 54 58.

Courriel : lepaven@univ-angers.fr

<sup>3</sup> Tél. : 02 41 73 54 46.

Courriel : anis.limami@univ-angers.fr

## « Comment ça marche ? »

Agroalimentaire, carburants, colles, cosmétiques, matériaux, peintures, pharmacie, produits d'entretien...

La rubrique de **L'Actualité Chimique** qui répond à vos questions sur la chimie de votre quotidien.

Proposez-nous vos sujets, vos projets d'articles...

Coordinatrice de la rubrique : Véronique Nardello-Rataj (Université de Lille)

Courriel : veronique.rataj@univ-lille1.fr - Tél./fax : 03 20 33 63 69.



# Étude de l'origine du calcium dans les écosystèmes forestiers

## Utilisation des isotopes naturels du strontium

Thomas Drouet

### Résumé

Le calcium est un élément essentiel dans la nutrition minérale des arbres et joue un rôle important dans la neutralisation des apports d'acidité dans les écosystèmes forestiers. Le déclin des réserves en calcium biodisponibles du sol, lié aux retombées acides produites par l'activité industrielle, a été mis en évidence dans de nombreux sites forestiers et impose donc une connaissance précise de ses sources d'approvisionnement. La mesure des isotopes naturels du strontium permet de déterminer avec précision l'origine du calcium dans la végétation, et de mettre ainsi en évidence l'extrême dépendance de certains écosystèmes forestiers vis-à-vis des apports de calcium par les précipitations atmosphériques. L'utilisation de ce traceur isotopique a également permis de caractériser les échanges de calcium entre différents compartiments de l'écosystème. Enfin, l'application de cette méthode en dendrochimie a ajouté une pièce importante à la compréhension de l'historique du processus d'acidification des sols. Le changement du rapport isotopique du strontium dans les cernes de croissance des arbres dans plusieurs sites en Belgique et la comparaison avec des tendances similaires dans d'autres régions, suggèrent que l'acidification des sols dans les pays industrialisés a commencé au début du XX<sup>e</sup> siècle, c'est-à-dire bien plus tôt que ce qui est généralement admis.

### Mots-clés

**Isotopes du strontium, dendrochimie, calcium, dépôts acides.**

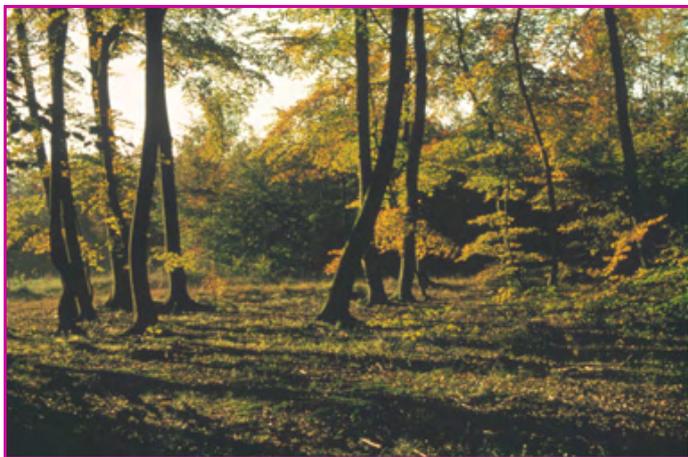
### Abstract

#### **The origin of calcium in forest ecosystems: use of natural strontium isotopes**

Calcium is essential for tree mineral nutrition and plays a major role in the neutralization of acid inputs in forest ecosystems. The decline in bioavailable Ca reserve in the soil, linked to acid deposition produced by industrial activity, was highlighted in a lot of forest sites. This requires a precise knowledge of the supplying sources of Ca. Measurements of natural strontium isotopes allow to determine accurately the origin of Ca in the vegetation. By means of this method, we highlight the extreme dependence of some forest ecosystems to the Ca input by atmospheric precipitation. The use of this isotopic tracer also allows characterizing the Ca exchanges between the ecosystem components. Finally, the coupling of this method with dendrochemistry adds an important piece to the knowledge of the soil acidification story. The change of the Sr isotopic ratio in the tree-rings of several Belgian sites and the comparison with similar trends in other regions suggest that the soil acidification in industrial regions started in the beginning of the XX<sup>th</sup> century, i.e. earlier than it is generally admitted.

### Keywords

**Strontium isotopes, dendrochemistry, calcium, acid deposition.**



Hêtraie en automne (forêt de Fontainebleau). © CNRS Photothèque/PONTAILLER Jean-Yves.

L'hypothèse d'une acidification des sols forestiers des régions tempérées d'Europe et d'Amérique du Nord sous l'action de dépôts atmosphériques acides fait encore aujourd'hui l'objet de recherches actives. Les processus impliqués sont à ce point complexes et intimement imbriqués que nombre de questions ne sont toujours pas résolues. Il s'agit pourtant d'un problème dont la compréhension est primordiale pour tenter de garantir le maintien de la qualité de l'environnement et permettre une gestion durable des peuplements forestiers.

Les effets néfastes des dépôts acides [1] et de la réduction de la teneur en cations basiques dans les eaux de précipitation [2] sont des phénomènes reconnus comme dommageables pour les écosystèmes forestiers des régions tempérées. Peu de méthodes permettent de décrire avec précision les étapes du mécanisme d'acidification des sols ainsi que son impact sur la nutrition minérale des peuplements forestiers. L'étude des sources de calcium au sein du

système sol-végétation-atmosphère permet d'estimer les dangers réels des processus d'appauvrissement des sols sur la nutrition minérale des peuplements forestiers. Le calcium joue en effet un rôle central dans ces écosystèmes, à la fois comme nutriment, et pour tamponner les apports d'acidité. Rappelons que les deux sources principales de calcium dans les écosystèmes forestiers sont l'altération des minéraux du sol et les apports par les précipitations atmosphériques.

Notre démarche a consisté à utiliser le strontium comme traceur du calcium. Ces deux éléments ont en effet des structures chimiques voisines, ce qui leur confère des comportements géochimiques proches. Ils évoluent donc de manière similaire dans le système sol-plante [3].

Le principe de la méthode a été de mesurer la variation naturelle de la composition isotopique du strontium, exprimée par le rapport  $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$  et précédemment utilisée pour d'autres applications en géologie (datation absolue des roches, origine des magmas), comme traceur des deux sources de calcium dans les écosystèmes forestiers. Les signatures isotopiques distinctes du strontium contenu dans les précipitations et de celui issu de l'altération des minéraux permettent de quantifier les apports respectifs de ces deux sources [4] (figure 1). Le strontium libéré par altération de substrats géologiques anciens est généralement caractérisé par un rapport isotopique élevé (riche en  $^{87}\text{Sr}$  radiogénique). Par contre, celui issu des précipitations atmosphériques a un rapport isotopique bas, proche de celui de l'eau de mer. De plus, en raison du rapport de masse très faible entre les isotopes du strontium, les processus biologiques et chimiques n'engendrent qu'un très faible fractionnement isotopique qui peut être corrigé lors de la mesure au spectromètre de masse. Le rapport  $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$  ne varie donc qu'en fonction des proportions du  $^{87}\text{Sr}$  radiogénique présentes dans l'échantillon. La méthode isotopique permet d'établir des relations qualitatives et quantitatives entre

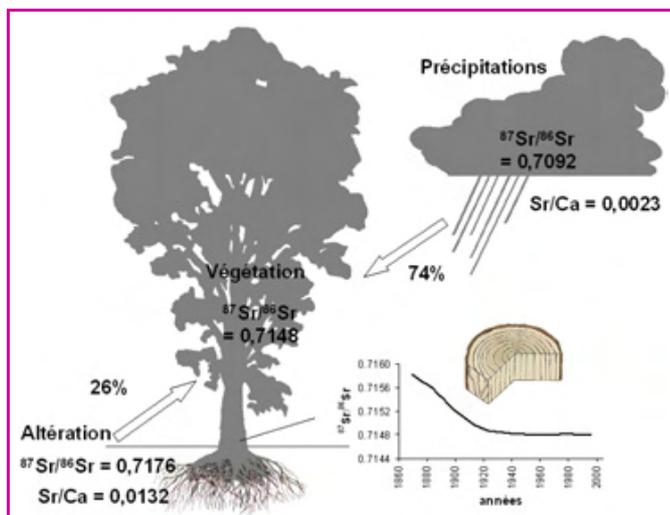


Figure 1 - L'altération des minéraux et l'apport des précipitations atmosphériques constituent les deux sources d'alimentation en calcium de l'écosystème forestier. Le calcul des contributions de ces deux sources sur base de la composition isotopique du strontium ( $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$ ) est illustré pour une hêtraie ardennaise (forêt d'Herbeumont). Le graphique représente la diminution du rapport isotopique du strontium dans les cernes de hêtres de 1870 à 1920 et traduit un changement d'origine du calcium dans la végétation et sur le complexe d'échange du sol, au profit de la source atmosphérique.

apports issus de l'altération, apports atmosphériques et alimentation en calcium des arbres [3]. Les techniques de traçage présentent l'avantage de s'affranchir de la détermination des flux d'éléments (variables extensives) en utilisant des variables de type intensives (rapports isotopiques) qui ne nécessitent pas la connaissance de la structure et des limites du système.

Nos recherches ont montré que, étonnamment, certaines stations forestières étaient alimentées à plus de 70 % par du calcium d'origine atmosphérique (figure 1), ce qui illustre l'extrême sensibilité de ces écosystèmes aux apports d'acidité étant donné le faible apport annuel de calcium par les précipitations atmosphériques [5]. Cette découverte fondamentale a des implications importantes en ce qui concerne la gestion des peuplements forestiers.

Le calcul des contributions des deux sources précitées dans quatorze écosystèmes forestiers de Moyenne et Haute Belgique [3] (figure 2) croissant sur des sols présentant une très large gamme de réserves en calcium a montré que l'alimentation calcique des peuplements était tantôt majoritairement issue de l'altération des minéraux, tantôt principalement d'origine atmosphérique. Nous avons mis en évidence des relations générales entre la contribution atmosphérique à l'alimentation en Ca de la végétation et le taux de saturation en bases ainsi que les teneurs en Ca échangeable du sol. D'autre part, nous avons pu établir un lien direct entre les proportions de Ca atmosphérique sur le complexe d'échange du sol et le pourcentage de Ca atmosphérique dans la végétation.

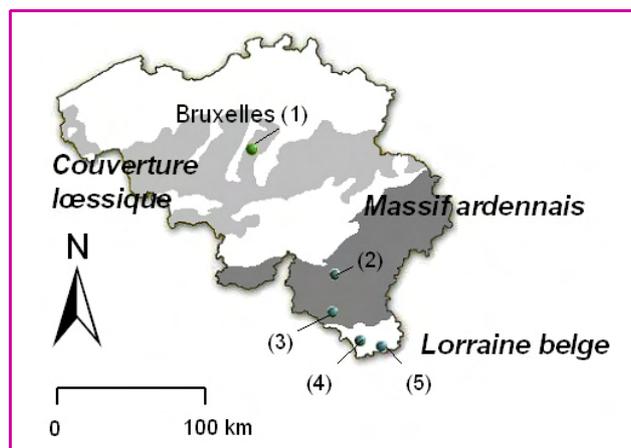


Figure 2 - Localisation des sites étudiés : (1) forêt de Soignes, neuf sites ; (2) forêt d'Herbeumont ; (3) bois de Smuid ; (4) bois de Meix-devant-Virton ; (5) bois de la Côte, deux sites.

Les isotopes stables du strontium permettent non seulement de quantifier les sources, mais aussi d'étudier les échanges de calcium entre les différents compartiments du sol. Dans le sol, les réserves de cations biodisponibles se trouvent principalement sous une forme dite échangeable, adsorbée à la surface des minéraux et à la matière organique (complexe d'échange). L'avantage de l'utilisation des isotopes du strontium est que le rapport  $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$  dans le sol demeure une signature robuste, alors que les concentrations des éléments majeurs libérés par altération peuvent être modifiées par la formation de minéraux secondaires ou des phénomènes d'échange sur le complexe adsorbant. L'étude d'un grand nombre de stations forestières (figure 2) a permis de montrer que le complexe d'échange n'est pas toujours le reflet d'un équilibre entre l'altération actuelle des minéraux et

la source atmosphérique, mais qu'il peut conserver la signature de processus pédogénétiques plus anciens ou celle héritée de transferts d'éléments au sein du profil. Ainsi, dans des sols développés sur loess, le calcium et le strontium issus de la dissolution des carbonates présents à l'origine et aujourd'hui disparus ont pu se maintenir sur le complexe d'échange [6]. Dans un autre profil de sol sur substrat argilo-sableux du Tertiaire, le complexe d'échange est constitué de strontium provenant de l'altération ancienne de la glauconite, un minéral hautement radiogénique aujourd'hui fortement altéré et qui n'imprime plus sa marque sur le produit d'altération actuel [3]. Ce phénomène de « mémoire » du complexe d'échange semble particulièrement présent dans les horizons de sol à fort taux d'argile.

Enfin, la mesure des isotopes du strontium associée à la dendrochimie, qui utilise les propriétés d'archivage des cernes d'accroissement des arbres, permettent une analyse rétrospective de l'origine du calcium dans la nutrition des arbres [7-9]. Cette dernière méthode est basée sur l'hypothèse que la distribution radiale d'un élément dans les cernes de croissance reflète la chimie de l'environnement au moment de la formation du cerne. La dendrochimie isotopique est susceptible de fournir des informations sur l'évolution de la nutrition en calcium des arbres sur de longues périodes (de plus de cent ans).



Rondelle d'un hêtre (*Fagus sylvatica* L.) où l'on voit les limites de cernes. © CNRS Photothèque/CLAIR Bruno.

Dans notre étude [3], la validité de l'enregistrement dendrochimique a dans un premier temps été évaluée à partir d'échantillons de cernes de hêtres d'une station ayant subi une forte perturbation nutritionnelle, c'est-à-dire un chaulage. La signature isotopique caractéristique de l'amendement calcaire ( $\text{CaCO}_3$ ) est décelable dans le bois, de manière dégressive, jusque dans les cernes formés cinquante ans avant l'application du carbonate de calcium. Ceci peut s'expliquer par le fait que les cernes demeurent actifs durant plusieurs années. La circulation de la sève maintient donc l'équilibre isotopique entre le bois et la solution du sol. L'évaluation de ce phénomène appelé

ré-équilibrage latérale est cruciale pour l'interprétation d'autres profils dendrochimiques.

Des mesures isotopiques dans les cernes de hêtres et de chênes pédonculés ont ensuite été réalisées sur d'autres peuplements forestiers de Moyenne Belgique et d'Ardenne. Ces données de dendrochimie isotopique ont mis en évidence une diminution synchrone du rapport isotopique du strontium des cernes de croissance de différentes essences forestières, au profit de la source atmosphérique (figure 1). La modification du signal isotopique s'est produite sur une période de temps relativement courte (1870-1920). La comparaison avec d'autres chronologies en Scandinavie [10] et aux États-Unis [11] témoigne aussi de l'étendue géographique de cette perturbation. Cette étude montre que les écosystèmes forestiers à statut en calcium critique ont subi un bouleversement majeur dans leur nutrition calcique, à une époque plus ancienne que généralement admis. Ce changement abrupt semble lié à un apport d'anions dans le système dû à l'essor des activités industrielles du début du XX<sup>e</sup> siècle. Ceci est conforté par le fait que le début de la décroissance isotopique correspond au début de l'augmentation des sulfates d'origine anthropiques enregistrés dans les glaces du Groenland [12] ou des Alpes [13]. De plus, d'autres méthodes ont mis en évidence une désaturation des sols au cours du temps (par ex. [1]).

Une hypothèse alternative fait intervenir l'augmentation des teneurs en poussières alcalines à bas rapport isotopique dans l'atmosphère pour expliquer la baisse du rapport  $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$  dans le bois. Ce changement de signature isotopique des arbres ne serait alors pas dû à la désaturation progressive du complexe d'échange, mais bien au remplacement des cations échangeables par des apports atmosphériques à bas rapport isotopique. En effet, outre son rôle dans l'accroissement de retombées acides, la révolution industrielle a également été à l'origine d'une augmentation des émissions de particules contenant du calcium (cimenteries, charbonnage...). Cependant, on dispose de peu d'informations pour confirmer cette hypothèse puisque les dépôts totaux en cations basiques et les émissions de particules fines (PM-10) n'ont pas été mesurés à des dates antérieures à 1940. Il faut également noter que l'apport annuel de calcium provenant de l'altération et de l'atmosphère est très inférieur aux réserves biodisponibles du sol, ce qui induit une certaine inertie du système face à un changement dans les quantités d'apports atmosphériques. Un tel changement aurait donc dû se traduire par une modification progressive du rapport  $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$  dans les cernes d'arbres et est incompatible avec le changement brusque (si l'on tient compte du phénomène de ré-équilibrage latérale) observé dans les sites sensibles.

Ces différentes études montrent donc que les isotopes du strontium sont un outil précieux pour retracer l'origine du calcium à différents niveaux de l'écosystème forestier. Cependant, la mesure du rapport  $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$  ne donne pas d'information sur le cycle interne du calcium (minéralisation de la matière organique, recyclage par la végétation...). Or ces flux internes sont généralement majoritaires en forêt. La mesure de la composition isotopique d'autres éléments (Ca, Mg) pourrait constituer un outil précieux pour quantifier l'effet de la végétation sur le cycle des éléments nutritifs. Malgré certaines difficultés techniques, les rapports isotopiques du calcium peuvent aujourd'hui être déterminés avec précision. Plusieurs études récentes montrent que les processus biotiques fractionnent les isotopes du calcium

[14]. Dans les écosystèmes forestiers, ses isotopes légers sont privilégiés lors de l'absorption par la végétation, ce qui entraîne un enrichissement en isotopes lourds dans le sol. Étant donné le fractionnement isotopique induit par chaque passage du calcium au sein du matériau biologique, le rapport  $^{44}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$  dans les peuplements forestiers pourrait donc être utilisé comme mesure directe de l'intensité du recyclage des éléments par la végétation et offrir de nouvelles perspectives de recherche.

## Références

- [1] Thimonier A., Dupouey J.L., Tacon F.L., Recent losses of base cations from soils of *Fagus sylvatica* L. stands in northeastern France, *Ambio*, **2000**, 29, p. 314.
- [2] Hedin L.O., Granat L., Likens G.E., Buishand T.A., Galloway J.N., Butler T.J., Rodhe H., Steep declines in atmospheric base cations in regions of Europe and North America, *Nature*, **1994**, 367, p. 351.
- [3] Drouet T., Étude de l'origine du calcium dans les écosystèmes forestiers par les méthodes de géochimie et de dendrochimie isotopiques du strontium, Thèse de doctorat, Université Libre de Bruxelles, **2005**.
- [4] Capo R.C., Stewart B.W., Chadwick O.A., Strontium isotopes as tracers of ecosystem processes: theory and methods, *Geoderma*, **1998**, 82, p. 197.
- [5] Drouet T., Herbauts J., Gruber W., Demaiffe D., Strontium isotope composition as a tracer of calcium sources in two forest ecosystems in Belgium, *Geoderma*, **2005**, 126, p. 203.
- [6] Drouet T., Herbauts J., Gruber W., Demaiffe D., Natural strontium isotope composition as a tracer of weathering patterns and of exchangeable calcium sources in acid leached soils developed on loess of Central Belgium, *Eur. J. Soil Sci.*, **2007**, sous presse.
- [7] Poszwa A., Wickman T., Dambrine E., Ferry B., Dupouey J.-L., Helle G., Schleser G., Breda N., A retrospective isotopic study of spruce decline in the Vosges mountains (France), *Water, Air, and Soil Pollution*, **2003**, 3, p. 201.
- [8] Drouet T., Herbauts J., Demaiffe D., Strontium isotopes highlight change in Ca sources in forest ecosystems, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **2005**, 69, p. A692.
- [9] Drouet T., Herbauts J., Demaiffe D., Long-term records of strontium isotopic composition in tree-rings suggest changes in forest calcium sources in the early 20<sup>th</sup> century, *Global Change Biology*, **2005**, 11, p. 1926.
- [10] Åberg G., The use of natural strontium isotopes as tracers in environmental studies, *Water, Air, and Soil Pollution*, **1995**, 79, p. 309.
- [11] Bullen T.D., Bailey S.W., Identifying calcium sources at an acid deposition-impacted spruce forest: a strontium isotope, alkaline earth element multi-tracer approach, *Biogeochemistry*, **2005**, 74, p. 63.
- [12] Mayewski P.A., Lyons W.B., Spencer M.J., Twickler M.S., Buck C.F., Whitlow S., An ice-core record of atmospheric response to anthropogenic sulphate and nitrate, *Nature*, **1990**, 346, p. 554.
- [13] Schwikowski M., Döschner A., Gäggeler H.W., Schotterer U., Anthropogenic versus natural sources of atmospheric sulphate from an Alpine ice core, *Tellus*, **1999**, 51B, p. 938.
- [14] Schmitt A.-D., Chabaux F., Stille P., The calcium riverine and hydrothermal isotopic fluxes and the oceanic calcium mass balance, *Earth Planet. Sci. Lett.*, **2003**, p. 503.



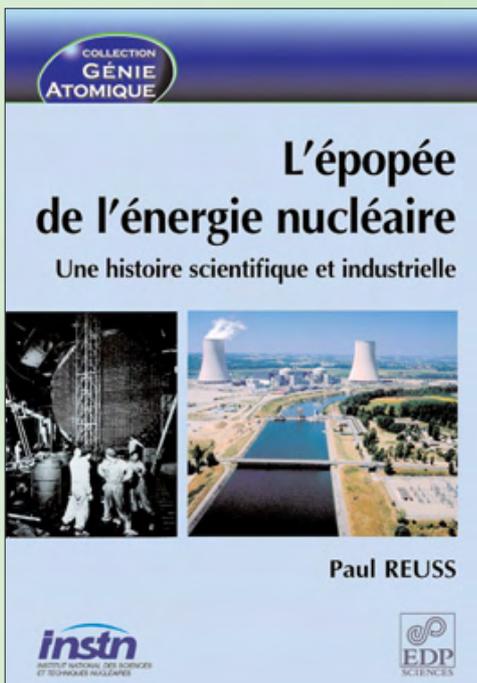
**Thomas Drouet**

est premier assistant au Laboratoire de génétique et d'écologie végétales de l'Université Libre de Bruxelles\*.

\* Laboratoire de génétique et d'écologie végétales, Université Libre de Bruxelles (ULB), 1850 chaussée de Wavre, B-1160 Bruxelles, Belgique.  
Tél. : + 32 26509155. Fax : + 32 26509170.  
Courriel : tdrouetd@ulb.ac.be



# NUCLÉAIRE : CULTURE GÉNÉRALE



## L'épopée de l'énergie nucléaire

### Une histoire scientifique et industrielle

NOUVEAUTÉ

Paul Reuss - Collection "Génie Atomique"

L'épopée nucléaire est une des aventures scientifiques et industrielles les plus excitantes ; en France, cette énergie est devenue, en quelques décennies, la source principale de la production électrique. L'objet de cet ouvrage est de présenter les enjeux de ce pari, de mieux cerner les difficultés qui ont accompagné son déroulement, afin d'appréhender la complexité d'une telle construction.

Après un panorama des acquis successifs de la physique atomique et nucléaire depuis un peu plus d'un siècle, l'ouvrage décrit la genèse de l'énergie nucléaire, puis ses développements industriels, pour finir sur un aperçu de perspectives encore largement ouvertes. La conclusion dresse un bilan des atouts et des risques de cette énergie. On y trouvera les témoignages d'un autre acteur de ces recherches, Pierre Benoist, et de l'un de ceux qui les poursuivra, Sylvain David. La préface d'Hélène Langevin, fille de Frédéric et Irène Joliot-Curie, rappelle utilement que l'énergie nucléaire a été et restera le lieu d'une synergie vivante entre la recherche et l'industrie.

Conçu pour les étudiants en Génie Atomique, cette histoire de l'épopée nucléaire intéressera aussi toutes les personnes impliquées dans le développement de l'énergie nucléaire ou simplement curieuses de mieux connaître l'histoire énergétique française.

Cet ouvrage n'est pas l'œuvre d'un historien mais d'un acteur de cette fantastique aventure scientifique et industrielle ; elle sera considérée comme une introduction à la lecture des nombreux ouvrages consacrés à ce sujet.

Paul Reuss, polytechnicien et docteur ès sciences physiques, est aujourd'hui professeur émérite à l'Institut national des sciences et techniques nucléaires. Il a mené toute sa carrière au Commissariat à l'énergie atomique, partageant ses activités entre les développements des méthodes de calcul des réacteurs nucléaires et l'enseignement de la neutronique, la science qui décrit le cheminement des neutrons et les conditions de la réaction en chaîne de fissions induites par ces neutrons et libératrices d'énergie. Il est l'auteur de nombreuses publications, notamment, dans la même collection, du "Précis de neutronique" et des "Exercices de neutronique" associés.

• Parution 8 février 2007 • ISBN 978-2-86883-880-3 • 192 pages • 25 €

[www.edpsciences.org](http://www.edpsciences.org)

# Les émulsions dans tous leurs états

4<sup>e</sup> Congrès mondial de l'émulsion, Lyon, 3-6 octobre 2006

Gilbert Schorsch

## Bref rappel

### L'émulsion : un milieu « transitoire » très répandu

Le lait, la sève d'hévéa... : voici deux « formulations » où la nature nous montre la voie pour faire cohabiter des liquides incompatibles. De multiples procédés d'extraction de matières premières naturelles – *du pétrole aux produits chimiques, des terres rares aux isotopes de l'uranium en passant par les huiles essentielles...* – et de nombreux procédés de fabrication de polymères synthétiques – *polycondensation interfaciale, polymérisation radicalaire pour la production des latex...* – font appel aux deux propriétés particulièrement intéressantes d'une émulsion : sa fluidité pour faciliter l'agitation du milieu, et la grande surface de contact entre les deux phases pour favoriser la stabilité. De nombreuses formulations, à base de produits naturels et synthétiques, sont vendues directement à l'état d'émulsions. Seules ou formulées en mélange, elles sont destinées à des applications industrielles à gros tonnage : émulsions de bitumes pour revêtements routiers, formulation de peintures en phase aqueuse...

A cause de leurs propriétés sensorielles particulières, nous avons aussi recours quotidiennement à elles pour nous nourrir (produits laitiers, vinaigrettes ou mayonnaises...), pour notre hygiène quotidienne (crèmes hydratantes et nourrissantes, shampoings...), voire pour nous soigner ou traiter les plantes qui nous nourrissent (suspoémulsions<sup>(1)</sup> pharmaceutiques et phytosanitaires...).

Très présentes aussi bien dans les activités industrielles que dans les produits de consommation courante, les émulsions « pèsent lourd » dans l'activité industrielle et l'économie mondiales.

Cependant, elles gardent encore bien des mystères. Parfois, elles ont l'apparence de solutions..., mais ce ne sont pas des solutions : ce sont des milieux hétérogènes, qui sont de plus métastables, c'est-à-dire hors de leur équilibre thermodynamique. Elles sont utilisées à titre transitoire, précisément parce qu'elles sont métastables et exigent une bonne maîtrise de leur stabilité, plus exactement de leur métastabilité. Bref, la « science des émulsions » n'arrive pas toujours à répondre aux défis que pose leur développement industriel.

### Les congrès mondiaux de l'émulsion<sup>(2)</sup> : des plates-formes d'échanges

Il était donc normal que des ponts s'établissent entre spécialistes, fabricants et utilisateurs d'émulsions. Reconnaissons à Alain Le Coroller et à la société Colas (le spécialiste mondial des revêtements routiers) leur intuition.



Séance de clôture du Congrès mondial de l'émulsion 2006. De gauche à droite : Alain Le Coroller (initiateur du congrès), Dominique Langevin (présidente du congrès 2006), Jean-Éric Poirier (directeur du comité scientifique) et Jacques Danger (PDG de Package Organisation). © Congrès mondial de l'émulsion/Laurent Cerino.

Dès 1992, ils avaient proposé de dynamiser l'échange d'informations à deux niveaux complémentaires : entre scientifiques du secteur public et industriels d'abord, mais aussi entre industriels de secteurs d'activité différents, préoccupés par une même problématique. Ils avaient réussi à convaincre d'autres grands industriels de l'émulsion de l'intérêt d'un tel dialogue. L'idée d'un congrès mondial de l'émulsion était en route...

Les trois premiers colloques ont apporté la preuve qu'il est possible de faire cohabiter des communautés scientifiques et industrielles, en apparence incompatibles. Successivement au fil des congrès, de Paris à Lyon en passant par Bordeaux [1], « la mayonnaise a pris. »

Pour sa 4<sup>e</sup> édition, 850 participants, provenant à part égale de l'industrie et de laboratoires universitaires ou de centres techniques, se sont retrouvés à Lyon pour échanger leurs expériences. Sous la présidence de Dominique Langevin, bien introduite dans le milieu, des conférences plénières et des ateliers – *au cours desquels les présentations les plus intéressantes retenus par les présidents d'atelier étaient présentées oralement puis soumises à discussion* – ont permis de faire le point.

## État des lieux

Pendant trois jours, les émulsions – « noires » et « blanches » – étaient à l'honneur.

Les « noires » ont décliné les produits pétroliers sous toutes leurs formes : émulsions de pétrole brut, plus ou moins lourd – pour l'extraction et la récupération assistée du pétrole –, de bitumes – pour les revêtements routiers –, de carburants plus récemment – le procédé Aquasol de Total pour réduire la teneur en particules des gaz d'échappement... Il a bien sûr été question aussi des indésirables émulsions « eau dans pétrole » !

A l'opposé, les « blanches » sont nettement plus diversifiées. Elles sont à base de produits naturels (vaseline et huiles végétales traditionnelles), d'huiles ou de graisses animales, à base aussi de produits chimiques de synthèse, de silicones par exemple, ou de matières actives hydrophobes. Leurs applications sont aussi plus diversifiées. On les rencontre dans l'industrie agroalimentaire, dans les industries pharmaceutique, cosmétique et phytosanitaire, souvent plus valorisantes.

Il est regrettable que des émulsions colorées n'aient pas été au rendez-vous ! Certes, quelques émulsions routières colorées se sont présentées ; mais absentes de ces journées, les peintures ou les encres aqueuses (toujours formulées à partir d'émulsions) auraient certainement permis d'enrichir les discussions.

### Applications et propriétés d'usage

Dans sa feuille de route, le comité scientifique, présidé par Jean-Éric Poirier (directeur scientifique de Colas), avait proposé de commencer le congrès par les applications des émulsions avant de passer en revue leur préparation et leur caractérisation.

Les discussions sur les émulsions de bitume étaient fort intéressantes. Leur utilisation supprime le chauffage du bitume sur chantier. Elles représentent à présent 10 % des utilisations de bitume et sont appelées à se développer. Elles sont cationiques, pour se rompre facilement au contact des surfaces des granulats chargées négativement. Mais un problème difficile se pose à elles : leur recyclage. Belle illustration du caractère transitoire, et si possible réversible, de l'utilisation d'une émulsion !

Des nombreux exemples d'utilisation d'émulsions pour le traitement et le revêtement des surfaces, grâce en particulier à leur fluidité – le fond de teint en cosmétiques par F. Auguste de L'Oréal et l'hydrofugation des façades par des émulsions de silicones par M. Desruelle de Rhodia –, nous retiendrons que l'application d'une émulsion sur une surface la « déstabilise » complètement. Modification de la concentration et donc de la rhéologie d'abord – selon la volatilité relative de la phase continue ou de la phase dispersée, dans le cas du fond de teint –, modification aussi de la partition des tensioactifs et des gouttes de silicones en fonction de la porosité de la pierre traitée dans le cas de l'émulsion de silicones. Or souvent, la formulation initiale n'a été guidée que par sa stabilité avant application ; le formulateur devra avoir conscience de cette évolution et l'anticiper.

Enfin, la conférence du professeur M. Stambouli (École Centrale, Paris) a montré que l'émulsion, au-delà de l'extraction liquide/liquide, constitue actuellement un milieu de choix pour diverses opérations de dépollution, des eaux usées aux sols. Dans le cadre d'une collaboration avec la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry, il a été montré que l'émulsion apporte aussi une réponse pour lutter contre les intoxications accidentelles ou les empoisonnements. Les émulsions pour ces types d'applications sont certainement promises à un bel avenir. La pédagogie de l'exposé et le

vibrant hommage du conférencier à la collaboration interdisciplinaire, entre le génie des procédés et la biologie, méritent d'être relevés.

Chaque application possède en fait ses problèmes particuliers. C'est pourquoi nous ne nous étendons pas davantage sur les autres applications abordées.

### Formulation et préparation

A chaque fois, la fabrication d'une émulsion pose un double problème : celui de sa formulation, c'est-à-dire de sa physico-chimie (le choix des ingrédients, des additifs et des émulsifiants en particulier), et celui des conditions dans lesquelles s'opère le mélange, un problème de génie des procédés (le choix de l'appareillage et des conditions opératoires...).

Les divers exposés ont permis de passer en revue les technologies utilisées, malheureusement plus sous forme de catalogue que d'une proposition de méthodologie. Les technologies se distinguent essentiellement par la puissance énergétique mise en jeu pour mélanger liquides et additifs.

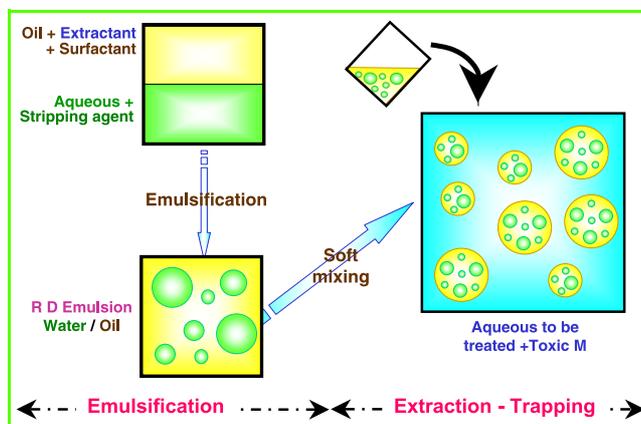
Schématiquement, les mélangeurs de type rotor/stator et les réacteurs-mélangeurs à pales, les homogénéiseurs HP (à haute pression) plus récemment, apportent l'énergie pour cisailer les deux liquides, le temps nécessaire pour obtenir la bonne finesse, en ayant conscience que rupture et coalescence de gouttes coexistent.

A l'opposé, les techniques basées sur les inversions de phase, d'origine thermodynamique (par changement de température ou de concentration), sont spontanées et n'exigent donc pas d'équipement de grande puissance.

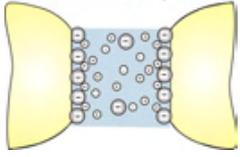
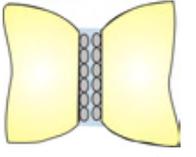
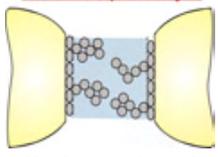
Entre ces deux extrêmes, se situent d'abord les techniques d'émulsification par membranes, décrites dans la conférence du professeur Emilio Drioli. Elles ne sont pas nouvelles, mais elles se « démocratisent » et sont approximativement dix fois moins consommatrices d'énergie que les technologies conventionnelles !

La miniaturisation des canaux ou zones de mélange – ce que les spécialistes du génie des procédés appellent « l'intensification des procédés » – constitue l'autre voie, présentée par le professeur Windhab (ETH Zürich).

La formulation des émulsions, c'est-à-dire le choix des émulsifiants (petites molécules ou macromolécules), est complémentaire des technologies de mise en émulsion. Elle paraît actuellement mieux maîtrisée que la technologie. La conférence de Nikolai Denkov (Université de Sofia) a montré qu'une description globale et cohérente des conditions de



L'émulsion, un milieu particulièrement adapté aux opérations de détoxification (extrait de la conférence de M. Stambouli).

	0.02 wt % BLG	0.1 wt % BLG
$C_{EL} \leq 50 \text{ mM}$	<p><b>Electrostatic repulsion</b></p> 	<p><b>Monolayer adsorption</b> No significant effect of temperature <math>T</math></p>
$C_{EL} > 100 \text{ mM}$	<p><b>Steric repulsion</b> <b>1st adsorption layer</b></p>  <p><b>Monolayer adsorption</b> No significant effect of <math>T</math></p>	<p><b>Steric repulsion</b> <b>2nd adsorption layer</b></p>  <p><b>Multilayer adsorption</b> Significant effect of <math>T</math></p>

La force ionique du milieu, la concentration des molécules stabilisantes (ici les BLG, protéines globulaires de  $\beta$ -lactoglobuline) et la température permettent de moduler le comportement du milieu (extrait de la conférence de N. Denkov).

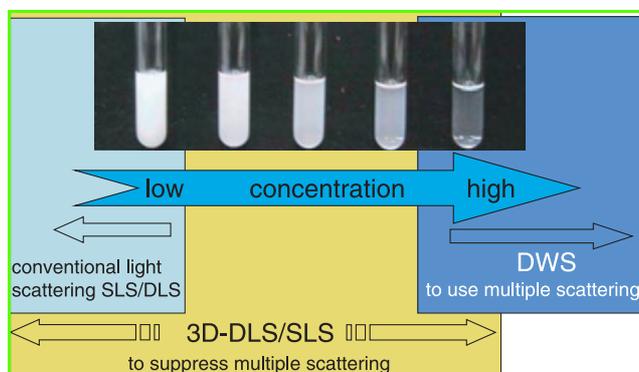
stabilisation des émulsions est à présent disponible... à condition de tenir compte simultanément de la nature des émulsifiants utilisés et des paramètres opératoires mis en œuvre.

