

L'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France
Janvier 2014 - N° 381

L'eau, une ressource vitale

Et aussi :

Dendrimères et nanomédecine

Redécouvrons les isonitriles

Synthèse et ulcère de Buruli

L'industrie de l'azote entre les deux guerres



Société Chimique de France



Pour 2014, IFPEN propose

IFP Energies nouvelles (IFPEN) est un organisme public de recherche et d'innovation spécialisé dans les domaines de l'énergie, des transports et de l'environnement. De la recherche à l'industrie, l'innovation technologique est au cœur de son action.

- Un lien étroit avec l'industrie, des moyens expérimentaux de pointe
- Une expertise reconnue à l'international
- Une politique dynamique de publications et de propriété intellectuelle



40

postes de thèses,
couvrant différentes
disciplines scientifiques

CHIMIE, BIOTECHNOLOGIES,
MATHÉMATIQUES APPLIQUÉES,
ÉCONOMIE, SCIENCES DE LA TERRE,
SCIENCES DE L'INGÉNIEUR

Les sujets 2014
seront disponibles
à partir du 1^{er} février 2014
sur le site d'IFP School

<http://theses.ifpen.fr>



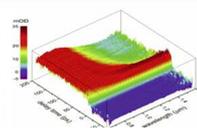
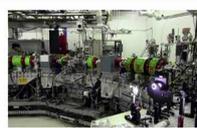
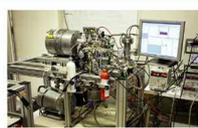
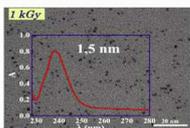
@IFPENinnovation

www.ifpenouvelles.fr/formation - Contact : theses@ifpen.fr



© Photos : Alexis Chézière, Cyrille Dupont, Fotolia, Shutterstock, IFPEN, X. - Esquif Communication - Octobre 2013.

LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE



STRUCTURE

Le Laboratoire de Chimie Physique (LCP) est une **Unité Mixte de Recherche** (CNRS - Université Paris-Sud).

Membre des Labex PALM et CHARMMMAT, il entretient des interactions fortes avec les communautés de Biologistes, Chimistes et Physiciens.

Une force inégalée en Chimie Physique au niveau national incitant à l'émergence de nouveaux projets fédérateurs.

MISSIONS

- > **Mener des recherches fondamentales** dans différents domaines de la Chimie Physique en phase condensée ou en phase gazeuse, ainsi qu'en Physico-Chimie du vivant.
- > Développer des **methodologies innovantes**, aussi bien expérimentales que théoriques.
- > Assurer le fonctionnement des méso-instruments **ELYSE** et **CLIO**.
- > Développer et **valoriser l'instrumentation et le logiciel**
- > **Contribuer à l'enseignement** de la Chimie Physique à l'Université Paris-Sud.
- > Diffuser, vulgariser et **former** le public non-académique.

2 plateformes majeures
aux caractéristiques
uniques

- > **CLIO** : Centre Laser Infra-rouge d'Orsay
- > **ELYSE** : Centre de cinétique rapide. Radiolyse picoseconde et photolyse femtoseconde

120 membres environ (permanents, doctorants, post-doctorants).

4 groupes scientifiques :

- **BioPhysique**
- **RISMAS** : Réactivité des Ions, Spectrométrie de Masse, Analyse et Spectroscopies
- **TEMiC** : Transferts d'Electrons en Milieu Condensé
- **ThéoSim** : Théorie et Simulation

7 services communs

2005 / 2007 / 2012
« Prix de la Valorisation
de l'Université Paris-Sud »

2009 / 2013
« Prix d'instrumentation de la
Division de Chimie Physique »

www.lcp.u-psud.fr



FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY



La SCF et l'AC vous souhaitent une très heureuse année 2014 !

En ce début d'année, la Société Chimique de France, par la voix de son Bureau, souhaite à ses membres de brillants succès et un réel épanouissement dans leur vie familiale et professionnelle.

L'Actualité Chimique est associée à ces vœux, car, comme l'écrivait justement Gérard Férey dans son message de « rédacteur en chef par intérim » en janvier 2013, elle est l'organe de la SCF pour la communication et l'information scientifiques au service de ses adhérents, et plus généralement de la communauté des chimistes. L'équipe de rédaction, en lien étroit avec le Bureau, se consacre à cette mission.

Merci tout d'abord aux membres de la SCF et aux lecteurs de l'AC pour leur fidélité jamais démentie. Mais il faut aller plus loin, être encore plus nombreux dans cette communauté active des chimistes, académiques comme industriels, pour être reconnus par les pouvoirs publics, les médias et diverses organisations, comme des interlocuteurs importants auxquels ils s'adressent tout naturellement en priorité pour toute question liée à la chimie. À l'heure où quelques clics suffisent pour s'autoproclamer expert, les sociétés savantes et leurs organes contribuent à l'émergence d'une information fiable et contrôlée par nos pairs. Chacun d'entre nous y contribue et diffuse cette information. Apportons un avis pertinent et une capacité d'influer sur la prospective de notre pays, voire de l'Europe ; valorisons la chimie, qu'il s'agisse de son image et du potentiel de progrès qu'elle représente toujours davantage pour l'avenir de nos enfants, mais aussi de son affichage pour des postes, des financements, etc.

L'Actualité Chimique qui, dans son domaine d'action, œuvre pour la consolidation d'une image plus proche des réalités que les critiques qui nous sont trop souvent adressées, tient à remercier son lectorat, et tout particulièrement les auteurs qui lui soumettent des articles originaux, solidement argumentés et agréablement illustrés, et qui portent au meilleur niveau l'information scientifique qui peut, ensuite, être diffusée par plusieurs canaux à un maximum de lecteurs, y compris non chimistes.

Ces auteurs se plient, de bonne grâce, aux contraintes qui leur sont imposées : des articles courts, pour un maximum de diversité dans le contenu de chaque numéro ; une écriture maîtrisée, une hauteur de vue et un esprit de synthèse qui rendent la lecture enrichissante pour les spécialistes comme pour les non-spécialistes.

La SCF remercie vivement ceux de ses membres qui ont accepté de travailler dans cette action en faveur de la chimie, qui comme la tapisserie de Pénélope, doit tous les matins être reprise et améliorée. Il s'agit en particulier des membres du Comité de rédaction, qui donnent, pour nombre d'entre eux, beaucoup de leur temps pour jouer les relecteurs, et surtout pour nous conseiller ainsi que les auteurs.

Nos vœux chaleureux et sincères vous accompagnent dans cette nouvelle année, car vous seuls pouvez faire vivre la SCF et sa revue. Au niveau des régions, comme au niveau national, c'est votre engagement qui est le garant de l'écoute que mérite la chimie, dans les universités, dans les écoles, dans les instances dirigeantes et dans la société. Pas de fausse pudeur, pas de mal-être, la chimie, si elle fait des erreurs parfois, comme tout ce qui est vivant, a apporté et apporte toujours davantage de bien-être et de solutions que de problèmes au monde, comme le démontre l'augmentation remarquable de notre espérance de vie en bonne santé.

Comme le proclame notre slogan 2014, adhérez et faites adhérer à la SCF, et abonnez-vous et faites abonner à l'AC ! C'est à la fois un objectif national et la responsabilité de chacun.

Écrivez-nous pour nous faire part de vos suggestions, de vos attentes, de vos expériences, et éventuellement de vos critiques. La SCF, le *SCF Info en ligne* et *L'Actualité Chimique* sont vôtres, vivent par vous et pour vous !

Très heureuse année à toutes et tous,

**Le Bureau de la SCF
La Rédaction de l'AC**



Parler, échanger, progresser et vivre ensemble !

La Société Chimique de France a tenu son quatrième séminaire les 25 et 26 novembre dernier, soit 36 heures d'une vie scientifique en communauté, puisque toutes les réunions étaient plénières.

Ces séminaires réunissent une cinquantaine de personnes, membres du Bureau et membres du Conseil d'administration, présidents ou trésoriers des EOp (entités opérationnelles, c'est-à-dire divisions scientifiques, sections régionales, groupes thématiques, et de nombreux clubs de jeunes sociétaires). Ma première impression en tant que nouvelle participante est celle d'une présence particulièrement élevée de juniors et de jeunes sociétaires, ce qui a garanti des échanges pertinents, voire percutants, mais surtout a permis de confronter les expériences et de s'en enrichir mutuellement. Ce sémi-

naire permet une revue critique des actions de la SCF afin de s'assurer qu'elles contribuent à l'amélioration de son attractivité et de l'image de la chimie. N'hésitez donc pas à interpeller la SCF dans les rubriques « Courrier des lecteurs » et « Actualités de la SCF » !