Émulsions concentrées, émulsions mono-disperses à l'abri du mûrissement d'Oswald, micro- et nano-émulsions obtenues dans des conditions de cisaillement extrême, émulsions multiples, émulsions de gouttelettes fonctionnelles – *magnétiques ou chargées électriquement pour introduire un facteur de perturbation supplémentaire* –, telles paraissent être les émulsions qui continuent à susciter la curiosité des scientifiques, universitaires et industriels réunis.

C'est l'absence d'un véritable dialogue entre physico-chimistes et spécialistes du génie des procédés qui constituera la grande déception de ces journées. Il faudra bien un jour s'assurer, à titre d'exemple, que les temps caractéristiques des procédés sont compatibles avec la vitesse de diffusion des espèces émulsifiantes !

### Caractérisations et comportement

Une caractérisation structurale précise, l'évaluation des caractéristiques physico-chimiques, rhéologiques en



Après les techniques de diffusion statique et dynamique utilisées pour la caractérisation des milieux transparents et la spectroscopie par ondes diffusives utilisable en milieu opaque, la diffusion en 3D permet de couvrir tout le domaine des concentrations (extrait de la conférence de P. Schurtenberger).

particulier, la prévision de leur stabilité, par des essais de vieillissement accéléré, voilà les domaines de progrès déterminants de la science des émulsions. C'est en multipliant et en confrontant des techniques analytiques complémentaires que nous arriverons à mieux décrire les émulsions. C'est dans ce domaine que les consolidations les plus marquantes ont été présentées. Avec les techniques microscopiques, les techniques optiques constituent incontestablement les techniques de choix pour la caractérisation des émulsions. Dans son exposé, le professeur Peter Schurtenberger (Université de Fribourg, Suisse) a montré, de manière fort pédagogique, la complémentarité entre les techniques de diffraction et de diffusion de rayonnements électromagnétiques, statique ou dynamique. Avec la diffusion multiple et la spectroscopie par ondes diffusives, la caractérisation d'émulsions opaques, donc concentrées, s'avère à présent possible.

Signalons une intéressante étude de suivi de structure par diffusion des neutrons présentée par Bernard Cabane (ESPCI), en liaison avec L'Oréal. L'inversion de phase du système étudié procède par passage par une phase lamellaire qui se fragmente ensuite en quelques dizaines de secondes.

Une nouvelle fois, l'intérêt des techniques rhéo-optiques a été soulevé, ainsi que celui des techniques acoustiques d'atténuation. Le développement des techniques de RMN, à bas champ en particulier, doit aussi être signalé. Elles permettent un suivi des distances entre les gouttelettes et donc le suivi détaillé de la déstabilisation.

Le suivi et la maîtrise de la stabilité des émulsions constituent toujours le facteur clé du succès de leur utilisation. La stabilisation par particules (effet Pickering), connue depuis une quinzaine d'années, a été étudiée de manière très fondamentale par Véronique Schmitt (CRPP, Bordeaux). Les particules solides permettent effectivement d'accéder à une très bonne stabilité des émulsions. Aux universitaires attachés à augmenter au maximum la stabilité de leurs émulsions, les industriels rétorquent que dans la plupart de leurs applications, les émulsions ne « vivent » qu'à titre transitoire. Tôt ou tard, il faudra rompre l'émulsion !

### Nouveaux défis et nouvelles ambitions

La plupart des conférences de ce thème ne correspondaient pas exactement au titre indiqué. Dans sa conférence scientifique introductive, c'est Jean-Marie Lehn qui a été le plus prospectif et a placé le curseur très haut. Les participants ne peuvent-ils pas s'inspirer de la chimie supramoléculaire pour essayer de préparer des « émulsions dynamiques », adaptatives ? Un exemple a été signalé lors du congrès ; hélas, il ne s'inspire pas encore des propositions de J.-M. Lehn, mais est néanmoins intéressant scientifiquement : ce sont les émulsions photosensibles, mises au point par H. Perrin (ESPCI). Sous l'effet de la lumière, il est possible de provoquer à volonté une inversion de phase. C'est très innovant sur le plan scientifique, mais cette nouveauté attend toujours une application concrète.

C'est dans le domaine de la microfluidique que les réalisations les plus intéressantes nous ont été présentées. Mathieu Joanicot (Laboratoire du futur, Rhodia) a montré comment il est possible, en contrôlant la fluidique, de visualiser la formation de microgouttelettes à partir d'un jet en confinement, c'est-à-dire « l'accouchement » ou la naissance de très fines gouttelettes à la sortie de la microseringue ! Les dispositifs mis en place et la microfluidique permettent ensuite de manipuler ces

microgouttelettes, de les trier ou de les faire coalescer. Elles se transforment ainsi en de véritables micromélangeurs, voire microréacteurs. Ce retour à la genèse d'une goutte et d'une émulsion ne trace-t-il pas la voie pour réconcilier enfin physico-chimie et génie des procédés ?

C'est dans la biologie aussi que des perspectives intéressantes ont été entrevues. Dans sa présentation, Andrew Griffiths (ISIS, Strasbourg) utilise la microfluidique pour du criblage à haut débit, et les microgouttes comme réacteurs chimiques ou biologiques, puisqu'il y enferme des cellules ou des micro-organismes.

La présentation du professeur Hessel (Institut de Microfluidique de Mayence), s'est attachée à illustrer les voies de miniaturisation. Trop catalogue, son exposé a impressionné mais pas convaincu l'auditoire.

A l'issue du congrès, résumons la situation, partagée par les quelques personnes que nous avons pu interroger : nous sommes davantage dans une phase de consolidation et de conceptualisation des connaissances de l'émulsion, que dans une phase de découvertes et d'innovations !

## Pistes de progrès

Au fil des congrès successifs, la mayonnaise entre scientifiques et industriels des émulsions a pris, faisons-nous remarquer en préambule. Mais est-elle vraiment au goût des participants ? Le Congrès mondial de l'émulsion est-il vraiment le lieu d'échange souhaité à l'origine par les organisateurs ? Pas assez, me semble-t-il. Il est possible de mieux faire. Trop de conférenciers scientifiques n'y viennent encore que pour délivrer leur conférence et repartent aussitôt. Ils ne jugent pas utile de prolonger leur séjour. Pourquoi ? Incontestablement parce que les manifestations scientifiques de ce type sont trop nombreuses, et probablement aussi parce que les industriels des émulsions ne s'impliquent pas encore assez dans la manifestation. Pourquoi les industries pharmaceutique et phytosanitaire – qui formulent pourtant des émulsions très techniques –, celles des peintures et des encres – fortes consommatrices d'émulsions – ne jugent-elles pas utile d'assister à la « grand' messe » ? Et pourquoi les poids lourds des émulsions qui y assistent – les pétroliers, la chimie, la cosmétique et l'agroalimentaire... – ne sont-ils pas plus visibles, à quelques exceptions près ? Le nombre de conférenciers industriels était en baisse cette année. Le Conseil scientifique n'y a sans doute pas assez veillé.

Pour relancer la dynamique, il faudra certainement, par questionnaire interposé, rechercher les moyens d'identifier les facteurs susceptibles d'approfondir encore l'échange. C'est d'autant plus nécessaire que dans le domaine des émulsions, nombre d'entreprises européennes détiennent des positions de leaders mondiaux (Unilever, Nestlé, L'Oréal, GlaxoSmithKline...). L'amélioration doit porter tant sur la forme que sur le fond de la manifestation.

### La forme

#### **Vers des manifestations encore plus professionnelles ?**

Malgré le travail que s'est imposé le conseil scientifique, le choix de certains conférenciers (et particulièrement leur aptitude pédagogique) aurait pu être plus rigoureux. Il faudra trouver le bon équilibre et mieux faire la distinction entre les conférences faisant l'état des lieux et celles proposant

une véritable innovation – *nouveaux produits, nouveaux concepts*... Tous les conférenciers pléniers n'ont pas bien su cadrer leur exposé. Dans son exposé introductif, J.-M. Lehn avait pourtant donné l'exemple en ciblant parfaitement le contenu et en adaptant la forme à son auditoire. Certaines conférences ultérieures ont manifestement souffert de la comparaison.

Parfois, une meilleure adéquation de la présentation avec le thème ou l'atelier – *voire un ordre de passage différent dans le même thème ou le même atelier* – aurait déjà suffi pour donner une meilleure visibilité.

La décision de supprimer les questions/réponses après les 28 exposés pléniers a été vécue comme une véritable frustration par l'ensemble des participants, surtout par nos collègues universitaires habitués à ce passage obligé, toujours très informatif. Les discussions ne sont-elles pas parfois plus enrichissantes que le contenu des présentations elles-mêmes ?

Par souci de donner la parole à un maximum de jeunes, et en n'étant pas assez direct pour oser poser les vraies questions, les responsables des ateliers n'ont pas toujours su provoquer la discussion qui déstabilise et remet en cause des connaissances bien établies. A l'avenir, il sera facile de remédier à ces détails.

#### **Vers des réflexions plus collectives ?**

« Comment organiser au mieux l'échange entre les aspects scientifiques et les applications pratiques des émulsions ? » Les congrès scientifiques traditionnels – *dont la structure n'a pas changé depuis deux générations* – sont-ils bien adaptés à l'échange souhaité ? N'est-il pas aberrant d'exiger d'un « format de congrès » immuable de répondre à des objectifs très variés : formation des jeunes, identification de jeunes talents, état des lieux des connaissances scientifiques, identification des véritables nouveautés, échanges d'expériences entre scientifiques et industriels ?

N'est-il pas présomptueux aussi de vouloir provoquer cet échange d'informations en se contentant d'organiser tous les quatre ans un congrès où des individualités, aussi brillantes soient-elles, donnent un point de vue personnel, en présentant trop souvent leurs propres recherches ?

Si la thématique de l'émulsion – *encore faudrait-il bien s'en assurer* – est vraiment une thématique importante, ne faudrait-il pas qu'entre temps des groupes de travail issus des deux communautés se réunissent pour mieux identifier les problématiques communes et tentent éventuellement d'y apporter quelques réponses préliminaires ? Les travaux de ces groupes pourraient ensuite être discutés et enrichis par un « panel » et par les participants au congrès. Une telle réflexion prospective implique que l'on laisse du temps pour la discussion. Les sujets de fond ne manquent pas.

### Le fond

Dès à présent, deux types de questions se posent. Peuvent-elles s'imposer comme thématiques futures ?

#### **Vers un dialogue plus approfondi entre la physico-chimie et le génie des procédés ?**

Le congrès de Lyon a montré que l'on pouvait réunir sur les émulsions un nombre équivalent de participants industriels et universitaires. La distinction ne se fait pas à ce niveau. Dans les deux communautés, la fracture se situe plutôt entre physico-chimistes et technologues du génie des

procédés, qui cheminent encore sur des voies parallèles, chacune croyant naïvement détenir la solution des problèmes rencontrés dans la fabrication et l'utilisation des émulsions. Les réelles avancées ne viendront que d'une réelle collaboration entre ces deux spécialisations. Au cours de sa conférence, le professeur Stambouli l'a montré avec beaucoup d'enthousiasme.

Ne serait-il donc pas souhaitable que les organisateurs de ces congrès tirent à profit les quatre ans qui les séparent de la prochaine manifestation et demandent à un groupe de personnes compétentes dans la physico-chimie et la technologie, issues de l'industrie et de la recherche universitaire, de rapprocher leurs points de vue et d'identifier quelques thématiques qui mériteraient d'être approfondies de concert ?

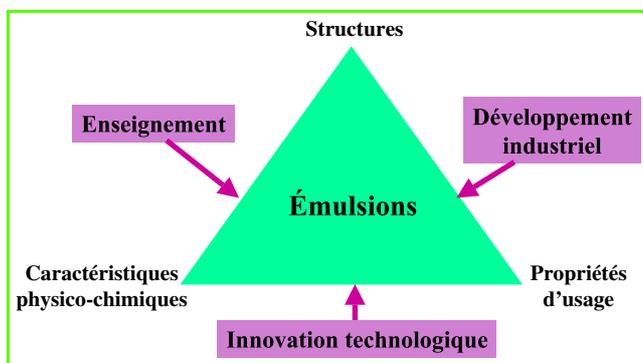
### **Vers une réflexion plus poussée sur les relations entre caractéristiques physico-chimiques et propriétés d'usage des émulsions ?**

Mais ne croyons pas pour autant que ce seul rapprochement suffira à mettre sur les rails un véritable dialogue entre universitaires et industriels de l'émulsion. Essayons de bien comprendre les réelles motivations des deux « mondes ».

Les laboratoires de recherche et l'enseignement supérieur visent avant tout à établir puis à enseigner les relations entre structures – *structures chimiques des ingrédients de l'émulsion ou structures physiques de l'émulsion elle-même* – et caractéristiques physico-chimiques de l'émulsion – *comportement rhéologique, diagrammes de phase...* Cet enseignement propose une simple transmission de connaissances générales, un catalogue de données scientifiques, sans véritable méthodologie pour aborder des problèmes pratiques.

La pratique industrielle est différente. Pour qu'une émulsion soit utilisée dans un processus industriel ou se vende, il faut qu'elle réponde à des besoins, c'est-à-dire à des propriétés d'usage clairement identifiées. Les « spécifications » de l'émulsion deviennent de plus en plus ciblées et donc plus complexes. Mais trop souvent encore, le développement industriel ne s'appuie pas suffisamment sur les caractéristiques physico-chimiques des émulsions fabriquées.

Or l'innovation industrielle dépend de la compréhension des relations entre les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés d'usage recherchées : stabilité et pouvoir liant de l'émulsion, onctuosité d'une crème cosmétique ou texture en bouche d'un dessert laitier (voir schéma).



En d'autres termes, il ne s'agit pas seulement de caractériser les émulsions par des techniques certes de plus en plus complexes et fiables, mais d'identifier les paramètres physico-chimiques à la base de leurs propriétés d'usage particulières pour proposer des applications permettant de

dynamiser notre processus d'innovation. L'automobile et l'électronique, voire plus largement les technologies de l'information et de la communication, font appel à la CAO. Pourquoi l'industrie chimique ne ferait-elle pas appel plus systématiquement à la « CAU », la « conception assistée par l'utilisateur » ? Voilà une réflexion ambitieuse d'ici le prochain congrès.

### **Création artistique et innovation technologique : même démarche**

Terminons ce compte rendu en mentionnant la contribution aussi efficace qu'originale de la société Package SA, société lyonnaise organisatrice des deux derniers congrès. Elle a acquis une véritable expertise. Elle a compris que l'échange d'information exige un minimum de convivialité, et que tout congrès vaut aussi par ses manifestations culturelles annexes. Cette année, Package SA a frappé fort. Elle a invité deux soirs de suite successivement à un défilé de mode de jeunes créateurs lyonnais, puis à un ballet de danse moderne au Palais de la Danse par le Ballet de Genève.



Défilé « Émulsion de mode ». © Congrès mondial de l'émulsion/ Laurent Cerino.

Elle a ainsi voulu montrer que création artistique et innovation technologique procèdent de la même démarche. Le grand couturier ou le styliste – *qui dessine et crée le vêtement* – et le chorégraphe – *qui choisit la musique et son interprétation* – font appel respectivement à des mannequins et des danseurs pour incarner et interpréter leur création, comme l'industrie incarne et matérialise les innovations de ses chercheurs. Pouvait-on imaginer images plus fortes pour souligner la complémentarité entre recherche et industrie et mettre l'innovation technologique à l'honneur ?

### **Notes et références**

- (1) *Suspoémulsion* : formulation combinée d'ingrédients actifs solides et liquides dans un système dispersé.
- (2) <http://cme.emulsion.com>
- [1] Schorsch G., Les Congrès mondiaux de l'émulsion : une initiative et une expérience françaises intéressantes. Bordeaux, 23-26 septembre 1997, *L'Act. Chim.*, février 1998, p. 32.



#### **Gilbert Schorsch**

est chargé de la rubrique « Industrie » de *L'Actualité Chimique*\*.

\* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.  
Courriel : [cgsorsch@aol.com](mailto:cgsorsch@aol.com)

# 1907-2007

L'Union des professeurs de physique et de chimie  
célèbre le centenaire de son bulletin  
« Le Bup physique-chimie »

## Une association active...

...de professeurs de l'enseignement secondaire,  
de l'université, de chercheurs...

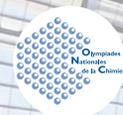
## Un bulletin scientifique

Publication mensuelle : articles scientifiques, applications pratiques,  
vie de l'association, réflexion sur l'évolution de l'enseignement...

# Paris de Sciences

55<sup>es</sup> Journées nationales de l'UdPPC  
Paris : 26-29 octobre 2007

## Des partenariats



Soyez nombreux à participer  
aux Journées nationales

<http://www.udppc.asso.fr>  
[jn2007@udppc.asso.fr](mailto:jn2007@udppc.asso.fr)

BupDoc sur la toile est accessible  
à partir du site de l'UdPPC



## BupDoc sur la Toile

90 ans d'archives en ligne

## Vous êtes enseignant ? chercheur ?

Envoyez-nous des articles scientifiques,  
historiques, pédagogiques...

Secrétariat de la rédaction du bulletin :  
[lebup.secretaire@udppc.asso.fr](mailto:lebup.secretaire@udppc.asso.fr)

Venez découvrir notre association, nos activités,  
le bulletin, le forum...

<http://www.udppc.asso.fr/>

Renseignements : [secretariat.national@udppc.asso.fr](mailto:secretariat.national@udppc.asso.fr)

## Contacts

Siège social et courrier :  
44, boulevard Saint-Michel - 75270 PARIS CEDEX 06

Secrétariat administratif (adhésion et abonnement) :  
☎ 01 43 25 61 53 ☎ 01 43 25 07 48

Adhésion et abonnement par Internet :  
<http://www.udppc.asso.fr>

# Chimie inorganique et orbitales moléculaires

## Un mariage heureux !

Daniel Vivien

**Résumé** Les concepts d'orbitales moléculaires et d'interaction entre orbitales frontières sont mis en œuvre pour rationaliser la géométrie moléculaire, les mécanismes de réaction et les transferts électroniques dans diverses molécules ou complexes inorganiques. Quelques exemples sont discutés en détails comme la géométrie moléculaire et les propriétés de la molécule d'eau oxygénée, le mécanisme de la réaction de synthèse de l'acide iodhydrique, ou les transferts électroniques entre métal et ligands dans un complexe de coordination. Cet article montre le parti que l'on peut tirer de ces raisonnements pour l'enseignement de la chimie inorganique.

**Mots-clés** Chimie inorganique, orbitales frontières, géométrie moléculaire, liaison chimique.

**Abstract** **Inorganic chemistry and molecular orbitals: a fortunate alliance!** Molecular orbitals and frontier orbitals concepts are used to rationalize the molecular geometry, reaction mechanisms and electronic transfers for several inorganic molecules or complexes. Some examples are discussed in details like the molecular geometry and the properties of the hydrogen peroxide molecule, the reaction mechanism of the iodhydric acid synthesis, or the electronic transfer between metal and ligands within a coordination complex. This paper shows how such arguments can be used in the teaching of inorganic chemistry.

**Keywords** Inorganic chemistry, frontier orbitals, molecular geometry, chemical bonding.

La théorie des orbitales moléculaires est enseignée dans tous les cursus de chimie postbaccalauréat. L'objet de cet article est de montrer qu'elle permet une approche qualitative raisonnée de la structure moléculaire, la réactivité, la stabilité... des molécules inorganiques et des complexes de coordination. J'ai abondamment utilisé ces possibilités dans mes enseignements de chimie inorganique et cet article, qui se veut pédagogique, s'inspire de certains aspects du cours de niveau 1<sup>ère</sup> année de Master dispensé en deuxième année à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris (ENSCP). Je me suis limité ici au cas des molécules simples. Toutefois, les raisonnements exposés demeurent applicables aux molécules plus complexes.

L'approche présentée est analogue à celle que l'on trouve dans des livres tels que, par exemple, *Inorganic Chemistry* de Purcell et Kotz [1] et, d'un point de vue plus général en chimie, dans celui de Albright, Burdett et Whangbo [2]. On peut également citer l'ouvrage, en français, de Jean et Volatron [3].

Comme il s'agit d'une démarche d'enseignement, visant à présenter aux étudiants des voies de raisonnement qu'ils pourront ensuite appliquer dans d'autres cas, on est souvent contraint de simplifier les choses, de sorte que les arguments présentés ici ont un certain caractère qualitatif. Les méthodes modernes de la chimie théorique, basées notamment sur la théorie du champ autocohérent (Hartree-Fock) (voir par exemple le chapitre 12 de l'ouvrage de Rivail [4] et l'utilisation de la fonctionnelle de la densité [4-5]), peuvent ensuite être mises en œuvre. Elles permettent une

approche quantitative et un contrôle des prévisions effectuées selon les « règles du jeu » résumées dans l'*encadré*.

A partir de ces idées simples, et sur quelques exemples qui seront plus particulièrement détaillés, cet article mettra l'accent sur les interactions entre orbitales moléculaires frontières (voir *encadré* pour la définition simple adoptée ici) de fragments pour constituer des édifices moléculaires nouveaux, étudier des mécanismes réactionnels, ou discuter les effets de transferts électroniques dans des molécules ou complexes inorganiques. Dans un article ultérieur, nous discuterons de l'apport des diagrammes d'orbitales moléculaires et de la méthode de paramétrisation des énergies dite « du recouvrement angulaire » pour rationaliser la structure, la stabilité et la réactivité des complexes de coordination.

Sur les illustrations qui vont suivre, la forme des orbitales moléculaires est très schématique. Elle n'a pas d'autre signification que celle de montrer la symétrie de ces orbitales dans lesquelles les zones blanches et grisées distinguent le signe de la fonction d'onde.

### Structure moléculaire et réactivité de quelques molécules inorganiques

La chimie inorganique, c'est d'abord celle des molécules inorganiques simples. D'ailleurs, ces dernières peuvent, le plus souvent, jouer le rôle de ligands dans les complexes. On prendra ici deux exemples qui illustrent l'apport des orbitales

## Orbitales moléculaires : principe et conséquences

La liaison chimique qui peut s'établir entre deux atomes ou fragments moléculaires A et B est due au recouvrement entre deux orbitales de ces atomes ou fragments, de fonctions d'ondes respectives  $\Psi_A$  et  $\Psi_B$ . Le diagramme des niveaux d'énergie correspondant à une liaison simple A-B est présenté ci-dessous.

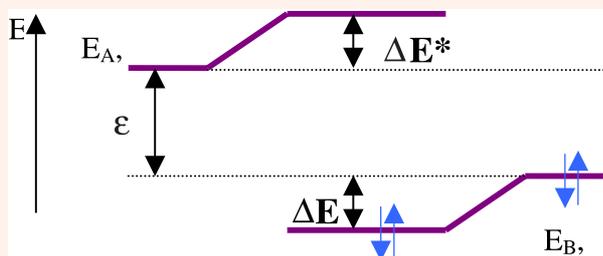


Diagramme des niveaux d'énergie d'une molécule A-B résultant de l'interaction entre deux fragments ou atomes dont les orbitales frontières sont  $\Psi_A$  et  $\Psi_B$ .

Dans l'approximation du recouvrement angulaire [1] et pour  $A \neq B$ , la déstabilisation  $\Delta E^*$  de l'orbitale moléculaire antiliante est égale à la stabilisation  $\Delta E$  de l'orbitale liante et on a  $|\Delta E| \sim \frac{S^2}{\epsilon}$ , où  $S = \langle \Psi_A | \Psi_B \rangle$  est l'intégrale de recouvrement entre les deux orbitales qui se combinent et  $\epsilon = E_A - E_B$ .

Pour qu'une liaison chimique aussi « forte » que possible s'établisse entre les fragments A et B, il faut que  $|\Delta E|$  soit aussi

élevé que possible. Ceci impose de respecter les conditions suivantes :

- L'intégrale de recouvrement  $S = \langle \Psi_A | \Psi_B \rangle$  doit être maximum. La liaison A-B aura donc un caractère directionnel marqué.
- Les orbitales qui se recouvrent doivent avoir une énergie voisine ( $\epsilon$  pas trop élevé). En pratique, ce sont les orbitales frontières des fragments A et B.
- Seul le niveau liant de la molécule A-B doit être occupé, et par deux électrons, comme indiqué sur la figure. Ces deux électrons peuvent provenir de A ou de B, l'orbitale de l'autre fragment étant vide, ou l'un de A et l'autre de B. On combinera donc :
  - soit l'orbitale « HOMO » (« highest occupied molecular orbital »), dernière orbitale moléculaire occupée, de l'un des fragments avec la « LUMO » (« lowest unoccupied molecular orbital »), plus basse orbitale moléculaire vide, de l'autre ;
  - soit deux orbitales moléculaires « SOMO » (« single occupied molecular orbital ») simplement occupées.

C'est la **méthode des orbitales frontières** qui est très largement utilisée en chimie organique, mais moins semble-t-il dans l'enseignement de la chimie inorganique.

En outre, la contribution majoritaire dans une orbitale moléculaire est celle du fragment dont l'énergie est la plus proche. Ainsi sur la figure, la contribution de  $\Psi_A$  est majoritaire dans l'orbitale antiliante et celle de  $\Psi_B$  est majoritaire dans l'orbitale liante. Il en résulte que la densité électronique de l'orbitale liante est plus grande au voisinage de B (ou entre les atomes qui constituent le fragment moléculaire B) que de A.

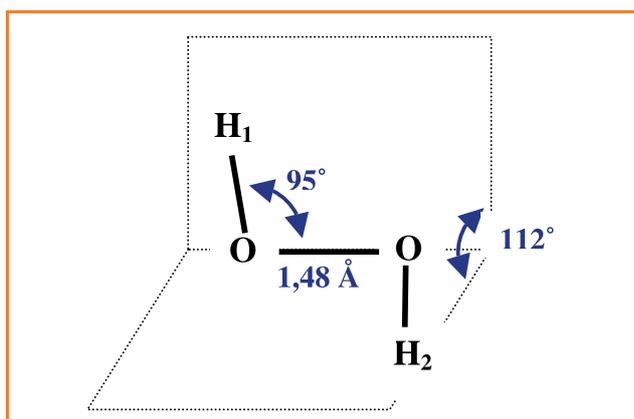


Figure 1 - Structure moléculaire de l'eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène) en phase gazeuse.

moléculaires pour comprendre la géométrie d'une molécule ou pour discuter un mécanisme réactionnel.

### Structure moléculaire et propriétés de l'eau oxygénée

La molécule  $H_2O_2$  ( $= O_2 + 2 H$ ), dont la structure moléculaire en phase gazeuse est donnée figure 1 [6], peut être décrite comme résultant du recouvrement des SOMO (voir encadré) de la molécule  $O_2$  ( $\pi_{gx}^*$  et  $\pi_{gy}^*$ ) avec chacune l'orbitale 1s (occupée elle aussi par un seul électron) d'un des deux atomes d'hydrogène, comme présenté sur la figure 2a.

On peut tirer un certain nombre de conséquences de ce modèle :

- Il justifie la forme dièdre de la molécule (figure 1)<sup>(1)</sup> avec un angle de 112°, proche des 90° que font entre eux des plans

de symétrie des orbitales  $\pi_{gx}^*$  et  $\pi_{gy}^*$ . On peut d'ailleurs suggérer que la légère ouverture de l'angle dièdre résulte des répulsions stériques entre les deux hydrogènes de la molécule.

On pourrait aussi envisager que les deux atomes d'hydrogène interagissent avec la même orbitale  $\pi_g^*$  de l'oxygène, conduisant à la forme plane *trans*- $H_2O_2$ . En fait, les structures plane et dièdres ont presque la même énergie, puisque la barrière de rotation entre les deux n'est que de 4,6 kJ [6].

• Afin de maximiser le recouvrement entre le lobe de l'orbitale  $\pi_{gx}^*$  de  $O_2$  et l'orbitale 1s de  $H_1$  (figure 2a), l'angle H-O-O doit être supérieur à 90°. C'est bien ce qui est observé, comme le montre figure 1.

• Les orbitales moléculaires dégénérées ainsi formées, occupées chacune par deux électrons (figure 2b), sont plus proches en énergie des niveaux  $\pi_{gx}^*$  et  $\pi_{gy}^*$  de l'oxygène que des niveaux 1s des hydrogènes. Il en résulte que les  $\pi_g^*$  ont une contribution dominante à ces orbitales. C'est donc entre les deux oxygènes que ces quatre électrons ont la probabilité de présence la plus grande. Comme le recouvrement entre eux est antiliant, la liaison O-O est fragilisée par rapport à celle de  $O_2$  gaz (1,21 Å), qui ne contient qu'un électron antiliant dans chacune des orbitales  $\pi_g^*$ . C'est pourquoi elle s'allonge

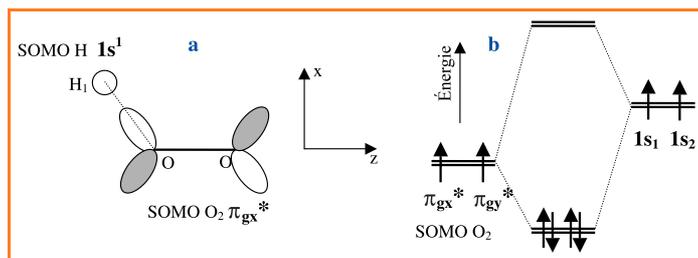


Figure 2 - Interactions orbitales et diagramme des niveaux d'énergie correspondants pour la molécule  $H_2O_2$ .

et atteint 1,48 Å. La molécule se casse facilement, d'où ses propriétés oxydantes.

• Puisque les électrons ont une forte probabilité de présence entre les deux oxygènes de la molécule H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la densité électronique entre oxygène et hydrogène est faible. On comprend ainsi pourquoi la liaison O-H est faible, d'où le caractère légèrement acide de l'eau oxygénée (pKa = 11,8, comparable à la troisième acidité de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) [6], qui réagit par exemple avec BaO pour former le peroxyde de baryum BaO<sub>2</sub>.

Dans la molécule O<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, que l'on obtient en faisant passer une décharge électrique dans un tube contenant un mélange F<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> sous basse pression, la géométrie moléculaire est très semblable à celle de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [6]. Comme les orbitales 2p des fluoros sont beaucoup plus basses en énergie que les orbitales π<sub>gx</sub>\* et π<sub>gy</sub>\* de l'oxygène, le même raisonnement que pour H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> conduit cette fois à une faible probabilité de présence des électrons de valence de O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> entre les deux oxygènes. De fait, la distance O-O dans O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> est de 1,22 Å, soit pratiquement la distance interatomique du dioxygène.

Par ailleurs, compte tenu de la grande différence d'énergie entre les orbitales qui se combinent, les niveaux liants sont peu stabilisés par rapport aux niveaux 2p des fluoros. On prévoit donc que la molécule doit être peu stable. Effectivement, elle se décompose rapidement (en radicaux F et OOF) au-dessus de - 100 °C [6].

Ce genre de raisonnement qualitatif, basé sur les recouvrements possibles des orbitales frontières de fragments, peut être appliqué avec succès pour rationaliser la géométrie et discuter des transferts électroniques de nombreuses autres molécules. En voici quelques exemples simples : N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (NO + NO) ; (CN)<sub>2</sub> (CN + CN) ; I<sub>3</sub><sup>+</sup> (I<sub>2</sub><sup>+</sup> + I) ; I<sub>3</sub><sup>-</sup> (I<sub>2</sub> + I<sup>-</sup>) ; I<sub>5</sub><sup>-</sup> (2 I<sub>2</sub> + I<sup>-</sup>) ; F(CI)NO (NO + F(CI)) ; N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (NO<sub>2</sub> + NO<sub>2</sub>) ; N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> (NH<sub>2</sub> + NH<sub>2</sub>) ; NH<sub>2</sub>OH (NH<sub>2</sub> + OH) ; N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (NO + NO<sub>2</sub>)...

On peut même envisager des cas plus complexes comme celui de l'« adduct » acide-base de Lewis F<sub>3</sub>B-NH<sub>3</sub> (BF<sub>3</sub> + NH<sub>3</sub>). Les structures de ces molécules peuvent être trouvées dans divers livres de chimie inorganique [1, 6-8].

### Mécanisme de la réaction I<sub>2</sub> + H<sub>2</sub> → 2 HI

Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer les données cinétiques [9] de la réaction de synthèse de l'acide iodhydrique :

$$\frac{d[HI]}{dt} = k_1[I_2][H_2]$$

où l'énergie d'activation associée à k<sub>1</sub> est de 40,7 kcal<sup>(2)</sup>.

- Un mécanisme bimoléculaire associatif : I<sub>2</sub> + H<sub>2</sub> → 2 HI, dans lequel l'état de transition est trapézoïdal (*figure 3*) et qui donne effectivement l'équation cinétique observée.
- Un second mécanisme [9, 11-12], qui comporte tout d'abord la dissociation thermique de I<sub>2</sub> en deux atomes

d'iode, puis l'attaque de la molécule H<sub>2</sub> par un ou deux I, comme indiqué sur la *figure 4* dans le cas d'une attaque symétrique : I<sub>2</sub> → 2 I et H<sub>2</sub> + 2 I → 2 HI.

En introduisant la constante de dissociation K<sub>D</sub> de I<sub>2</sub>, on voit qu'il est également compatible avec la relation cinétique observée :

$$\frac{d[HI]}{dt} = k_2[I]^2[H_2] \text{ et } [I]^2 = K_D[I_2]$$

dont on déduit k<sub>1</sub> = k<sub>2</sub> × K<sub>D</sub>.

La molécule de diiode (en se limitant aux orbitales moléculaires issues principalement des recouvrements des orbitales 5p des iodes (I = [Kr], 4d<sup>10</sup>, 5s<sup>2</sup>, 5p<sup>5</sup>) a la configuration électronique suivante : (σ<sub>g</sub>)<sup>2</sup>, (π<sub>u</sub>)<sup>4</sup>, (π<sub>g</sub><sup>\*</sup>)<sup>4</sup>, (σ<sub>u</sub><sup>\*</sup>)<sup>0</sup>.

La *figure 3* présente les deux types de recouvrements [11] susceptibles de conduire à l'état intermédiaire trapézoïdal du premier mécanisme : HOMO (H<sub>2</sub>) + LUMO (I<sub>2</sub>) (*figure 3a*) et LUMO (H<sub>2</sub>) + HOMO (I<sub>2</sub>) (*figure 3b*). Le processus (a) conduit à un recouvrement nul. En effet, les orbitales de I<sub>2</sub> et H<sub>2</sub> sont l'une symétrique et l'autre antisymétrique par rapport au plan médian dont la trace est figurée sur la *figure 3a*. L'interaction (b), en revanche, est permise de symétrie. Cependant, l'orbitale HOMO π<sub>g</sub><sup>\*</sup> de I<sub>2</sub> est antiliante. La délocalisation partielle des deux électrons de π<sub>g</sub><sup>\*</sup> vers les hydrogènes renforcerait donc la liaison entre les deux atomes d'iode alors qu'il faut la couper pour obtenir HI. Il en résulte que l'intermédiaire tétracentrique proposé est impossible.

En revanche, les recouvrements orbitaux autorisent le second mécanisme. Le processus de la *figure 4a* délocalise partiellement la densité électronique de l'orbitale liante σ<sub>g</sub> de H<sub>2</sub> vers les liaisons H-I. Celui de la *figure 4b* transfère de la densité électronique venant des deux atomes d'iode dans l'orbitale antiliante σ<sub>u</sub><sup>\*</sup>, initialement vide. Les deux processus fragilisent la liaison H-H et créent les liaisons H-I.

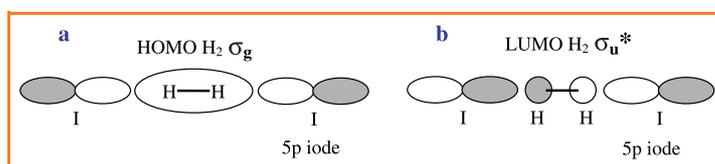


Figure 4 - Mécanisme réel de la réaction entre I<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>, avec dissociation thermique préalable de I<sub>2</sub>.

Le mécanisme dissociatif de la *figure 4*, autorisé par la théorie des orbitales moléculaires, fut prouvé de manière élégante par Sullivan [9], en combinant des données cinétiques issues d'expériences réalisées dans deux domaines de température :

- entre 350 et 470 °C : il mesura k<sub>2</sub> et calcula k<sub>1</sub> connaissant K<sub>D</sub> ;
- entre 150 et 250 °C en présence d'éclairement à 578 nm, longueur d'onde permettant la dissociation photochimique de I<sub>2</sub>. Ces expériences permirent une mesure directe de k<sub>1</sub>.

Il s'avéra que les deux types de réaction conduisaient à une même constante d'Arrhenius pour la variation de k<sub>1</sub> en fonction de la température, prouvant ainsi la nature et l'unicité du mécanisme. Pour être complet, signalons cependant que l'argumentaire de Sullivan concernant l'état de transition de la réaction a été critiqué par divers auteurs [13].

Le même type de raisonnement peut être appliqué à l'étude d'autres mécanismes de réaction [11-12], par exemple :

- La réaction d'échange hydrogène/deutérium H<sub>2</sub> + D<sub>2</sub> → 2 HD, qui nécessite la dissociation préalable de D<sub>2</sub> ⇌ 2 D.

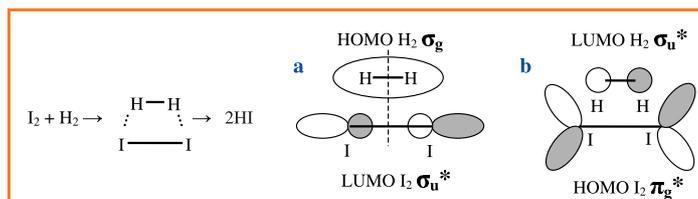


Figure 3 - Mécanisme bimoléculaire proposé pour la synthèse de l'acide iodhydrique et sa traduction en terme de recouvrements possibles entre les orbitales frontières de I<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>.

- La synthèse de NO selon  $N_2 + O_2 \rightleftharpoons 2 NO$ . Cette réaction est interdite de symétrie, d'où sa forte barrière d'activation, y compris pour la dissociation (fortement exothermique) de NO qui est donc métastable à température ambiante.
- Les réactions d'oxydation, qui évoluent différemment selon qu'elles sont réalisées à partir d'oxygène « ordinaire » triplet (état spectroscopique  $^3\Sigma_g^-$ , configuration électronique  $(\pi_{gx}^*)^1(\pi_{gy}^*)^1$ ) ou d'oxygène sous la forme singulet ( $^1\Delta_g$ , configuration électronique  $(\pi_{gx}^*)^2(\pi_{gy}^*)^0$ ) que l'on obtient par exemple en faisant réagir  $H_2O_2$  sur  $ClO^+$ .
- L'addition oxydante d'un halogénure d'alkyle ou de dihydrogène sur un complexe plan carré d'un ion  $d^8$ .
- Des réactions plus complexes telles que la chimisorption de molécules sur le carbone graphite [14-15].

## Liaison métal-ligand dans un complexe de coordination

L'établissement d'une liaison de coordination entre un centre métallique et des ligands peut être décrite comme résultant d'une interaction HOMO-LUMO. Considérons en effet le chrome hexacarbonyle  $Cr(CO)_6$ , associant  $Cr(0)$ , de configuration électronique  $d^6$  bas spin (BS) et six ligands CO.

La théorie du champ cristallin en symétrie octaédrique nous indique que les orbitales d du chrome se séparent en deux groupes, comme indiqué sur la figure 5. Les orbitales dégénérées  $d_{xz}$ ,  $d_{yz}$ ,  $d_{xy}$  pleines, groupe  $T_{2g}$ , constituent les HOMO du métal ; les orbitales dégénérées  $d_{z^2}$  et  $d_{x^2-y^2}$  vides, groupe  $E_g$ , sont les LUMO. Les orbitales frontières du ligand CO sont  $5\sigma$  (HOMO) et  $2\pi^*$  (LUMO).

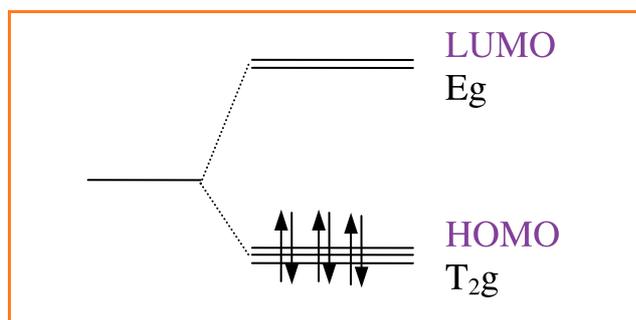


Figure 5 - Éclatement des orbitales d d'un ion de transition de configuration  $d^6$  en symétrie octaédrique champ fort (bas spin), selon la théorie du champ cristallin.

→ Si l'on individualise une liaison métal-ligand CO, sur l'axe  $ox$  par exemple, on peut mettre en évidence les deux contributions bien connues [8] à la liaison métal-ligand, comme indiqué sur la figure 6 :

- Transfert  $\sigma$  ligand  $\rightarrow$  métal, puisque l'orbitale  $5\sigma$  de CO est pleine, tandis que  $d_{x^2-y^2}$  du métal est vide (figure 6a).

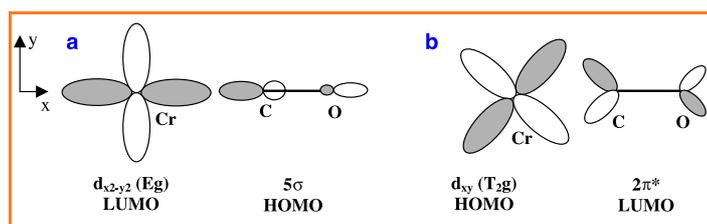


Figure 6 - Recouvrement des orbitales HOMO et LUMO d'un ligand CO avec les orbitales d convenables du métal dans le complexe  $Cr(CO)_6$ .

Comme l'orbitale  $5\sigma$  est pratiquement non liante<sup>(3)</sup> (en fait, légèrement antiliante), ce transfert crée la liaison métal-ligand, mais n'affecte que faiblement (en fait, il la renforce très légèrement) la liaison entre carbone et oxygène de CO.

- Transfert  $\pi$  métal  $\rightarrow$  ligand (transfert en retour, ou rétro-coordination), puisque cette fois c'est l'orbitale  $d_{xy}$  du métal qui est pleine, tandis que l'orbitale  $2\pi^*$  du ligand est vide (figure 6b)<sup>(4)</sup>. Ce transfert en retour contribue à la création de la liaison  $\pi$  métal-ligand, mais il affaiblit la liaison entre carbone et oxygène car le recouvrement entre ces deux atomes est antiliant.

Cette description de la liaison de coordination<sup>(5)</sup> permet de rendre compte de l'alignement des atomes Cr, C et O, pour maximiser les recouvrements. Elle permet aussi de mettre en évidence l'effet des transferts électroniques entre l'ion métallique et les ligands.

A titre d'exemple, le tableau I [16] présente trois complexes carbonyle iso-électroniques  $d^6$  BS de la première série de transition. Pour apprécier la force de la liaison CO dans ces complexes, on peut considérer la valeur du nombre d'onde  $\bar{\nu}_{CO}$  de la vibration d'élongation C-O<sup>(6)</sup>, proportionnel à la racine carrée de la constante de force  $k$  de la liaison selon :

$$\bar{\nu}_{CO} = \frac{1}{\lambda} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

dans laquelle  $\mu$  désigne la masse réduite du vibreur ( $\frac{1}{\mu} = \frac{1}{m_C} + \frac{1}{m_O}$ ) et  $c$  la vitesse de la lumière. Pour CO libre, on a  $\bar{\nu}_{CO} = 2143 \text{ cm}^{-1}$ . On voit que le  $\bar{\nu}_{CO}$  des complexes est toujours inférieur à celui de CO libre, ce qui traduit l'effet du retour  $\pi$ , puisque les électrons  $\sigma$  de CO mis en commun avec le métal sont considérés, en première approximation, comme non liants. Par ailleurs,  $\bar{\nu}_{CO}$  diminue lorsque la charge nucléaire effective du métal diminue, cette dernière reflétant l'évolution du numéro atomique de l'élément (tableau I), puisque les complexes sont iso-électroniques. Ainsi, quand les électrons du métal, moins retenus par celui-ci du fait de la diminution de la charge positive du noyau métallique, peuvent se délocaliser plus facilement entre C et O par rétrocoordination  $\pi$ , la liaison CO s'affaiblit.

Tableau I - Nombre d'onde des vibrations  $T_{1u}$  CO et métal-carbone de quelques complexes hexacarbonyles [13].

Complexe	Numéro atomique du métal	$\bar{\nu}_{CO}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\bar{\nu}_{MC}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
$[Mn(CO)_6]^+$	25	2 101	416
$[Cr(CO)_6]$	24	1 981	441
$[V(CO)_6]^-$	23	1 859	460

En revanche, le recouvrement  $\pi$  entre le métal et le carbone du CO (figure 6b) est liant et plus le transfert en retour est important, plus la liaison métal-carbone se renforce et  $\bar{\nu}_{MC}$ <sup>(7)</sup> augmente. Les forces des liaisons M-C et C-O varient donc en sens inverse.

Dans le second exemple, présenté dans le tableau II [17-18], les forces de liaison sont appréciées par des mesures de longueur de liaison issues de résolutions structurales. Il s'agit de comparer les pouvoirs  $\pi$  accepteurs de deux ligands phosphorés substitués successivement à un ligand CO du complexe  $Cr(CO)_6$ . Pour un exposé pédagogique, ces ligands peuvent être considérés comme  $\pi$  accepteurs grâce aux orbitales d vides du phosphore<sup>(8)</sup>.

Le tableau II montre que la liaison Cr-P est plus courte pour le ligand  $PCl_3$  que pour  $PMe_3$ . Toute densité

Tableau II - Longueurs de liaison Cr-P, Cr-C<sub>trans</sub> et C-O<sub>trans</sub> dans deux complexes chrome(0) penta carbonyle PR<sub>3</sub> (R = CH<sub>3</sub>, Cl) [11-12].

Complexe	d <sub>MP</sub> (Å)	d <sub>MC</sub> (Å)	d <sub>CO</sub> (Å)
Cr(CO) <sub>5</sub> (PCl <sub>3</sub> )	2,245	1,90	1,141
Cr(CO) <sub>5</sub> (PMe <sub>3</sub> )	2,366	1,85	1,153

électronique rétrocedée par le métal au ligand phosphine renforce la liaison chrome-phosphore. Le ligand trichloro-phosphine (ou trichlorure de phosphore) est donc meilleur  $\pi$ -accepteur que la triméthylphosphine. Ceci se comprend aisément, compte tenu du caractère inducteur accepteur du chlore et au contraire donneur des groupes méthyle.

Examinons maintenant les longueurs de liaison CO. Afin de rendre les effets plus visibles, on choisit le ligand CO en position *trans* de la phosphine qui, comme elle, interagit par ses orbitales  $\pi$ -acceptrices à la fois avec les orbitales d<sub>xz</sub> et d<sub>yz</sub> du métal. Il y a concurrence entre les deux ligands pour le transfert  $\pi$  en retour et la liaison CO la plus longue est associée à la phosphine la moins  $\pi$ -acceptrice. De plus, comme dans le cas des complexes d<sup>6</sup> BS vus précédemment, la liaison Cr-C (tableau II) se renforce quand la liaison C-O s'affaiblit.

Ainsi, l'établissement d'une liaison de coordination avec un métal affaiblit la liaison entre C et O. La molécule de monoxyde de carbone devient donc plus réactive. Cette « activation » de la molécule CO joue un grand rôle en catalyse homogène [19], par exemple dans les réactions d'hydroformylation ou de carbonylation catalysées par des complexes de coordination [20].

Il existe beaucoup d'autres exemples utilisant des raisonnements analogues aux précédents, qui peuvent illustrer les conséquences des transferts électroniques entre métal et ligands dans les complexes de coordination. Je me bornerai à signaler l'intérêt de la comparaison entre les ligands iso-électroniques NO<sup>+</sup>, CO et CN<sup>-</sup> :

- CN<sup>-</sup>, avec sa charge négative, est un meilleur donneur  $\sigma$  que CO, mais un moins bon accepteur  $\pi$ . Comme l'orbitale moléculaire 5 $\sigma$  (figure 6a) de CN<sup>-</sup> est nettement antiliante, sa coordination à un métal peut renforcer la liaison entre C et N par rapport à l'ion cyanure libre. C'est notamment le cas dans les complexes d'ions métalliques à des degrés d'oxydation élevés<sup>(9)</sup>.

- NO<sup>+</sup>, qui porte une charge positive, est au contraire un faible donneur  $\sigma$  et un excellent accepteur  $\pi$ , meilleur même que CO. De ce fait, l'abaissement des fréquences de vibration d'extension N-O par rapport à celle de NO<sup>+</sup> libre (dans le tétrafluoroborate de nitrosonium (NO<sup>+</sup>)(BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) par exemple) peut être très important, notamment dans les complexes à bas degré d'oxydation.

## Conclusion

La théorie des orbitales moléculaires et ses conséquences apparaissent comme des moyens de rationaliser certaines propriétés des molécules inorganiques simples et des complexes de coordination. Cet article a détaillé les raisonnements que l'on peut faire sur quelques exemples particuliers, mais ceux-ci peuvent être aisément transposés à d'autres cas. Il est alors possible de discuter de la structure moléculaire de nombreux édifices chimiques résultant de l'interaction entre orbitales moléculaires de fragments, de tester des mécanismes de réaction, permis ou pas par les

règles de symétrie, de discuter l'effet des transferts électroniques dans les molécules.

Ce genre d'approche, qu'il s'agisse de cas traités en cours ou de sujets de type « travaux dirigés », me semble riche d'informations pour les étudiants en chimie inorganique.

## Remerciements

Cet article doit beaucoup aux idées très originales de Jacques Livage, mises en avant il y a une trentaine d'années déjà, sur l'exploitation du concept d'orbitales moléculaires pour décrire les propriétés des molécules inorganiques. Je le remercie pour avoir suscité mon intérêt pour une telle approche.

## Notes

- (1) On arrive à la même structure moléculaire pour H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en combinant les deux SOMO de deux groupes OH, qui sont des orbitales 2p de l'oxygène. L'angle dièdre peut être justifié par le choix des orbitales 2p pleines (non liantes) restantes sur les deux oxygènes d'être orthogonales pour minimiser les répulsions électrostatiques entre elles.
- (2) Dans un article ultérieur du même auteur [10], k<sub>1</sub> est remplacé par 2 k<sub>1</sub> dans l'équation cinétique. Si l'on adopte cette expression, il convient de remplacer également k<sub>2</sub> par 2 k<sub>2</sub>. Ceci ne modifie en rien les conclusions auxquelles on aboutit.
- (3) La longueur de la liaison C-O est de 1,128 Å dans CO et de 1,115 Å dans CO<sup>+</sup>. Cette faible variation, de l'ordre de 1 %, prouve que l'électron 5 $\sigma$  arraché pour passer à CO<sup>+</sup> n'avait qu'une très faible contribution à la liaison C-O.
- (4) Il faut noter qu'un recouvrement analogue à celui présenté figure 6b existe dans un plan perpendiculaire, mettant en jeu l'orbitale d<sub>xz</sub> du métal et l'autre orbitale 2 $\pi^*$  de CO.
- (5) Cette description de la liaison métal-ligand n'est pas limitée au cas des éléments d<sup>6</sup> BS. En effet, la théorie des groupes appliquée au complexe octaédrique montre que les orbitales  $\sigma$  pleines des ligands n'interagissent qu'avec les orbitales de symétrie E<sub>g</sub> du métal, tandis que les orbitales  $\pi^*$  vides (antiliantes) des ligands n'interagissent qu'avec les orbitales T<sub>2g</sub> du métal.
- (6) On suppose que, compte tenu de la différence de masse entre les atomes du complexe, on peut isoler les vibrations C-O de celles mettant en jeu le métal.
- (7) La racine carrée de la masse réduite des vibreurs M-C varie de moins de 1 % d'un complexe à l'autre, de sorte que la variation de  $\bar{\nu}_{MC}$  reflète bien une variation de la constante de force de la liaison M-C.
- (8) En réalité, les orbitales  $\pi$ -acceptrices de ces phosphines sont plutôt des orbitales antiliantes associées aux liaisons entre le phosphore et ses substituants [17].
- (9) Dans KCN par exemple, on a  $\bar{\nu}_{CN^-}$  libre = 2 080 cm<sup>-1</sup>, tandis que les différentes vibrations d'extension CN des complexes (M(CN)<sub>6</sub>)<sup>3-</sup>, M = Cr, Mn, Fe, Co, ont toutes des nombres d'onde supérieurs à 2 118 cm<sup>-1</sup> [21-22].

## Références

- [1] Purcell K.F., Kotz J.C., *Inorganic Chemistry*, Saunders Company, 1977.
- [2] Albright T.A., Burdett J.K., Whangbo M.-H., *Orbital Interactions in Chemistry*, J. Wiley and Sons, 1985.
- [3] Jean Y., Volatron F., *La structure électronique des molécules, Tome 2 : Géométrie, réactivité, méthode de Hückel*, Dunod, 2003.
- [4] Rivail J.-L., *Éléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, InterÉditions/Éditions du CNRS, Paris, 1989.
- [5] Levine Ira N., *Quantum Chemistry* (5<sup>e</sup> ed), Prentice Hall, 1999.
- [6] Greenwood N.N., Earnshaw A., *Chemistry of the Elements*, Pergamon Press, 1984.
- [7] Powell P., Timms P.L., *The Chemistry of the Non-Metals*, Chapman and Hall, Londres, 1974.
- [8] Huheey J.E., Keiter E.A., Keiter R.L., *Chimie Inorganique* (traduction française), De Boeck Université, 1996.
- [9] Sullivan J.H., Mechanism of the bimolecular hydrogen-iodine reaction, *J. Chem. Phys.*, 1967, 46, p. 73.
- [10] Sullivan J.H., Photochemical reaction of bromine with hydrogen at room temperature, *J. Chem. Phys.*, 1968, 49, p. 1155.
- [11] Pearson R.G., Symmetry rules for chemical reactions, *Acc. Chem. Res.*, 1971, 4, p. 152.
- [12] a) Pearson R.G., Orbital topology and reaction mechanisms, *J. Chem. Educ.*, 1981, 58, p. 753 ; b) Pearson R.G., Molecular orbital symmetry rules, *Chem. & Engineer. News*, 1970, 28, p. 66.
- [13] a) Noyes R.M., Ambiguities in mechanistic interpretations of the hydrogen-iodine reaction, *J. Chem. Phys.*, 1967, 47, p. 3097 ; b) Sullivan J.H., Comment on mechanistic interpretation of hydrogen-iodine reaction,

- J. Chem. Phys.*, **1967**, *47*, p. 3098 ; c) Cusachs L.C., Krieger M., McCurdy C.W., Mechanism of the hydrogen-iodine reaction at low temperature, *J. Chem. Phys.*, **1968**, *49*, p. 3740 ; d) Anderson J.B., Mechanism of the bimolecular (?) hydrogen-iodine reaction, *J. Chem. Phys.*, **1974**, *61*, p. 3390.
- [14] Messmer R.P., Bennet A.J., Orbital symmetry rules for chemisorption and catalysis, *Phys. Rev. B*, **1972**, *6*, p. 633.
- [15] Kleinman L., Orbital-symmetry rules for chemisorption, *Phys. Rev. B*, **1974**, *9*, p. 1989.
- [16] Caulton K.G., Fenske R.F., Electronic structure and bonding in  $(V(CO)_6)^+$ ,  $Cr(CO)_6$  and  $(Mn(CO)_6)^+$ , *Inorg. Chem.*, **1968**, *7*, p. 1273.
- [17] Davies M.S., Aroney M.J., Buys I.E., Hambley T.W., Calvert J.L., X-ray crystallographic study of the complexes  $Cr(PCl_3)(CO)_5$ ,  $W(PCl_3)(CO)_5$ ,  $Cr(PBr_3)(CO)_5$ ,  $W(PBr_3)(CO)_5$  and  $Mo(PMe_3)(CO)_5$ : insight into  $\pi$ -acceptance by phosphorus, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, p. 330.
- [18] Frenking G., Wichmann K., Frölich N., Grobe J., Golla W., Le Van D., Krebs B., Läge M., Nature of the metal-ligand bond in  $M(CO)_5PX_3$  complexes ( $M = Cr, Mo, W$ ;  $X = H, Me, F, Cl$ ): synthesis, molecular structure and quantum chemical calculation, *Organometallics*, **2002**, *21*, p. 2921.
- [19] Astruc D., *Chimie organométallique*, EDP Sciences, Paris, **2001**.
- [20] Cotton F.A., Wilkinson G., Mutillo C.A., Bochmann M., *Advanced Inorganic Chemistry* (6<sup>e</sup> ed), John Wiley & Sons, **1999**, chap. 22, p. 1229.
- [21] Jones L.H., Nature of bonding in metal cyanide complexes as related to intensity and frequency of infrared absorption spectra, *Inorg. Chem.*, **1963**, *2*, p. 777.
- [22] Swanson B.I., Jones L.H., Single-crystal polarized Raman scattering and vibrational assignment for cesium lithium metal hexacyanides  $Cs_2LiM(CN)_6$  ( $M = Cr, Mn, Fe, Co, Rh, Ir$ ), *Inorg. Chem.*, **1974**, *13*, p. 313.



### Daniel Vivien

est professeur émérite à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris\*.

\* Laboratoire de chimie de la matière condensée, UMR CNRS 7574, ENSCP, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05.

Courriel : daniel-vivien@enscp.fr



Depuis 1988

Les Editions D'Ile de France

Expérience,  
la différence

102, avenue Georges Clemenceau  
94700 Maisons-Alfort  
Tél. : 01 43 53 64 00 • Fax : 01 43 53 48 00  
e-mail : edition@edif.fr

Votre contact : André BERDAH

Régisseur exclusif  
de la revue *Actualité Chimique*

Web : [www.edif.fr](http://www.edif.fr)

# Prélude à l'histoire de la chimie des substances naturelles

Jacques E. Poisson

<b>Résumé</b>	Ce que l'on a longtemps désigné sous divers noms, dont celui de « chimie des êtres organisés », est un domaine de la chimie qui s'est individualisé réellement autour des années 1800 dans le contexte scientifique très actif de l'époque et se retrouve à l'origine de la chimie organique. Son développement a été alors rapide avec la découverte de nouvelles substances, pour plupart d'origine végétale, notamment les alcaloïdes. La raison de cette évolution tient dans les progrès de l'analyse chimique, mettant à contribution des méthodes, réactifs et solvants appropriés pour l'isolement et la caractérisation des constituants des organismes vivants. L'histoire des substances chimiques naturelles les plus anciennement connues à la fin du XVIII <sup>e</sup> siècle est évoquée à cette occasion.
<b>Mots-clés</b>	<b>Chimie des substances naturelles, analyse chimique, histoire.</b>
<b>Abstract</b>	<b>Prelude to the history of natural products chemistry</b> Chemistry of natural products, formerly designated by various names, like in France "chimie des êtres organisés", was individualized about 1800 in the very active scientific context of time, and situated at the origin of organic chemistry. Quick development followed with isolation of many new products especially of vegetal origin, such as alkaloids. The ground of this evolution is in progress of the chemical analysis, making use of methods, reagents and solvents for isolation and characterization of constituents of living species. Recalled at this occasion is history of the most older chemical natural products at the end of the XVIII <sup>th</sup> century.
<b>Keywords</b>	<b>Natural products chemistry, chemical analysis, history.</b>

Le titre de chimie des substances naturelles conféré à l'une des branches de la chimie organique dévolue à l'isolement, la structure et la synthèse des molécules élaborées par les organismes vivants est relativement récent. Il s'affirme à la fin des années 1940 lorsque ce domaine de la chimie peut bénéficier de nouvelles ressources expérimentales (méthodes chromatographiques, analyses spectroscopiques révélatrices des structures moléculaires), aboutissant à des progrès rapides et parfois spectaculaires, et s'est concrétisé par l'organisation du 1<sup>er</sup> congrès de chimie des substances naturelles organisé à Melbourne (Australie) en 1951 sous la présidence de Sir Alexander Todd, l'un des pionniers en la matière [1]. En fait, les travaux qui s'y rapportent se sont déroulés pendant longtemps d'une façon active et régulière au sein de la chimie organique, mais sans grande évolution dans les méthodes de recherche, du moins jusqu'aux années 1920 où se développe notamment la chimie des stéroïdes et des terpènes (P. Karrer, L. Ruzicka ...). Les débuts de l'histoire de ces recherches autour de 1800 ont été assez remarquables, et méritent particulièrement d'être rappelés en les replaçant dans leur contexte.

## A la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle

Les alchimistes ne pouvaient s'intéresser qu'aux matières naturelles, surtout minérales, et à l'occasion issues des « êtres organisés », avant de passer le relais aux « chymistes » à partir du XVII<sup>e</sup> siècle. Il revient à leurs successeurs du XIX<sup>e</sup> d'isoler un nombre de plus en plus élevé de substances définies, constituant souvent les principes caractéristiques de plantes, voire d'animaux, utilisés à l'époque (matières colorantes, médicaments...) en concrétisant des relations de plus en plus étroites entre la chimie, les sciences dites naturelles et la pharmacie.

Parmi la vingtaine de substances naturelles bien caractérisées à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, notamment des acides (voir *tableau*), quelques-unes étaient utilisées telles quelles,

en particulier en médecine. Les autres restaient des curiosités chimiques de découvertes plutôt récentes.

- L'acide cyanhydrique, *alias* acide prussique, n'était pas à l'origine une découverte de la nature mais résultait d'une assez curieuse cascade de manipulations à connotation alchimique. Il a été préparé en 1775 par Bergman et Scheele à partir du Bleu de Prusse (Bleu de Berlin), lui-même obtenu en 1704 par un peintre allemand, Diesbach, en faisant agir du « vitriol de fer » (sulfate ferreux) et de l'« alkali » (carbonate de sodium) sur l'« huile animale de Dippels », celle-ci résultant elle-même de la distillation de sang de cerf avec de l'« alkali fixe » (potasse) ! En fait, l'acide cyanhydrique s'avèrera plus tard être un constituant des glucosides cyanogénétiques végétaux lorsque Robiquet isolera en 1807 l'amygdalose des amandes amères.

**Substances naturelles définies connues à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle.**

Nom actuel	Nom de l'époque	Découverte
acide acétique	vinaigre redistillé, esprit de vinaigre, acide acéteux (Lavoisier)	alchimistes (Moyen-Âge)
acide benzoïque	acide benzoïque, fleurs de benjoin	alchimistes, Scheele, 1775
acide citrique	acide citronien (Scheele)	Scheele et Georgius, 1775
acide cyanhydrique	acide prussique	Bergman, 1775
acide formique	acide des fourmis	Wray 1670, Gaubius 1771
acide gallique	acide gallique	Scheele, 1786
acide lactique	acide du lait, acide galactique (Scheele)	Bartoletti 1616, Scheele 1780
acide malique	acide malique	Scheele, 1785
acide oxalique	sel essentiel d'Acetosella, acide oxalique	Bergman et Scheele, 1776
acide succinique	fleurs de succin, acide du succin, sel volatil du succin, acide succinique (Lavoisier)	Agricola 1546, Lémery 1675 Scheele 1769
acide tannique	principe tannant de la noix de galle	Deyeux, 1793
acide tartrique	acide du tartre, acide tartareux (Lavoisier)	Scheele, 1769
acide urique	acide lithique	Scheele, 1776
camphre	camphre, camphora	Antiquité (Orient)
éthanol (alcool)	esprit de vin rectifié	École de Salerne (IX <sup>e</sup> s.)
glycérol	principe doux des huiles	Scheele, 1779
glucose	sucre de raisin, sucre du miel	Glauber, 1660
lactose	sucre (sel) de lait	Bartoletti, 1615
menthol	camphre de menthe	Gaubius, 1771
méthane	gaz des marais, air inflammable des marais	Priestley et Volta, 1776
oxalate acide de potassium	sel d'oseille, acidule oxalique	Duclos, 1688
saccharose	sucre de canne	Antiquité (?), Marggraf 1747
tartrate acide (bitartrate) de potassium	crème de tartre, sel ou cristal de tartre tartrite acidulé de potasse (Lavoisier)	Le Fèvre, 1728
thymol	camphre de thym	Caspar-Neumann, 1719
urée	extrait savonneux de l'urine	Rouelle le Jeune, 1773

tartre peut renfermer de l'acide racémique (Gay-Lussac, 1826) ou paratartrique (Berzelius, 1829), déjà signalé en 1820 par Kestner à Thann (Alsace) sous le nom d'acide thannique. En le dédoublant en 1849 dans une expérience devenue célèbre, Pasteur prouva en 1853 la nature de cet isomère de l'acide tartrique dépourvu de pouvoir rotatoire. Ses propriétés médicinales en faisaient un laxatif doux. Un autre tartrate, sel double de sodium et potassium, avait été préparé la première fois en 1672 par Elie Seignette, apothicaire à La Rochelle, d'où ses noms de sel de La Rochelle et de sel de Seignette, ou encore de sel polychreste en raison de ses usages multiples (πολυς : multiple ; χρηστος : utile).

- L'acide citrique était connu au Moyen-Âge sous le nom de « perles de Cléopâtre ». Il s'agissait sans doute de cristaux impurs formés à partir de suc de citron desséché. Il a été obtenu par Scheele et Georgius en 1784 sous le nom d'acide citronien (zitronensaure en allemand), devenu acide citrique en 1787.

- Le camphre a une origine assez obscure. Tiré d'un arbre d'Extrême-Orient, il semble être parvenu dès l'Antiquité sur les rives de la Méditerranée, sans doute par les routes de la soie : un chimiste byzantin ayant séjourné à Alexandrie, Aetios d'Amida, citait déjà la *camphora*

- L'acide acétique, connu des alchimistes et obtenu par redistillation du vinaigre (esprit de vinaigre), servait entre autres au traitement des « accès hystériques ». La nouvelle nomenclature codifiée par Guyton de Morveau, Berthollet, Fourcroy et Lavoisier en 1787 [2] le désignait sous la dénomination d'acide « acéteux », celle d'acide « acétique » étant réservée au « vinaigre radical », c'est-à-dire un acide postulé comme étant plus oxygéné (Lavoisier). Adet ayant montré en 1798 que ces deux acides étaient chimiquement identiques et différaient seulement par leur teneur en eau, la seconde dénomination fut retenue, et elle était déjà officielle en 1806 dans un rapport de Cuvier à l'Empereur sur les progrès de la chimie et des sciences de la nature.

- L'acide benzoïque, également connu de longue date sous le nom de « fleurs de benjoin », grâce à la facilité de son obtention par chauffage de ces drogues exotiques que sont le benjoin ou le styrax, n'a guère été qu'un expectorant [3].

- La crème de tartre ou cristal de tartre, rebaptisée en 1787 dans la nouvelle nomenclature « tartrite acidule de potassium », n'est que le tartre des vignerons purifié par cristallisation dans l'eau, avec des « crus » appréciés comme celui de Montpellier considéré comme supérieur à celui de Venise. Rappelons que dans certaines circonstances, le

au VI<sup>e</sup> siècle et il était connu des Arabes qui le nommaient *kamphur* (les deux termes auraient la même racine indo-européenne qui se retrouve dans le sanscrit *kanpru* (blancheur de lune)). Mais il faut attendre le XVII<sup>e</sup> siècle pour que Lémery lui donne son nom actuel avec un symbole et décrive ses propriétés. En fait, le terme de camphre s'est trouvé conféré également à des produits cristallisés déposés plus ou moins spontanément dans certaines huiles essentielles, tel le camphre de menthe, reconnu par Gaubius en 1771 comme un produit original, ultérieurement dénommé menthol, et le camphre de thym, futur thymol, isolé par Caspar-Neumann en 1719. Le camphre vrai a fait l'objet d'un assez large emploi pharmaceutique quand son approvisionnement devint accessible, notamment comme antiseptique et antispasmodique.

- L'esprit-de-vin rectifié, connu probablement des Chinois depuis 2 000 ans (alcool de riz fermenté), et au moins depuis le X<sup>e</sup> siècle autour de la Méditerranée (Rhazès, École de Salerne), s'est étonnamment trouvé baptisé à l'instigation de Paracelse « alcohol », nom d'origine arabe désignant primitivement un minéral noir (sulfure d'antimoine naturel ou stibine) et qui se retrouve actuellement pour désigner un fard (khôl) mais avec une composition différente. Les vertus

stimulantes du vin lui ont été transférées tandis qu'il est devenu un solvant et un excipient pharmaceutique usuels. Les besoins augmentant, diverses sources ont été trouvées à partir du XVI<sup>e</sup> siècle par distillation d'autres boissons fermentées (bière par ex.) ou de farines soumises à fermentation (blé : Angelo Sala, 1602 ; pomme de terre : Morlanger, 1750).

• Le sucre de lait avait été isolé par Bartoletti en 1615. Sa dénomination actuelle, le lactose, ne remonte qu'à 1843 (Dumas). Quant au sucre de canne, *alias* saccharose, d'origine indienne reculée et diffusé ensuite par les Perses et les Arabes, il a été retrouvé dans la betterave et décrit chimiquement en 1745 par Marggraf.

Cependant, à côté de corps relativement purs et caractérisés, les chimistes de l'époque ont décrit de nombreuses substances mal définies qui disparurent par la suite des traités de chimie. Ainsi, parmi les acides cités dans les tableaux de la nomenclature de Guyton de Morveau figurent les acides pyrotartareux, pyroligneux, pyromuqueux, provenant évidemment de réactions de pyrolyse, à côté d'acides bombique, saccholactique ou sébacique dont le nom signalait plus l'origine que l'identité. En pratique d'ailleurs, tous ces composés sont confondus dans les ouvrages de chimie avec divers principes extractifs naturels plus ou moins caractérisés (huiles, résines, esprits, etc.) [4], et Lavoisier n'y consacre que quelques pages dans son *Traité de chimie* de 1790.

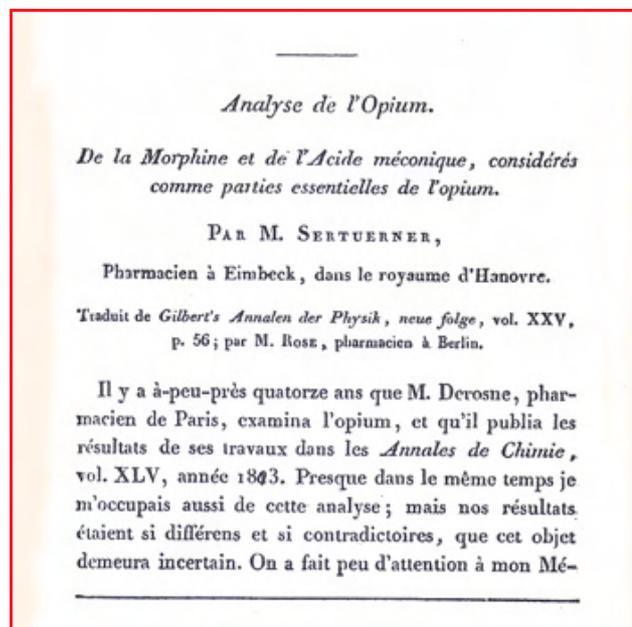
## La « chimie des corps organisés » ouvre la voie



C.W. Scheele (1742-1786).

L'émergence de ce que l'on a appelé alors entre autres la « chimie des corps organisés » est étroitement liée à cette rupture épistémologique qui caractérise la chimie de la fin du XVIII<sup>e</sup> et du début du XIX<sup>e</sup> siècles, où vont se distinguer les Priestley, Lavoisier, Berthollet, Proust, Gay-Lussac, Berzelius, Dalton et autres. Si un nom s'impose à cette époque, c'est bien celui du pharmacien suédois Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) [5]. Pour modeste que fut son existence, il n'en reste pas moins un éminent chimiste. Dépasant son maître Bergman, il parvient au prix d'un travail obstiné, avec un modeste appareillage et par des méthodes réfléchies exploitant principalement des réactions par voie humide, à isoler et caractériser une série de composés naturels définis, surtout des acides organiques, dont l'existence était plus ou moins soupçonnée, mais qui n'avaient jamais été préparés jusque-là réellement dans un état de pureté significative. La chimie des corps organisés prend alors son essor, et les découvertes de nouvelles substances, en grande majorité d'origine végétale, vont se succéder rapidement : 85 entre 1790 et 1830. Une pléiade de chimistes s'y distingue, tels Fourcroy, Vauquelin, Proust, Chevreul, Pelletier, Caventou, Braconnot, Robiquet, Brandes, Runge, Geiger, Berzelius, Gmelin, von Liebig, avec leurs mémoires régulièrement confiés aux périodiques chimiques de l'époque : *Annales de chimie* puis *Annales de chimie et de physique*, *Magazin für Pharmacie* puis

*Annalen der Pharmacie*, ancêtre des *Justus Liebig Annalen der Chemie*, *Chemisches Journal* et *Neuerste Entdeckungen der Chemie*, *Neues Journal der Chemie*, *Journal de pharmacie et de chimie*. En particulier apparaît une classe nouvelle de produits, pour la plupart issus de plantes connues pour leurs propriétés médicinales ou leur toxicité : les alcalis végétaux ou alcaloïdes, dont le nom de baptême originel (pflanzenalkali : alkaloid) revient au pharmacien allemand Karl Wilhelm Meissner, de Halle, en 1819 [6].



Page de titre de l'article présenté par Gay-Lussac et Arago, rapportant en France en 1817 la découverte de la morphine, l'un des premiers alcaloïdes connus.

© Bibliothèque Interuniversitaire de Pharmacie, Paris.

En parallèle, nombre de réactions sont tentées plus ou moins empiriquement sur des substances naturelles, aboutissant à divers dérivés, à l'instar de ce qui se pratiquait depuis longtemps en chimie minérale. La voie est ouverte à la chimie organique proprement dite en attendant l'avènement de la synthèse organique, symboliquement (bien qu'involontairement) consacrée par Wöhler et l'urée en 1827. Cette démarche avait d'ailleurs déjà été implicitement empruntée par les chimistes du siècle précédent, par exemple avec l'action de l'esprit de nitre (acide nitrique) sur le camphre donnant l'acide camphorique (1705), ou sur divers sucres avec formation d'acides identifiés par la suite à l'acide oxalique (Scheele). A citer également, la préparation d'une série de dérivés de l'éthanol à partir de l'esprit-de-vin (esters éthyliques, chlorure d'éthyle) et de dérivés organominéraux de l'acide tartrique (tartre martial, tartre émétique ou stibié). Vers 1750, G.F. Rouelle (dit Rouelle l'aîné), apothicaire et « démonstrateur de chimie du Roy », décrivait dans ses cours publics de chimie du Jardin du Roi, assidûment fréquentés, diverses réactions sur des substances végétales, comme la solubilisation des sels tartareux [7].