Une grande partie des objectifs fixés pour 2013 a été atteinte, au moins partiellement : un cœur de plus de 3 000 adhérents, notamment grâce à une action vigoureuse en termes de tarification « individualisée », la mise en place d'une structuration de la SCF avec l'existence officielle au 1^{er} janvier 2014 de la DCP (division de Chimie physique, modèle fédératif associant la chimie physique elle-même à la chimie analytique, la chimie théorique...) qui prépare une plus forte interaction entre des disciplines proches et complémentaires, et enfin la création expérimentale

d'une première entité transversale sur un thème essentiel : l'énergie.

De nombreux autres thèmes ont été évoqués, outre la consolidation des actions 2013, avec un effort accru de fidélisation et d'adhésion des membres, la création d'un réseau national des clubs de jeunes sociétaires, pour en décupler l'action locale, déjà très importante, et une communication interne comme externe renforcée, gage de la qualité et de l'efficacité de la vie de notre société savante et au-delà, de l'acceptation de la chimie comme élément moteur de notre bien-être.

Avec tous mes vœux et ceux de l'équipe de rédaction pour une année riche en réussites.

Rose Agnès Jacquesy
Rédactrice en chef

**Nouvelle année,
nouveau site à découvrir !
www.lactualitechimique.org**

Index des annonceurs

Advion	p. 12	LCP	2 ^e de couv.
CultureSciences-Chimie	p. 20	Lhoist	p. 10
EDP Sciences	p. 46	LMI	p. 27
IFPEN	2 ^e de couv.	Total	4 ^e de couv.



Régie publicitaire : 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 - http://www.edif.fr

RÉDACTION

Rédactrice en chef : Rose Agnès Jacquesy

Rédactrice en chef adjointe :

Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Chef de rubrique, Collection « L'Actualité Chimique - Livres » : Minh-Thu Dinh-Audouin

Secrétariat : Martine Maman

Webmestre : Jérémie Meyer de Ville

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Rose Agnès Jacquesy, Industrie : Jacques Bousquet, Enseignement et formation : Katia Fajerwerg, TP : Xavier Bataille, Histoire de la chimie : Marika Blondel-Mégrelis, Comment ça marche ? : Véronique Nardello-Rataj, Un point sur : Jean-Pierre Foulon, Chimie des aliments et du goût : Hervé This, En bref : Séverine Bléneau-Serdel et Roselyne Messal, Actualités de la SCF et Agenda : Roselyne Messal, Livres et médias : Yves Dubosc

Comité de rédaction :

P. Arpino, J. Belloni, E. Bordes-Richard, J. Buendia, C. Cartier dit Moulin, R.-E. Eastes, J. Fournier, P. Massiani, M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, M. Quarton, J. Rangapanaiken, F. Rocquet, H. Toulhoat, L. Valade, M. Verdaguer, P. Walter

Partenariat : CNRS, Fondation Internationale de la Maison de la Chimie

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

ÉDITION : Société Chimique de France

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Rédaction : 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 63

redaction@lactualitechimique.org

www.lactualitechimique.org

Directeur de la publication : Olivier Homolle,

président de la Société Chimique de France

Imprimerie : SPEI, BP 26, 54425 Pulnoy

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

Maquette hors articles : Mag Design
www.magdesign.info

ISSN version papier 0151 9093

ISSN version électronique 2105 2409

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, www.edif.fr

Index des annonceurs : p. 2

© SCF 2014 - Tous droits réservés

Dépôt légal : janvier 2014

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

TARIFS 2013 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Abonnement papier + électronique

Particuliers : France 100 € - Étranger 105 €

Institutions : France 200 € - Étranger 210 €

Lycées : France 110 € - Étranger 130 €

Abonnement électronique seul (France/Étranger)

Particuliers : 55 € - **Institutions** : 155 € - **Lycées** : 70 €

Membres de la SCF : abonnement inclus

dans la cotisation ou à tarif préférentiel

Abonnement : SCF, Nadine Colliot

250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris

Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61

adhesion@societechimiquedefrance.fr

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

Le dossier

p. I-XXIV

L'eau, une ressource vitale : le rôle de la chimie

Les micropolluants dans les écosystèmes aquatiques : enjeux de recherche en France et en Europe, par **P. Flammarion** III

Les membranes fibres creuses dans le cycle urbain de l'eau, par **C. Albasi** VII

Contaminants organiques et systèmes aquatiques : nouveaux outils et approches intégrés, par **H. Budzinski** et **M.-H. Dévier** XI

Les résidus pharmaceutiques dans les effluents hospitaliers : quels dangers pour les écosystèmes ?, par **F. Orias** et **Y. Perrodin** XVII

Éditorial

1

La SCF et l'AC vous souhaitent une très heureuse année 2014 !,

par **le Bureau de la SCF et la Rédaction de l'AC** 1

Parler, échanger, vivre ensemble !, par **R.A. Jacquesy** 2

Clin d'œil étymologique

4

À propos de la javel, par **P. Avenas** 4

Chroniques

5

L'eau, un nouvel « or bleu », par **J.-C. Bernier** 5

À propos de

7

Célébrons Diderot, et pas seulement en 2013, par **H. This** 7

La radioactivité, une mystérieuse science (Marjorie C. Malley, De Boeck), par **P. Rigny** 11

Recherche et développement

13

Les dendrimères : un moyen de transport d'acides nucléiques,

par **P. Moreno**, **C. Bouillon**, **G. Quéléver** et **L. Peng** 13

Les isonitriles, une espèce méconnue, par **N. Chéron** et **R. Ramozzi** 21

Jeunes chercheurs Médailles de bronze 2012 du CNRS

La synthèse totale, un outil indispensable pour comprendre l'ulcère

de Buruli, par **A.-C. Chany**, **C. Tresse**, **V. Casarotto**

et **N. Blanchard** (*médaille CNRS*) 28

Industrie

34

L'engagement dans la biomasse vu par Total, par **F. Luck** 34

Histoire de la chimie

40

Les chimistes, leurs institutions et leurs sociétés savantes entre les deux guerres. II - La nouvelle chimie de l'azote dans l'entre-deux-guerres,

par **G. Emptoz** 40

En bref

48

Livres et médias

51

Agenda

54

Actualités de la SCF

55



Couverture :

Vue macro d'un capitule de pissenlit (*Taraxacum* sect. *Fuderalia*).

© Böhringer Friedrich/Wikimedia Commons (<http://creativecommons.org/ccby-SA2.5>).

Conception graphique Mag Design - www.magdesign.info

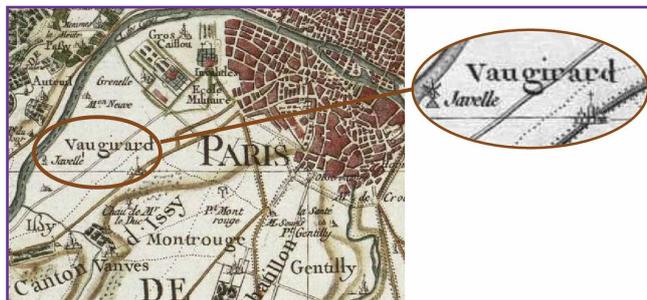


À propos de la javel

S'il est un produit chimique vraiment populaire, c'est bien l'eau de Javel, ou plus familièrement la javel, le désinfectant par excellence. Mais à ce propos, que signifie Javel ? Serait-ce le nom d'un chimiste ? De même que l'eau de Dakin (pour ainsi dire l'eau de Javel « pharmaceutique ») porte le nom de son inventeur. Ou serait-ce plutôt, à l'instar de l'eau de Cologne, le nom d'un lieu ? Et dans ce cas, de quel lieu ? Certes, il y a bien une station de métro Javel à Paris... mais on peut croire à une simple coïncidence avec le nom de l'eau de Javel... Pourtant, comme nous allons le voir, cette homonymie n'est pas fortuite.