La terminologie de cette chimie et des produits qui s'y rapportent s'avère assez variée selon les auteurs : chimie des végétaux et des animaux (Lémery, Rouelle l'aîné), chimie des corps organiques (Bergman, 1779), chimie ou produits des corps organisés (Cuvier), chimie des composés organiques (Berzelius). En 1796, Chaptal classe les substances chimiques animales et végétales selon leur rôle physiologique. En

1823, Gmelin parle encore de « matériaux » ou de « principes immédiats des règnes végétal et animal », à la suite de Rouelle, Berzelius, Vauquelin, Fourcroy, ou Caventou. Cette variété de dénominations a d'ailleurs subsisté jusqu'à nos jours (cf. phytochimie). Bien que déjà avancé par Lémery à la fin du XVII<sup>e</sup> siècle [8], le terme explicite de chimie organique, opposé à celui de chimie minérale, apparaît réellement dans la littérature chimique en 1806 à l'initiative de Berzelius, mais finira par couvrir ensuite l'ensemble de la chimie dévolue aux composés carbonés, produits naturels inclus, en même temps que s'effacent définitivement les théories du vitalisme vers 1850. Parallèlement, toute une série de composés d'origine biologique (sucres, lipides, acides aminés, nucléotides) va s'éloigner de la chimie organique *stricto sensu* dans le courant du XIX<sup>e</sup> siècle avec l'émergence de la chimie physiologique (Gmelin, 1823 ; Gerhardt, 1844), devenant biologique vers 1870 (Hardy, Wurtz), davantage centrée sur le règne animal et l'Homme. Mais quelles que soient l'étiquette adoptée et les substances concernées, la chimie biologique, et la biochimie qui va la relayer, ne peuvent échapper comme la chimie organique à l'unité de la chimie.

## De nouveaux procédés

Comment expliquer un développement aussi rapide ? Il faut y voir d'abord l'abandon des procédés d'analyse venus des alchimistes adeptes du feu et, plus tard, de l'usage des liquides (menstrues) comme agents de dissolution, qui ont constitué un véritable art jusqu'au XVIII<sup>e</sup> siècle. Ces procédés constituaient les moyens habituels de trouver la composition, la quintessence au sens de Paracelse [9], et la capacité à fournir de nouveaux corps à partir des mélanges de substances qu'ils étudiaient. Les menstrues étaient soit des liquides neutres (eau, esprit-de-vin, huiles), soit des acides ou des alcalis, voire des sels alcalins, leur effet de dissolution étant aussi bien d'ordre chimique que physique. La *Grande Encyclopédie* de Diderot et d'Alembert, à son article « Chymie », considère encore l'emploi des menstrues comme le fait des chimistes « modernes » [10]. Plus ou moins acceptables pour des minéraux, des opérations comme la distillation, avec ses diverses variantes, ou la sublimation, à l'air libre et à feu nu, même dans des alambics, souvent poussées à des températures élevées et jusqu'à la calcination, ne pouvaient évidemment donner aucun résultat avec les « principes immédiats » plus ou moins fragiles présents dans les plantes ou les animaux. Le fait n'avait d'ailleurs pas échappé à des chimistes avertis comme Lémery qui le signalait déjà en 1675 dans son *Cours de Chymie* [8] ou plus tard Macquer [11] et Boerhaave [12]. D'autres procédés, tout aussi empiriques, étaient mis en œuvre à l'occasion, sans résultats plus tangibles (précipitation, coagulation, digestion, combinaison) [4]. Les phénomènes de fermentation provoquant le « dégagement de gaz ou corps subtil et expansible » étaient connus et exploités depuis l'Antiquité, mais ils ne seront mis à profit valablement que beaucoup plus tard. On trouve un résumé des méthodes d'analyse classiques de l'époque par exemple dans le cours de Rouelle autour de 1750 [7], ou en 1773 sous la plume de Bucquet qui remarque dans le préam-

bule de son *Introduction à l'étude des corps naturels tirés du règne végétal* [13] que « l'analyse des plantes est encore fort peu avancée ». De même, Macquer cite l'extraction par l'eau et l'esprit-de-vin, la distillation, l'expression, la fermentation à côté du traitement de diverses matières premières, comme les huiles, par des acides, des alcalis, le soufre ou des dérivés métalliques [11]. D'ailleurs, les procédés des chimistes ne diffèrent guère de ceux des apothicaires qui leur ont souvent emprunté, l'objectif étant pour eux d'obtenir la partie la plus active d'une plante ou d'un produit animal en vue de l'administrer plus aisément, rappelant celui des héritiers des alchimistes à la recherche de la quintessence. D'où une connivence chimistes-apothicaires bien établie que reflètent divers traités de chimie de l'époque énumérant une série de préparations chimiques utilisées en pharmacie.

Une idée fructueuse pour séparer les matières naturelles a été aussi de faire réagir des alcalis ou des acides, dont la nature et les propriétés commençaient à être mieux connues, sur des produits d'origine végétale, voire animale, comme on le faisait déjà avec les minéraux. Il s'est avéré possible de solubiliser des substances à propriété acide et de les séparer, pour ensuite les récupérer de leur solution en neutralisant l'alcali par un acide minéral. C'est ainsi que Bergman, à partir de 1779, et surtout Scheele, en substituant à la voie sèche la voie humide beaucoup moins drastique, isolent l'acide succinique du succin (ambre) ou l'acide benzoïque du benjoin, avec un degré de pureté bien supérieur à ce que donnait la sublimation par chauffage direct des matières premières. La même démarche leur permet d'obtenir l'acide tartrique à partir du tartre déposé dans les tonneaux de vin ou l'acide oxalique du « sel d'oseille » extrait d'une herbe, l'acétoselle. A l'inverse, Proust précipite l'acide citrique du jus de citron par la craie et le récupère ensuite par reprise à l'acide sulfurique.

Chevreul est à l'égal de Scheele un acteur incontournable de la chimie des substances naturelles du début du XIX<sup>e</sup> [14]. Ainsi, après l'obtention d'un savon par traitement alcalin de diverses matières grasses, il a été en mesure de 1813 à 1819 de préparer pour la première fois des acides gras volatils ou cristallisables et de retrouver en prime le glycérol, déjà isolé par Scheele quarante ans auparavant, sous le nom de principe doux des huiles, en chauffant de la litharge avec de l'huile d'olive.



L'Aconit Napel, dont les racines contiennent un alcaloïde, l'aconitine, décrite en 1832. Photo : F. Tillequin.

Une autre avancée a été l'utilisation systématique des solvants neutres (éther, acétate d'éthyle, méthanol, acétone et solvants chlorés) que les progrès de la chimie rendaient disponibles, à côté de l'eau et de l'alcool seuls utilisés auparavant, pour la séparation et la purification de mélanges complexes en mettant empiriquement à profit leur sélectivité. Par exemple, le même Chevreul, en extrayant des calculs biliaires et en recristallisant le produit obtenu dans l'alcool, obtint en 1815 un beau produit blanc auquel il attribua le nom de cholestérine, évocateur de son origine (χολη : bile et στερεα : solide), devenu ensuite cholestérol (Berthelot, 1859). Cette substance n'était d'ailleurs pas totalement inconnue car Poulletier de la Salle (et peut-être Fourcroy) l'avait déjà séparée à l'état brut en 1785. Scheele, toujours précurseur, avait préparé l'acide du lait (acide lactique) et le lactose (sucre de lait) en ajoutant de l'alcool à du petit-lait concentré après



De gauche à droite : **la grande ciguë**, ombellifère toxique par des alcaloïdes, dont la coniine découverte en 1827, **le tabac**, des feuilles duquel la nicotine a été isolée en 1828, et **l'anis vert**, source d'anéthole, isolé en 1842, auquel il doit son arôme [17].

© Bibliothèque Interuniversitaire de Pharmacie, Paris.

précipitation des phosphates par la chaux : le lactose s'insolubilise et l'élimination du solvant des eaux-mères laisse un résidu d'acide lactique. Une procédure analogue a permis à Proust en 1818 de séparer à partir de gluten fermenté (donc hydrolysé) l'oxyde caséique qui n'est autre que la leucine, le premier acide aminé à être connu et isolé ; tandis que Robiquet, en 1811, semble avoir utilisé l'éther pour la première fois dans une extraction solide-liquide, celle de la cantharidine, le principe irritant des cantharides. En allant plus loin dans l'emploi des solvants, l'acide acétique lui-même a pu servir à Khaler et Alms en 1831 pour isoler et purifier la santonine, l'un des premiers sesquiterpènes décrits.

Pour les alcaloïdes, la meilleure méthode de préparation a été de mettre à profit leur insolubilité dans l'eau sous leur forme alcaline et leur solubilité dans l'eau acide sous forme de sel permettant de les séparer d'autres substances de solubilité inverse : c'est ainsi que Pelletier et Caventou allaient découvrir à partir du quinquina la cinchonine en 1820, puis la quinine en 1821. Le simple déplacement d'un alcaloïde-base par un alcali (ammoniac) avait déjà permis à Sertürner de découvrir la morphine en 1805 (mais la publication date en fait de 1817, voir figure page 39), alors que Derosne en 1803, en tentant par recristallisation de purifier un extrait hydroalcoolique d'opium, avait obtenu en fait de la narcotine dont il n'avait d'ailleurs pas soupçonné la nature alcaline (d'ailleurs très discrète).

Il faut aussi citer la précipitation ou la fixation des impuretés acides d'une solution extractive par des sels métalliques (Ca, Pb, Fe) ou l'oxyde de magnésium, en éliminant ensuite l'excès de métal par un réactif en quantité calculée (ex. :  $H_2SO_4$ ,  $H_2S$  pour le plomb, acide oxalique pour le calcium). Ces procédés, applicables aux substances neutres, ont conduit par exemple à la découverte de l'asparagine dans les asperges (Robiquet et Vauquelin, 1805) et de la caféine (Runge, 1820).

Un important problème, qui avait déjà été abordé par Scheele et nettement posé par Chevreul [14], est celui des

critères de pureté des composés isolés. Le concept qui s'est imposé a été de s'appuyer sur des constantes physiques précises et reproductibles, quel que soit le mode de préparation pour définir un corps homogène et chimiquement défini. Scheele avait préconisé le point d'ébullition pour les liquides. Le point de fusion a été suggéré d'abord par Scheele et l'état cristallin par Lowitz en 1793, mais c'est Chevreul qui a véritablement montré en 1824 la valeur du point de fusion et du point d'ébullition. Plus tard s'est ajouté le pouvoir rotatoire, caractéristique de nombre de produits naturels à structure chirale, décrit par Biot en 1815 et reconnu par lui dès 1817 au saccharose et au lactose. Il faut noter à ce propos que la notion de pureté liée à l'homogénéité moléculaire ne pouvait être perçue avant Lavoisier et Dalton. Parallèlement, les progrès des théories chimiques et l'emploi d'appareils de mesure adaptés permettaient d'accéder à l'analyse moderne et à la composition élémentaire des composés organiques (Berthollet, Gay-Lussac et Thénard, 1810-1815 ; Berzelius, 1811-1817).

La démarche méthodologique des chimistes confrontés à l'analyse chimique des végétaux à l'époque évoquée ici a d'ailleurs été récemment détaillée [15], confirmant l'émergence d'une approche de la réactivité chimique pluridisciplinaire et expérimentale, mais aussi raisonnée grâce aux progrès théoriques de la chimie, en vue de l'extraction sélective de substances aussi pures que possible.

## Vers les substances naturelles modernes

Au début du XIX<sup>e</sup> siècle, étant donnée la place que les pharmaciens tiennent alors dans la chimie, les substances naturelles récemment découvertes, et notamment les alcaloïdes, vont figurer dans l'éventail des médicaments utilisés [3], en prolongement des drogues [16] de la matière médicale (*Materia medica*) des siècles précédents, et des multiples produits ou préparations qui en sont issues [4].

Cette finalité est alors indiscutablement attractive dans leur recherche. Cependant, avec l'essor de la synthèse organique, l'inventaire des molécules d'origine végétale et animale va s'éloigner de la chimie pharmaceutique dans le courant du siècle, et de ce fait, un assez grand nombre d'entre elles n'ont pas eu d'applications thérapeutiques. Par contre, certaines se sont révélées intéressantes d'un point de vue purement chimique ou industriel. A citer notamment : la cellulose, entrevue en 1819 par Braconnot (à qui est due également la découverte en 1811 d'un autre polymère naturel important, la chitine), la coumarine (isolée de la fève Tonka par Vogel en 1813, mais confondue avec l'acide benzoïque et retrouvée par Guibourt en 1820) utilisée en parfumerie, des colorants (indigo, brasiline, hématoxyline, carthamine, carmin de cochenille), la chlorophylle ou « matière verte des feuilles » décrite par Pelletier et Caventou en 1818, la leucine ou oxyde caséux de Proust déjà citée, et le glyco-colle de la gélatine (Braconnot, 1819), premiers aminoacides obtenus purs, la taurine de la bile de bœuf (Gmelin, 1824), l'acide fumarique (d'abord préparé à partir de l'acide malique par Vauquelin, Braconnot et Lasseigne en 1817-1819, puis trouvé dans la fumeterre par Winckler, 1831), le carotène, archétype des vitamines (Wackenroder, 1831), etc.

Cet inventaire, plutôt descriptif, va se poursuivre et s'amplifier. Mais les structures vont rester longtemps sommaires, hormis divers cas simples (coniine, monoterpènes...), et il faudra attendre les avancées du XX<sup>e</sup> siècle pour obtenir à leur égard des résultats tangibles, parfois spectaculaires.

Par ailleurs, l'apparition des antibiotiques va ouvrir un nouveau chapitre, avec les métabolites d'origine microbiologique. Pour couronner l'ensemble, la variété quasi infinie des édifices moléculaires des substances naturelles progressivement mis en évidence va dans les dernières décennies constituer un défi pour l'élaboration de synthèses stéréospécifiques des plus ingénieuses, un chapitre particulièrement stimulant de la chimie organique moderne.

### Notes et références

- [1] Todd A., Natural product chemistry. Retrospect and prospect, *Pure Appl. Chem.*, **1961**, 2, p. 359.
- [2] Guyton de Morveau L.B., Lavoisier P.A., Berthollet C., de Fourcroy A.F., *Méthode de nomenclature chimique proposée par MM. Morveau, Berthollet, Lavoisier et Fourcroy*, Paris, **1787**.
- [3] Poisson J., Des *Flores benzoini* à la ciclosporine, *Rev. Hist. Pharm.*, **2001**, 329, p. 13.
- [4] Viel C., Évolution des méthodes extractives et analytiques en phytochimie du XVII<sup>e</sup> siècle à la seconde moitié du XIX<sup>e</sup>, *Rev. Hist. Pharm.*, **2001**, 331, p. 287.
- [5] Brown E., *Des chimistes de A à Z*, Ellipses, Paris, **2002**, p. 312-316.
- [6] Meissner W., Über ein neues Pflanzenalkali (*Alkaloid*), *Neues Journal für Chemie und Physik*, **1819**, 25(3), p. 379.
- [7] Rouelle G.F., *Cours de Chymie*, 1751 : manuscrit analysé par Lemay P., *Rev. Hist. Pharm.*, **1949**, 123, p.134.
- [8] Lémery N., *Cours de Chymie*, 2<sup>e</sup> éd., Paris, **1675**.
- [9] « *La quintessence est une substance qui peut se tirer de toutes les choses que la nature produit et qui ont en soi la vie. Laquelle substance, très subtile, doit être purifiée au souverain degré et nettoyée par la séparation des éléments impurs et grossiers qui la tenaient enveloppée, par laquelle séparation elle reste dans sa seule nature incorruptible.* » (Paracelse), d'après *Histoire générale des sciences. II. Chimie*, Presses Universitaires de France, Paris, **1958**, p. 122.
- [10] Diderot D., d'Alembert J., *Encyclopédie ou dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers*, Paris, **1751-1772**, Venel, article « *Chymie* », vol. III, p. 408-437.
- [11] Macquer P.-J., *Éléments de chymie pratique*, vol. 2, Hérissant, Paris, **1751**.
- [12] Boerhaave H., *Éléments de chymie*, Briassou, Paris, **1754**, p. 130.
- [13] Bucquet J.-B., *Introduction à l'étude des corps naturels tirés du règne végétal*, Veuve Hérissant, Paris, **1773**, deux volumes.  
Bucquet (1746-1780), docteur-régent de la Faculté de Médecine de Paris où il enseignait la pharmacie et la chimie, avait collaboré avec Lavoisier. Son ouvrage peut être considéré comme le réel premier traité de chimie végétale.
- [14] Fournier J., Michel-Eugène Chevreul (1786-1889), *New J. Chem.*, **1990**, 14, p. 307.
- [15] Tomic S., L'analyse chimique des végétaux : le cas du quinquina, *Annals of Science*, **2001**, 58, p. 287.
- [16] Le terme de drogue doit être ici pris dans son sens historique de matière première naturelle pour la préparation des médicaments.
- [17] Planches extraites de la *Flore* de Chaumeton, contemporaine de l'époque évoquée : Chaumeton F.P., *Flore médicale*, 7 volumes, Panckoucke, Paris, **1814-1819**.



#### Jacques E. Poisson\*

est professeur honoraire des Universités (Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry).

\* 50 rue Anatole France, 92290 Châtenay-Malabry.  
Tél./fax : 01 43 50 14 88.  
Courriel : poisson.j@wanadoo.fr

## L'Actualité Chimique vous invite à visiter son site web

Retrouvez la revue dès maintenant  
sur <http://www.lactualitechimique.org>

Découvrez les sciences chimiques à l'interface des sciences de la vie et de la physique.

Consultez les brèves et archives en ligne.

# le dossier



**En route vers de nouveaux médicaments auto-organisés dans l'eau :  
une chimie « à façon » des tensioactifs dérivés de sucres**

*Isabelle Rico-Lattes*

## **Le dossier de *L'Actualité Chimique***

- Ce dossier est publié pour sensibiliser un grand nombre de lecteurs intéressés aux développements actuels dans le domaine des sciences chimiques. Il s'appuie sur des résultats de recherches pouvant avoir d'importantes conséquences, soit dans le domaine purement scientifique, soit par leurs applications.
- Il s'adresse à un large public de scientifiques : étudiants, chercheurs, professeurs, industriels... désireux de comprendre les évolutions scientifiques, ou tout simplement curieux.

**Ce dossier est détachable : n'hésitez pas à le faire lire autour de vous !**

# En route vers de nouveaux médicaments auto-organisés dans l'eau

## Une chimie « à façon » des tensioactifs dérivés de sucres

Isabelle Rico-Lattes

### Résumé

Les tensioactifs sont les composés clés des systèmes moléculaires organisés et il est primordial d'utiliser le tensioactif adapté à la fonction recherchée. Cette conception finalisée des molécules tensioactives est rendue efficace par la mise au point de méthodes de synthèse modulaire qui permettent de construire un grand nombre de molécules amphiphiles de structures variables. Dans ce contexte, les tensioactifs dont les têtes polaires sont dérivées de sucres ont une place tout à fait privilégiée. En effet, les têtes polaires mono- ou polyholosides jouent un rôle beaucoup plus important que celui d'apporter l'hydrosolubilité à l'ensemble amphiphile qu'elles constituent en apportant aussi un caractère biocompatible, ou même bioactif. Généralement, la synthèse de ces composés est rendue difficile car elle nécessite une protection préalable des fonctions hydroxyles des sucres utilisés. En utilisant les sucres naturels réducteurs – glucose, lactose ou rhamnose –, nous les avons fixés de manière originale, par des méthodes sans protection préalable ni déprotection, sur des ensembles hydrophobes pour en faire les têtes polaires constitutives de nouveaux tensioactifs. La structure chimique de ces derniers va déterminer les processus d'auto-organisation et donc cibler les applications biologiques recherchées. Ainsi, associée à ces diverses têtes polaires, la partie hydrophobe peut être modulée conjointement et conduire alors à des tensioactifs non ioniques ou catanioniques, monocaténares, bolaformes et bicaténares, dont l'auto-organisation micellaire, vésiculaire, filamentaire... préfigure l'application recherchée : formulation bioactive, médicament, etc.

### Mots-clés

**Tensioactifs, sucres, formulations bioactives, médicaments, systèmes moléculaires organisés, glycolipides, amphiphiles catanioniques, vectorisation.**

### Abstract

**Water, surfactants and sugars: ingredients for new bioactive organized molecular systems and medicines**

Surfactants are the key components of the organized systems used for biological applications and it is important to use an appropriate surfactant for the process under consideration. This requires synthesis of a range of suitable surfactants by modular methods leading to variations in the structures of the compounds. In this context, surfactants based on sugars are very important in biological and medicinal applications, the sugar part bearing together hydrophilicity, biocompatibility and/or moreover bioactivity. These surfactants have a water soluble head derived from a carbohydrate which is linked by different functional groups to a hydrophobic part. Variations in the nature of sugar and hydrocarbon tails lengths determine the self-organization properties and therefore applications of the resulting surfactant. Generally, these derivatives are not readily synthesized as the starting sugars require protection. We present here routes, avoiding protection of the starting carbohydrates, to new series of surfactants derived from glucose, lactose and rhamnose, reducing sugars. The synthetic methods of such products enabled us to obtain non ionic or catanionic compounds having one or two chains with different lengths, one or two carbohydrates heads bounded by hydrophobic spacers (bolamphiphilic compounds). All these compounds form aggregates in aqueous solutions: direct micelles and/or vesicles with corresponding biological properties.

### Keywords

**Surfactants, sugars, bioactive formulations, medicines, organized molecular systems, glycolipids, catanionic amphiphiles, vectorisation.**

La conception et la réalisation des systèmes moléculaires organisés (SMO) sont fondées sur l'auto-organisation spontanée en solution dans l'eau de molécules amphiphiles, qui s'adsorbent aux interfaces et que l'on appelle aussi tensioactifs. Ces molécules sont constituées de deux parties d'affinités chimiques différentes (hydrophobe et hydrophile). Les plus simples se composent d'une tête polaire et d'une longue chaîne alkyle. Mais le chimiste de synthèse peut moduler à volonté leurs structures comme le montre la

figure 1. En s'appuyant sur les concepts physico-chimiques qui régissent l'auto-organisation des tensioactifs, il va alors pouvoir imaginer et concevoir chaque molécule en fonction de l'objet recherché et de l'application conjointe. Dans ce contexte, les SMO à visée biologique sont particulièrement attrayants, conduisant à un nouveau concept : la mise en œuvre de formulations bioactives. Les constituants même de la formulation apportent alors leur propre bioactivité et peuvent contribuer à l'activité de nouveaux médicaments dans

structure du tensioactif	type
	monocaténaire
	gémini
	bolaforme
	bicaténaire
	tricaténaire

Figure 1 - Structures générales de différentes familles de tensioactifs.

lesquels le principe actif devient acteur de sa propre formulation.

Ainsi, les principes physico-chimiques qui gouvernent l'auto-organisation de tensioactifs peuvent être les moteurs d'un nouveau mode de conception de médicaments. L'objet de cet article est de donner un éclairage sur cette nouvelle façon de concevoir des substances bioactives et des médicaments à partir d'ingrédients « simples » : de l'eau, des tensioactifs et des sucres.

## Prévoir le mode d'auto-organisation des tensioactifs dans l'eau

Pour prévoir l'auto-organisation dans l'eau des tensioactifs, un des concepts particulièrement attrayants est celui de « paramètre d'empilement » développé par J.N. Israelachvili

et coll. en 1976 [1]. Cette conceptualisation thermodynamique de l'auto-organisation des tensioactifs s'appuie sur le fait que les molécules de tensioactifs à la fois hydrophiles et lipophiles présentent la particularité de s'auto-organiser en construisant des interfaces au sein du solvant. La géométrie des objets ainsi formés en solution va alors dépendre essentiellement de deux facteurs : la structure moléculaire du tensioactif de départ et la nature du solvant, donc du milieu environnant.

### Structure moléculaire du tensioactif

Le premier facteur peut être quantifié par le paramètre  $a_0l/V$ , où  $a_0$  représente la surface par tête polaire de l'amphiphile,  $l$ , la longueur de la chaîne étirée, et  $V$ , son volume moléculaire :

- pour  $a_0l/V > 3$ , on obtient aisément des micelles sphériques dans l'eau, dites micelles directes ;
- pour  $2 < a_0l/V < 3$ , les micelles se déforment pour conduire à des micelles globulaires ;
- pour des valeurs se rapprochant de l'unité, on obtient plutôt des vésicules et des bicouches planes ;
- enfin, en dessous de l'unité, les amphiphiles donneront surtout des micelles dans des solvants apolaires dites micelles inverses.

Ce paramètre géométrique est étroitement lié à la structure moléculaire comme le montre la figure 2 :

- les micelles sphériques directes seront obtenues avec des amphiphiles de structure « conique » (c'est le cas le plus classique avec par exemple le dodécylsulfate de sodium) ;
- les micelles globulaires pour des tensioactifs de forme cylindrique (ex : certaines molécules dérivées de sucres) ;
- les vésicules et les bicouches planes sont obtenues avec des tensioactifs bicaténaires (ex. : les phospholipides). Les vésicules s'obtiennent aussi avec les tensioactifs bolaformes (qui peuvent se replier) ou catanioniques ;
- les micelles inverses sont particulièrement aisées aussi à obtenir avec des tensioactifs bicaténaires souvent ramifiés.

### Nature du solvant

Parallèlement, le milieu dans lequel « baigne » le tensioactif, appelé encore phase continue, est capital pour moduler l'architecture supramoléculaire. On utilise généralement :

- les solvants apolaires pour la formation de micelles inverses,
- l'eau pour les autres objets. Ce solvant dont tous les organismes vivants sont tributaires est le milieu dans lequel sont en effet structurés les assemblages biologiques (ex : les membranes cellulaires constituées de phospholipides). Ainsi, sa cohésion exceptionnelle conduit à des interactions couplées à un fort effet dit « hydrophobe ». Ce solvant est ainsi le moteur essentiel de l'auto-organisation des tensioactifs biologiques, souvent ignoré... Il est donc certainement le paramètre essentiel et unificateur des processus d'auto-organisation biologiques et fait partie intégrante de la vie et des assemblages qui y sont associés. Il est donc le solvant privilégié dans la mise au point de formulations bioactives. Soulignons cependant, comme nous l'avons démontré par le passé de manière originale, que certains solvants polaires et structurés, protiques comme le formamide [2], ou aprotiques comme la N-méthylsaldnone [3], dont la cohésion est aussi très importante,

paramètre d'empilement	forme du tensioactif	agrégation et objet formé
$\frac{a_0l}{V} > 3$	cône	micelle sphérique
$2 < \frac{a_0l}{V} < 3$	tronc de cône aplati	micelle globulaire
$1 < \frac{a_0l}{V} < 2$	tronc de cône	vésicule
$\frac{a_0l}{V} \approx 1$	cylindre	bicouche plane
$\frac{a_0l}{V} < 1$	tronc de cône inversé	micelle inverse

Figure 2 - Corrélations entre le paramètre d'empilement ( $a_0l/V$ ), la géométrie du tensioactif et son mode d'auto-organisation [1].

permettent de redéfinir tous les processus d'auto-organisation de manière analogue aux systèmes aqueux. Nos travaux ont ainsi montré le caractère général de l'auto-organisation des tensioactifs, caractère lié à la cohésion du milieu environnant, l'eau étant le solvant le plus cohésif connu à ce jour.

## Les tensioactifs dérivés de sucres : des molécules à haute valeur ajoutée

Dans une stratégie de modulation structurale des tensioactifs, les têtes polaires dérivées de carbohydrates ont une place tout à fait privilégiée, celles-ci, mono- ou polyholosides, jouant un rôle beaucoup plus important que d'apporter l'hydrosolubilité à l'ensemble amphiphile qu'elles constituent. En effet, les tensioactifs dérivés de carbohydrates, biocompatibles, peuvent être utilisés dans la formulation et la vectorisation de principes actifs. Ils peuvent également induire des phénomènes de reconnaissance moléculaire conduisant à une bioactivité propre. Étant aussi généralement biodégradables, ils sont donc des composés attractifs pour une chimie dédiée au développement durable.

Utilisant les carbohydrates naturels, nous les avons fixés sur des ensembles hydrophobes pour en faire les têtes polaires constitutives de nouveaux tensioactifs applicables ensuite en biologie. Afin de simplifier les stratégies de synthèse et pour des raisons économiques, nous avons retenu les carbohydrates réducteurs dont la fonction anomérique permet des réactions sélectives : le glucose, le rhamnose et le lactose, sous-produit bon marché de l'industrie fromagère, étant nos matières premières. En outre, il est important de souligner que le lactose permet d'introduire le motif galactose dont l'importance biologique est de premier plan en reconnaissance moléculaire [4-5].

Associée à ces diverses têtes polaires, la partie hydrophobe peut conjointement être modulée, en fonction de l'objet supramoléculaire recherché, et corrélativement de la propriété correspondante. Ainsi, en s'appuyant sur les concepts de l'auto-organisation des tensioactifs [1], nous allons pouvoir décliner différents types d'objets et d'applications biologiques correspondantes.

## Tensioactifs monocaténaire et micellisation : de la détergence aux formulations bioactives

### Les tensioactifs monocaténaire dérivés du lactose : de l'importance de la forme des micelles

De manière générale, ces dérivés conduisent à des cristaux liquides lyotropes classiques, mais les structures micellaires obtenues sont différentes selon la forme géométrique du tensioactif :

- sphériques pour les N-acétyl N-alkyllactosylamines (figure 3a), de forme conique induite par la tête polaire comportant deux carbohydrates fermés et un petit « bras » acétyle [2], en conformité avec la théorie d'Israelachvili (figure 2) [6] ;
- non sphériques pour les N-alkylaminolactitols (figure 3b), qui présentent une tête moins volumineuse (avec le glucose ouvert), située dans le prolongement de la chaîne hydrophile et induisant ainsi la formation de micelles globulaires en accord aussi avec la théorie d'Israelachvili (figure 2) [7].

Ces micelles ont été modélisées de manière originale en forme d'ellipsoïdes aplatis d'excentricité supérieure ou égale

à 0,5. Cette forme de micelles est un élément de l'adéquation favorable entre les tensioactifs dérivés de carbohydrates et les protéines membranaires : les tensioactifs de ce type sont alors bien adaptés à la courbure relativement peu importante des zones hydrophobes de la protéine à solubiliser et les extraient des membranes cellulaires sans les dénaturer. Ainsi l'extraction des protéines membranaires ne sera possible qu'avec des tensioactifs susceptibles de détruire les membranes cellulaires (par effet détergent et solubilisation des phospholipides) en préservant l'intégrité des protéines extraites et solubilisées. Un élément en faveur de cette hypothèse est lié au fait que les N-acétyl N-alkyllactosylamines, conduisant à la formation de micelles sphériques, ne donnent aucun résultat positif en extraction des protéines membranaires. Par contre, les N-alkylaminolactitols offrent les caractéristiques physico-chimiques requises pour la solubilisation des protéines membranaires, et nous avons ainsi montré leur aptitude à extraire de manière très efficace le récepteur aux opioïdes, ou encore certaines lipoxygénases [8].

### Les tensioactifs monocaténaire dérivés du glucose : un exemple de synthèse organisée et durable

Les tensioactifs APG (alkylpolyglucosides) sont très importants en formulation courante (en détergence « douce », c'est-à-dire solubilisation non agressive des corps gras, dans les lessives, les shampoings) et donc de gros tonnage. Le procédé de synthèse industriel consiste à déplacer l'équilibre d'acétalisation du glucose par un alcool à longue chaîne tel que le dodécanol, en utilisant d'une part un excès d'alcool et en distillant d'autre part au fur et à mesure l'eau formée. Si ce procédé est efficace en termes de rendements (70 % de taux de transformation de glucose en APG), les températures élevées utilisées conduisent à un taux de polymérisation important du glucose qui peut réagir sur lui-même (d'où le terme APG) et de fait à une « coloration » finale des APG formés, nécessitant une étape de purification avant commercialisation.

Nous avons développé une alternative qui met en pratique le principe « d'économie moléculaire » défini de manière originale au cours de nos travaux portant sur la réactivité en milieu microémulsion. Ce principe consiste à utiliser les réactifs comme constituants de la microémulsion, ce qui induit alors une simplification de la formulation du système et la suppression de solvants organiques (ce principe est donc aussi intégré dans une chimie plus respectueuse de l'environnement, donc durable). Dans le cas présent, ce principe consiste à utiliser le dodécanol comme phase apolaire d'une

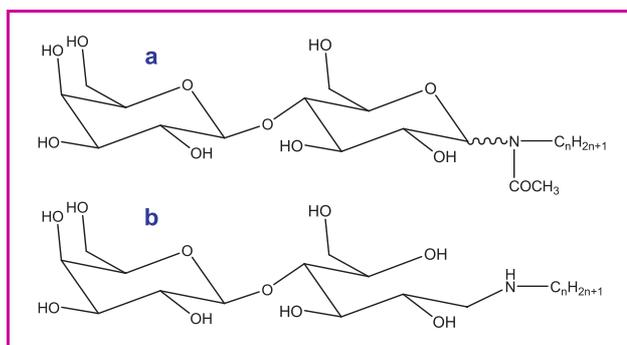


Figure 3 - Formules générales (a) des N-acétyl N-alkyllactosylamines, et (b) des N-alkylaminolactitols.

microémulsion inverse, l'APG qui se forme comme tensioactif et un co-tensioactif bien choisi : le butanol (structure et concentration optimisées). Dès le début de la réaction, celui-ci va permettre la formation de micelles inverses, qui vont alors « encapsuler » l'eau au fur et à mesure de la réaction. Cette compartimentation va spontanément entraîner le déplacement de l'équilibre d'acétalisation du glucose par le dodécanol, réaction qui se déroule à l'interface micellaire. On peut ainsi opérer à plus basse température (70 °C), sans distillation, et obtenir un monoalkylglucoside avec un rendement optimisé de 80 %. De plus, le produit obtenu dans des conditions douces n'a pas à subir d'étape de décoloration ultérieure. Ce procédé, qui nécessite une mise au point industrielle – en particulier pour récupérer les tensioactifs après formation dans le milieu réactionnel – est schématisé figure 4 [9].

Brevetée avec la société Stepan pour le glucose, cette stratégie est actuellement généralisée à d'autres synthèses

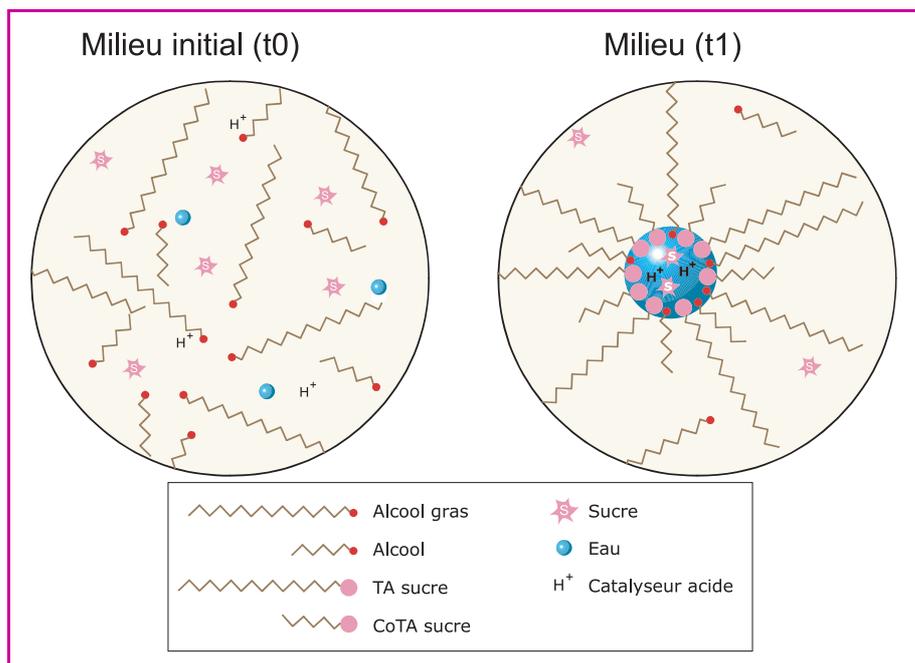


Figure 4 - Synthèse d'APG en milieu microémulsion inverse (TA : tensioactif, CoTA : co-tensioactif).

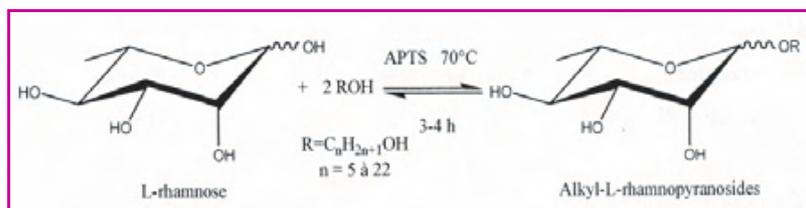


Figure 5 - Voie de synthèse des alkylrhamnosides.  
APTS : acide paratoluène sulfonique, catalyseur acide.

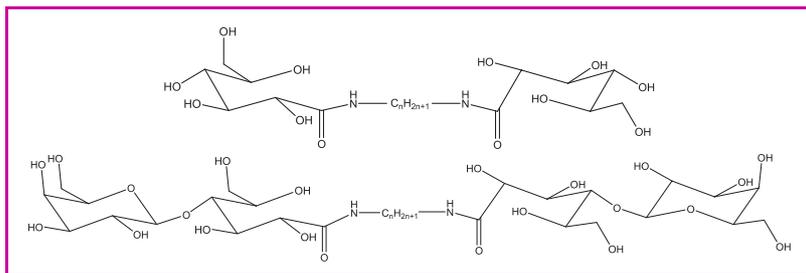


Figure 6 - Exemples de tensioactifs bolaformes dérivés du glucose et du lactose.

de tensioactifs où des problèmes analogues de miscibilité et de formation d'eau résiduelle se posent. Tout récemment, nous avons ainsi abordé la synthèse de tensioactifs bioactifs dérivés du rhamnose à partir d'un concept analogue.

### Les tensioactifs monocaténaux dérivés du rhamnose : une première formulation bioactive

Dans un projet associant le CNRS et les laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique (contrat BDI), nous avons synthétisé une bibliothèque de dérivés du rhamnose afin de découvrir de nouveaux candidats potentiels dans la lutte contre l'inflammation (figure 5).

Le rhamnose a été choisi car il est présent sur de nombreux récepteurs cellulaires comme les kératinocytes. Les différents dérivés ont été synthétisés de manière très simple avec de bons rendements (en milieu microémulsion). Ces nouveaux dérivés offrent des propriétés intéressantes en formulation et ne présentent aucune toxicité ni d'effets allergisants. Leurs propriétés anti-inflammatoires sont très prometteuses et nous avons montré qu'ils constituent des molécules utiles en dermo-cosmétique pour des applications par voie topique. L'un des composés, qui s'est révélé particulièrement actif, a été breveté et doit être commercialisé très prochainement par la société Pierre Fabre. Nous avons ici un premier exemple du concept des « formulations bioactives » que nous avons introduit : les molécules tensioactives qui participent à la formulation sont elles-mêmes bioactives. Le principe actif entre donc dans sa propre formulation, simplifiant à la fois le système et en apportant une bioactivité propre : c'est en fait un cas d'école « d'économie moléculaire » appliquée à la biologie [10-11].

### Tensioactifs bolaformes et vésicules pour des formulations sans caractère détergent

En accord avec leur « paramètre d'empilement » d'Israelachvili, ces tensioactifs originaux (figure 6) peuvent conduire, selon le nombre de carbones de l'espaceur entre les deux têtes sucre, à la formation de vésicules sans former de micelles (cf. figure 2). Cette double caractéristique leur permet alors de formuler de manière inédite divers principes actifs en galénique, sans présenter de caractère détergent (lié à l'interaction micelles/membranes), et donc avec une faible toxicité cellulaire. Nous les avons brevetés et développés avec la société Stepan, en particulier dans certains procédés de synthèse enzymatique [12-13].

### Tensioactifs à mi-chemin entre monocaténaux et bolaformes : l'intérêt thérapeutique des analogues de glycolipides

Ce travail s'inscrit dans une démarche plus générale qui prend en compte l'importance grandissante des glycolipides dans les phénomènes de reconnaissance

moléculaire. En effet, de nombreux glycolipides membranaires ont été identifiés ces dernières années comme sites récepteurs pour divers agents pathogènes. La reconnaissance des motifs sucres des glycolipides par différents microorganismes ou ligands joue donc un rôle important aux côtés de celle impliquant les glycoprotéines. Ce type de reconnaissance peut alors conduire à proposer un certain nombre de stratégies thérapeutiques qui mettent en jeu des leurres chimiques visant à mimer les glycolipides impliqués dans les processus de reconnaissance. Ces stratégies reposent sur une ingénierie moléculaire ciblée d'analogues de glycolipides élaborés et optimisés en fonction de l'activité biologique recherchée [8, 14].

Ainsi, s'il est bien établi que le récepteur CD4 – la glycoprotéine exprimée par les lymphocytes, monocytes et macrophages – est le premier récepteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) par adsorption de la glycoprotéine d'enveloppe gp 120 du virus, l'infection par ce virus de cellules nerveuses ou épithéliales du côlon CD4<sup>-</sup> (qui ne portent pas le récepteur CD4 à leur surface) a été aussi rapportée. Ces résultats suggèrent donc un mode d'entrée du virus indépendant de CD4 et l'existence d'un ou plusieurs autres récepteurs pour le VIH. L'équipe de Gonzales Scarano à Philadelphie a entrepris une étude systématique de l'infection de lignées de cellules nerveuses CD4<sup>-</sup> par le VIH, ce qui lui a permis de caractériser le galactosylcéramide Galcer comme un récepteur du VIH dans le système nerveux (*figure 7*) [15].

Par ailleurs, la muqueuse intestinale jouant un rôle fondamental dans la transmission et la pathogenèse du VIH, il était essentiel de connaître les mécanismes impliqués dans l'entrée du VIH au niveau des cellules de l'épithélium intestinal. J. Fantini et ses collaborateurs à Marseille ont aussi identifié le glycosphingolipide galactosylcéramide (Galcer) comme récepteur du VIH dans les cellules épithéliales du côlon [16]. C'est pourquoi, à côté des traitements rétroviraux classiques, l'identification de drogues spécifiques capables de bloquer l'interaction entre le virus et les cellules Galcer<sup>+</sup> constitue une voie de recherche originale dans le domaine des molécules anti-VIH. Une piste est la mise au point d'analogues du Galcer.

Dans ce contexte, notre équipe a appliqué les protocoles de synthèse mis au point précédemment pour obtenir les N-alkylaminolactitols (*figure 3*) afin d'obtenir les N-acyl N-aminolactitols (*figure 8*). En effet, ces composés, qui possèdent la liaison Gal β spécifiquement impliquée dans la reconnaissance du Galcer par le VIH, sont des analogues potentiels du Galcer. Il est important de souligner qu'ils sont préparés en trois étapes seulement à partir du lactose non protégé qui est un disaccharide peu coûteux. De plus, la méthode de synthèse choisie permet de moduler la longueur et la nature de chaînes alkyles fixées sur l'azote. Les composés synthétisés se révèlent dans les deux cas (dérivé mono- ou bicaténaire) actifs contre le VIH – surtout les dérivés monocaténaires – par un mécanisme d'inhibition de l'adsorption du virus. Nous avons en particulier montré le rôle de la tête galactose dans le phénomène de reconnaissance de la boucle V3 de la gp 120 (analogue au Galcer). Une hydrophobie importante est aussi nécessaire pour avoir une bonne activité anti-VIH. En effet, la force motrice de la fusion membranaire virus-cellule doit être compensée dans l'action d'un leurre par une reconnaissance non spécifique (de type

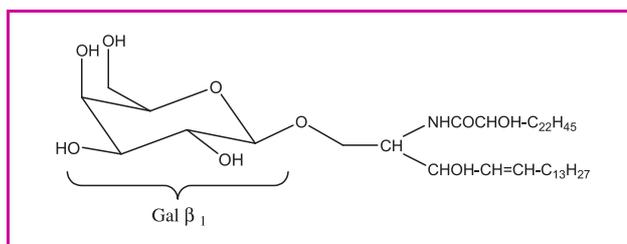


Figure 7 - Le galactosylcéramide Galcer.

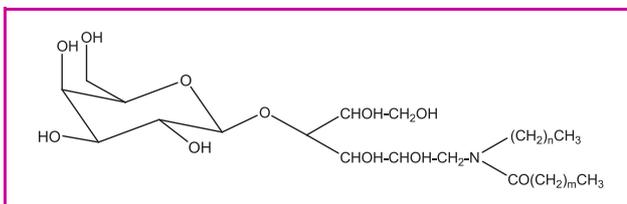


Figure 8 - Formule générale des N-acyl N-alkylaminolactitols.

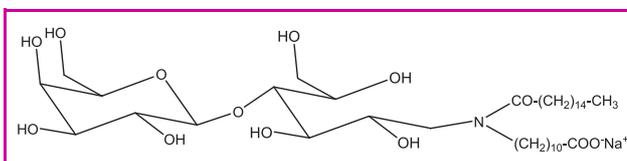


Figure 9 - Formule du premier analogue soluble du Galcer.

hydrophobe) avec la gp 120. En revanche, ces composés conduisent tous à une toxicité importante :

- les dérivés monocaténaires par effet détergent sur les membranes (les concentrations à partir desquelles ils deviennent toxiques étant corrélées à leurs CMC (concentrations micellaires critiques). L'activité augmente ainsi conjointement avec la toxicité, rendant difficile l'utilisation de dérivés monocaténaires dans ce type de reconnaissance cellulaire [17].
- les bicaténaires, trop hydrophobes, par insertion membranaire. Cette grande hydrophobie est aussi responsable d'une perte d'activité par rapport aux monocaténaires.

Dans ce contexte, l'absence de toxicité des composés bolaformes précédemment étudiés nous a conduit à développer de nouveaux analogues du Galcer en couplant le motif anionique et le motif sucre. Des bolaformes mixtes – intermédiaires entre monocaténaires et bicaténaires – ont été ainsi préparés dans un double but : éviter d'une part la micellisation des dérivés à une seule chaîne qui entraîne une toxicité, et diminuer d'autre part l'hydrophobie des bicaténaires, tout en ajoutant un site anionique susceptible de constituer un point d'ancrage supplémentaire permettant de renforcer l'interaction du leurre avec la gp 120. Nous avons ainsi obtenu le premier analogue soluble du Galcer de la littérature (*figure 9*) grâce à l'évolution modulaire des molécules synthétisées [16, 18]. Cependant, ces composés restent encore trop toxiques pour conduire à un éventuel développement comme médicament ; nous avons donc décidé de développer une nouvelle famille de néoglycolipides catanioniques.

Nous avons envisagé de développer de tels composés « catanioniques » (paire d'ions amphiphile cationique-amphiphile anionique, *figure 10*) où la liaison covalente liant le groupement acyle

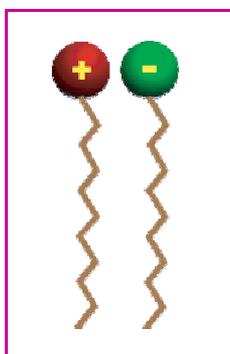


Figure 10 - Structure générale des tensioactifs catanioniques (couplage non covalent de deux entités ioniques).

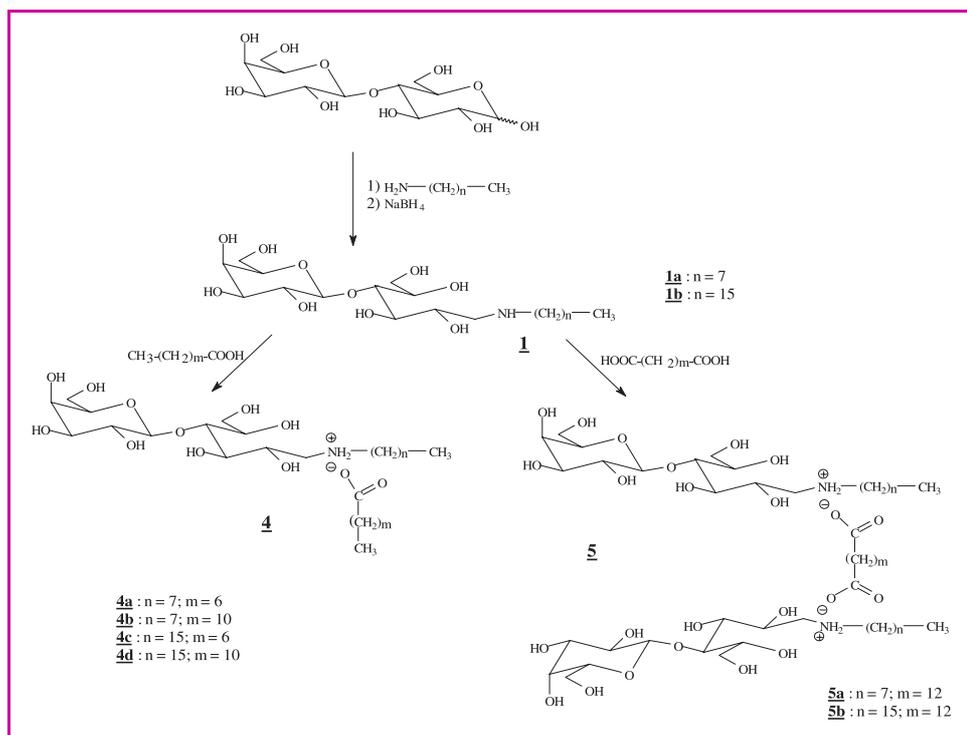


Figure 11 - Voie de synthèse des tensioactifs catanioniques bicaténaires et géminis analogues du Galcer.

Tableau I - Activités et toxicités sur lymphocytes des tensioactifs catanioniques bicaténaires et géminis.

IC50 : concentration inhibitrice sauvant 50 % de cellules infectées par le VIH ; CC50 : concentration cytotoxique tuant 50 % de cellules saines ; CAC : concentration d'agrégation critique.

Composés	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	CC50 ( $\mu\text{M}$ )	CAC (mM)
4a	> 1 000	> 1 000	–
4b	100	> 100	2,1
4c	16	38	0,17
4d	0,9	2,5	0,01
5a	500	600	2,5
5b	0,5	> 100	0,01

à la partie sucre est remplacée par une liaison ionique, l'ensemble restant associé par interactions hydrophobes. De tels composés sont actuellement très recherchés pour leurs propriétés remarquables (en particulier d'associations spontanées en vésicules en accord avec la théorie d'Israelachvili, *figure 2*). Par ailleurs, cela nous a permis de dupliquer le motif analogue du Galcer sur une même molécule pour obtenir des dérivés « gémini/bolaformes » susceptibles de potentialiser l'activité biologique du composé [19-21].

### Tensioactifs catanioniques dérivés de sucres : des molécules « bicaténaires » de nouvelle génération pour de nouveaux médicaments

Soulignons dans cette dernière partie la simplicité de la démarche dans laquelle

nous conservons constamment pour la partie sucre, la structure générique des N-alkylaminolactitols qui permet « de construire » l'amphiphile cationique, autour de laquelle nous allons moduler la partie anionique selon l'application recherchée.

### Les tensioactifs catanioniques à activité anti-VIH

Les molécules retenues et leurs méthodes de synthèse sont décrites selon le schéma de synthèse résumé dans la *figure 11*. A notre connaissance, il s'agit des premiers composés catanioniques analogues de glycolipides, suffisamment hydrophiles (par la tête sucre) pour être utilisés à la stœchiométrie entre la partie cationique et la partie anionique. De plus, notre méthode de synthèse, par réaction acido-basique entre l'aminosucré et l'acide gras à longue chaîne, permet d'éviter la formation de sels concomitants, ce qui constitue un atout important pour des applications biologiques [22].

De manière remarquable, tous ces analogues du Galcer – géminis mais aussi bicaténaires – se révèlent susceptibles d'être actifs contre le VIH. Leurs activités sur lymphocytes (IC50 : concentration inhibitrice sauvant 50 % des cellules infectées) sont rassemblées dans le *tableau I* où se trouvent aussi consignées leurs toxicités (CC50 : concentration cytotoxique tuant 50 % de cellules saines), ainsi que leurs concentrations d'agrégation critiques (CAC). Au-delà de ces concentrations, ils forment des objets généralement vésiculaires, en accord avec la théorie d'Israelachvili (paramètre d'empilement voisin de celui d'un tensioactif covalent bicaténaire) (*figure 12*), sauf pour les dérivés géminis comme expliqué ci-après [23].



Figure 12 - Vésicules spontanées unilamellaires obtenues avec le tensioactif bicaténaire 4c (cliché de microscopie électronique par cryofracture).

L'examen des résultats montre donc que leurs activités sont liées à de très petits agrégats (les IC50 étant très nettement inférieures aux CAC).

Le dérivé gémini 5b (figure 13) se révèle particulièrement intéressant avec une IC50 (dose active) de 0,5  $\mu\text{M}$  et une CC50 (dose toxique) supérieure à 100  $\mu\text{M}$ . Un tel composé a, cette fois-ci, des caractéristiques biologiques *in vitro* susceptibles de permettre un développement *in vivo*, et cela ouvre de nouvelles possibilités en chimiothérapie anti-VIH. Ce composé, pourtant fortement hydrophobe, présente une très faible toxicité, même à l'état agrégé. Une hypothèse consiste à expliquer cette faible toxicité par l'importante partie hydrophobe masquée. En effet, des études par diffusion de la lumière, microscopie électronique à transmission et par cryofracture, ont mis en évidence la formation de lamelles non fracturables pour ce gémini (figure 14). Ceci nous a permis de vérifier que ce composé s'arrange de façon à ce que son espaceur et les deux chaînes latérales soient étirées et se compactent pour limiter leur contact avec l'eau. Aux concentrations utilisées et à 37 °C, la partie hydrophobe peut ainsi être masquée limitant considérablement son incorporation dans la membrane cellulaire, phénomène responsable de la toxicité de cette famille de produits. Le composé gémini et hydrophobe se comporte donc comme un bolaforme, interagissant peu avec les membranes cellulaires, d'où sa faible toxicité [24-26].

Une formulation associant l'AZT montre aussi une synergie tout à fait remarquable. Dès lors, un tel système devrait pouvoir être développé industriellement pour le futur. Nous poursuivons par ailleurs l'étude de ces composés dans le domaine de la vectorisation, soit de dérivés hydrophobes, soit hydrophiles [5, 27].

**Vectorisation de médicaments hydrophobes par auto-assemblage en vésicules cationiques d'unités élémentaires constituées d'une molécule hôte amphiphile liée de manière non covalente au médicament**

Le médicament est par exemple une molécule amphiphile ou initialement lipophile pouvant se lier par liaison ionique et/ou hydrogène avec la molécule hôte amphiphile. L'originalité du concept tient au fait que le médicament transporté n'est pas un simple ligand, mais participe de manière active à l'auto-assemblage (figure 15). Pour réaliser ce type de transport, nous avons associé par interaction acide/base des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des acides gras polyinsaturés (AGPI) aussi anti-inflammatoires à un tensioactif biocompatible. Le tensioactif choisi pour former cette paire d'ions appartient à la famille des N-alkylamino-1-déoxylactitols (figure 16).

La vectorisation vers les cellules cibles est assurée par la tête polaire de la molécule hôte amphiphile. L'ensemble médicament + amphiphile hôte, toujours en accord avec la théorie d'Israelachvili, peut former par auto-association spontanée des vésicules de quelques

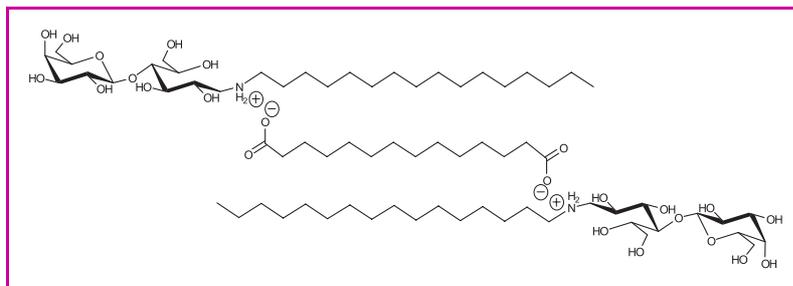


Figure 13 - Formule du dérivé gémini 5b à haute activité anti-VIH et faible toxicité.



Figure 14 - Morphologie des agrégats du gémini 5b observés par microscopie par cryofracture.

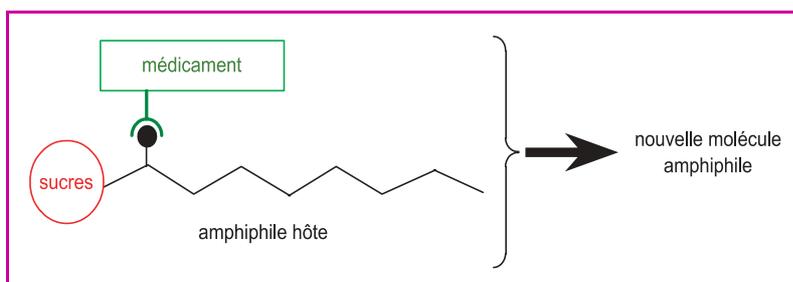


Figure 15 - Nouveau concept de vectorisation cationique d'un médicament (ensemble cationique s'auto-associant spontanément en vésicules).

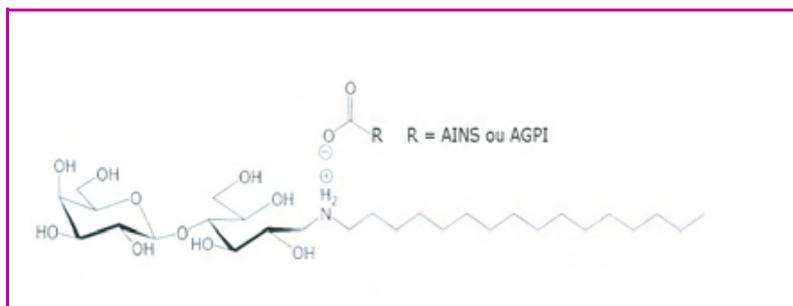


Figure 16 - Tensioactif cationique biactif : nouvelle voie de vectorisation d'anti-inflammatoires lipophiles par paire d'ions.

dizaines de nanomètres très stables et contenant une concentration importante de médicament. Les résultats sur la vectorisation par voie topique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens systémiques sont très encourageants. Ces travaux, réalisés en collaboration avec la société Pierre Fabre (bourse BDI cofinancée par le CNRS), ont été brevetés récemment et un produit particulièrement actif est en cours de développement [28].

### Encapsulation de principes actifs hydrophiles dans des vésicules spontanées formées par des amphiphiles catanioniques

Nous avons aussi synthétisé de nouveaux amphiphiles catanioniques à têtes sucre afin d'évaluer l'influence de plusieurs paramètres structuraux sur la stabilité des vésicules formées : nature de l'acide, introduction d'une entité sucre

supplémentaire pour augmenter les liaisons hydrogène entre parties polaires, ajout d'une chaîne alkyle supplémentaire pour former un amphiphile tricaténaire et accentuer les effets hydrophobes dans l'eau (figure 17).

Par différentes techniques physico-chimiques (diffusion de la lumière, microscopie électronique à transmission et par cryofracture), nous avons vérifié la formation de vésicules spontanées pour ces différents tensioactifs et avons mis en évidence l'apport d'une troisième chaîne grasse sur la stabilité des vecteurs préparés [5, 29].

Dans le cadre d'une collaboration entre le CNRS et les laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique (contrat BDI), nous étudions maintenant les propriétés d'encapsulation de molécules hydrophiles dans le cœur aqueux des vésicules et de relargage de différents principes actifs hydrophiles au sein de ces nouveaux vecteurs à la fois très faciles à préparer et de structure versatile.

## Conclusion

La conception moléculaire finalisée de systèmes moléculaires organisés constitue un domaine largement pluridisciplinaire où le chimiste de synthèse, en coordination avec des physiciens et des biologistes, imagine et synthétise des molécules tensioactives dont il peut ensuite maîtriser l'association pour obtenir la fonction choisie.

Ainsi, les tensioactifs préparés à partir de sucres réducteurs constituent une famille très variée de composés nouveaux dont on peut exploiter les propriétés supramoléculaires d'agrégation dans l'eau, et corrélativement leurs applications dans différents domaines de la biologie.

Les tensioactifs catanioniques sont particulièrement prometteurs, notamment dans le domaine de la vectorisation tant de dérivés hydrophobes qu'hydrophiles, permettant en particulier d'incorporer les principes actifs au sein de systèmes autoformulés que nous nommons « formulations bioactives » et qui constituent une nouvelle approche de la vectorisation et un concept très original pour la réalisation de nouveaux médicaments.

Cette nouvelle approche, fondée sur des principes physico-chimiques d'auto-organisation dans laquelle le principe actif devient le propre acteur de sa formulation et où l'activité thérapeutique est étroitement liée à son mode d'auto-organisation, peut être généralisée au-delà même de la mise en œuvre de tensioactifs dérivés de sucres.

C'est d'ailleurs ce concept que nous avons mis en œuvre dans la mise au point d'Oxane Hd®, une huile de silicone « lourde » qui est une formulation bioactive (micelles) d'un amphiphile fluoré original, ce médicament traitant avec succès les décollements de rétine majeurs et permettant dans de nombreux cas d'éviter la cécité des patients (figure 18) [30]. Près de 100 000 personnes de par le monde ont déjà bénéficié de cette thérapeutique, mais cela est une autre histoire...

## Références

- [1] Israelachvili J.N., Mitchell D.J., Ninham W., *J. Chem. Soc. Far Trans.*, **1976**, 2, p. 1525.
- [2] Rico I., Lattes A., *J. of Phys. Chem.*, **1986**, 90, p. 5870.
- [3] Auvray X., Petipas C., Perche T., Anthore R., Marti M.J., Rico I., Lattes A., *J. of Phys. Chem.*, **1990**, 94, p. 8604.

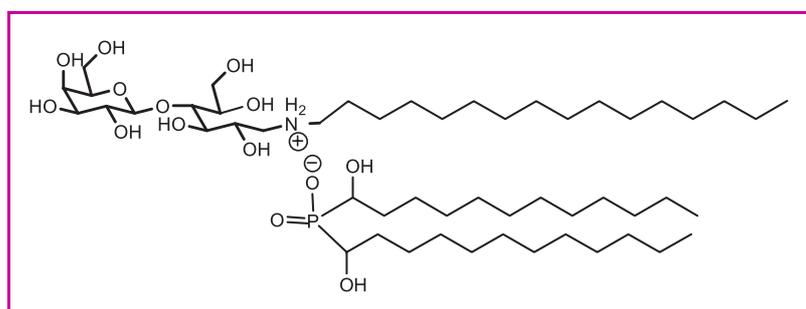


Figure 17 - Tensioactif tricaténaire catanionique conduisant à des systèmes vésiculaires très stables applicables à l'encapsulation et à la vectorisation de principes actifs hydrophiles et solubles dans le cœur vésiculaire.



Figure 18 - L'Oxane Hd® : une formulation bioactive traitant les décollements de rétine majeurs.

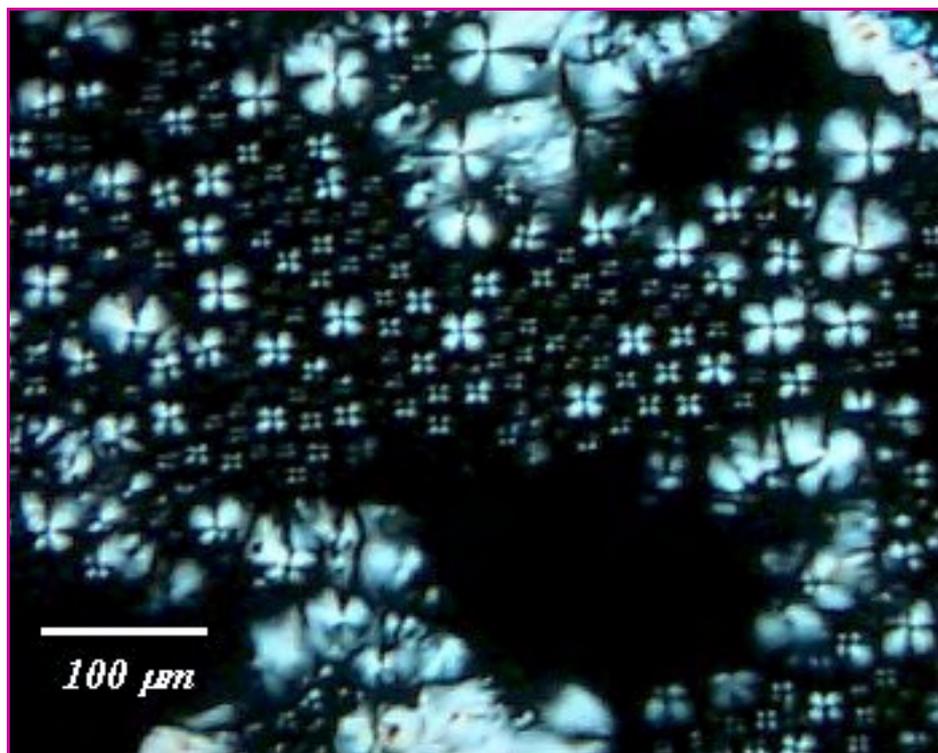
- [4] Rico-Lattes I., Lattes A., *Colloids and surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects*, **1997**, 123-124, p. 37.
- [5] Rico-Lattes I., Blanzat M., Franceschi-Messant S., Perez E., Lattes A., *C.R. Chimie*, **2005**, 8, p. 807 et réf. citées.
- [6] Costes F., El Ghoul M., Bon M., Rico-Lattes I., Lattes A., *Langmuir*, **1995**, 11, p. 3644.
- [7] Dupuy C., Auvray X., Petipas C., Anthore R., Costes F., Rico-Lattes I., Lattes A., *Langmuir*, **1996**, 12, p. 3162.
- [8] a) Garelli-Calvet R., Latge P., Rico I., Lattes A., Puget A., *Biochimica Biophysica Acta*, **1992**, 1109, p. 55 ; b) Rico-Lattes I., Gouzy M.F., Andre-Barres C., Guidetti B., Lattes A., *Biochimie*, **1998**, 80, p. 483 et réf. citées.
- [9] a) Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., Godefroy L., *Nouveau procédé de préparation d'APG*, Brevet déposé le 20 juin 1997 par la société Stepan-Europe, FR N° 9708461 et extensions ; b) Rico-Lattes I., Lattes A., Perez E., Schmitzer A., Gonzaga F., *Reactions and synthesis in surfactant systems*, Marcel Decker, **2000**, p. 337.
- [10] Houlmont J.P., Vercruyse K., Perez E., Rico-Lattes I., Bordat P., Treilhou M., *Int. J. of Cosm. Science*, **2001**, 25, p. 1.
- [11] Houlmont J.P., Perez E., Rico-Lattes I., Bordat P., *Procédé de synthèse directe d'alkyrhamnosides et utilisation en tant que médicament*, Brevet déposé le 31 octobre 2003 par la société Pierre Fabre, FR n° 0312796 et extensions.
- [12] Brisset F., Garelli-Calvet R., Azema J., Chebli C., Rico-Lattes I., Lattes A., Moisan A., *New J. of Chem.*, **1996**, 20, p. 595.
- [13] Garelli-Calvet R., Brisset F., Rico I., Lattes A., Godefroy L., *New amphiphilic compounds containing two sugar derived head groups*, Brevet déposé le 5 novembre 1991 par la société Stepan-Europe, BF n° 9113851 et extensions.
- [14] a) Garrigues J.C., Perez E., Linas M.D., Rico-Lattes I., Seguela J.P., Lattes A., *J. Mycol. Med.*, **1996**, 6, p. 111 ; b) Garrigues J.C., Rico-Lattes I., Perez E., Lattes A., *Langmuir*, **1998**, 14, p. 5968.
- [15] Harouse J.M., Bhat S.L., Spitalnik S.L., Laughlin M., Stefano K., Silbergery D.H., Gonzales-Scarano F., *Science*, **1991**, 253, p. 320.
- [16] Fantini J., Hammache C., Delezay O., Yahy N., Andre-Barres C., Rico-Lattes I., Lattes A., *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, p. 7245 et réf. citées.
- [17] Rico-Lattes I., Garrigues J.C., Perez E., Andre-Barres C., Linas M.D., Aubertin A. M., Lattes A., *New J. of Chem.*, **1995**, 19, p. 341.
- [18] Guidetti B., Andre-Barres C., Rico-Lattes I., Lattes A., *Perspective in drug discovery and design*, **1996**, 5, p. 234.
- [19] Tondre C., Caillet C., *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2001**, 93, p. 115 et réf. citées.
- [20] Dubois M., Deme B., Gulik-Krzywicki T., Dedieu J.C., Desert S., Perez E., Zemb T., *Nature*, **2001**, 411, p. 672.
- [21] Kaler E.W., Murthy A. K., Rodriguez B. E., Zasadzinski A.N., *Science*, **1989**, 245, p. 1371.
- [22] Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., *New J. of Chem.*, **1999**, 23, p. 1063.
- [23] Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., Prome D., Prome J.C., Lattes A., *Langmuir*, **1999**, 15, p. 6163.
- [24] Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., Gulik A., *Chem. Comm.*, **2003**, 2, p. 244.
- [25] Brun A., Brezesinski G., Möhwald H., Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., *Colloids and Surf.*, **2003**, 228, p. 3.
- [26] Teixeira C.L., Blanzat M., Kutz J., Brezesinski G., Rico-Lattes I., *Biochim. Biophysica Acta*, **2006**, 1758, p. 1797.
- [27] Soussan E., Pasc-Banu A., Consola S., Labot T., Perez E., Blanzat M., Oda R., Vidal C., Rico-Lattes I., *Chem. Phys. Chem.*, **2005**, 6, p. 2492.
- [28] a) Consola S., Blanzat M., Rico-Lattes I., Perez E., Bordat P., *Complexe d'association intermoléculaire d'un transporteur et d'un principe actif*, Brevet déposé le 22 juillet 2005 par la société Pierre Fabre, BF n° 0507856 ; b) Consola S., Blanzat M., Perez E., Bordat P., Rico-Lattes I., *Chemistry*, sous presse.
- [29] Rico-Lattes I., Blanzat M., Perez E., Soussan E., *Colloids and Surfaces*, sous presse.
- [30] Rico-Lattes I., Feurer B., Guidetti B., Payrou V., Nouveaux composés organiques fluorés : applications ophtalmologiques, BF n° 9402480 déposé le 25 février 1994 par la société Chauvin-Opsia devenue Bausch and Lomb en 2000. Oxane Hd® a été commercialisé en 2003.



### Isabelle Rico-Lattes

est directrice de recherche CNRS au Laboratoire IMRCP de Toulouse\*. Elle a reçu la Médaille d'argent du CNRS pour ses travaux en 2006. Elle dirige d'autre part le programme interdisciplinaire du CNRS « Chimie pour le développement durable ».

\* Laboratoire des interactions moléculaires et réactivité chimique et photochimique (IMRCP), UMR CNRS 5623, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex. Tél. : 05 61 55 62 70. Fax : 05 61 55 68 08. Courriel : rico@chimie-ups-tlse.fr



Trèfles « porte-bonheur » dans l'eau : vue au microscope d'une phase lamellaire. © Laboratoire IMRCP.

[www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)



**L'Actualité Chimique**

SFC, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 61  
[redaction@lactualitechimique.org](mailto:redaction@lactualitechimique.org)

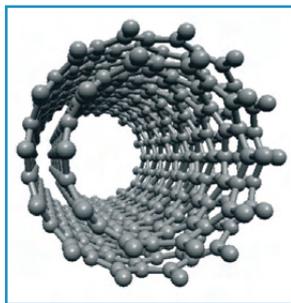
## Nominations, distinctions

Le 22 janvier, **Odile Eisenstein**, directrice du Laboratoire de structure et dynamique des systèmes moléculaires et solides (Montpellier), a reçu le **Sir Edward Frankland Prize Lectureship**, décerné chaque année par la Royal Society of Chemistry, à l'occasion d'une journée scientifique organisée à Montpellier par la RSC et la SFC. Ce prix récompense ses travaux originaux en chimie théorique, qui ont permis de progresser considérablement dans la compréhension de la structure électronique et de la réactivité de complexes inorganiques et organométalliques. Odile Eisenstein a déjà reçu de nombreux prix, notamment le prix Le Bel de la SFC en 1991 et la Médaille d'argent du CNRS en 1994.

**Jean-François Baumard**, professeur des universités de classe exceptionnelle, a été nommé le 1<sup>er</sup> janvier pour succéder à Patrick Hemery en tant que **directeur scientifique adjoint au département Chimie du CNRS**. Son portefeuille comprend les thématiques suivantes : matériaux, polymères et matière molle.

## Recherche et développement

## La toxicité des nanotubes de carbone à l'étude



Modélisation d'un nanotube biparoi.  
© Photothèque CNRS/Flahaut Emmanuel.

La production mondiale de nanotubes de carbone atteint aujourd'hui plusieurs centaines de tonnes par an. Ils sont présents dans les écrans plats, les pneumatiques, l'industrie automobile (Renault et Peugeot expérimentent des nanotubes de carbone en renfort des pièces de carrosserie), les articles de sport (le premier cadre de vélo comportant des nanotubes de carbone concourrait au dernier tour de France)... Cependant, l'étude des effets sur la santé humaine est encore très embryonnaire et leur impact sur l'environnement demeure à ce jour quasiment inexploré.

Quatre laboratoires de recherche, dont deux du CNRS, se sont associés pour étudier l'influence des nanotubes de carbone sur l'environnement et la santé humaine dans le cadre d'un projet de recherche de l'Agence nationale de la recherche. Ce projet, qui vient de démarrer, durera trois ans, sera doté d'un budget de 300 000 € et bénéficiera de la participation d'une vingtaine de chercheurs et ingénieurs. Il est coordonné par Emmanuel Flahaut, chercheur CNRS dans l'équipe Nanocomposites et nanotubes de carbone, au CIRIMAT (Centre interuniversitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux de Toulouse, CNRS/Université Toulouse 3/INP Toulouse). Le projet comporte trois volets :

- **L'impact environnemental** : ce volet est le plus innovant car la question n'a encore jamais été étudiée. Une fois utilisés, les objets contenant des nanotubes de carbone sont jetés dans des décharges et les nanotubes risquent de polluer l'environnement. Les recherches porteront principalement sur le milieu aquatique, où se concentre la pollution. Les chercheurs vont mettre des amphibiens en contact avec des suspensions de nanotubes, pour étudier leur toxicité aiguë (mortalité, modifications comportementales) et leur génotoxicité (altération du patrimoine génétique).

- **La santé humaine** : les chercheurs examineront *in vitro* l'interaction des nanotubes de carbone avec les macrophages humains mais aussi *in vivo* au niveau pulmonaire chez la souris, pour savoir si l'inhalation de nanotubes provoque des réactions inflammatoires. En mélangeant des nanotubes à du plasma et du sérum humain, E. Flahaut et ses collaborateurs de l'Université d'Oxford ont déjà mis en évidence l'adsorption de certaines protéines sur des nanotubes de carbone : ces derniers pourraient alors être reconnus comme des éléments étrangers et donc provoquer une réaction d'inflammation, mais ce marquage pourrait aussi ouvrir la porte à des applications médicales comme par exemple l'amélioration de l'efficacité des vaccins.