De l'îlot au quartier de Javel

Le métro Javel, la rue de Javel, l'église Saint-Christophe-de-Javel, le port de Javel sur la Seine, se situent dans le quartier de Javel, qui occupe le quart sud-ouest du XV^e arrondissement de Paris. Très récemment (en 2003), on a même créé la place du Moulin-de-Javel, tout près de l'emplacement d'un ancien moulin à vent qui avait été construit sur un îlot du bord de Seine, réuni à la berge au XVIII^e siècle. Cet îlot est mentionné dans un manuscrit du XIII^e siècle en latin médiéval sous le nom *insula de javeto*, qui est la première attestation connue du nom écrit *Javet* ou *Javelle*, et finalement *Javel* pour le lieu-dit, qui fut rattaché à Paris en 1860.



Extrait du plan Cassini (~ 1756), où l'on voit le moulin de Javel (ici <Javelle>) au bord de la Seine, non loin d'Issy, aujourd'hui Issy-les-Moulineaux.

De la liqueur de Berthollet à l'eau de Javel

Au lieu-dit *Javel*, alors très peu habité, on crée en 1778 une manufacture chimique pour produire notamment l'acide sulfurique, et le chimiste Berthollet (1748-1822) y installe en 1785 son procédé original de fabrication d'une eau chlorée, dite *lessive de Berthollet*, mise au point pour le blanchiment des tissus. Cependant, Berthollet ne s'entend pas avec les exploitants de l'usine, qui améliorent considérablement le procédé et rebaptisent le produit *lessive de Javel*, déjà en 1791, et par la suite *eau de Javel*. Ainsi donc, le *Javel* du métro *Javel* est bien le même que celui de l'eau de *Javel*.



Eau de Javel = Na^+Cl^- et Na^+ClO^- en solution aqueuse. La libération d'oxygène ($2 \text{ClO}^- \rightarrow 2 \text{Cl}^- + \text{O}_2$) explique l'action de l'eau de Javel à la fois comme agent de blanchiment et agent de désinfection.

Cependant, le nom *Javel* ne s'emploie généralement pas en dehors du français : l'eau de Javel se dit *lejía* en espagnol (du latin *lixiva*, « lessive »), *bleach* en anglais (cf. *to bleach*, blanchir), et on trouve plusieurs noms en allemand, comme *Chlorwasser* ou *Bleichmittel* (de *bleichen*, blanchir, et *Mittel*, agent), alors que *Javellelauge* (de *Lauge*, lessive) a tendance à être moins employé.

Javel, un nom bien français, et même gaulois

Dans un dictionnaire usuel du français, on trouve *javel* (eau de), *javelliser*, *javellisation*, mais aussi un terme d'agriculture un peu ancien, *javelle*, « poignée de céréales coupées », et sa famille : *javeler*, *javeleur*, *javelage*...



Javelles de blé amoncelées en gerbes.

Or *javelle* fait partie du petit nombre (entre 100 et 200) de mots français d'origine gauloise. Ce nom se relie à une racine qui signifie « prendre avec la main », à laquelle on rattache aussi le nom *javelot*, gaulois également. En ancien français, par analogie avec un amoncellement de javelles dans les champs, les noms *javel*, *javelle* ont désigné d'une manière générale toutes sortes d'amoncellements, et en particulier un amoncellement de sable et de limon formé par débordement d'une rivière, c'est-à-dire une île côtière (appelée aujourd'hui un *javeau*). C'est probablement à cette dernière signification que correspond le nom géographique *Javel*, à l'origine le nom d'un îlot du bord de Seine.

Épilogue

À partir de la fin du XIX^e siècle, *javelle* désigne aussi un autre amoncellement, un tas de sel au bord d'un marais salant. Et cela nous suggère une conclusion en forme de raccourci : lorsque, par électrolyse du chlorure de sodium, on passe du sel récolté en *javelles* à de l'eau de *Javel*, on relie en fait deux mots d'une même origine gauloise.



Javelles de sel provenant du raclage des tables d'un marais salant.



Pierre Avenas a été directeur de la R & D dans l'industrie chimique.

Courriel : pier.avenas@orange.fr

L'eau, un nouvel « or bleu »



Goutte d'eau.

© José Manuel Suárez/Wikimedia Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>).

La formation de l'eau dans notre galaxie daterait de plusieurs milliards d'années, selon la théorie du « nuage chaud » : après la formation du Soleil, le gaz résiduel, poussé par le vent solaire, refroidit et se condense pour former les planètes constituées au départ de H_2 , He, NH_3 , CH_4 et... d'eau. Sur la Terre, après de multiples bombardements et quelques millions d'années de refroidissement, les premiers océans se forment ; la vie apparaît et les « algues bleues » consomment le CO_2 . La température chute encore et les premiers continents apparaissent. Dans ce processus, l'eau jouerait un rôle majeur : vecteur de chaleur, gaz primordial de l'effet de serre, solvant impressionnant, et enfin constituant « essentiel » des cellules vivantes.

« *Que d'eau, que d'eau* » disait MacMahon ! Combien avons-nous d'eau sur Terre ? En gommant tous les reliefs, pour avoir une référence commune, la Terre afficherait 2 600 m, Vénus, 300 m, et Mars, 20 cm ! Sur Terre, les océans représentent 1 335 millions de km^3 (96,7 % du total) ; l'eau emprisonnée dans les glaces : 28 millions de km^3 (2,2 %) ; les eaux souterraines : 15 millions de km^3 (1,2 %)... et bien peu pour les eaux de surface et l'atmosphère : environ 400 000 km^3 . Par le jeu du cycle de l'eau, ces eaux passent d'un réservoir à l'autre et le niveau des mers reste pratiquement constant, sauf en période de glaciation ou de déglaciation.

Quelles ressources sont réellement disponibles et pour quels usages ? Il ne vous a pas échappé que pour les besoins de l'humanité, elles se limitent aux ressources en eau douce qui, finalement, en faisant eau de tout bois ne représentent que de l'ordre de 35 millions de km^3 , dont seuls 16 millions sont accessibles. Or, la demande ne cesse d'augmenter avec la croissance continue du nombre de Terriens et l'élévation de leur niveau de vie moyen. Des différences sont cependant saisissantes entre un Australien, qui consomme 5 500 m^3/an , et un Africain, dont la consommation tourne autour de 730 m^3/an ; encore faut-il ajouter que de fortes disparités d'usage apparaissent suivant les nations et les régions. De nombreux prophètes ont annoncé une crise humanitaire de l'eau, et même des guerres de l'eau, prévoyant son tarissement à l'horizon 2050. Bien qu'il soit toujours intéressant d'annoncer des catastrophes, il faut leur faire remarquer qu'il y a une grosse différence entre le pétrole, ressource non renouvelable, et l'eau, qui est réutilisable et nous revient *via* le cycle de l'eau. Il faut notamment faire la distinction entre prélèvement et consommation. La quantité prélevée est retirée de son milieu naturel (rivière, lac, nappe) et, une fois utilisée, retourne, pour partie, à son milieu naturel, avec un rapport eau consommée/eau prélevée qui peut varier considérablement. Pour faire tourner une turbine produisant de l'électricité, elle est immédiatement rejetée. L'eau domestique utilisée pour le lavage et l'assainissement

retourne au milieu naturel par les égouts et après traitement. Par contre, en agriculture, l'eau d'irrigation est en grande partie consommée, car elle est transpirée par la végétation et passe dans l'atmosphère par évaporation ; de même pour l'eau pluviale dont seule la fraction non consommée retourne par infiltration au milieu naturel.

Y a-t-il possibilité de pénurie ? Les experts de la FAO (« Food and Agriculture Organization », organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture) évaluent les besoins en 2050 à 2 500 km^3/an , auxquels s'ajouteraient 10 500 km^3 pour l'agriculture et 360 km^3 d'évaporation dans les barrages, soit environ 13 400 km^3 , alors que le total des écoulements (fleuves, rivières, nappes) est de 36 800 km^3 et les ressources pluviales d'environ 73 000 km^3 . C'est évidemment l'eau agricole qui constitue la principale demande : elle représente en effet 96 % de l'eau consommée et 66 % de l'eau prélevée. De façon générale, on parle de pénurie lorsque la consommation dépasse 75 % des ressources et la situation est préoccupante quand elle atteint 60 %. On en est loin dans l'Europe des 27. En 2030, les prélèvements se situeraient à 12 % de la ressource et la consommation à 4,5 %, avec des chiffres évidemment contrastés : 32 % en Espagne, 8 % en France et 2 % en Scandinavie. Si situation préoccupante il y a, c'est pour les terres arides et certains pays du Maghreb, du Moyen-Orient et de l'Afrique subsaharienne. Avec le changement climatique et l'augmentation de la population de ces pays, il importe de trouver de nouvelles ressources ou de nouvelles économies. Pour assurer la survie alimentaire, on sait qu'il faut environ 1 000 litres d'eau pour produire 1 kg de blé, 400 L pour 1 kg d'orge, 100 L pour 1 kg de pommes de terre, mais bien davantage pour les protéines animales : 13 000 L pour 1 kg de bœuf ou 4 000 L pour 1 kg de volaille. C'est donc pour nourrir ces populations et bientôt pour nourrir 9 milliards d'individus qu'une forte augmentation de terres cultivées et d'élevages est nécessaire, avec des efforts à faire en termes de rendement et en limitant l'irrigation. S'il doit y avoir une crise mondiale, ce sera plus une crise des sols exploitables qu'une crise de l'eau.

Rappelons ici cependant que près de 800 millions d'humains n'ont pas accès

à l'eau potable et que près de 2,5 milliards manquent encore d'assainissement. L'ONU a adopté en l'an 2000 le programme « Objectifs du développement du millénaire », dont l'un d'eux est de réduire de moitié, en 2015, le pourcentage de la population n'ayant accès ni à l'approvisionnement en eau potable, ni aux services d'assainissement. Malgré l'aide des ONG et des pays développés, nombre de pays sont en retard sur cet objectif. Car les investissements et les services ont un coût que nous, pays occidentaux, pouvons nous permettre, mais pas toujours les pays en voie de développement, notamment les pays africains. En effet, les réseaux de distribution et leur entretien, les égouts, les stations d'épuration, l'énergie électrique nécessaire, les services de distribution et de traitement des eaux usées représentent des sommes non négligeables : le traitement en station coûte 0,20 € par m³, et l'élimination des nitrates, si elle est nécessaire, exige 0,30 € en plus. Cela se répercute sur la facture du consommateur, avec en France un prix moyen de 3 à 3,60 € par m³ suivant les régions et communes. Sans pénurie mais avec la complexification des normes, un début de rareté saisonnière, les prix ne vont pas baisser. Les grandes compagnies de distribution et de traitement se portent plutôt bien en bourse... Investissez dans « l'or bleu » !

Économies, pénuries, changement climatique... ont inspiré le recours à des sources alternatives du précieux liquide : récupération des eaux de pluie avec double circuit ménager dans la maison, remorquage d'iceberg depuis l'Antarctique jusqu'en Arabie saoudite, captation des nuages en altitude, transfert longue distance par bateaux citernes ou super aqueduc, et même provoquer artificiellement la pluie au Sahara... Ces solutions s'avèrent dispendieuses en énergie et en dollars. Plus réaliste et déjà bien utilisé : le dessalement de l'eau de mer, notamment dans les pays méditerranéens. La technique utilise deux procédés : le premier est thermique par distillation flash (MSF) ou distillation à effets multiples (MED) – ceux-ci sont assez gourmands en énergie (respectivement 15 et 7,5 kWh/m³) ; le second, plus économe avec une consommation énergétique de l'ordre de 4 à 5 kWh/m³, utilise l'osmose inverse avec des membranes poreuses semi-perméables qui retiennent le sel, séparant l'eau douce des eaux saumâtres résiduelles.

Nous avons en France plusieurs laboratoires publics de grande qualité sur le thème de l'eau : généralistes comme ceux de l'environnement et de l'agriculture à l'IRSTEA, ou des travaux publics à l'ENTPE, mais aussi en chimie comme le LGGE à Poitiers, le LRGP à

Nancy et à Paris, Marseille, Grenoble, Bordeaux ou Toulouse, sans oublier l'enseignement à l'ENGEES de Strasbourg. De plus, plusieurs entreprises françaises de distribution et de traitement de l'eau ont une dimension internationale, comme Veolia, la Lyonnaise des Eaux et Saur, pour ne citer que les plus importantes. Signalons enfin un point original : la chaire UNESCO « Science des membranes appliquée à l'environnement » (SIMEV), créée en 2004 à Montpellier à l'Institut européen des membranes IEM (ENSCM-CNRS-UM2). Elle a maintenant de multiples partenaires universitaires et privés (un en Roumanie, onze en Afrique, quatre en Amérique du Sud). Elle organise plusieurs écoles thématiques par an, sur les techniques membranaires appliquées à l'utilisation de l'eau, au dessalement et au traitement des effluents. Depuis Montpellier s'est développé un télé-enseignement de Master professionnel sur le « membrane engineering », et de nombreux doctorants et postdoctorants se forment à l'IEM dans ce cadre. Des pilotes de nanofiltration créés sur place, montés et installés dans diverses régions d'Afrique et d'Amérique du Sud, contribuent à donner l'accès à l'eau potable à des populations qui en étaient privées.

Jean-Claude Bernier,
le 9 décembre 2013

Oui, l'eau a même envahi notre vocabulaire !

La Rédaction espère vous avoir mis l'eau à la bouche en présentant le dossier central qui fait eau de toutes parts. Il est vrai que nous avons sué sang et eau pour que nos arguments soient limpides comme l'eau de source, car jamais nous ne naviguons en eau trouble, mais toujours en eau apaisée. Ceci dit, méfions-nous de l'eau qui dort, et même si nous n'avons pas inventé l'eau tiède, espérons que ce numéro ne vous semblera pas trop à l'eau de rose !

Gilberte Chambaud
professeur des universités
(Université de Marne-la-Vallée)
vice-présidente de la SCF

Je suis membre de
la Société Chimique de France,
et vous ?

Rejoignez le réseau des chimistes :
votre association !

www.societechimiquedefrance.fr

crédits photos : Renaud Hauray - © www.magdesign.info

Société Chimique de France

Célébrons Diderot, et pas seulement en 2013

Hervé This



Portrait de Denis Diderot (1767) par Louis-Michel van Loo (1707-1771), huile sur toile, Musée du Louvre.

L'Année Diderot s'est terminée, et l'on a vu se grouper autour de la statue du Grand Homme des thuriféraires honnêtes aussi bien que des opportunistes qui vendent leur « soupe », laquelle peut être article de propagande, ou livre vite et mal fait... Notre communauté, toutefois, s'est peu agitée autour du philosophe, qui s'intéressait pourtant à la technique et à la science des réarrangements d'atomes, pour prendre une terminologie moderne que je crois plus juste que la seule dénomination de « chimie ». Denis

Diderot a notamment suivi les cours que Guillaume-François Rouelle (1703-1770) donnait au Jardin du Roi, et il a pris des notes qui sont aujourd'hui publiées [1-3]. Puis, dans l'*Encyclopédie* [4], il dut se préoccuper de publier des articles consacrés à la chimie. Enfin, dans diverses œuvres personnelles, il considéra des questions de chimie, notamment parce que la science, la technologie et la technique avaient à voir avec son combat pour la raison.

L'aventure de l'*Encyclopédie*

On sait que l'*Encyclopédie* fut un des principaux travaux de Diderot : il y contribua à la fois comme auteur et comme éditeur, organisant l'ouvrage, missionnant des auteurs pour la rédaction d'articles, corrigeant les propositions de ces derniers. Tenu d'obtenir le concours des personnalités les plus en vue afin d'assurer le succès de l'ouvrage, il fut parfois dans une position ambiguë, et notamment à propos de la chimie et de ses relations avec l'alchimie [5].

Au début de l'*Encyclopédie*, la chimie apparaît avec le *Prospectus* (1750), qui présente l'ouvrage aux souscripteurs : occupée à la « recherche artificielle des propriétés intérieures et occultes [la chimie] a donné naissance à l'alchimie [des corps naturels ; elle est] imitatrice et rivale de la nature ; son objet est presque aussi étendu que celui de la nature même [...] ; ou elle décompose les êtres, ou elle les revivifie, ou elle les transforme... » Toutefois, cette idée n'est pas celle que développe Paul-Jacques Malouin (1701-1778), à qui la présentation de l'alchimie et de la chimie est initialement confiée. Traitant l'alchimie avant la chimie, en raison de l'ordre alphabétique retenu pour l'ouvrage, Malouin écrit ne pas voir de différence de nature entre chimie et alchimie, mais une différence de qualité : la chimie, « moderne », « ordinaire », serait une forme affaiblie du savoir d'antan, et l'alchimie serait une chimie dont les opérations seraient « extraordinaires ». Le savoir alchimique aurait été oublié, et il s'agirait pour l'alchimiste de le retrouver.