- **La synthèse des nanotubes de carbone** : les chercheurs étudieront les moyens de la rendre plus « propre » et notamment de réduire les rejets gazeux. D'autre part, les chercheurs du CIRIMAT travaillent également sur le remplissage des nanotubes de carbone avec des matériaux magnétiques pour le traitement du cancer par radiothérapie. Ces recherches s'inscrivent dans le cadre d'un programme de recherche Marie Curie, avec huit partenaires de cinq pays européens.

• Source : communiqué de presse du CNRS, 08/01/2007.

## Deuxième édition des prix Pierre Potier

## Appel à candidature

La Fédération Française pour les Sciences de la Chimie (FFC) – qui rassemble la Société Française de Chimie (SFC), la Société de Chimie Industrielle (SCI) et la Société de Génie des Procédés (SFGP) – et l'Union des Industries Chimiques (UIC) reconduisent en 2007 l'organisation de prix scientifiques et technologiques sur le thème de « **L'innovation en chimie au bénéfice de l'environnement** ».

Ces prix honoreront des réussites industrielles récentes (2005-2006) ou en cours de réalisation dans les domaines suivants :

- conception, fabrication et commercialisation de produits propres plus respectueux de l'environnement (en particulier ceux de la vie quotidienne) ;
- utilisation raisonnée des ressources renouvelables au service de procédés chimiques, soit en utilisation directe, soit à l'occasion d'autres usages ;
- création d'entreprises dont les technologies relèvent des principes de la chimie verte ;
- projets destinés à l'amélioration de l'environnement grâce à l'utilisation des technologies et produits de la chimie.

Trois prix seront décernés à des entreprises (grandes entreprises, PME/PMI, start up) pour : un produit propre ; un procédé, processus ou système respectueux de l'environnement ; la création d'une entreprise (start up).

Les **dossiers de candidature** doivent être adressés **avant le 28 février 2007**.

• Renseignements et envoi des dossiers : FFC (à l'attention de Pascale Bridou Buffet), Prix « Innovation en chimie au bénéfice de l'environnement », 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris. Tél. : 01 53 59 02 18. Courriel : pascale.bridou@wanadoo.fr



## Industrie

### Les Laboratoires ANIOS inaugurent un nouveau site de production



© Laboratoires ANIOS.

Le 22 septembre dernier, les Laboratoires ANIOS ont inauguré leur nouvelle usine de production de Lille/Sainghin-en-Mélantois.

Les Laboratoires ANIOS, dont l'unique domaine d'activité est la lutte contre le microbe, sont présents partout où une hygiène/désinfection professionnelle est nécessaire : industries alimentaires et biotechnologies, industries pharmaceutiques et cosmétiques, hôpitaux et cliniques, collectivités de toute sorte (maisons de retraite, crèches, hôtels et restaurants, locaux administratifs...). Ils proposent une gamme de produits répartie en six familles : hygiène des mains, instrumentation et dispositifs médicaux, traitement du matériel de production, environnement, désinfection par voie aérienne, sols et surfaces. A noter que pour fournir aux collectivités une gamme complète de produits, les Laboratoires ANIOS se sont associés dans le cadre du groupement TEAMPRO avec des industriels, notamment Procter & Gamble.

Créés en 1898 sur le site de Lille par Fernand Collet Derval, les Laboratoires ANIOS sont toujours dirigés par ses descendants. Les étapes majeures de leur développement sont le partenariat avec l'Institut Pasteur de Lille, l'entrée dans le secteur hospitalier en 1974, dans les cabinets médicaux-dentaires en 1986, dans les collectivités en 1994 (département Hydenet), et enfin dans le capital d'Air Liquide (qui en détient actuellement 66 %).

En 2005, les Laboratoires ANIOS, qui détiennent 70 % du marché hospitalier français, ont réalisé un chiffre d'affaires

de 110 millions d'euros, dont 25 % est effectué à l'international dans plus de 60 pays, avec un effectif de 300 personnes. Ils sont implantés sur deux sites de l'agglomération lilloise : Lille-Hellemes où sont regroupés le siège social, l'administration, la R & D et une usine de production, et Sainghin-en-Mélantois avec l'usine de production inaugurée ce jour, le stockage et l'expédition des produits, soit environ 50 000 tonnes annuelles.

La R & D est organisée autour de quatre unités spécialisées : « Chimie de formulation et chimie analytique » dont l'activité essentielle est la recherche de nouvelles associations de principes actifs antimicrobiens (aucune synthèse chimique n'est effectuée dans cette société) et d'excipients, ainsi que les dosages concomitants ; « Microbiologie » dont le rôle consiste à évaluer la performance des produits selon les normes en vigueur ; « Prestations associées » qui détermine la compatibilité des produits avec l'environnement ; et « Bureau d'études matériels » dont le rôle est de proposer les matériels les plus performants pour utiliser les produits, quitte à les créer s'ils n'existent pas (distributeurs, bacs de trempage...). Une vingtaine de brevets d'invention ont été déposés en France et à l'international. Des partenariats sont réalisés avec de grands organismes de recherche tels que l'INRA, le CNRS et l'Institut Pasteur de Lille, ou avec des centres hospitaliers (création à Lille d'un laboratoire de virologie spécialisé dans les infections nosocomiales à virus). 5 à 6 % du chiffre d'affaires est consacré au secteur recherche et développement qui emploie 40 personnes, dont des ingénieurs chimistes et biochimistes.

Le nouveau site de production s'étend sur 15 000 m<sup>2</sup> dont 3 000 dévolus au stockage des matières premières, 6 000 à la production et 6 000 au stockage des produits finis et aux services d'expédition. Il est destiné à produire environ 20 000 t de produits et à en expédier environ 30 000 tonnes.



© Laboratoires ANIOS.

L'investissement total a été de l'ordre de 20 millions d'euros.

Les Laboratoires ANIOS ont créé ce site dans une démarche de développement durable où chaque investissement a intégré une dimension écologique : recyclage des eaux de circuit, réduction drastique de la consommation des eaux de rinçage, raccordement de chaque unité à une station de traitement spécifique adaptée à la nature de ses rejets – en particulier, le traitement des effluents est effectué à partir d'une cuve de rétention de 200 m<sup>3</sup> par compression mécanique de vapeur (ce qui économise l'énergie) dans une unité informatisée fonctionnant 24h/24, 7j/7, d'où sortent des concentrats expédiés le plus souvent en cimenterie, des solvants revendus et de l'eau « pure » (< 750 mg/j DCO) rejetée dans le réseau urbain –, anticipation de la directive Biocide et du programme REACH, prise en compte de la notion de biodégradabilité.

Pour la qualité, la démarche QSE (Qualité Sécurité Environnement) a été adoptée, avec comme résultat l'obtention successive de 1995 à 2003 des certifications ISO 9002 pour les produits désinfectants et les matériels, EN 46001 pour le marquage CE des produits désinfectants et des matériels, ISO 9001 pour les produits, les matériels et la formation client, et enfin ISO 13485.

En ce qui concerne le développement durable, les Laboratoires Anios ont choisi d'anticiper les réglementations telles que la directive Biocide (AMM pour les formulations de désinfectants) et le programme REACH (enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques), par exemple en sélectionnant toutes les matières premières selon un cahier des charges exigeant tant pour les données toxicologiques que pour les données écotoxicologiques. L'application intégrale de REACH est considérée comme un coût supplémentaire mais aussi comme une opportunité pour les sociétés performantes comme celle-ci.

Les Laboratoires ANIOS sont une société dynamique à croissance soutenue depuis leur création en 1898 (13 à 14 % par an actuellement) pour devenir aujourd'hui le numéro un français dans le domaine de la désinfection et le deuxième acteur européen de l'hygiène en milieu industriel et professionnel. Le dynamisme de leur croissance interne s'est encore renforcé par l'acquisition récente en Suisse d'Unident (2004) et en Italie de Farmec (2005).

**Yves Dubosc**

## Enseignement et formation

### Bourses de doctorantes L'Oréal France-UNESCO

Depuis 1998, L'Oréal et l'UNESCO se sont engagés à promouvoir les femmes dans le domaine scientifique, en fondant le partenariat « Pour les femmes et la science ». Cette année, L'Oréal France lance la première édition de ses Bourses nationales avec le soutien de la Commission nationale française pour l'UNESCO et de l'Académie des sciences. L'objectif est d'aider les étudiantes françaises à poursuivre des études de doctorat et de favoriser l'accès des femmes aux carrières scientifiques.

Dix bourses de 10 000 euros seront attribuées à des doctorantes actuellement inscrites en 2<sup>e</sup> année de thèse en France en physique, chimie, sciences de l'ingénieur, médecine ou biologie. L'objectif est de permettre aux jeunes scientifiques de se faire connaître, de rendre visible leur travail et d'activer leur projet.

**Date limite** d'envoi des candidatures : **15 mai 2007**.

- Critères d'attribution et formulaire sur [www.pourlesfemmesetlascience.fr](http://www.pourlesfemmesetlascience.fr)

### 4<sup>e</sup> édition du Village de la chimie

L'ensemble des acteurs de la chimie attendent les étudiants, lycéens, collégiens, qui aspirent à une meilleure connaissance des métiers et des perspectives de carrières proposées aux chimistes avant de faire leur choix d'orientation professionnelle, au Village de la chimie les **9 et 10 mars** prochains. Vous y trouverez notamment des pôles métiers, des espaces formation et des stands d'entreprises dont Arkema, Air Liquide, BASF, Bayer Cropscience, Chemetall, Clariant, Cognis, Guerbet, Groupe Dehon, Johnson Diversey, Lanxess, L'Oréal, Rhodia, Sanofi Aventis, Sarp/Onyx, Solvay, Teris, Total Petrochemical, Veolia Environnement, VWR International déjà présents en 2006, et d'autres.

Le X<sup>e</sup> Lavoisier de l'apprentissage, récompensant le meilleur couple « maître d'apprentissage/enseignant » de la profession Ile-de-France sera remis au cours de ces journées, et le lauréat des XXIII<sup>e</sup> Olympiades de la chimie Ile-de-France y sera désigné.

- Parc Floral de Paris, entrée libre. [www.villagedelachimie.org](http://www.villagedelachimie.org)

### Nouvelle formation en polymères

Une formation de recherche en évolution (FRE) intitulée « Laboratoire polymères et matériaux avancés » a été créée le 1<sup>er</sup> septembre dernier. Située à Saint-Fons (69), elle est placée sous

la responsabilité de Ludovic Odoni, ingénieur Rhodia (directeur), et de Didier Long, directeur de recherche CNRS (directeur adjoint).

La mise en œuvre des polymères fait aujourd'hui intervenir des formulations complexes, qui se traduisent par des hétérogénéités de natures diverses, à des échelles de plus en plus fines. Ces hétérogénéités conditionnent les performances des multiples produits qui en sont issus, comme par exemple ceux utilisés dans le secteur de l'industrie automobile. Le CNRS et Rhodia ont décidé de s'associer en vue de développer des activités scientifiques de haut niveau, qui viseront notamment à préciser le rôle des interfaces dans des systèmes hétérogènes et à cerner le rôle de la structuration de la matière aux différentes échelles. L'unité mixte a choisi une approche intégrée, qui va de la chimie de l'élaboration et de la transformation des polymères jusqu'à la mise en œuvre de caractérisations physiques poussées. En outre, elle fonctionnera en prenant appui sur un réseau de laboratoires particulièrement dense, et en s'insérant dans les instances régionales correspondantes, comme le pôle de compétitivité Axelera.

- [ludovic.odoni@eu.rhodia.com](mailto:ludovic.odoni@eu.rhodia.com)

## Sécurité et environnement

### Nouveau contrat d'objectifs État-ADEME

Le contrat de plan entre l'État et l'ADEME pour la période 2000-2006 étant venu à échéance, un nouveau contrat d'objectifs a été signé le 21 décembre dernier. Il porte sur les années 2007-2010. Dans le cadre de la stratégie nationale du développement durable et de la lutte contre le changement climatique, il tire les conséquences de la généralisation nécessaire des actions de prévention des pollutions et de maîtrise de l'énergie qui nécessite, pour l'Agence, de s'appliquer en priorité à renforcer son expertise et à la mettre au service de tous les acteurs socio-économiques.

Ce nouveau contrat doit permettre à l'ADEME de mettre en œuvre son action dans un contexte en très forte évolution. Changement climatique, augmentation de la demande en matières premières et en énergie : la prise en compte des enjeux environnementaux se généralise. Pour continuer à répondre au mieux à ces nouveaux défis, les métiers de l'ADEME évoluent. L'Agence, qui a connu des changements majeurs au cours des quatre dernières années, a démontré ses capacités d'adaptation.

Le contrat d'objectifs permet de formaliser ces évolutions qui l'ont conduite à adapter son positionnement autour de deux axes :

- le renforcement de ses capacités d'expertise qui constituent sa ressource essentielle et qui doivent être utilisées de la manière la plus efficace possible au profit de tous les acteurs socio-économiques ;
- des interventions financières plus ciblées, avec le soutien aux opérations exemplaires et la mise en œuvre d'actions d'accompagnement de l'investissement, notamment l'aide à la décision. L'ADEME va continuer à évoluer pour s'adapter aux attentes de la société et intensifier ses actions, notamment sur l'animation de la recherche et de l'innovation (mise en œuvre de dix programmes allant de la recherche jusqu'au développement industriel...), la fonction d'observation, l'animation de relais (pour mettre à disposition son expertise au plus grand nombre d'acteurs socio-économiques)... Enfin, l'Agence souhaite accompagner au mieux les différents acteurs dans leurs démarches de développement durable, par exemple par la conception et la diffusion d'outils et de méthodes adaptés. Son ambition est d'être l'outil de l'État, ainsi que l'interlocuteur naturel et le partenaire de référence du grand public, des entreprises et des collectivités territoriales pour aider à la diffusion et à la généralisation des bonnes pratiques destinées à protéger l'environnement et à maîtriser l'énergie.

- [www.ademe.fr](http://www.ademe.fr)

## La chimie au quotidien

### Le site Chimie & Beauté fait peau neuve

Le dossier Sagascience « Chimie & Beauté », mis en ligne en 2002, s'est refait une beauté grâce à une importante mise à jour. Les quatre chapitres (« La peau », « Les cheveux et les ongles », « Les parfums », « Les couleurs ») se sont transformés et enrichis, notamment avec les contributions de physiciens, biologistes, chimistes, physico-chimistes, linguistes et historiens. Vous y trouverez de nouveaux textes, 200 nouvelles photos, 45 films, mais aussi un nouveau mode de navigation, une présentation originale et de nombreux liens supplémentaires qui vous permettront de tout savoir sur la vision des couleurs, les grandes familles de colorants, les teintures naturelles, les fards, les secrets de la chimie des parfums...

- <http://www.cnrs.fr/chimiebeaute>

## Livres



### Métrologie en chimie de l'environnement (2<sup>e</sup> éd.)

P. Quevauviller

277 p., 55 €

Éditions Tec & Doc, 2006

La demande sociétale en analyses environnementales ne cesse de croître. Le nombre de résultats fournis ne doit cependant pas masquer un crucial manque de fiabilité et de compatibilité. Si les concepts de la métrologie se sont depuis longtemps imposés en physique et permettent d'assurer la traçabilité des résultats et l'évaluation de l'incertitude qui leur est associée, c'est loin d'être le cas en chimie. L'auteur se propose à travers cet ouvrage de sensibiliser le lecteur aux spécificités de la métrologie en chimie de l'environnement.

Le premier chapitre, essentiel bien que peu passionnant à lire de manière linéaire malgré quelques anecdotes, rappelle l'ensemble des définitions indispensables. Une attention particulière est apportée au concept de traçabilité. Les deux chapitres suivants traitent des caractéristiques spécifiques à la surveillance de l'environnement. Le lecteur y trouvera des informations concernant le type de composés recherchés, les matrices concernées, l'échantillonnage et la manipulation des échantillons, ou encore les méthodes analytiques qu'il est possible de mettre en œuvre, selon quels critères elles doivent être sélectionnées et comment calculer l'incertitude sur le résultat fourni. Le quatrième chapitre porte sur la validation des méthodes et le contrôle de qualité. Si l'exactitude est plutôt bien traitée, le lecteur recherchant des informations détaillées sur la validation devra se reporter à des ouvrages plus spécialisés. Le suivi des méthodes par des approches de type carte de contrôle représente quant à lui un développement digne d'intérêt. Le chapitre suivant est intégralement dédié aux essais interlaboratoires et aux matériaux de référence certifiés. On peut y trouver une présentation des différents types d'essais, la manière dont ils sont organisés et des exemples d'exploitation des résultats. La discussion sur les

matériaux de référence se révèle complète et aborde à la fois leur production et leur utilisation. De multiples exemples associés à l'organisme de production sont présents. Le dernier chapitre traite de la qualité et de l'accréditation en insistant sur le fait que même si la mise en place d'un système qualité ne peut prémunir contre les erreurs, elle réduit toutefois statistiquement le nombre de résultats non satisfaisants. La conclusion de cet ouvrage s'appuie sur des études de cas pour illustrer l'applicabilité de la traçabilité aux problématiques environnementales. L'auteur insiste sur la nécessité d'implanter l'assurance qualité dans le domaine environnemental, ce qui ne pourra se faire sans une formation adéquate des personnels impliqués. Des progrès significatifs ont été effectués ces dernières années, mais du travail reste encore à accomplir pour garantir à terme la pérennité des résultats.

Dire que cet ouvrage peut se lire comme un roman serait sans doute excessif. En revanche, il doit être considéré comme un document de référence et un outil précieux pour celui qui veut ou doit mettre en œuvre une approche métrologique en chimie.

Jérôme Vial



### Household cleaning Care and maintenance products Chemistry, application, ecology, and consumer safety

H.G. Hauthal, G. Wagner (eds)

349 p., 29,50 €

Verlag für Chemische Industrie, 2004

Voici un livre qui arrive apparemment à point nommé. C'est la traduction anglaise d'un ouvrage publié en 2003 en Allemagne, sous le titre « *Reinigungs und Pflegemittel im Haushalt* ». La mise en application prochaine de REACH va certainement sensibiliser législateurs et consommateurs à la nature des informations contenues dans ce type d'ouvrage. De quoi s'agit-il ? D'un ouvrage collectif, coordonné par un universitaire et un ancien industriel, sur les produits de nettoyage et d'entretien ménagers commercialisés en Allemagne. Les auteurs y ont délibérément exclu

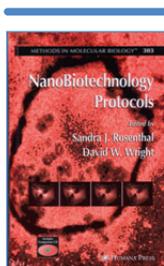
le lavage des textiles. Trop classique ? Ils n'abordent que le nettoyage des tapis. Par contre, ils dressent un panorama complet des besoins et des solutions offertes aux ménagères allemandes pour le nettoyage de leurs intérieurs, y compris les voitures !

En douze chapitres bien documentés, les auteurs passent en revue les diverses situations rencontrées pratiquement. Les deux premiers chapitres présentent l'évolution historique des pratiques de nettoyage, les exigences actuelles de propreté et les différents types de formulations utilisées : des produits traditionnels (tensioactifs, acides, bases, solvants...) aux produits plus évolués (agents de blanchiment, enzymes, épaississants...), en passant par des produits à vocation sensorielle (fragrances, colorants, cires ou silicones pour le toucher...). Selon leur nature, les divers matériaux et surfaces à traiter – du métal au bois, en passant par les plastiques ou les pierres naturelles – sont détaillés dans le chapitre suivant. Trois chapitres sont ensuite consacrés successivement au lavage de la vaisselle, aux produits de récurage et aux produits de nettoyage utilisés dans les cuisines, les salles de bains et les toilettes. Des fonctions communes spécifiques telles l'enlèvement des taches, l'entretien des meubles, des cuirs et des voitures, font l'objet de trois autres chapitres.

Le livre se termine par trois chapitres prenant en compte les aspects environnementaux des produits utilisés avec les problèmes de biodégradabilité et d'écotoxicité, de leur sécurité d'emploi, et enfin les pratiques en Allemagne, qui dessinent les législations européennes à venir, qu'il s'agisse de celles sur des produits en contact avec les aliments, sur les détergents ou sur les produits chimiques.

Cet ouvrage rassemble aussi bien des informations techniques sur les pratiques (types de machines à laver la vaisselle utilisées en Allemagne) que des données sur la dureté des eaux dans les différentes régions allemandes. Bref, ce travail, très analytique et descriptif, est sérieux et original. Il prouve que les syndicats professionnels allemands font un bon travail de compilation à la base d'une bonne pratique législative. Il aurait mérité d'être présenté sous une forme plus synthétique. A quand une synthèse sur la situation française, ou mieux, sur les pratiques comparées du nettoyage en Europe ?

Gilbert Schorsch



**Nanobiotechnology protocols  
Methods in molecular biology, vol. 303**  
S.J. Rosenthal, D.W. Wright (eds)  
228 p., 99,50 \$  
Humana Press, 2005

L'objectif de ce livre est de fournir aux chercheurs un panorama des méthodes utilisées dans des branches émergentes des nanobiotechnologies. Trois domaines en pleine évolution sont présentés : la synthèse de nouveaux matériaux, l'imagerie cellulaire dynamique et les essais biologiques à l'aide des biotechnologies. Cet ouvrage, comme ceux de la collection « Methods in molecular biology », fait une large place à la description des méthodes mises en œuvre, aux analyses physiques, avec à chaque fois des exemples d'applications.

Deux articles généraux passent en revue les avancées majeures et les perspectives : le premier dans le domaine des nanoparticules, leurs synthèses et leurs applications en biologie ou en thérapie, et le second sur l'utilisation de l'ADN, en particulier de structures ramifiées non classiques pour synthétiser des architectures complexes en 2D ou 3D à l'échelle nano. Dans la première revue, une place importante est faite aux boîtes quantiques (« quantum dots », QD's). Ce sont des cristaux semiconducteurs dont les dimensions ne dépassent pas quelques nanomètres. Ils ont des propriétés optiques hors du commun (couleur vive et durable), proches d'un fluorophore idéal ; de plus, pour des raisons de confinement quantique, la longueur d'onde d'émission des QD's est liée à leur taille, donc modulaire. L'accrochage de molécules biologiques (streptavidine, anticorps, oligonucléotides...) permet d'en faire des sondes, des marqueurs, des outils, très efficaces pour délivrer des médicaments localement. C'est ainsi que X.Y. Wu *et al* ont réussi à montrer que des QD's liées à la streptavidine ou aux immunoglobulines pouvaient être utilisées pour détecter le marqueur Her2 du cancer du sein sur des cellules vivantes ou fixées. De nombreux exemples de préparation et d'application de QD's sont

décrits dans les chapitres suivants : préparation de sondes immunofluorescentes à partir de QD's (CdSe/ZnS) auxquelles on conjugue un anticorps pour la détection de protéines, de petites molécules ou d'anticorps biotinylés (protéines de surfaces de neurones par exemple), avec délivrance du produit pharmaceutique sur le site. Dans chacun des exemples, les auteurs donnent une description très précise des protocoles expérimentaux : préparation du noyau (semi-métallique), de l'enrobage par des couches multiples, la couche extérieure permettant la compatibilité avec le milieu extérieur et l'accrochage des différents substrats (anticorps, peptides, nucléotides). Ces descriptions devraient permettre à tout chercheur de reproduire assez facilement le protocole. On peut regretter que chaque auteur des chapitres de la première partie ait inclus une présentation des QD's, ce qui est un peu redondant pour le lecteur alors que la revue générale était très complète. D'autres approches sont décrites à partir de billes métalliques (Au, Fe...). Dans le cas des nanoparticules d'or, leur coefficient d'extinction considérable dans le visible en fait d'excellents marqueurs pour suivre le trajet de peptides conjugués jusqu'à l'intérieur des cellules, avec comme possibilité potentielle la libération d'agents thérapeutiques fixés sur l'enveloppe d'or directement dans le noyau des cellules. Une application qui paraît prometteuse est la préparation de nanobarcodes. Il s'agit de minuscules barreaux métalliques de quelques microns sur lesquels sont déposées une dizaine de bandes de différents métaux d'épaisseurs variables. Le nombre des combinaisons possibles est extrêmement important : avec neuf bandes et trois épaisseurs, on arrive à environ 10 000 combinaisons. Une version légèrement différente consiste à utiliser des nanobilles solubles.

La deuxième revue générale, « Nanobiotechnologies structurales », s'intéresse aux autoassemblages de nanomatériaux et plus particulièrement de brins d'ADN. Grâce à leurs extrémités cohésives et leurs structures périodiques, ces oligonucléotides permettent de construire des architectures complexes à deux ou trois dimensions. Pour accéder à ces architectures, les auteurs tirent profit de la possibilité de créer des ramifications sur les brins d'ADN : structure en « hairpin » (épingle à cheveux), structure « holliday » que l'on peut observer lors des recombinaisons génétiques, double « cross-over » dans

la méiose... utilisation de la structure Z de l'ADN (hélice gauche) associée à la structure classique ADN-B (hélice droite). La combinaison de toutes ces structures à ADN modifiées a permis de construire des nano-objets complexes : nœuds, catenanes, héliques, octaèdre tronqué, anneau de borromée... L'assemblage de ces objets, aujourd'hui curiosités topologiques, n'est pour les auteurs qu'une étape avant la synthèse de systèmes ayant une application pratique (nanorobots, nanomachines...). Des exemples d'applications d'oligonucléotides sont donnés : utilisation comme template dans l'assemblage de nanoparticules en réseaux, conjugaison à des nanoparticules douées de propriétés fluorescentes (QD's) afin d'obtenir des sondes pour l'étude des structures locales de l'ADN (recherche de SNP's, « single nucleotide polymorphism »). Une autre application récente est la synthèse de réseaux de nanofibres de carbone ( $\geq 5$  nm) fixées sur un support (verre, quartz) (VACNFs). La dimension de ces nanofibres leur permet de pénétrer dans la cellule et d'y délivrer des substances actives.

Cet ouvrage, qui permet d'avoir une vision assez générale de nouvelles avancées dans le domaine des nanoparticules et nano-objets, s'adresse aux chercheurs déjà confirmés dans le domaine des nanobiotechnologies. Ils y trouveront des protocoles précis sur les différents procédés, des exemples d'applications, ainsi qu'une excellente bibliographie.

Jean Buendia



**Ultrathin electrochemical  
chemo- and biosensors**  
Springer series on chemical sensors  
and biosensors (n° 2)

O.S. Wolfbeis, V.M. Mirsky (eds)  
358 p., 99,95 €  
Springer, 2004

Cet ouvrage, le deuxième dans la collection « Chemical sensors and biosensors », est dédié à la conception de capteurs électrochimiques en couche mince pour la biologie. Il est composé de quatre grandes parties regroupant au total 13 chapitres, et sa structure astucieuse permet au lecteur de pénétrer dans le domaine des (bio)capteurs

électrochimiques *via* quatre grands aspects.

L'aspect « récepteurs en couche mince » est traité dans la première partie, dédiée aux biocapteurs à base d'anticorps et aux polymères à empreintes moléculaires. Ces deux chapitres, relativement concis, font le point sur les avancées récentes dans ces deux domaines de recherche en pleine évolution, sans pour autant négliger les données fondamentales de base pour permettre au lecteur non expert de ne pas perdre de vue l'apport et l'importance de ces approches.

L'aspect « transduction » est traité dans la deuxième partie, consacrée à quelques exemples de (bio)capteurs ampérométriques et impédancemétriques. Les auteurs ont là aussi astucieusement présenté les grands types de transductions électriques, à savoir les mesures de capacitance et d'impédance complexe, les mesures « volt-ohmmétriques » et ampérométriques. Cette présentation s'articule autour de quatre grands domaines d'application et les chapitres la composant sont très bien documentés et font référence à des travaux de recherche très actuels, à la pointe de l'innovation. Le lecteur y trouvera des exemples originaux et récents d'immunocapteurs et de capteurs de monoxyde d'azote et d'anion superoxyde.

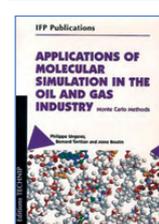
L'aspect « capteurs d'activité cellulaire » fait l'objet de la troisième partie avec des chapitres dédiés à la mise en œuvre de capteurs pour l'analyse de l'activité cellulaire, mettant en jeu des systèmes biologiques « vivants ». Les trois exemples présentés illustrent bien la possibilité et l'importance de développer des outils de détection qui soient non invasifs pour l'analyse et le suivi d'activités cellulaires. Ils tirent astucieusement profit des quelques exemples de « récepteurs » et de « transduction » abordés précédemment.

L'aspect « biomembranes » est traité dans la dernière partie de l'ouvrage consacrée aux membranes lipidiques pour les biocapteurs. Les chapitres de cette partie traitent successivement de la conception de biomembranes, des principes de base et des applications analytiques de quelques exemples de membranes lipidiques, des données fondamentales relatives à l'électrostriction et à ses applications aux biocapteurs, et enfin des phénomènes de transport de protéine à travers des membranes supportées pour le criblage de molécules d'intérêt thérapeutique.

L'ouvrage est bien documenté, et les références citées couvrent aussi bien

les données des principes fondamentaux des biocapteurs abordés que les travaux d'applications actuelles et innovantes dans ces domaines. Cet ouvrage est à recommander aux chercheurs qui désirent s'initier aux biocapteurs électrochimiques fortement élaborés, ainsi qu'aux chercheurs confirmés désirant se mettre à jour de manière concise et précise dans ces domaines spécialisés.

Fethi Bedioui



**Applications of molecular simulation in the oil and gas industry Monte-Carlo methods**

P. Ungerer, B. Taviatan, A. Boutin  
295 p., 105 €  
Éditions Technip, Paris, 2005

Depuis quelques décennies, l'apparition des méthodes de simulations moléculaires a permis la description quantitative de systèmes de plus en plus complexes, comme ceux utilisés par l'industrie pétrochimique. Écrit par trois experts de ce domaine, cet ouvrage, remarquablement précis, présente l'application des méthodes de type Monte-Carlo (utilisées pour modéliser les propriétés d'équilibre) à de tels systèmes.

L'ouvrage commence par un chapitre décrivant les bases de la technique de simulation. Accessible à tous, mêmes à ceux qui ne sont pas très familiers avec la thermodynamique statistique, il offre une introduction particulièrement complète du sujet en explicitant les différents types de potentiels d'interaction envisageables, tout en précisant comment dépasser les difficultés de la méthode de Monte-Carlo.

Puis suit l'étude pratique des composés en phase liquide dans laquelle de nombreux systèmes (alcanes, hydrocarbures légers, composés organiques divers, mélanges de gaz simples, etc.), purs ou en équilibre de phases, sont étudiés en détail. Les phénomènes d'adsorption, par exemple sur des zéolithes, sont abordés dans la dernière partie. Il convient de remarquer l'importance accordée aux très nombreuses figures qui permettent de visualiser précisément les différences entre les modèles, à la lumière des données expérimentales.

Cet ouvrage constitue sans nul doute une référence pour la modélisation microscopique des composés de l'industrie pétrolière. Son intérêt va même au-delà de ce domaine d'application ; il est susceptible d'être lu par tous ceux qui sont intéressés par les simulations de molécules complexes. Espérons que le succès qu'il rencontrera permettra d'envisager une seconde édition, avec par exemple en plus l'étude des phénomènes de transport.

Pierre Turq



**L'École Normale de l'An III, tome III Leçons de physique, de chimie, d'histoire naturelle**

Haüy, Berthollet, Daubenton  
Sous la direction d'Étienne Guyon  
645 p., 48 €  
Éditions ENS rue d'Ulm, 2006

On ne peut qu'applaudir les Éditions de l'ENS pour ré-éditer les cours de l'An III : leçons de mathématiques (1992), d'histoire, de géographie, d'économie politique (1994), de physique, chimie, histoire naturelle (2006), de littérature, arts de la parole, morale, analyse de l'entendement (parution prévue en 2007).

Ce tome III se rapporte aux leçons de Haüy, Berthollet et Daubenton. Elles sont précédées d'une introduction générale par Étienne Guyon et d'un calendrier des cours de physique, chimie et histoire naturelle, donnés du 20 janvier au 16 mai 1795 dans l'amphithéâtre Verniquet du Muséum d'histoire naturelle, permettant de repérer des articulations entre les trois cours. E. Guyon nous rappelle les objectifs de la fondation de l'École Normale : étendre le système éducatif à l'ensemble du territoire national et réconcilier les élites avec la République après les tragiques dérives de la Terreur. C'est à Michèle Goupil, Patrice Bret, Bernadette Bensaude-Vincent, Emmanuel Grison et Gérard Emptoz qu'est due l'analyse du cours de Berthollet, le plus court, en douze leçons et deux séances de débats. Pris entre le vœu de la Convention de proposer une méthode d'apprentissage et la tentation encyclopédique contrecarrée par la nécessité de contenir la formation dans une durée fort limitée, les auteurs de ces cours ont opté pour une large autonomie des disciplines et l'exposé

des connaissances les plus avancées. Considérant qu'il s'adresse à des « citoyens déjà instruits », Berthollet commence de façon formelle par des règles générales sur l'affinité chimique que l'étude ultérieure des corps doit valider. Il se situe en « formateur de formateurs ». Le cours innove en s'inscrivant dans un mouvement de normalisation bien que Berthollet ne parle pas de la nomenclature qu'il a contribué à établir, et en conférant à l'expérience la fonction d'illustrer des lois, il se démarque de l'expérience-spectacle des cours antérieurs. Dans ces cours de l'An III, Guyon voit l'origine de la « *césure entre physique, cristallographie et chimie d'une part, mathématique de l'autre* » qui persiste dans notre enseignement.

Dans l'introduction au cours de Berthollet, les auteurs soulignent l'influence qu'a eu, pour Berthollet, la rédaction de ce cours nécessairement original parce que conçu dans une période de bouleversement de la chimie, dans la formalisation et la clarification de ses idées futures sur la réaction chimique, la pédagogie venant alimenter la recherche. Leur biographie synthétique de Berthollet réussit à restituer à ce chimiste une place déterminante dans le renouveau des théories et leur diffusion par les *Annales de chimie*, ainsi que dans les avancées technologiques (teinture, blanchiment, explosifs, hydrogène pour les aérostats, acier pour les armes).

La première leçon propose une histoire de la chimie fondée sur l'affinité, la seconde est une « revue des erreurs et anomalies », les deux suivantes portent respectivement sur la chaleur et la lumière. La cinquième leçon traite de l'eau, la sixième des gaz avec le gaz carbonique (dioxyde de carbone). La septième porte sur les combustibles avec le regard d'un physiologiste et sans faire de la combustion le principe classificateur des corps purs simples qu'elle deviendra par la suite. La huitième leçon est consacrée à l'acide nitrique, à ses sels et à l'azote ; la neuvième à pour objet le chlore. Dans la

suite, Berthollet fait l'étude de l'air : instruments, météorologie, travaux des chimistes européens. La onzième leçon traite des combinaisons binaires de l'hydrogène : ammoniac, hydrogène sulfuré, etc., en développant les décompositions par l'électricité. La dernière porte sur les acides, exposant son désaccord avec la plupart des autres chimistes sur le rôle essentiel attribué à la présence d'oxygène dans l'acidité des corps composés. En 1801, il ajoute une nouvelle leçon pour mettre à jour les idées sur l'acidité, l'affinité, le calorique et l'électricité.

Les trois présentateurs tentent un triple bilan de ces leçons, du point de vue des auditeurs, de celui du professeur et comme historiens de la chimie. Le premier souligne l'écart entre la science de l'enseignant et l'insuffisance de ses talents oratoires, ainsi que l'étrangeté de ses choix didactiques. Berthollet sème le doute dans l'esprit de ses auditeurs, sans établir de théorie réparatrice. On peut considérer qu'il n'était pas satisfait puisqu'il change de stratégie dans son cours à l'École centrale des travaux publics. Enfin, l'historien enclin à repérer des germes de la chimie à venir doit constater que la chimie enseignée par Berthollet n'est pas une « science française », que l'enseignement peut enrichir la recherche, et que la controverse sur le phlogistique n'apparaissait pas à ses contemporains comme fondatrice d'une chimie aussi absolument nouvelle qu'on le croit aujourd'hui. Sous un sous-titre intitulé « Un art des circonstances », les trois présentateurs analysent finement le statut de l'expérience, ni preuve, ni évidence : « *Ce qui frappe, au contraire, [...] c'est l'incertitude des interprétations [...]. Rien n'est plus éloigné de Berthollet que la conviction partagée par beaucoup de savants qu'une expérience peut clore une controverse.* »

Bien que nous nous limitons ici à Berthollet, cet ensemble de leçons, diversifiées dans leur domaine scientifique, dans leurs choix et stratégies pédagogiques, devrait intéresser une large panoplie de lecteurs : formateurs,

enseignants et chercheurs, historiens, chimistes et didacticiens, et trouver une utilisation très féconde dans la formation à l'enseignement. Les chapitres introductifs et l'appareil de notes sont des guides de lecture à la fois très documentés et synthétiques dont les auteurs doivent être remerciés.

Josette Fournier

### A signaler



#### Chimie organique Stéréochimie, entités réactives et réactions

R. Milcent

832 p., 64 €

EDP Sciences, 2007

• Prix préférentiel accordé aux membres de la SFC : 38 € (voir [www.sfc.fr](http://www.sfc.fr), espace adhérents) (jusqu'au 30 avril 2007)

#### Guide du risque chimique (4<sup>e</sup> éd.) Identification, évaluation, maîtrise

G. Gautret de la Moricière

400 p., 70 €

Dunod, 2006

#### Les eaux continentales Rapport sur la science et la technologie n° 25

Sous la direction de G. de Marsily

EDP Sciences, Coll. Académie des sciences, 2006

• En ligne sur [http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/rapports\\_html/RST25.htm](http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/rapports_html/RST25.htm)

#### N<sub>4</sub>-Macrocyclic metal complexes

J.H. Zagal, F. Bedioui, J.P. Dodelet (eds)

800 p., 139,95 €

Springer, 2006

### Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie (le « Bup »)

La rédaction de L'Actualité Chimique a sélectionné pour vous quelques articles.