Diderot, qui qualifie les alchimistes de « visionnaires », dut être mieux à son aise quand, après 1753, Gabriel-François Venel, élève de Rouelle, remplace Malouin. Dans son article « chimie » du tome III, Venel écrit vouloir corriger le « préjugé sur la nature & l'étendue des connaissances chimiques » et définir ce qu'est la chimie. Il doute des prétentions des alchimistes, et ses articles consacrés à des notions alchimiques renvoient vers « hermétisme ». Venel voulait faire découler la chimie de la physique générale, et il postule l'autonomie de la chimie vis-à-vis de l'autre physique particulière (newtonienne), distinguant les deux sciences par la taille de leurs objets d'étude : pour lui, les lois qui règlent les comportements des corpuscules sont bien différentes des lois qui s'appliquent aux masses physiques. Cherchant à définir la chimie, et notamment à la distinguer de la physique, Venel propose que la chimie se consacre à « tous les phénomènes, soit naturels, soit artificiels, qui dépendent des séparations & des unions des principes des corps. Les naturels sont la maturation des fruits, la formation des gommés, des extraits, des résines, des sels végétaux, &c. l'élaboration & les diverses altérations des aliments des animaux, & de leurs diverses humeurs ; la génération des métaux, des pierres, des cristallisations naturelles, des sels fossiles, du soufre, des bitumes, &c. l'imprégnation & la chaleur des eaux minérales, l'inflammation des volcans, la nature de la foudre & des autres feux allumés dans l'atmosphère, &c. en un mot tous les phénomènes de la Botanique physique, excepté ceux qui appartiennent à l'organisation des végétaux ; tous ceux qui appartiennent à cette branche de l'économie animale qui est fondée sur les affections des humeurs ; tous ceux qui constituent l'économie minérale que Becker a appelée physique souterraine, ou qui sont dûs aux changemens chimiques survenus dans ces corps ; & enfin ceux que présentent dans l'atmosphère certaines matières détachées des végétaux, des animaux, ou des minéraux. Les phénomènes chimiques artificiels sont tous ceux qui nous sont présentés par les opérations chimiques, & ceux qui constituent la théorie de ces opérations elles-mêmes. »

Dans ses œuvres personnelles, et notamment dans *Le Rêve de d'Alembert*, Diderot prend clairement partie pour Venel, reprenant les idées de ce dernier sur la digestion, pour expliquer à d'Alembert que nous faisons de la chair en mangeant. Venel avait, en effet, opposé les « solidistes », pour qui la digestion serait un « broiement » ou une « trituration », aux chimistes, pour qui la digestion réaliserait une extraction, c'est-à-dire l'équivalent d'une expérience de chimie.

Ce point de départ conduit aux questions d'affinités qui occupèrent tant Lavoisier, Laplace, Berthollet, Gay-Lussac et bien d'autres [6]. En effet, Venel avait exposé que le but du chimiste est d'obtenir une « dissolution », c'est-à-dire une mixtion artificielle, où l'apposition mixtive est déterminée par l'union artificielle de deux substances diverses et appropriées ou miscibles. Le chimiste chercherait à

rapprocher des corps qui sont « miscibles », c'est-à-dire qui ont une « affinité » naturelle ou une « tendance à l'union mixtive » ; elle serait ainsi l'art de séparer et d'unir.

La quête de la raison contre la pensée magique

Un éloge de Diderot ne saurait omettre une discussion de la raison : pour faire court, on serait en droit de dire que notre philosophe s'attachait à lutter contre l'intolérance, contre l'obscurantisme, à affranchir le savoir des hiérarchies traditionnelles de l'époque, de ses sectarismes arbitraires civils, religieux, philosophiques. Aujourd'hui, le combat n'est pas terminé, comme le dit justement Jean-Marie Lehn : « *Alors que s'élèvent des voix mettant en cause la poursuite de la recherche scientifique, nous devons nous prononcer avec force. Entre continuer ou arrêter nos investigations, il n'y a qu'une option valable : il faut continuer, parce que c'est le destin de l'humanité de poursuivre sa quête de la connaissance, parce que c'est la seule façon de résoudre des problèmes encore sans solution, parce que nous ne pouvons pas, nous n'avons pas le droit de barrer les voies vers le futur.* » Le combat contre les craintes infondées, l'ignorance, la pensée magique doit se poursuivre... jusque dans l'Université, et je crois que ce serait un hommage à rendre à Diderot que de mieux définir la chimie et les sciences (est-il vraiment judicieux de nommer par le même mot l'activité technique, l'activité technologique et l'activité scientifique ?) et des sciences (« quantitatives » : voilà le terme que j'ai proposé afin de les distinguer des sciences de l'Homme et de la société), alors que la recherche de la connaissance ne cesse d'être revendiquée en relation avec les applications.

Par exemple, certains « spécialistes » des « *science studies* » critiquent les sciences quantitatives pour leur croyance en « la vérité »,... mais c'est un étrange procès d'intention : quiconque sait ce qu'est un modèle sait aussi que nos théories sont insuffisantes par nature. En revanche, quiconque connaît la méthode des sciences quantitatives sait aussi que les « récits » (les théories, réunions de mécanismes) proposés par ces sciences diffèrent essentiellement des « explications » du monde données par les autres activités humaines, encadrés qu'ils sont par la quantification des phénomènes.

Enfin, quiconque a lu Louis Pasteur (parmi mille beaux esprits) sait distinguer la science et ses applications, et ne confond pas ces deux champs dans des expressions chimériques telles que « technosciences ». Nous proposons de suivre l'historien Maurice Clavelin [7] : « *Pas plus qu'un mode d'approche purement érudit, un mode d'approche purement sociologique ne peut hisser l'histoire des sciences à son époque, de même qu'il est tributaire d'un certain équipement conceptuel et technologique, et l'oublier ne peut que conduire à de périlleux anachronismes. Il est probable aussi que la science comporte toujours, quoiqu'en proportion variable, une part d'idéologie. Le fait néanmoins que, malgré ses liens peu niables avec le milieu, la science de la nature s'impose par son caractère à la fois universel et cumulatif suffit à démontrer la vanité du relativisme. Soutenir que dans le contexte socioculturel se trouve la clef des problèmes et des concepts dont dépend le développement de la science, c'est donc à nouveau demeurer sur ses marges ; c'est en même temps revenir à un usage passablement obscur de l'explication causale, et, pour finir, diluer la connaissance scientifique parmi les autres formes de l'activité humaine.* »

Plus positivement, nous « gagnerons » notre Année Diderot si nous n'oublions pas de poursuivre son combat contre la « pensée magique », cette croyance sans doute dérivée de l'enfance, qui s'apparente à l'espoir du nouveau-né de faire venir sa mère quand il pleure assez fort, espoir de communiquer avec de l'invisible, qui ouvre la porte par laquelle s'engouffrent des individus prétentieux et malhonnêtes qui abusent de notre crédulité (rois, sorciers, prêtres, astrologues, devins...). La pensée magique n'est pas un fait de civilisation, mais l'état naturel de l'être humain. C'est d'ailleurs ce qui rend difficile, voire impossible, l'espoir de la déloger de manière définitive. La raison est une méthode qui veut libérer l'être humain, sur le plan social et intellectuel, de la domination de la pensée magique. « *Sapere aude* » : aie le courage de penser par toi-même.