#### N° 890 (janvier 2007)

- Le bulletin aura cent ans au mois de mars 2007, par A. Gilles.
- La culture scientifique des élèves français de quinze ans, par le Groupe d'experts français en sciences de l'évaluation internationale PISA.
- Schémas et schématisation en physique-chimie, par B. Renaud.
- Une classe de seconde, pépinière d'entreprises, par V. Maspoli.
- La musique de la chimie : du solfège à la mélomanie, par R.-E. Eastes.

• Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur <http://www.udppc.asso.fr>



5 mars 2007

**Les réacteurs photocatalytiques**  
*Conception, performances et applications*

Paris

- <http://www.ensic.inpl-nancy.fr/SFGP>

22-23 mars 2007

**Mise en œuvre et comportement des polymères et des élastomères**  
*Congrès SAGE*

Sophia-Antipolis

- <http://www.sfip-plastic.org>

28-29 mars 2007

**Les procédés industriels durables**

Lyon

- <http://www.cpe.fr/FP/CPE/colloque/Default.htm>

29-30 mars 2007

**WP9 IDECAT workshop**  
*Integrated design of catalytic nanomaterials for a sustainable production*

Séville (Espagne)

- <http://www.iapc.iic.csic.es>

6-9 mai 2007

**Bio 2007**  
*The global event for biotechnologies*

Boston (États-Unis)

- <http://www.bio2007.org>

20-26 mai 2007

**SECO 44**  
*Semaine d'études de chimie organique*

Port Barcarès

- <http://seco44.univ-lemans.fr>

21-23 mai 2007

**Learning organic synthesis tremendously (Lost?)**

*From experiments to knowledge*

Namur (Belgique)

- <http://www.fundp.ac.be/facultes/sciences/departements/chimie/recherche/centres/cos/lost>

29 mai-1<sup>er</sup> juin 2007

**GeCat 2007**  
*Réunion GFZ-GEcat-DivCat*

La Grande Motte

(voir page 51)

**Date limite d'inscription : 15 avril 2007**

- <http://catalyse.univ-lyon1.fr/GECAT>

4-8 juin 2007

**CIP 07**  
*16<sup>th</sup> International colloquium on plasma processes*

Toulouse

- <http://www.vide.org/cip2007.html>

13-15 juin 2007

**New frontiers in the quality of medicines**  
*International conference*

Strasbourg

- [http://www.edqm.eu/site/page\\_673.php](http://www.edqm.eu/site/page_673.php)

22-27 juin 2007

**ICCST-10**  
*International conference on the chemistry of selenium and tellurium*

Lodz (Pologne)

- <http://www.iccst-10.cbmm.lodz.pl>

24-28 juin 2007

**ISMSC 2007**  
*2<sup>nd</sup> International symposium on macrocyclic and supramolecular chemistry*

Pavie (Italie)

- <http://www.unipv.it/ismsc07>

25-27 juin 2007

**ISPO'07**  
*5<sup>th</sup> International workshop of silicon-based polymers*

Montpellier

- <http://www.enscm.fr/ispo2007.htm>

26-30 juin 2007

**MPC'07**  
*Modern physical chemistry for advanced materials*

International conference devoted to the 100<sup>th</sup> anniversary of Professor Nikolai Izmailov  
Kharkiv (Ukraine)

- <http://izmailov2007.univer.kharkov.ua>

1<sup>er</sup>-5 juillet 2007

**GSC-3**  
*International conference on green and sustainable chemistry*

Delft (Pays-Bas)

- <http://www.greenchem2007.tudelft.nl>

16-18 juillet 2007

**SFC'07 - Le congrès du cent cinquantième**  
*« Chimie du futur, futur de la chimie »*

Paris

(voir page 51)

**La 2<sup>e</sup> circulaire est disponible sur le site**  
**Date limite de soumission des résumés des communications par affiche : 15 mars 2007**

- <http://www.sfc07.fr>

16-20 juillet 2007

**30<sup>th</sup> International conference on solution chemistry**

Perth (Australie)

- <http://www.iupac.org/symposia/2007.html>

16-20 juillet 2007

**ISHHC XIII**  
*International symposium on the relations between homogeneous and heterogeneous catalysis*

Berkeley (CA, États-Unis)

**Date limite de soumission : 15 avril 2007**

- <http://www.lbl.gov/Conferences/ISHHC/XIII>

22-27 juillet 2007

**ISNA-12**  
*International symposium on novel aromatic compounds*

Tsuna-Gun (Japon)

- <http://www.iupac.org/symposia/2007.html>

2-6 août 2007

**OMCOS 14**  
*Organometallic chemistry toward organic synthesis*

Nara (Japon)

**Date limite de soumission : 30 avril 2007**

- <http://www.pac.ne.jp/omcos14/index.html>

6-10 août 2007

**COIL-2**  
*International congress on ionic liquids*

Yokohama (Japon)

**Date limite de soumission : 10 mai 2007**

- <http://www.pac.ne.jp/coil-2>

12-17 août 2007

**15<sup>th</sup> IZC**  
*International zeolite conference*

Pékin (Rép. Pop. de Chine)

- <http://www.15izc.org.cn>

Vous trouverez d'autres manifestations sur le site de la SFC : <http://www.sfc.fr>, rubrique **Manifestations**.

16-18 juillet 2007

SFC'07

La SFC fête ses 150 ans

Paris



Le congrès SFC07 revêt une importance particulière puisqu'il commémorera les 150 ans de la fondation de la SFC, ce qui en fait la seconde plus vieille société savante dédiée à la chimie, après sa consœur britannique.

Le congrès qui a pour thème « Chimie du futur, futur de la chimie » se propose d'apporter des contributions sur l'évolution spectaculaire de la chimie au cours des cinquante dernières années, ses relations avec les besoins de la société civile et les nouveaux champs de connaissance et d'applications ainsi induits.

Il sera introduit par une conférence de Bernard Bigot, président de la Fondation Internationale de la Maison de la Chimie, sur « *Chimie et société : pour un dialogue confiant* ». Le débat, animé par Armand Lattes, président de la SFC, portera sur quatre thèmes : « Questions aux chimistes, le rôle des médias » ; « Chimie, formation et culture scientifique du citoyen » ; « Chimie, industries et emplois » ; « Chimie et progrès des connaissances, recherche publique et recherche privée : quelles interactions dans le futur ? »

**Six colloques** décriront les avancées et les perspectives offertes dans des domaines choisis pour leur fort développement et la bonne visibilité des contributions de la chimie française :

#### - Chimie supramoléculaire

Conférence plénière : *From supramolecular chemistry to constitutional dynamic chemistry*, par J.-M. Lehn (Université Louis Pasteur Strasbourg et Collège de France).

Autres conférenciers : G. Férey (Versailles), J.M.J. Fréchet (Berkeley), J.-P. Launay (Toulouse), V. Gouverneur (Oxford), M. Barboiu (Montpellier) et M.-P. Piléni (Paris).

#### - Chimie et matériaux

Conférence plénière : *Adhesives: chemical invention and physical principles*, par P.-G. de Gennes (Institut Curie, Paris).

Autres conférenciers : A. Fert (CNRS-Thalès, Palaiseau), M. Hervieu (Caen), D. Langevin (Orsay), A. Meijerink (Utrecht), R. Naslain (Bordeaux) et Y. Osada (Sapporo).

#### - Chimie et temps

Conférence plénière : *Arrow of time - From chemistry to biology*, par A.H. Zewail (California Institute of Technology, Pasadena, E.-U.).

Autres conférenciers : C. Daniel (Strasbourg), J. Jouzel (Saclay), M. Martin (Paris), M. Parrinello (Lugano), C. Poinssot (Saclay) et M. Wulff (Grenoble).

#### - L'essor de la chimie du solide

Conférence plénière : *Ligand-field orbitals to energy bands in solid*, par J.-B. Goodenough (Université du Texas, Austin, E.-U.).

Autres conférenciers : J.-P. Doumerc (Pessac), J. Livage (Paris), J. Lucas (Rennes), P. Maestro (Rhodia, Aubervilliers), M. Whangbo (Raleigh) et S. Yamanaka (Hiroshima).

#### - Chimie, énergie et environnement

Conférence plénière : *The future of energy*, par J.-M. Gires (Total, Paris La Défense).

Autres conférenciers : P. Beuzit (Renault, Guyancourt), D. Duprez (Poitiers), D. Lincot (Paris), R. Schwarzenbach (Dübendorf), J.-M. Tarascon (Amiens) et C. Travers (IFP, Rueil-Malmaison).

#### - Chimie et synthèse de médicaments (colloque dédié à la mémoire de Pierre Potier)

Conférence plénière : *Changing face of organic chemistry*, par S.V. Ley (Université de Cambridge).

Autres conférenciers : A. Commerçon (Sanofi-Aventis, Vitry), J. Cossy (Paris), J. Fahy (Pierre Fabre, Castres), M. Hibert (Strasbourg), G. Mehta (Bangalore) et C. Mioskowski (Saclay).

**Six sessions d'affiches** seront introduites chacune par dix présentations « éclair », en rapport avec les thématiques scientifiques ci-dessus.

**Date limite de soumission des résumés des communications par affiche : 15 mars 2007**

**Date limite d'inscription à tarif préférentiel : 15 mai 2007**

• <http://www.sfc07.fr>

## Groupes

### Club Histoire de la chimie

#### Nouveau bureau

Présidente : Laurence Lestel  
Vice-présidente : Josette Fournier  
Secrétaire : André Marchand  
Secrétaire adjoint : Roger Christophe  
Trésorière : Danielle Fauque  
Trésorier adjoint : Mohab-Eddine Brik

• [lestel@cnam.fr](mailto:lestel@cnam.fr)

### Groupe Électrochimie

#### Nouveau bureau

Président : Fethi Bedioui  
Vice-président : Jean-François Fauvarque  
Secrétaire : Anny Jutand  
Trésorier : Éric Chainet

• [fethi-bedioui@enscp.fr](mailto:fethi-bedioui@enscp.fr)

### Groupe d'Études en Catalyse

29 mai-1<sup>er</sup> juin 2007

#### GeCat 2007

#### Réunion GFZ-GECat-DivCat

La Grande Motte

Le Groupe Français des Zéolithes (GFZ) et le Groupe d'Études en Catalyse (GECat) organisent cette manifestation autour de trois thèmes qui seront introduits par un conférencier :

- Environnement et développement durable (procédés de dépollution, biocarburants, énergie propre, biocatalyse, économie d'atomes) : Jacques Bousquet (Total).

- Élaboration de matériaux (méthodes innovantes de préparation, contrôle morphologique, mise en forme) : Clément Sanchez (Université Pierre et Marie Curie, Paris 6).

- Confrontation modélisation/expérimentation (matériaux, adsorption, diffusion, catalyse) : Hervé Toulhoat (IFP).

Avec en ouverture, la conférence de Paul Ratnasamy (National Chemical Laboratory, Pune, Inde) : *Activation and reactions of CO<sub>2</sub> over solid catalysts*.

#### Date limite d'inscription :

**15 avril 2007**

Nous rappelons que le GECat (groupe thématique de la division Catalyse) a pour but de fédérer l'ensemble de la communauté de catalyse française afin de promouvoir les échanges entre chercheurs et l'intégration des doctorants et des jeunes chercheurs.

• <http://catalyse.univ-lyon1.fr/GECAT>

# le dossier



**En route vers de nouveaux médicaments auto-organisés dans l'eau :  
une chimie « à façon » des tensioactifs dérivés de sucres**

*Isabelle Rico-Lattes*

## **Le dossier de *L'Actualité Chimique***

- Ce dossier est publié pour sensibiliser un grand nombre de lecteurs intéressés aux développements actuels dans le domaine des sciences chimiques. Il s'appuie sur des résultats de recherches pouvant avoir d'importantes conséquences, soit dans le domaine purement scientifique, soit par leurs applications.
- Il s'adresse à un large public de scientifiques : étudiants, chercheurs, professeurs, industriels... désireux de comprendre les évolutions scientifiques, ou tout simplement curieux.

**Ce dossier est détachable : n'hésitez pas à le faire lire autour de vous !**

# En route vers de nouveaux médicaments auto-organisés dans l'eau

## Une chimie « à façon » des tensioactifs dérivés de sucres

Isabelle Rico-Lattes

### Résumé

Les tensioactifs sont les composés clés des systèmes moléculaires organisés et il est primordial d'utiliser le tensioactif adapté à la fonction recherchée. Cette conception finalisée des molécules tensioactives est rendue efficace par la mise au point de méthodes de synthèse modulaire qui permettent de construire un grand nombre de molécules amphiphiles de structures variables. Dans ce contexte, les tensioactifs dont les têtes polaires sont dérivées de sucres ont une place tout à fait privilégiée. En effet, les têtes polaires mono- ou polyholosides jouent un rôle beaucoup plus important que celui d'apporter l'hydrosolubilité à l'ensemble amphiphile qu'elles constituent en apportant aussi un caractère biocompatible, ou même bioactif. Généralement, la synthèse de ces composés est rendue difficile car elle nécessite une protection préalable des fonctions hydroxyles des sucres utilisés. En utilisant les sucres naturels réducteurs – glucose, lactose ou rhamnose –, nous les avons fixés de manière originale, par des méthodes sans protection préalable ni déprotection, sur des ensembles hydrophobes pour en faire les têtes polaires constitutives de nouveaux tensioactifs. La structure chimique de ces derniers va déterminer les processus d'auto-organisation et donc cibler les applications biologiques recherchées. Ainsi, associée à ces diverses têtes polaires, la partie hydrophobe peut être modulée conjointement et conduire alors à des tensioactifs non ioniques ou catanioniques, monocaténaires, bolaformes et bicaténaires, dont l'auto-organisation micellaire, vésiculaire, filamentaire... préfigure l'application recherchée : formulation bioactive, médicament, etc.

### Mots-clés

**Tensioactifs, sucres, formulations bioactives, médicaments, systèmes moléculaires organisés, glycolipides, amphiphiles catanioniques, vectorisation.**

### Abstract

**Water, surfactants and sugars: ingredients for new bioactive organized molecular systems and medicines**

Surfactants are the key components of the organized systems used for biological applications and it is important to use an appropriate surfactant for the process under consideration. This requires synthesis of a range of suitable surfactants by modular methods leading to variations in the structures of the compounds. In this context, surfactants based on sugars are very important in biological and medicinal applications, the sugar part bearing together hydrophilicity, biocompatibility and/or moreover bioactivity. These surfactants have a water soluble head derived from a carbohydrate which is linked by different functional groups to a hydrophobic part. Variations in the nature of sugar and hydrocarbon tails lengths determine the self-organization properties and therefore applications of the resulting surfactant. Generally, these derivatives are not readily synthesized as the starting sugars require protection. We present here routes, avoiding protection of the starting carbohydrates, to new series of surfactants derived from glucose, lactose and rhamnose, reducing sugars. The synthetic methods of such products enabled us to obtain non ionic or catanionic compounds having one or two chains with different lengths, one or two carbohydrates heads bounded by hydrophobic spacers (bolamphiphilic compounds). All these compounds form aggregates in aqueous solutions: direct micelles and/or vesicles with corresponding biological properties.

### Keywords

**Surfactants, sugars, bioactive formulations, medicines, organized molecular systems, glycolipids, catanionic amphiphiles, vectorisation.**

La conception et la réalisation des systèmes moléculaires organisés (SMO) sont fondées sur l'auto-organisation spontanée en solution dans l'eau de molécules amphiphiles, qui s'adsorbent aux interfaces et que l'on appelle aussi tensioactifs. Ces molécules sont constituées de deux parties d'affinités chimiques différentes (hydrophobe et hydrophile). Les plus simples se composent d'une tête polaire et d'une longue chaîne alkyle. Mais le chimiste de synthèse peut moduler à volonté leurs structures comme le montre la

figure 1. En s'appuyant sur les concepts physico-chimiques qui régissent l'auto-organisation des tensioactifs, il va alors pouvoir imaginer et concevoir chaque molécule en fonction de l'objet recherché et de l'application conjointe. Dans ce contexte, les SMO à visée biologique sont particulièrement attrayants, conduisant à un nouveau concept : la mise en œuvre de formulations bioactives. Les constituants même de la formulation apportent alors leur propre bioactivité et peuvent contribuer à l'activité de nouveaux médicaments dans

structure du tensioactif	type
	monocaténaire
	gémini
	bolaforme
	bicaténaire
	tricaténaire

Figure 1 - Structures générales de différentes familles de tensioactifs.

lesquels le principe actif devient acteur de sa propre formulation.

Ainsi, les principes physico-chimiques qui gouvernent l'auto-organisation de tensioactifs peuvent être les moteurs d'un nouveau mode de conception de médicaments. L'objet de cet article est de donner un éclairage sur cette nouvelle façon de concevoir des substances bioactives et des médicaments à partir d'ingrédients « simples » : de l'eau, des tensioactifs et des sucres.

## Prévoir le mode d'auto-organisation des tensioactifs dans l'eau

Pour prévoir l'auto-organisation dans l'eau des tensioactifs, un des concepts particulièrement attrayants est celui de « paramètre d'empilement » développé par J.N. Israelachvili

et coll. en 1976 [1]. Cette conceptualisation thermodynamique de l'auto-organisation des tensioactifs s'appuie sur le fait que les molécules de tensioactifs à la fois hydrophiles et lipophiles présentent la particularité de s'auto-organiser en construisant des interfaces au sein du solvant. La géométrie des objets ainsi formés en solution va alors dépendre essentiellement de deux facteurs : la structure moléculaire du tensioactif de départ et la nature du solvant, donc du milieu environnant.

### Structure moléculaire du tensioactif

Le premier facteur peut être quantifié par le paramètre  $a_0l/V$ , où  $a_0$  représente la surface par tête polaire de l'amphiphile,  $l$ , la longueur de la chaîne étirée, et  $V$ , son volume moléculaire :

- pour  $a_0l/V > 3$ , on obtient aisément des micelles sphériques dans l'eau, dites micelles directes ;
- pour  $2 < a_0l/V < 3$ , les micelles se déforment pour conduire à des micelles globulaires ;
- pour des valeurs se rapprochant de l'unité, on obtient plutôt des vésicules et des bicouches planes ;
- enfin, en dessous de l'unité, les amphiphiles donneront surtout des micelles dans des solvants apolaires dites micelles inverses.

Ce paramètre géométrique est étroitement lié à la structure moléculaire comme le montre la figure 2 :

- les micelles sphériques directes seront obtenues avec des amphiphiles de structure « conique » (c'est le cas le plus classique avec par exemple le dodécylsulfate de sodium) ;
- les micelles globulaires pour des tensioactifs de forme cylindrique (ex : certaines molécules dérivées de sucres) ;
- les vésicules et les bicouches planes sont obtenues avec des tensioactifs bicaténaires (ex. : les phospholipides). Les vésicules s'obtiennent aussi avec les tensioactifs bolaformes (qui peuvent se replier) ou catanioniques ;
- les micelles inverses sont particulièrement aisées aussi à obtenir avec des tensioactifs bicaténaires souvent ramifiés.

### Nature du solvant

Parallèlement, le milieu dans lequel « baigne » le tensioactif, appelé encore phase continue, est capital pour moduler l'architecture supramoléculaire. On utilise généralement :

- les solvants apolaires pour la formation de micelles inverses,
- l'eau pour les autres objets. Ce solvant dont tous les organismes vivants sont tributaires est le milieu dans lequel sont en effet structurés les assemblages biologiques (ex : les membranes cellulaires constituées de phospholipides). Ainsi, sa cohésion exceptionnelle conduit à des interactions couplées à un fort effet dit « hydrophobe ». Ce solvant est ainsi le moteur essentiel de l'auto-organisation des tensioactifs biologiques, souvent ignoré... Il est donc certainement le paramètre essentiel et unificateur des processus d'auto-organisation biologiques et fait partie intégrante de la vie et des assemblages qui y sont associés. Il est donc le solvant privilégié dans la mise au point de formulations bioactives. Soulignons cependant, comme nous l'avons démontré par le passé de manière originale, que certains solvants polaires et structurés, protiques comme le formamide [2], ou aprotiques comme la N-méthylsurdnone [3], dont la cohésion est aussi très importante,

paramètre d'empilement	forme du tensioactif	agrégation et objet formé
$\frac{a_0l}{V} > 3$	cône	micelle sphérique
$2 < \frac{a_0l}{V} < 3$	tronc de cône aplati	micelle globulaire
$1 < \frac{a_0l}{V} < 2$	tronc de cône	vésicule
$\frac{a_0l}{V} \approx 1$	cylindre	bicouche plane
$\frac{a_0l}{V} < 1$	tronc de cône inversé	micelle inverse

Figure 2 - Corrélations entre le paramètre d'empilement ( $a_0l/V$ ), la géométrie du tensioactif et son mode d'auto-organisation [1].

permettent de redéfinir tous les processus d'auto-organisation de manière analogue aux systèmes aqueux. Nos travaux ont ainsi montré le caractère général de l'auto-organisation des tensioactifs, caractère lié à la cohésion du milieu environnant, l'eau étant le solvant le plus cohésif connu à ce jour.

## Les tensioactifs dérivés de sucres : des molécules à haute valeur ajoutée

Dans une stratégie de modulation structurale des tensioactifs, les têtes polaires dérivées de carbohydrates ont une place tout à fait privilégiée, celles-ci, mono- ou polyholosides, jouant un rôle beaucoup plus important que d'apporter l'hydrosolubilité à l'ensemble amphiphile qu'elles constituent. En effet, les tensioactifs dérivés de carbohydrates, biocompatibles, peuvent être utilisés dans la formulation et la vectorisation de principes actifs. Ils peuvent également induire des phénomènes de reconnaissance moléculaire conduisant à une bioactivité propre. Étant aussi généralement biodégradables, ils sont donc des composés attractifs pour une chimie dédiée au développement durable.

Utilisant les carbohydrates naturels, nous les avons fixés sur des ensembles hydrophobes pour en faire les têtes polaires constitutives de nouveaux tensioactifs applicables ensuite en biologie. Afin de simplifier les stratégies de synthèse et pour des raisons économiques, nous avons retenu les carbohydrates réducteurs dont la fonction anomérique permet des réactions sélectives : le glucose, le rhamnose et le lactose, sous-produit bon marché de l'industrie fromagère, étant nos matières premières. En outre, il est important de souligner que le lactose permet d'introduire le motif galactose dont l'importance biologique est de premier plan en reconnaissance moléculaire [4-5].

Associée à ces diverses têtes polaires, la partie hydrophobe peut conjointement être modulée, en fonction de l'objet supramoléculaire recherché, et corrélativement de la propriété correspondante. Ainsi, en s'appuyant sur les concepts de l'auto-organisation des tensioactifs [1], nous allons pouvoir décliner différents types d'objets et d'applications biologiques correspondantes.

## Tensioactifs monocaténaire et micellisation : de la détergence aux formulations bioactives

### Les tensioactifs monocaténaire dérivés du lactose : de l'importance de la forme des micelles

De manière générale, ces dérivés conduisent à des cristaux liquides lyotropes classiques, mais les structures micellaires obtenues sont différentes selon la forme géométrique du tensioactif :

- sphériques pour les N-acétyl N-alkyllactosylamines (figure 3a), de forme conique induite par la tête polaire comportant deux carbohydrates fermés et un petit « bras » acétyle [2], en conformité avec la théorie d'Israelachvili (figure 2) [6] ;
- non sphériques pour les N-alkylaminolactitols (figure 3b), qui présentent une tête moins volumineuse (avec le glucose ouvert), située dans le prolongement de la chaîne hydrophile et induisant ainsi la formation de micelles globulaires en accord aussi avec la théorie d'Israelachvili (figure 2) [7].

Ces micelles ont été modélisées de manière originale en forme d'ellipsoïdes aplatis d'excentricité supérieure ou égale

à 0,5. Cette forme de micelles est un élément de l'adéquation favorable entre les tensioactifs dérivés de carbohydrates et les protéines membranaires : les tensioactifs de ce type sont alors bien adaptés à la courbure relativement peu importante des zones hydrophobes de la protéine à solubiliser et les extraient des membranes cellulaires sans les dénaturer. Ainsi l'extraction des protéines membranaires ne sera possible qu'avec des tensioactifs susceptibles de détruire les membranes cellulaires (par effet détergent et solubilisation des phospholipides) en préservant l'intégrité des protéines extraites et solubilisées. Un élément en faveur de cette hypothèse est lié au fait que les N-acétyl N-alkyllactosylamines, conduisant à la formation de micelles sphériques, ne donnent aucun résultat positif en extraction des protéines membranaires. Par contre, les N-alkylaminolactitols offrent les caractéristiques physico-chimiques requises pour la solubilisation des protéines membranaires, et nous avons ainsi montré leur aptitude à extraire de manière très efficace le récepteur aux opioïdes, ou encore certaines lipoxgénases [8].

### Les tensioactifs monocaténaire dérivés du glucose : un exemple de synthèse organisée et durable

Les tensioactifs APG (alkylpolyglucosides) sont très importants en formulation courante (en détergence « douce », c'est-à-dire solubilisation non agressive des corps gras, dans les lessives, les shampoings) et donc de gros tonnage. Le procédé de synthèse industriel consiste à déplacer l'équilibre d'acétalisation du glucose par un alcool à longue chaîne tel que le dodécanol, en utilisant d'une part un excès d'alcool et en distillant d'autre part au fur et à mesure l'eau formée. Si ce procédé est efficace en termes de rendements (70 % de taux de transformation de glucose en APG), les températures élevées utilisées conduisent à un taux de polymérisation important du glucose qui peut réagir sur lui-même (d'où le terme APG) et de fait à une « coloration » finale des APG formés, nécessitant une étape de purification avant commercialisation.

Nous avons développé une alternative qui met en pratique le principe « d'économie moléculaire » défini de manière originale au cours de nos travaux portant sur la réactivité en milieu microémulsion. Ce principe consiste à utiliser les réactifs comme constituants de la microémulsion, ce qui induit alors une simplification de la formulation du système et la suppression de solvants organiques (ce principe est donc aussi intégré dans une chimie plus respectueuse de l'environnement, donc durable). Dans le cas présent, ce principe consiste à utiliser le dodécanol comme phase apolaire d'une

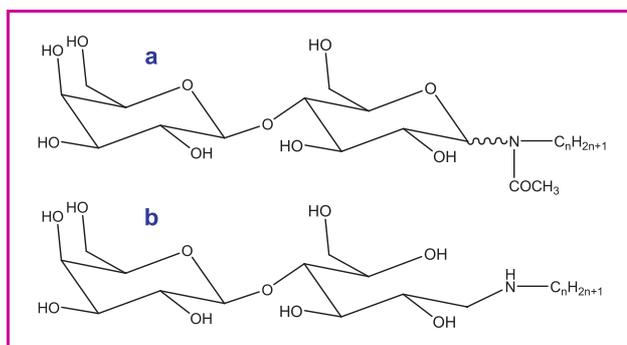


Figure 3 - Formules générales (a) des N-acétyl N-alkyllactosylamines, et (b) des N-alkylaminolactitols.

microémulsion inverse, l'APG qui se forme comme tensioactif et un co-tensioactif bien choisi : le butanol (structure et concentration optimisées). Dès le début de la réaction, celui-ci va permettre la formation de micelles inverses, qui vont alors « encapsuler » l'eau au fur et à mesure de la réaction. Cette compartimentation va spontanément entraîner le déplacement de l'équilibre d'acétalisation du glucose par le dodécanol, réaction qui se déroule à l'interface micellaire. On peut ainsi opérer à plus basse température (70 °C), sans distillation, et obtenir un monoalkylglucoside avec un rendement optimisé de 80 %. De plus, le produit obtenu dans des conditions douces n'a pas à subir d'étape de décoloration ultérieure. Ce procédé, qui nécessite une mise au point industrielle – en particulier pour récupérer les tensioactifs après formation dans le milieu réactionnel – est schématisé figure 4 [9].

Brevetée avec la société Stepan pour le glucose, cette stratégie est actuellement généralisée à d'autres synthèses

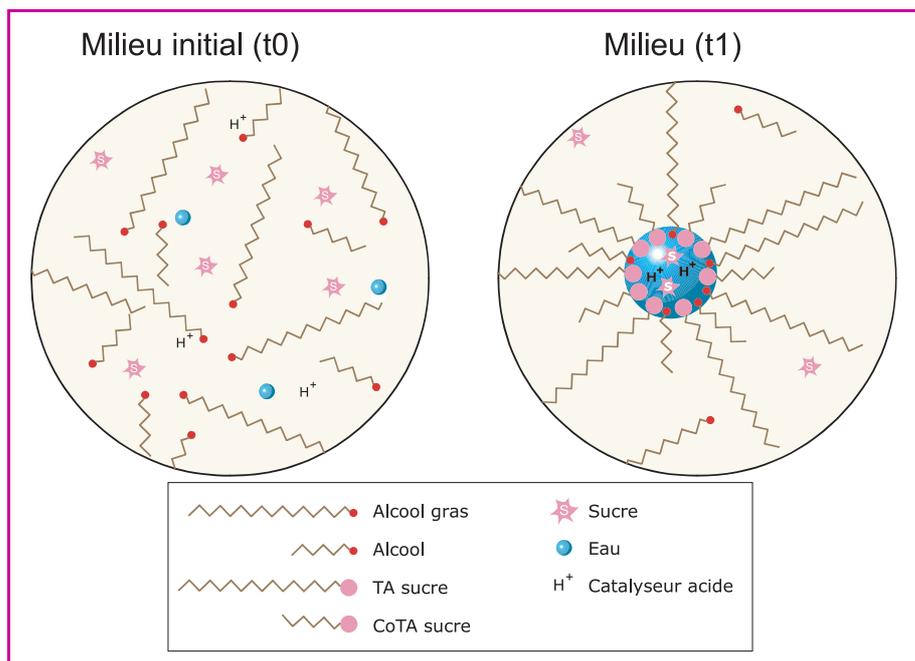


Figure 4 - Synthèse d'APG en milieu microémulsion inverse (TA : tensioactif, CoTA : co-tensioactif).

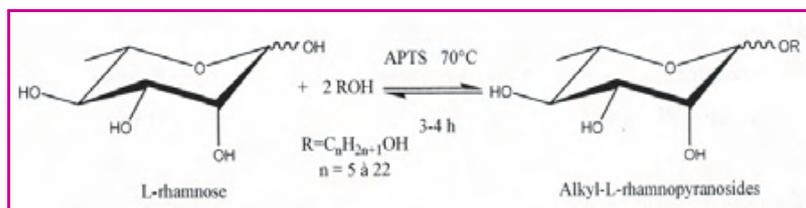


Figure 5 - Voie de synthèse des alkylrhamnosités.  
APTS : acide paratoluène sulfonique, catalyseur acide.

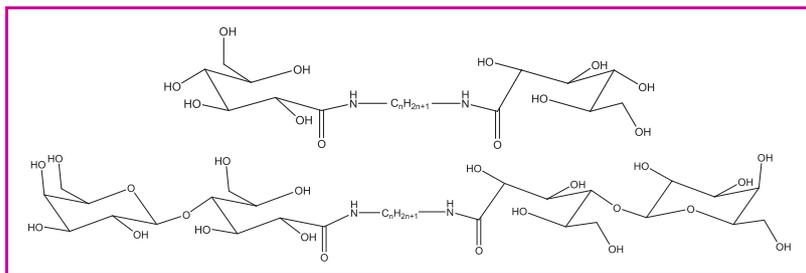


Figure 6 - Exemples de tensioactifs bolaformes dérivés du glucose et du lactose.

de tensioactifs où des problèmes analogues de miscibilité et de formation d'eau résiduelle se posent. Tout récemment, nous avons ainsi abordé la synthèse de tensioactifs bioactifs dérivés du rhamnose à partir d'un concept analogue.

### Les tensioactifs monocaténaires dérivés du rhamnose : une première formulation bioactive

Dans un projet associant le CNRS et les laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique (contrat BDI), nous avons synthétisé une bibliothèque de dérivés du rhamnose afin de découvrir de nouveaux candidats potentiels dans la lutte contre l'inflammation (figure 5).

Le rhamnose a été choisi car il est présent sur de nombreux récepteurs cellulaires comme les kératinocytes. Les différents dérivés ont été synthétisés de manière très simple avec de bons rendements (en milieu microémulsion). Ces nouveaux dérivés offrent des propriétés intéressantes en formulation et ne présentent aucune toxicité ni d'effets allergisants. Leurs propriétés anti-inflammatoires sont très prometteuses et nous avons montré qu'ils constituent des molécules utiles en dermo-cosmétique pour des applications par voie topique. L'un des composés, qui s'est révélé particulièrement actif, a été breveté et doit être commercialisé très prochainement par la société Pierre Fabre. Nous avons ici un premier exemple du concept des « formulations bioactives » que nous avons introduit : les molécules tensioactives qui participent à la formulation sont elles-mêmes bioactives. Le principe actif entre donc dans sa propre formulation, simplifiant à la fois le système et en apportant une bioactivité propre : c'est en fait un cas d'école « d'économie moléculaire » appliquée à la biologie [10-11].

### Tensioactifs bolaformes et vésicules pour des formulations sans caractère détergent

En accord avec leur « paramètre d'empilement » d'Israelachvili, ces tensioactifs originaux (figure 6) peuvent conduire, selon le nombre de carbones de l'espaceur entre les deux têtes sucre, à la formation de vésicules sans former de micelles (cf. figure 2). Cette double caractéristique leur permet alors de formuler de manière inédite divers principes actifs en galénique, sans présenter de caractère détergent (lié à l'interaction micelles/membranes), et donc avec une faible toxicité cellulaire. Nous les avons brevetés et développés avec la société Stepan, en particulier dans certains procédés de synthèse enzymatique [12-13].

### Tensioactifs à mi-chemin entre monocaténaires et bolaformes : l'intérêt thérapeutique des analogues de glycolipides

Ce travail s'inscrit dans une démarche plus générale qui prend en compte l'importance grandissante des glycolipides dans les phénomènes de reconnaissance

moléculaire. En effet, de nombreux glycolipides membranaires ont été identifiés ces dernières années comme sites récepteurs pour divers agents pathogènes. La reconnaissance des motifs sucres des glycolipides par différents microorganismes ou ligands joue donc un rôle important aux côtés de celle impliquant les glycoprotéines. Ce type de reconnaissance peut alors conduire à proposer un certain nombre de stratégies thérapeutiques qui mettent en jeu des leurres chimiques visant à mimer les glycolipides impliqués dans les processus de reconnaissance. Ces stratégies reposent sur une ingénierie moléculaire ciblée d'analogues de glycolipides élaborés et optimisés en fonction de l'activité biologique recherchée [8, 14].

Ainsi, s'il est bien établi que le récepteur CD4 – la glycoprotéine exprimée par les lymphocytes, monocytes et macrophages – est le premier récepteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) par adsorption de la glycoprotéine d'enveloppe gp 120 du virus, l'infection par ce virus de cellules nerveuses ou épithéliales du côlon CD4<sup>-</sup> (qui ne portent pas le récepteur CD4 à leur surface) a été aussi rapportée. Ces résultats suggèrent donc un mode d'entrée du virus indépendant de CD4 et l'existence d'un ou plusieurs autres récepteurs pour le VIH. L'équipe de Gonzales Scarano à Philadelphie a entrepris une étude systématique de l'infection de lignées de cellules nerveuses CD4<sup>-</sup> par le VIH, ce qui lui a permis de caractériser le galactosylcéramide Galcer comme un récepteur du VIH dans le système nerveux (*figure 7*) [15].

Par ailleurs, la muqueuse intestinale jouant un rôle fondamental dans la transmission et la pathogenèse du VIH, il était essentiel de connaître les mécanismes impliqués dans l'entrée du VIH au niveau des cellules de l'épithélium intestinal. J. Fantini et ses collaborateurs à Marseille ont aussi identifié le glycosphingolipide galactosylcéramide (Galcer) comme récepteur du VIH dans les cellules épithéliales du côlon [16]. C'est pourquoi, à côté des traitements rétroviraux classiques, l'identification de drogues spécifiques capables de bloquer l'interaction entre le virus et les cellules Galcer<sup>+</sup> constitue une voie de recherche originale dans le domaine des molécules anti-VIH. Une piste est la mise au point d'analogues du Galcer.

Dans ce contexte, notre équipe a appliqué les protocoles de synthèse mis au point précédemment pour obtenir les N-alkylaminolactitols (*figure 3*) afin d'obtenir les N-acyl N-aminolactitols (*figure 8*). En effet, ces composés, qui possèdent la liaison Gal β spécifiquement impliquée dans la reconnaissance du Galcer par le VIH, sont des analogues potentiels du Galcer. Il est important de souligner qu'ils sont préparés en trois étapes seulement à partir du lactose non protégé qui est un disaccharide peu coûteux. De plus, la méthode de synthèse choisie permet de moduler la longueur et la nature de chaînes alkyles fixées sur l'azote. Les composés synthétisés se révèlent dans les deux cas (dérivé mono- ou bicaténaire) actifs contre le VIH – surtout les dérivés monocaténaires – par un mécanisme d'inhibition de l'adsorption du virus. Nous avons en particulier montré le rôle de la tête galactose dans le phénomène de reconnaissance de la boucle V3 de la gp 120 (analogue au Galcer). Une hydrophobie importante est aussi nécessaire pour avoir une bonne activité anti-VIH. En effet, la force motrice de la fusion membranaire virus-cellule doit être compensée dans l'action d'un leurre par une reconnaissance non spécifique (de type

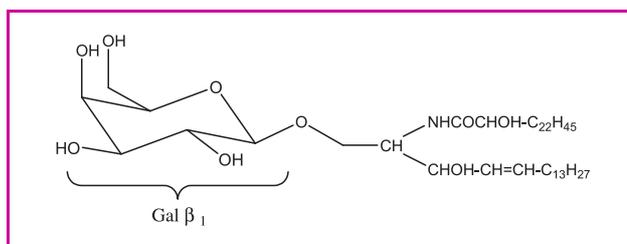


Figure 7 - Le galactosylcéramide Galcer.