Et en cuisine

Dans son *Examen chymique des pommes de terre* [8], Antoine-Augustin Parmentier – que l'on a célébré la même année que Diderot... et qui suivit aussi les cours de chimie de Rouelle – écrit : « *On fera étonné, peut-être, même formalisé, de voir dans un Examen Chymique la description d'un repas qui n'est pas un être de raifon ; mais il faut faire attention que cette description a fon but : celui de multiplier les refources de la Pomme de terre, & de détruire des préjugés par des faits moins défagréables, & plus du goût des gens du monde que le déjeûné philofophique de nos mangeurs d'infectes rébutans.* »

On peut en dire ici de même, à propos de Diderot : pour-quoi des « relents » de cuisine dans cet hommage ? La réponse est que la pensée magique se trouve à chaque recette de cuisine sous la forme de dictons, tours de main, trucs, astuces, proverbes, maximes, on-dit... Toutes catégories d'objets intellectuels que j'ai proposées de regrouper sous le terme de « précisions culinaires », puisqu'il s'agit d'ajouts techniques – de précisions donc – à la partie de « définition » des mets. D'autre part, l'activité culinaire est une sorte de merveilleuse métaphore de la science, qui pose les mêmes questions, de façon plus humble. Par exemple, imaginons que nous faisons l'expérience de produire une sauce mayonnaise et que celle-ci rate. Ne nous trouvons-nous pas tout à fait comme le chimiste organicien qui, reproduisant une synthèse, n'obtient pas le résultat attendu ? L'exemple naguère cité par Jean Jacques et Henri Kagan, de cette synthèse qui ne conduisait pas à un produit cristallisé, aux États-Unis, mais qui fut déclenchée quand Jacques se gratta les roufflaquettes au-dessus du réacteur, fait immanquablement penser à ces recettes qui ratent ou réussissent pour des raisons incomprises [9].

Analysons donc... la cuisine, afin d'en tirer des enseignements pour la chimie [10]. Pourquoi les précisions culinaires, qui sont de divers types, avec un statut de vérité qui reste souvent à établir expérimentalement, sont-elles apparues ? Certaines paraissent justes et le sont (ajouter du vinaigre dans l'eau de pochage des œufs) ; d'autres paraissent justes et ne le sont pas (l'ajout de sel dans des blancs d'œufs permettrait qu'ils soient plus stables) ; d'autres paraissent fausses et le sont (les femmes menstruées font tourner les sauces mayonnaise) ; certaines paraissent fausses et ne le sont pas (il faut couper la tête des cochons rôtis au sortir du four sans quoi la chair est moins croustillante) ; pour d'autres, enfin, on ignore tout de leur éventuelle justesse ou fausseté (il ne faut pas battre trop les blancs et les jaunes d'œufs sans quoi les omelettes deviennent « sèches »). À noter que, du point de vue scientifique, ce

sont plutôt les catégories qui conduisent à réfuter notre prétendu savoir qui sont utiles, tant il est vrai qu'une expérience qui donne le résultat attendu n'est qu'une vérification, alors qu'une expérience qui donne un résultat inattendu conduit peut-être à une découverte. On n'a pas assez dit que la science ne progresse que grâce aux réfutations expérimentales de nos idées théoriques. De ce fait, toute anomalie doit être repérée, identifiée, analysée... tout comme la maladie doit être soignée.

Maladie ? Symptômes ? Toute maladie appelle un traitement, mais pas n'importe lequel. Il faut d'abord établir une liste de symptômes caractéristiques des diverses affections, se fonder sur leur analyse et en déduire un bon diagnostic, puis un traitement approprié.

Ainsi a-t-on fait au XVIII^e siècle, quand on a commencé à faire la différence entre nosologie (du grec *nosos*, maladie), cette branche de la médecine qui cherche les critères de classification des maladies, et nosographie, qui définit, en se fondant sur des informations précises de la nosologie, une classification méthodique des maladies. La nosologie, quant à elle, inclut de la sémiologie (étude des symptômes), l'étiologie (recherche de l'origine de la maladie) et la pathogénie (recherche des mécanismes par lesquels un agent provoque une maladie).

Osons l'analogie ! En ce qui concerne les précisions culinaires pour une opération donnée, sauf exceptions qu'il importe de traiter cas à cas, leur nombre est approximativement proportionnel à l'inverse de la « robustesse » de l'opération considérée par la précision. Par exemple, il y a beaucoup de précisions culinaires relatives à la sauce mayonnaise et peu pour le rôti de bœuf, parce que la mayonnaise est d'une réalisation plus difficile (moins « robuste » : le paramètre ayant été défini de façon quantitative) que le rôtissage de la viande [11].

Toutefois, pourquoi nos prédécesseurs nous ont-ils transmis des précisions fausses ? Et, pour poursuivre dans cette voie : pourquoi n'a-t-on pas généralement fait passer les précisions culinaires par le « filtre » expérimental ? Évidemment, le monde des précisions culinaires est si vaste qu'il est peut-être trop tôt pour étudier ces questions dans leur globalité, mais ne pourrions-nous pas entreprendre le même chantier que celui de la médecine, par exemple en ne considérant, dans un premier temps, que les adages ? Ce sont des précisions particulièrement intéressantes, issues de constations empiriques cumulées et qui n'apparaissent pas comme particulières dans la typologie des précisions. C'est regrettable, car il y a un merveilleux projet de phylum des adages qui devrait maintenant être constitué.

Quand on analyse les précisions culinaires fausses, on observe qu'elles résultent d'idées fausses sur des mécanismes physiques ou chimiques, de généralisations abusives à partir d'une efficacité prouvée dans un cas où les conditions d'applications ne sont pas réunies, de la pensée magique, d'une projection inappropriée du macroscopique

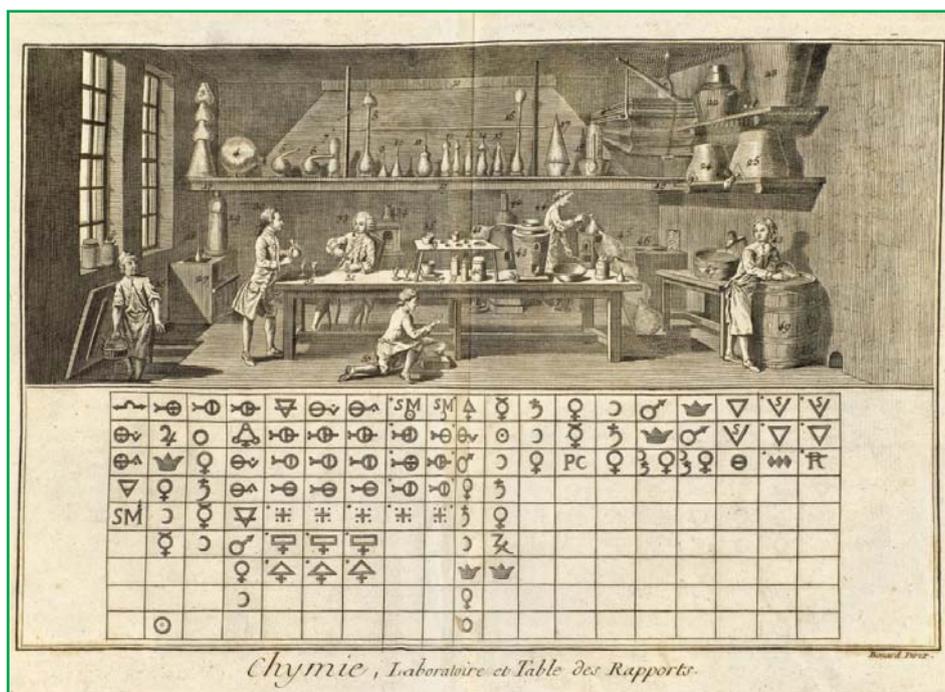


Planche « chymie » dans l'*Encyclopédie* de Diderot et d'Alembert, 1752.

au microscopique... Si les premières causes sont des « erreurs » par ignorance, les dernières nous ramènent à Diderot, qui combattait la pensée magique. Plus haut, nous avons rapidement décrit la nature de cette pensée fautive, mais il serait juste de rappeler qu'elle a fait l'objet de nombreuses études.