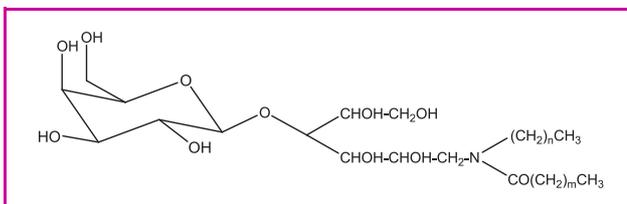


Figure 8 - Formule générale des N-acyl N-alkylaminolactitols.

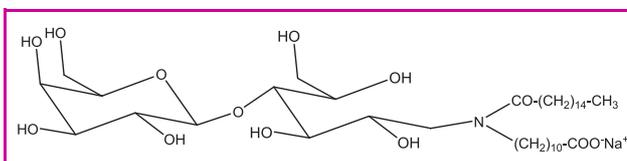


Figure 9 - Formule du premier analogue soluble du Galcer.

hydrophobe) avec la gp 120. En revanche, ces composés conduisent tous à une toxicité importante :

- les dérivés monocaténaires par effet détergent sur les membranes (les concentrations à partir desquelles ils deviennent toxiques étant corrélées à leurs CMC (concentrations micellaires critiques). L'activité augmente ainsi conjointement avec la toxicité, rendant difficile l'utilisation de dérivés monocaténaires dans ce type de reconnaissance cellulaire [17].
- les bicaténaires, trop hydrophobes, par insertion membranaire. Cette grande hydrophobie est aussi responsable d'une perte d'activité par rapport aux monocaténaires.

Dans ce contexte, l'absence de toxicité des composés bolaformes précédemment étudiés nous a conduit à développer de nouveaux analogues du Galcer en couplant le motif anionique et le motif sucre. Des bolaformes mixtes – intermédiaires entre monocaténaires et bicaténaires – ont été ainsi préparés dans un double but : éviter d'une part la micellisation des dérivés à une seule chaîne qui entraîne une toxicité, et diminuer d'autre part l'hydrophobie des bicaténaires, tout en ajoutant un site anionique susceptible de constituer un point d'ancrage supplémentaire permettant de renforcer l'interaction du leurre avec la gp 120. Nous avons ainsi obtenu le premier analogue soluble du Galcer de la littérature (*figure 9*) grâce à l'évolution modulaire des molécules synthétisées [16, 18]. Cependant, ces composés restent encore trop toxiques pour conduire à un éventuel développement comme médicament ; nous avons donc décidé de développer une nouvelle famille de néoglycolipides catanioniques.

Nous avons envisagé de développer de tels composés « catanioniques » (paire d'ions amphiphile cationique-amphiphile anionique, *figure 10*) où la liaison covalente liant le groupement acyle

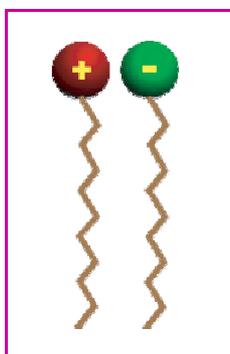


Figure 10 - Structure générale des tensioactifs catanioniques (couplage non covalent de deux entités ioniques).

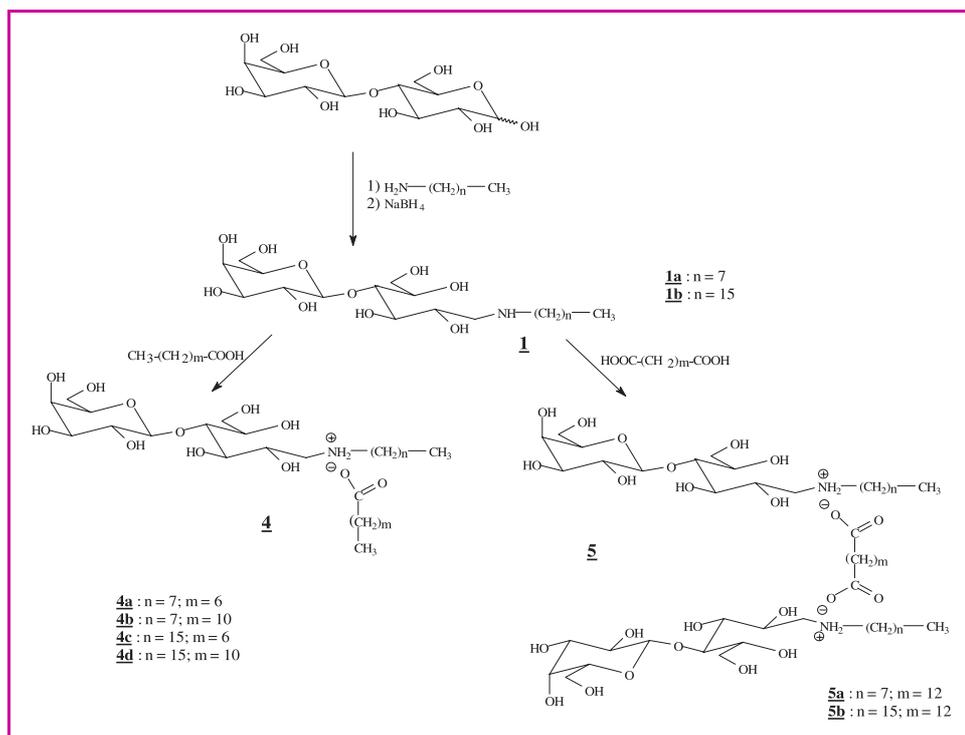


Figure 11 - Voie de synthèse des tensioactifs catanioniques bicaténaires et géminis analogues du Galcer.

Tableau I - Activités et toxicités sur lymphocytes des tensioactifs catanioniques bicaténaires et géminis.

IC50 : concentration inhibitrice sauvant 50 % de cellules infectées par le VIH ; CC50 : concentration cytotoxique tuant 50 % de cellules saines ; CAC : concentration d'agrégation critique.

Composés	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	CC50 ( $\mu\text{M}$ )	CAC (mM)
4a	> 1 000	> 1 000	–
4b	100	> 100	2,1
4c	16	38	0,17
4d	0,9	2,5	0,01
5a	500	600	2,5
5b	0,5	> 100	0,01

à la partie sucre est remplacée par une liaison ionique, l'ensemble restant associé par interactions hydrophobes. De tels composés sont actuellement très recherchés pour leurs propriétés remarquables (en particulier d'associations spontanées en vésicules en accord avec la théorie d'Israelachvili, *figure 2*). Par ailleurs, cela nous a permis de dupliquer le motif analogue du Galcer sur une même molécule pour obtenir des dérivés « gémini/bolaformes » susceptibles de potentialiser l'activité biologique du composé [19-21].

### Tensioactifs catanioniques dérivés de sucres : des molécules « bicaténaires » de nouvelle génération pour de nouveaux médicaments

Soulignons dans cette dernière partie la simplicité de la démarche dans laquelle

nous conservons constamment pour la partie sucre, la structure générique des N-alkylaminolactitols qui permet « de construire » l'amphiphile cationique, autour de laquelle nous allons moduler la partie anionique selon l'application recherchée.

### Les tensioactifs catanioniques à activité anti-VIH

Les molécules retenues et leurs méthodes de synthèse sont décrites selon le schéma de synthèse résumé dans la *figure 11*. A notre connaissance, il s'agit des premiers composés catanioniques analogues de glycolipides, suffisamment hydrophiles (par la tête sucre) pour être utilisés à la stœchiométrie entre la partie cationique et la partie anionique. De plus, notre méthode de synthèse, par réaction acido-basique entre l'aminosucré et l'acide gras à longue chaîne, permet d'éviter la formation de sels concomitants, ce qui constitue un atout important pour des applications biologiques [22].

De manière remarquable, tous ces analogues du Galcer – géminis mais aussi bicaténaires – se révèlent susceptibles d'être actifs contre le VIH. Leurs activités sur lymphocytes (IC50 : concentration inhibitrice sauvant 50 % des cellules infectées) sont rassemblées dans le *tableau I* où se trouvent aussi consignées leurs toxicités (CC50 : concentration cytotoxique tuant 50 % de cellules saines), ainsi que leurs concentrations d'agrégation critiques (CAC). Au-delà de ces concentrations, ils forment des objets généralement vésiculaires, en accord avec la théorie d'Israelachvili (paramètre d'empilement voisin de celui d'un tensioactif covalent bicaténaire) (*figure 12*), sauf pour les dérivés géminis comme expliqué ci-après [23].



Figure 12 - Vésicules spontanées unilamellaires obtenues avec le tensioactif bicaténaire 4c (cliché de microscopie électronique par cryofracture).

L'examen des résultats montre donc que leurs activités sont liées à de très petits agrégats (les IC50 étant très nettement inférieures aux CAC).

Le dérivé gémini 5b (figure 13) se révèle particulièrement intéressant avec une IC50 (dose active) de 0,5  $\mu\text{M}$  et une CC50 (dose toxique) supérieure à 100  $\mu\text{M}$ . Un tel composé a, cette fois-ci, des caractéristiques biologiques *in vitro* susceptibles de permettre un développement *in vivo*, et cela ouvre de nouvelles possibilités en chimiothérapie anti-VIH. Ce composé, pourtant fortement hydrophobe, présente une très faible toxicité, même à l'état agrégé. Une hypothèse consiste à expliquer cette faible toxicité par l'importante partie hydrophobe masquée. En effet, des études par diffusion de la lumière, microscopie électronique à transmission et par cryofracture, ont mis en évidence la formation de lamelles non fracturables pour ce gémini (figure 14). Ceci nous a permis de vérifier que ce composé s'arrange de façon à ce que son espaceur et les deux chaînes latérales soient étirées et se compactent pour limiter leur contact avec l'eau. Aux concentrations utilisées et à 37 °C, la partie hydrophobe peut ainsi être masquée limitant considérablement son incorporation dans la membrane cellulaire, phénomène responsable de la toxicité de cette famille de produits. Le composé gémini et hydrophobe se comporte donc comme un bolaforme, interagissant peu avec les membranes cellulaires, d'où sa faible toxicité [24-26].

Une formulation associant l'AZT montre aussi une synergie tout à fait remarquable. Dès lors, un tel système devrait pouvoir être développé industriellement pour le futur. Nous poursuivons par ailleurs l'étude de ces composés dans le domaine de la vectorisation, soit de dérivés hydrophobes, soit hydrophiles [5, 27].

**Vectorisation de médicaments hydrophobes par auto-assemblage en vésicules cationiques d'unités élémentaires constituées d'une molécule hôte amphiphile liée de manière non covalente au médicament**

Le médicament est par exemple une molécule amphiphile ou initialement lipophile pouvant se lier par liaison ionique et/ou hydrogène avec la molécule hôte amphiphile. L'originalité du concept tient au fait que le médicament transporté n'est pas un simple ligand, mais participe de manière active à l'auto-assemblage (figure 15). Pour réaliser ce type de transport, nous avons associé par interaction acide/base des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des acides gras polyinsaturés (AGPI) aussi anti-inflammatoires à un tensioactif biocompatible. Le tensioactif choisi pour former cette paire d'ions appartient à la famille des N-alkylamino-1-déoxylactitols (figure 16).

La vectorisation vers les cellules cibles est assurée par la tête polaire de la molécule hôte amphiphile. L'ensemble médicament + amphiphile hôte, toujours en accord avec la théorie d'Israelachvili, peut former par auto-association spontanée des vésicules de quelques

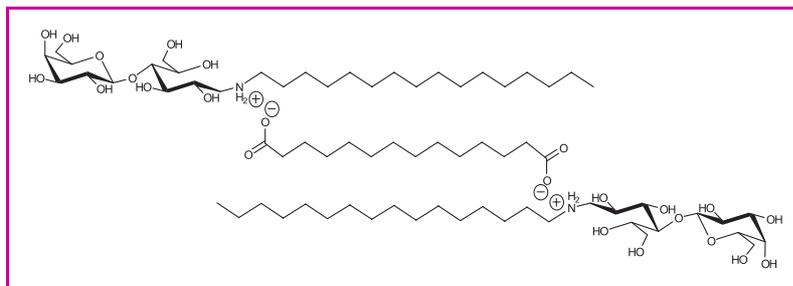


Figure 13 - Formule du dérivé gémini 5b à haute activité anti-VIH et faible toxicité.



Figure 14 - Morphologie des agrégats du gémini 5b observés par microscopie par cryofracture.

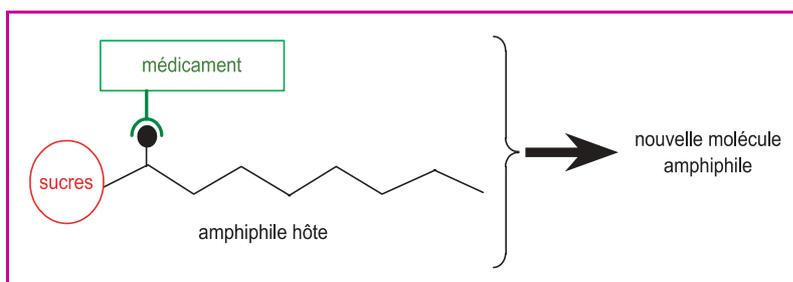


Figure 15 - Nouveau concept de vectorisation cationique d'un médicament (ensemble cationique s'auto-associant spontanément en vésicules).

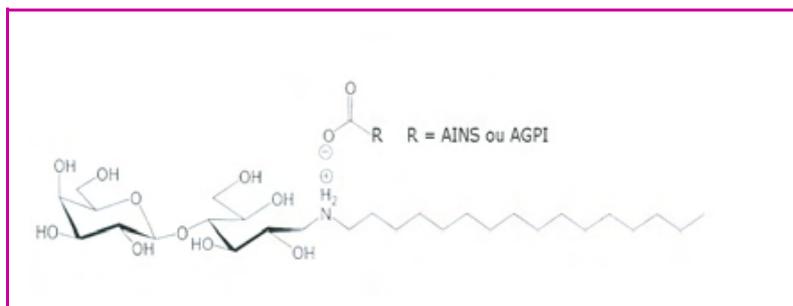


Figure 16 - Tensioactif cationique biactif : nouvelle voie de vectorisation d'anti-inflammatoires lipophiles par paire d'ions.

dizaines de nanomètres très stables et contenant une concentration importante de médicament. Les résultats sur la vectorisation par voie topique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens systémiques sont très encourageants. Ces travaux, réalisés en collaboration avec la société Pierre Fabre (bourse BDI cofinancée par le CNRS), ont été brevetés récemment et un produit particulièrement actif est en cours de développement [28].

### Encapsulation de principes actifs hydrophiles dans des vésicules spontanées formées par des amphiphiles catanioniques

Nous avons aussi synthétisé de nouveaux amphiphiles catanioniques à têtes sucre afin d'évaluer l'influence de plusieurs paramètres structuraux sur la stabilité des vésicules formées : nature de l'acide, introduction d'une entité sucre

supplémentaire pour augmenter les liaisons hydrogène entre parties polaires, ajout d'une chaîne alkyle supplémentaire pour former un amphiphile tricaténaire et accentuer les effets hydrophobes dans l'eau (figure 17).

Par différentes techniques physico-chimiques (diffusion de la lumière, microscopie électronique à transmission et par cryofracture), nous avons vérifié la formation de vésicules spontanées pour ces différents tensioactifs et avons mis en évidence l'apport d'une troisième chaîne grasse sur la stabilité des vecteurs préparés [5, 29].

Dans le cadre d'une collaboration entre le CNRS et les laboratoires Pierre Fabre Dermo-Cosmétique (contrat BDI), nous étudions maintenant les propriétés d'encapsulation de molécules hydrophiles dans le cœur aqueux des vésicules et de relargage de différents principes actifs hydrophiles au sein de ces nouveaux vecteurs à la fois très faciles à préparer et de structure versatile.

## Conclusion

La conception moléculaire finalisée de systèmes moléculaires organisés constitue un domaine largement pluridisciplinaire où le chimiste de synthèse, en coordination avec des physiciens et des biologistes, imagine et synthétise des molécules tensioactives dont il peut ensuite maîtriser l'association pour obtenir la fonction choisie.

Ainsi, les tensioactifs préparés à partir de sucres réducteurs constituent une famille très variée de composés nouveaux dont on peut exploiter les propriétés supramoléculaires d'agrégation dans l'eau, et corrélativement leurs applications dans différents domaines de la biologie.

Les tensioactifs catanioniques sont particulièrement prometteurs, notamment dans le domaine de la vectorisation tant de dérivés hydrophobes qu'hydrophiles, permettant en particulier d'incorporer les principes actifs au sein de systèmes autoformulés que nous nommons « formulations bioactives » et qui constituent une nouvelle approche de la vectorisation et un concept très original pour la réalisation de nouveaux médicaments.

Cette nouvelle approche, fondée sur des principes physico-chimiques d'auto-organisation dans laquelle le principe actif devient le propre acteur de sa formulation et où l'activité thérapeutique est étroitement liée à son mode d'auto-organisation, peut être généralisée au-delà même de la mise en œuvre de tensioactifs dérivés de sucres.

C'est d'ailleurs ce concept que nous avons mis en œuvre dans la mise au point d'Oxane Hd®, une huile de silicone « lourde » qui est une formulation bioactive (micelles) d'un amphiphile fluoré original, ce médicament traitant avec succès les décollements de rétine majeurs et permettant dans de nombreux cas d'éviter la cécité des patients (figure 18) [30]. Près de 100 000 personnes de par le monde ont déjà bénéficié de cette thérapeutique, mais cela est une autre histoire...

## Références

- [1] Israelachvili J.N., Mitchell D.J., Ninham W., *J. Chem. Soc. Far Trans.*, **1976**, 2, p. 1525.
- [2] Rico I., Lattes A., *J. of Phys. Chem.*, **1986**, 90, p. 5870.
- [3] Auvray X., Petipas C., Perche T., Anthore R., Marti M.J., Rico I., Lattes A., *J. of Phys. Chem.*, **1990**, 94, p. 8604.

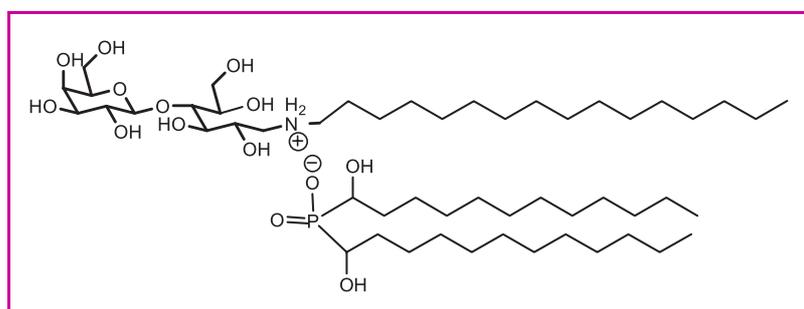


Figure 17 - Tensioactif tricaténaire catanionique conduisant à des systèmes vésiculaires très stables applicables à l'encapsulation et à la vectorisation de principes actifs hydrophiles et solubles dans le cœur vésiculaire.



Figure 18 - L'Oxane Hd® : une formulation bioactive traitant les décollements de rétine majeurs.

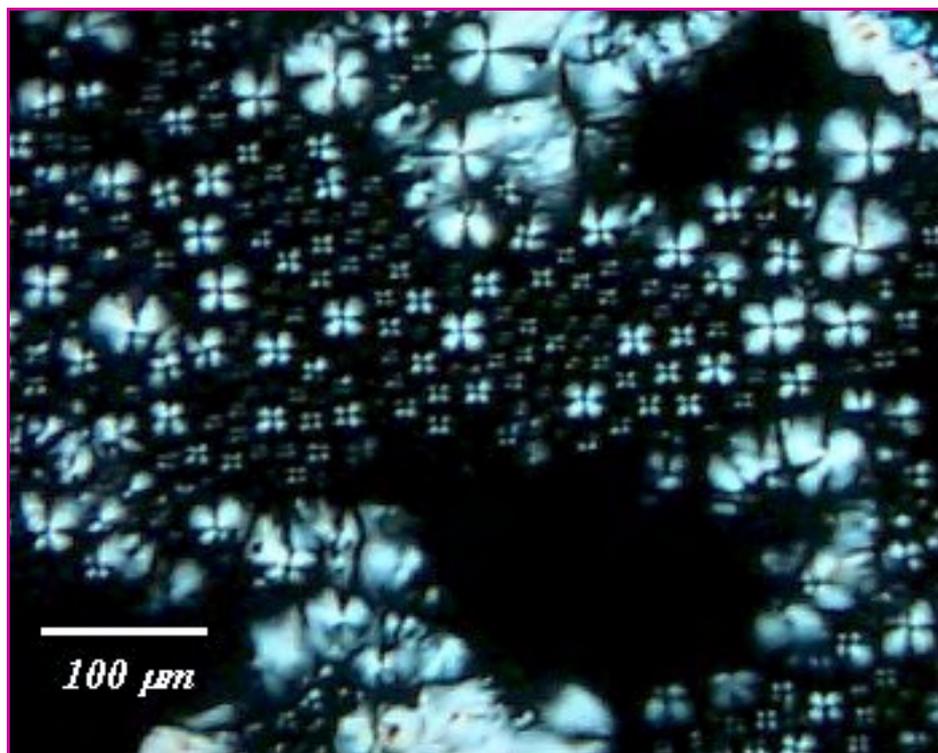
- [4] Rico-Lattes I., Lattes A., *Colloids and surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects*, **1997**, 123-124, p. 37.
- [5] Rico-Lattes I., Blanzat M., Franceschi-Messant S., Perez E., Lattes A., *C.R. Chimie*, **2005**, 8, p. 807 et réf. citées.
- [6] Costes F., El Ghoul M., Bon M., Rico-Lattes I., Lattes A., *Langmuir*, **1995**, 11, p. 3644.
- [7] Dupuy C., Auvray X., Petipas C., Anthore R., Costes F., Rico-Lattes I., Lattes A., *Langmuir*, **1996**, 12, p. 3162.
- [8] a) Garelli-Calvet R., Latge P., Rico I., Lattes A., Puget A., *Biochimica Biophysica Acta*, **1992**, 1109, p. 55 ; b) Rico-Lattes I., Gouzy M.F., Andre-Barres C., Guidetti B., Lattes A., *Biochimie*, **1998**, 80, p. 483 et réf. citées.
- [9] a) Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., Godefroy L., *Nouveau procédé de préparation d'APG*, Brevet déposé le 20 juin 1997 par la société Stepan-Europe, FR N° 9708461 et extensions ; b) Rico-Lattes I., Lattes A., Perez E., Schmitzer A., Gonzaga F., *Reactions and synthesis in surfactant systems*, Marcel Decker, **2000**, p. 337.
- [10] Houlmont J.P., Vercruyssen K., Perez E., Rico-Lattes I., Bordat P., Treilhou M., *Int. J. of Cosm. Science*, **2001**, 25, p. 1.
- [11] Houlmont J.P., Perez E., Rico-Lattes I., Bordat P., *Procédé de synthèse directe d'alkyrhamnosides et utilisation en tant que médicament*, Brevet déposé le 31 octobre 2003 par la société Pierre Fabre, FR n° 0312796 et extensions.
- [12] Brisset F., Garelli-Calvet R., Azema J., Chebli C., Rico-Lattes I., Lattes A., Moisan A., *New J. of Chem.*, **1996**, 20, p. 595.
- [13] Garelli-Calvet R., Brisset F., Rico I., Lattes A., Godefroy L., *New amphiphilic compounds containing two sugar derived head groups*, Brevet déposé le 5 novembre 1991 par la société Stepan-Europe, BF n° 9113851 et extensions.
- [14] a) Garrigues J.C., Perez E., Linas M.D., Rico-Lattes I., Seguela J.P., Lattes A., *J. Mycol. Med.*, **1996**, 6, p. 111 ; b) Garrigues J.C., Rico-Lattes I., Perez E., Lattes A., *Langmuir*, **1998**, 14, p. 5968.
- [15] Harouse J.M., Bhat S.L., Spitalnik S.L., Laughlin M., Stefano K., Silbergery D.H., Gonzales-Scarano F., *Science*, **1991**, 253, p. 320.
- [16] Fantini J., Hammache C., Delezay O., Yahy N., Andre-Barres C., Rico-Lattes I., Lattes A., *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, p. 7245 et réf. citées.
- [17] Rico-Lattes I., Garrigues J.C., Perez E., Andre-Barres C., Linas M.D., Aubertin A. M., Lattes A., *New J. of Chem.*, **1995**, 19, p. 341.
- [18] Guidetti B., Andre-Barres C., Rico-Lattes I., Lattes A., *Perspective in drug discovery and design*, **1996**, 5, p. 234.
- [19] Tondre C., Caillet C., *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2001**, 93, p. 115 et réf. citées.
- [20] Dubois M., Deme B., Gulik-Krzywicki T., Dedieu J.C., Desert S., Perez E., Zemb T., *Nature*, **2001**, 411, p. 672.
- [21] Kaler E.W., Murthy A. K., Rodriguez B. E., Zasadzinski A.N., *Science*, **1989**, 245, p. 1371.
- [22] Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., *New J. of Chem.*, **1999**, 23, p. 1063.
- [23] Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., Prome D., Prome J.C., Lattes A., *Langmuir*, **1999**, 15, p. 6163.
- [24] Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., Gulik A., *Chem. Comm.*, **2003**, 2, p. 244.
- [25] Brun A., Brezesinski G., Möhwald H., Blanzat M., Perez E., Rico-Lattes I., *Colloids and Surf.*, **2003**, 228, p. 3.
- [26] Teixeira C.L., Blanzat M., Kutz J., Brezesinski G., Rico-Lattes I., *Biochim. Biophysica Acta*, **2006**, 1758, p. 1797.
- [27] Soussan E., Pasc-Banu A., Consola S., Labot T., Perez E., Blanzat M., Oda R., Vidal C., Rico-Lattes I., *Chem. Phys. Chem.*, **2005**, 6, p. 2492.
- [28] a) Consola S., Blanzat M., Rico-Lattes I., Perez E., Bordat P., *Complexe d'association intermoléculaire d'un transporteur et d'un principe actif*, Brevet déposé le 22 juillet 2005 par la société Pierre Fabre, BF n° 0507856 ; b) Consola S., Blanzat M., Perez E., Bordat P., Rico-Lattes I., *Chemistry*, sous presse.
- [29] Rico-Lattes I., Blanzat M., Perez E., Soussan E., *Colloids and Surfaces*, sous presse.
- [30] Rico-Lattes I., Feurer B., Guidetti B., Payrou V., Nouveaux composés organiques fluorés : applications ophtalmologiques, BF n° 9402480 déposé le 25 février 1994 par la société Chauvin-Opsia devenue Bausch and Lomb en 2000. Oxane Hd® a été commercialisé en 2003.



### Isabelle Rico-Lattes

est directrice de recherche CNRS au Laboratoire IMRCP de Toulouse\*. Elle a reçu la Médaille d'argent du CNRS pour ses travaux en 2006. Elle dirige d'autre part le programme interdisciplinaire du CNRS « Chimie pour le développement durable ».

\* Laboratoire des interactions moléculaires et réactivité chimique et photochimique (IMRCP), UMR CNRS 5623, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex. Tél. : 05 61 55 62 70. Fax : 05 61 55 68 08. Courriel : rico@chimie-ups-tlse.fr



Triflès « porte-bonheur » dans l'eau : vue au microscope d'une phase lamellaire. © Laboratoire IMRCP.

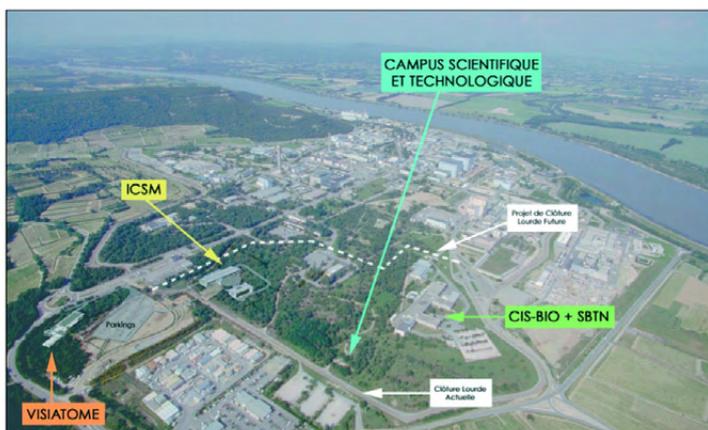
[www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)



**L'Actualité Chimique**

SFC, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 61  
[redaction@lactualitechimique.org](mailto:redaction@lactualitechimique.org)

L'Institut de Chimie Séparative de Marcoule a pour objectif de mener des recherches fondamentales sur les fluides complexes et les solides hétérogènes. Une meilleure connaissance de leurs propriétés permettra de réaliser des avancées significatives pour un nucléaire responsable inscrit dans une logique de développement durable.



Sept équipes de recherche travaillant sur des objectifs spécifiques seront progressivement implantées à Marcoule

pour être opérationnelles en 2008. Trois axes de recherche principaux sont communs à ces équipes : solides sous forme de nano-objets, fluides complexes et interface solide/liquide.

Des recrutements sont associés en 2007 et 2008 à la création de cet Institut. Les 7 équipes et les 3 services généraux regrouperont 80 chercheurs et techniciens, dont une moitié de permanents. Cet Institut sera le point d'entrée des réseaux européens de recherche fondamentale en chimie. Il sera le centre d'un réseau français de radiochimie de la matière active et travaillera en liaison forte avec les équipes DEN de VALRHO dans le cadre du pôle de recherche fondamentale en Chimie du Languedoc-Roussillon.



### 7 EQUIPES :

- 1- Chimie et chimie physique des actinides en quantité pondérale
- 2- Ions aux interfaces en milieu corrosif
- 3- Tri-ionique par les systèmes moléculaires auto-assemblés
- 4- Chimie furtive : sonochimie dans des fluides complexes
- 5- Nanomatériaux à structure hiérarchique auto-réparants
- 6- Surface de matériaux en renouvellement rapide
- 7- Chimie isotopique des matériaux : imagerie et caractérisation des évolutions

### 3 SERVICES GENERAUX :

- Diffusion/diffraction
- Microscopies électroniques
- Modélisations quantique et mésoscopique

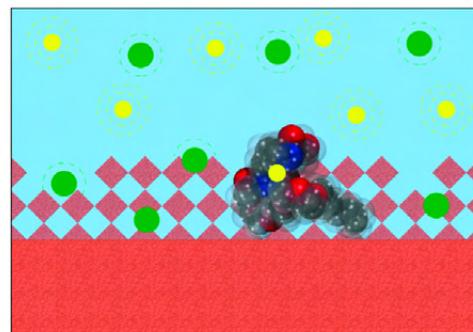
### DESCRIPTION DES POSTES A POURVOIR

**Equipe 1** - Chercheur en chimie douce des actinides

- Post-Doctorant : Réalisation et caractérisation de couches minces d'actinides sous stress oxydatif par contact avec le peroxyde d'hydrogène. Techniques expérimentales associées : dépôt sur des solides en phase vapeur, diffraction de rayons X en incidence rasante, spectroscopies d'électrons, microbalances. Le candidat travaillera à ITU-Karlsruhe
- Technicien chimiste en actif, pour synthèse minérale par chimie douce et caractérisation par rayons X associée.

**Equipe 2** Physico-chimiste - Chef de l'équipe « ions aux interfaces en milieu corrosif », connaissant les techniques d'analyse des surfaces liquide-liquide et la modélisation statistique des ions aux interfaces.

**Equipe 3** Physico-chimiste - Chercheur, pour l'étude du tri ionique, connaissant les fluides complexes et la physico-chimie des micelles.

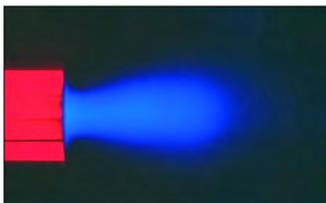


Représentation « à l'échelle » d'une molécule active amphiphile sur l'interface « épaisse » résultant de la corrosion d'un solide et placée dans l'atmosphère des contre-ions (image : S. Prévot/ CEA)

**Equipes 2 et 3** Technicien chimiste pour support des équipes « tri ionique » et « ions aux interfaces en milieu corrosif » connaissant l'électrophorèse capillaire, ICP-AES et l'osmométrie

**Equipe 4**

- Sonochimiste, responsable d'une équipe mixte à Potsdam ICSM Max Planck.
- Chercheur sonochimiste connaissant l'acoustique ou l'analyse photophysique des phénomènes transitoires rapides .



*Emission de lumière sous forme de spectre continu de corps gris produite dans l'eau sous implosion de bulles générées à partir de gaz dissous et de solvo-surfactifs sous excitation sonochimique*

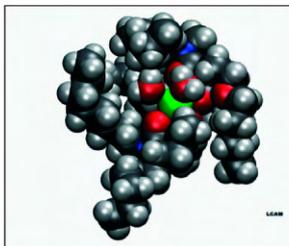
- Post-Doctorant : Séparation par flottation induite par cavitation sonochimique. Techniques expérimentales associées : flottation par bullage de gaz, analyse des produits et modélisation de la séparation associée - synthèse sonochimique contrôlée, caractérisations électro-acoustiques. Poste basé à MPI-Potsdam

- Post-doctorant : Synthèse sonochimique de nanoparticules Techniques expérimentales associées : synthèse sonochimique contrôlée, caractérisations électro-acoustiques. Poste basé au laboratoire de chimie nucléaire à Bordeaux et à l'Université de Montpellier.

**Equipe 5**

- Chef d'équipe ou chercheur de l'équipe "nanomatériaux auto-réparants", chimiste de synthèse inorganique connaissant la physico-chimie.

- Post-Doctorant : Elaboration contrôlée de nanoparticules dans des matrices verres. Techniques expérimentales associées : synthèses et caractérisation de verres. Poste basé à l'ICG de Montpellier et au CEA de Marcoule.



*Un agrégat inverse «micellaire» d'extractant stabilisé par des chaînes hydrophobes entourant un cœur polaire. La barre représente un nanomètre (image : P. Guilbaud/ CEA).*

**Equipe 7**

- Chef d'équipe "Chimie isotopique et imagerie".

- Technicien/ingénieur pour la mise en oeuvre de la RMN ex situ pour des solides.

**Service Général diffusion/diffraction :**

- *Post-Doctorant* : Etude de la porosité dans un enrobé bitume en cours d'altération et du transport de fluides associés.
- Technicien(s) pour les techniques expérimentales associées : Diffusion élastique de rayonnement, radiographie de rayons X/neutrons et microscopie environnementale

Postes basés au CEA de Marcoule et au CEA de Grenoble

**Service général de microscopie :**

Ingénieur/technicien connaissant la microscopie électronique environnementale et/ou les techniques de cryo-fracture et cryo-décapage par ultra-microtomie des liquides et des gels

**Service général de modélisation :**

Chef d'équipe ou "chercheur modélisation" : spécialiste de chimie quantique de la liaison impliquant des actinides ou de la modélisation mésoscopique des objets auto-assemblés.

**CANDIDATURES :**

**Postes de chercheur** : thèse soutenue et au moins trois publications internationales, stage post-doctoral utile.

**Responsable d'équipe** : une trentaine de publications, une reconnaissance internationale, et une habilitation à diriger des recherches sont des éléments indispensables. Les candidats retenus passeront une audition devant un jury de pré-sélection courant mars 2007.

**Renseignements plus complets accessibles sur le site : [www.icsm.fr](http://www.icsm.fr)**

Date limite de réception des candidatures : 28 février 2007

**Bourses post-doctorales :**

**Sujet plus détaillés et contacts accessibles sur le site : [www.icsm.fr](http://www.icsm.fr)**

Candidatures examinées dès envoi à [icsm@cea.fr](mailto:icsm@cea.fr), auditions au cours du premier semestre 2007 pour prise de fonctions à partir de juin 2007.



sfc07

1857

Deuxième circulaire  
disponible sur le site

2007

## Chimie du Futur Futur de la Chimie

16 - 18 juillet 2007  
Paris, Maison de la Chimie



### À l'occasion des 150 ans de la fondation de la Société Française de Chimie

Sept colloques introduits par une conférence plénière :

- **Chimie et attentes de la Société**  
Bernard Bigot (Fondation de la Maison de la Chimie) :  
Influences réciproques de la Chimie et de la Société
- **Au-delà de la chimie supramoléculaire**  
Jean-Marie Lehn (Université Louis Pasteur & Collège de France) : From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry
- **Chimie et matériaux**  
Pierre-Gilles de Gennes (Institut Curie) : Adhesives: Chemical Invention and Physical Principles
- **Chimie et temps**  
Ahmed H. Zewail (California Institute of Technology): Arrow of Time — From Chemistry to Biology
- **L'essor de la chimie du solide**  
John Goodenough (Université du Texas à Austin) : Ligand-field Orbitals to Energy Bands in Solids
- **Chimie, énergie et environnement**  
Jean-Marie Gires (Total) : The Future of Energy
- **Chimie et synthèse de médicaments**  
Steven V. Ley (Université de Cambridge) : Changing Face of Organic Chemistry

Six sessions d'affiches introduites chacune par dix présentations « éclair », en rapport avec les thématiques scientifiques ci-dessus (mots-clés sur [www.sfc07.fr](http://www.sfc07.fr))