Gérard Encausse, dit Papus (1865-1916), prétend que « *La Magie est l'étude et la pratique du maniement des forces secrètes de la nature.* » Dans de nombreuses cultures, les moyens mis en œuvre par la magie en tant que science occulte s'opposent, en effet, aux raisonnements rationnels, ainsi qu'aux religions établies. Toutefois, dans cette définition, la fausseté ne résiderait-elle pas dans le fait d'admettre l'existence *a priori* de l'objet dont on détaille des propriétés ? Plus raisonnablement, l'ethnologue britannique James Frazer (1854-1941) explique la magie par les associations d'idées [12] : « *Les hommes confondent l'ordre de leurs idées avec l'ordre de la nature, et, dès lors, imaginent que la commande qu'ils exercent ou semblent exercer sur leurs pensées les autorise à pratiquer un contrôle correspondant sur les choses.* » Frazer distingue, dans son analyse de la magie, trois lois :

- Première loi, la similitude, la sympathie par imitation : « *Tout semblable appelle le semblable, ou un effet est similaire à sa cause* » ; par exemple, la technique d'envoûtement consiste à percer d'une aiguille une poupée imitant la personne que l'on veut blesser.
- Deuxième loi, la contiguïté, la sympathie par contact, la contagion : « *Les choses qui ont été une fois en contact continuent d'agir l'une sur l'autre, alors même que ce contact a cessé* » ; par exemple, un magicien peut blesser une personne en piquant les empreintes de pas laissées par cette personne.
- Troisième loi : « *Le contraire agit sur le contraire* » ; par exemple, pour contrecarrer une blessure, on peut susciter son contraire sous forme d'une image de cicatrisation.

Il faut cependant distinguer magie, d'une part, et pensée magique, d'autre part. Cette dernière a été étudiée par le sociologue et anthropologue Lucien Lévy-Bruhl (1857-1939), au cours de travaux sur le primitif : selon lui [13],

l'individu primitif se pense comme membre du groupe, et il admet que, à sa mort, l'individu ne se détache pas de l'ensemble du groupe. Ainsi, l'âme regroupe une psychologie collective qui associe une expérience mystique dans laquelle la nature et le surnaturel se pénètrent. On pourrait aussi évoquer Sigmund Freud, par exemple, mais nous partirions peut-être trop loin de nos précisions culinaires.

Observons simplement que les phénomènes chimiques, physiques et biologiques, qui sont intimement associés aux transformations culinaires, sont « mystérieux » pour qui n'en cherche pas la cause rationnelle par la méthode expérimentale, ou n'en connaît pas la cause en raison des travaux passés de la science. De ce fait, soit les « mystères » restent tels (pensée magique), soit ils font l'objet d'une rationalisation, inappropriée le plus souvent.

On aura compris que, partant de la chimie, nous revenons en réalité à la chimie : n'est-il pas temps de faire une analyse des causes de ratage des opérations des chimistes ? Et de dresser une typologie de ces causes et des explications qui en sont données ? Ce serait un bel hommage que nous pourrions rendre à Diderot !

Références

- [1] Jacques J., Le « Cours de chimie de G.-F. Rouelle recueilli par Diderot », *Revue d'Histoire des Sciences*, **1985**, 38, p. 43.
- [2] Lemay P., Les cours de Guillaume-François Rouelle, *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, **1949**, 37, p. 434, www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/pharm_0035-2349_1949_num_37_123_10949
- [3] Henry C., *Introduction à la Chymie, Manuscrit inédit de Diderot, Publié avec notice sur les cours de Rouelle et tarif des produits chimiques en 1758*, E. Dentu (éd.), **1887**.

- [4] www.alembert.fr
- [5] Franckowiak R., La chimie dans l'Encyclopédie : une branche tour à tour dépréciée, réévaluée et autonome, *Recherches sur Diderot et sur l'Encyclopédie*, **2006**, 40-41, p. 59 (<http://rde.revues.org/342>).
- [6] Crosland M., *Gay-Lussac, savant et bourgeois*, Belin, **1994**.
- [7] Clavelin M., *La philosophie naturelle de Galilée*, Albin Michel, **1968**, p. II.
- [8] Parmentier A., *Examen chymique des pommes de terre*, Didot le jeune, Paris, **1773**.
- [9] Jacques J., Communication personnelle, **2000** ; Séminaire de H. Kagan dans le Cours Jean-Marie Lehn au Collège de France, **2001**.
- [10] This H., *Cours de gastronomie moléculaire. Les précisions culinaires*, Quæ/Belin, **2011**.
- [11] This H., Formal descriptions for formulation, *Int. J. Pharmaceut.*, **2007**, 344, p. 4.
- [12] Frazer J.G., *Le Rameau d'or*, t. 1 : *Le roi magicien dans la société primitive*, Robert Laffont, **1890**, chap. 3. Voir aussi Mauss M., Esquisse d'une théorie générale de la magie (1902-1903), *Sociologie et Anthropologie*, Presses Universitaires de France, **1950**, p. 56.
- [13] Lévy-Bruhl L., *La mentalité primitive*, Presses Universitaires de France, **1922** (http://classiques.uqac.ca/classiques/levy_bruhl/mentalite_primitive/mentalite.html).



Hervé This

est professeur consultant à AgroParisTech, chimiste à l'INRA*, directeur scientifique de la Fondation « Science & Culture Alimentaire » (Académie des sciences) et secrétaire de la section VIII de l'Académie d'agriculture de France.

* Équipe de gastronomie moléculaire, UMR 1145, INRA/Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (AgroParisTech), 16 rue Claude Bernard, F-75005 Paris.
Courriel : herve.this@paris.inra.fr
<http://sites.google.com/site/travauxdehervethis>

Internships Engineers

THE CORPORATE RESEARCH CENTER OF LHOIST, one of the leaders in the production of lime and dolomite for the industry, based in Nivelles (Belgium), is made up of approximately 42 people, structured primarily by industrial application, each type of application, typically representative of an industry served by the group. R&D Engineers work in close interaction with their equivalent in Product Development. The Corporate Research Center includes a Laboratory / Technical Assistance team and a Documentation, Patents & Licensing team, both providing support across all applications / industries. In addition, the Nivelles center interacts closely with smaller research units, one based in Germany, the others in the US and Brazil.

Over the last few years a series of improvement initiatives have been defined and implemented in order to evolve towards a more modern, innovative and entrepreneurial R&D organization.

We are looking at offering internship opportunities to scientific students especially coming from abroad so as to enhance multicultural exchanges.

Interested? All cvs should be addressed to marie-france.weichselbaum@lhoist.com
You will find more information on the group on www.lhoist.com



La radioactivité, une mystérieuse science

(Marjorie C. Malley, De Boeck)

Paul Rigny

Marjorie Malley, docteure en histoire (Berkeley) et formée en physique et en pédagogie scientifique, a choisi de conter l'histoire de la radioactivité* avec une intention qui dépasse la saga de cette « science mystérieuse ». Elle veut par cette narration illustrer au cœur la démarche de la découverte scientifique – où l'on trouve au-delà du génie de quelques personnalités, la passion des chercheurs, l'esprit d'entreprise de certains, la capacité de mobiliser le rêve du public, la culture de la compétition, etc.

La première partie du livre, « **Une nouvelle science** », qui en constitue environ les deux tiers, est consacrée au récit des travaux des laboratoires qui, entre 1895 et 1925, ont conduit de l'observation d'un rayonnement « mystérieux » émis par l'uranium (les « rayons Becquerel ») à l'identification de propriétés générales de la matière et à la mise sur pied de la conception moderne de l'atome. Car les rayonnements observés, quels étaient-ils ? De la lumière ? Des rayons X ? Des particules ? Différents laboratoires avaient différentes réponses selon les méthodes expérimentales qu'ils utilisaient : photographique par exemple pour Henri Becquerel, électrique pour Pierre et Marie Curie et pour Ernest Rutherford. Conflits et débats intenses ont été nécessaires, dont l'ouvrage trace un récit vivant : il a fallu comprendre que « ce » rayonnement pouvait être complexe – mélange de ce qu'on appelle maintenant les rayons α , β^+ , β^- ou gamma – et petit à petit, mettre au jour un modèle de l'atome compatible avec ces émissions.

Le célèbre tour de force en matière de séparations chimiques que Marie Curie a réalisé pour parvenir à l'isolement du radium ne peut occulter le faible intérêt des chimistes de l'époque pour la radioactivité naissante : comment s'intéresser à des éléments qu'on ne peut ni peser, ni même voir de ses yeux ? Qui ne sont que d'indirectes manifestations de signaux spectroscopiques ? Mais les questions mûrissaient qui ont donné naissance progressivement à la **radiochimie** : qu'était cette « nouvelle substance » qui accompagnait la radioactivité du thorium ou de l'uranium (le radon, évidemment insoupçonné à l'époque) ? Et comment accueillir ces phénomènes qui semblent violer les sacro-saints principes de conservation de l'énergie et de la masse puisque le rayonnement α vient d'être identifié par Rutherford (1902)

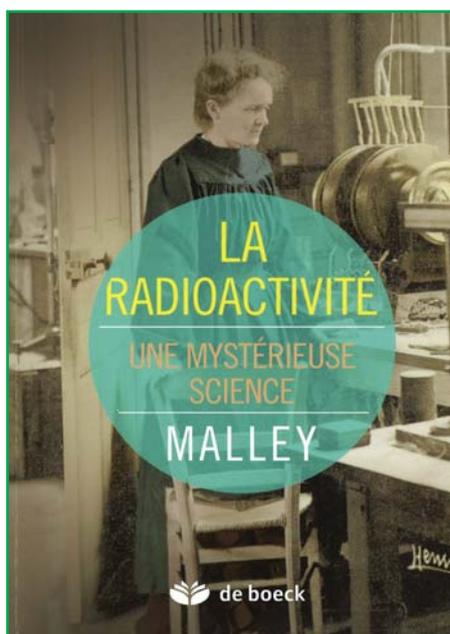
comme constitué d'atomes d'hélium ? Le rôle des chimistes (on ne peut omettre le nom de Frederick Soddy à côté de celui de Marie Curie) dans la réponse à ces questions a été majeur. Ce sont eux qui ont su faire appel à ce concept alors maudit de la transmutation des atomes ; eux qui ont su rompre avec le dogme mendeleïvien : un élément = une masse atomique unique ; eux ensuite qui ont su montrer la généralité de l'existence des isotopes. Ces premiers travaux

sur la radioactivité ont joué un rôle déterminant dans l'élaboration des concepts actuels sur la structure atomique, que l'on doit autant aux idées des physiciens qu'aux apports des chimistes.

L'« histoire » de la radioactivité traitée dans ce livre est celle des premières observations fondamentales (1895-1925) et s'arrête avant la découverte de la radioactivité artificielle (1934) ou celle de la fission (1938). Ainsi, elle ne fait que mentionner, dans sa conclusion, les applications à la bombe atomique qui ont été tellement déterminantes pour la réputation de cette science.

Mais la découverte scientifique – en l'occurrence la fondation d'une « nouvelle science » – n'est pas un phénomène autarcique que pourraient confisquer les grands esprits « conceptuels » que nous admirons.

La deuxième partie de l'ouvrage, « **Mesure et utilisation de la radioactivité** », est consacrée à ces interactions avec le monde extérieur à la recherche conceptuelle. Un développement est d'abord présenté sur l'importance de l'instrumentation qui, on le sait, conditionne la possibilité et la qualité de toutes les découvertes : déjà disponible (détecteurs de lumière, électromètres) ou inventée pour les besoins de la cause (compteurs Geiger ; plus tard, chambres à brouillard), elle implique aussi l'adoption de normes et standards métrologiques. La dimension appliquée de la radioactivité est ensuite abordée. Très vite, certaines propriétés des rayonnements radioactifs ont été identifiées comme prometteuses et ont attiré les « entrepreneurs ». Il s'agit prioritairement bien sûr des effets des rayonnements sur la santé. Avant que les dangers n'en soient perçus ou avoués, c'est l'engouement pour le radium ; les exploitations surprenantes et rocambolesques auxquelles il a conduit sont racontées ainsi que la naissance d'une industrie de la radioactivité



surtout associée aux peintures luminescentes – beaucoup de lecteurs d’aujourd’hui, peut-on parier, ont encore possédé des « montres phosphorescentes ». Tout ceci s’est affaibli quand les dangers se sont avérés (pas avant les années 1930) puis radicalement évanoui après la Seconde Guerre mondiale.

« **Au delà de l’histoire** », la courte troisième partie de l’ouvrage, est plus philosophique. Fidèle au souhait de l’auteur de traquer les moteurs profonds de la recherche, elle identifie des motivations cachées, psychologiques, aux études, découvertes et engouements suscités par la radioactivité. Celles-ci vont de l’émotion esthétique exprimée par Marie Curie devant la beauté de « *tous ces récipients lumineux que l’on allait voir la nuit dans le laboratoire* » aux dimensions mythologiques et romantiques des réactions de tous devant ces « rayonnements mystérieux ». Peut-être fondamentalement représentatives de beaucoup de découvertes scientifiques, à un degré ou à un autre, ces attitudes positives se sont évidemment complètement retournées après l’explosion des bombes atomiques de 1945 : « *Le noble rêve d’une science débarrassée de tous les préjugés humains [...] était en fin de compte irréalisable.* »

Le choix de l’auteur de privilégier un style narratif – en particulier dans la première partie – et de prêter attention, de façon discrète, aux personnalités des pionniers est de nature à retenir le lecteur, en principe un non-spécialiste.

Entremêlant les apports des uns et des autres, il présente peut-être l’inconvénient d’estomper une certaine clarté. Il se distingue ainsi d’ouvrages écrits par de purs spécialistes (comme par exemple *Histoire de la radioactivité* de René Bimbot, Vuibert, 2006). Ceci est corrigé par des appendices très bien faits sur la chronologie des découvertes, ainsi que sur la double présentation des filiations radioactives – « Arbres généalogiques des éléments radioactifs » d’une part ; « Séries radioactives selon les données modernes » d’autre part. Le livre est ainsi à recommander à tout scientifique comme élément essentiel de sa culture.

L’auteur, avec beaucoup de finesse, a réussi par cet ouvrage à faire revivre la richesse de ces premières décennies de la recherche en radioactivité, qui a joué un rôle si important pour la compréhension de la matière à l’échelle atomique. Elle évoque aussi de façon pertinente, à travers ce domaine scientifique, tout le foisonnement des motivations humaines qui peu ou prou sous-tendent toutes les aventures de la recherche fondamentale. En faisant mention des conséquences dramatiques qui sont intervenues une génération plus tard dans l’utilisation de la radioactivité, elle n’occulte pas le caractère difficile – toujours perceptible – des relations science, technologie et société.

* Marjorie C. Malley, *La radioactivité, une mystérieuse science*, De Boeck, Collection Plaisirs des sciences, 2013, 254 p., 22 €.

Enfin!

Un spectromètre de masse destiné au chimiste
L’expression CMS
(Compact Mass Spec)

Advion

20 ans d’expérience en spectrométrie de masse

www.expressioncms.com
info@advion.com

Simple et multitâche

- ✓ **Suivi de réactions**
Identification directe des spots CCM en 30 secondes
- ✓ **Identification de composés**
Identification rapide du composé en moins de 30 secondes par FIA/CMS
- ✓ **Purification de produits**
Purification par masse à partir de l’analyse SFC, Flash ou LCPrep
- ✓ **Identification d’impuretés**
Sensibilité LC/MS sur tout système U(H)PLC

peu onéreux à l’usage

**Compact
Rapide
Simple
& Abordable!**

Les dendrimères : un moyen de transport d'acides nucléiques

Pierre Moreno, Camille Bouillon, Gilles Quéléver et Ling Peng

Résumé Les dendrimères sont des macromolécules particulièrement intéressantes pour un très grand nombre d'applications dans des domaines extrêmement variés. Cet intérêt réside essentiellement dans leurs propriétés de coopérativité et de multivalence, ainsi que dans leur très haute capacité d'encapsulation ou de fixation de petites molécules, et ceci dans un volume de taille nanométrique. Cette caractéristique structurale est la conséquence de leur architecture unique de macromolécules ramifiées émanant d'un cœur central et possédant de nombreuses fonctionnalités périphériques. Les dendrimères sont donc des outils très intéressants pour la délivrance de médicaments et d'acides nucléiques. Dans cet article, les auteurs font un bref rapport de leurs travaux de synthèse de deux familles de dendrimères, les dendrimères poly(amidoamines) et poly(aminoesters), ainsi que de leurs applications pour la délivrance d'acides nucléiques.

Mots-clés Dendrimères, poly(amidoamines), poly(aminoesters), délivrance d'acides nucléiques, thérapie génique.

Abstract Dendrimers: a powerful tool for nucleic acid delivery

Dendrimers have attracted particular attention for drug delivery because of their high drug loading capacity confined within a small nanosized volume. This special feature is the result of their unique molecular architecture with cascade branched units emanating from a focal point and numerous end groups on the surface. In this article, the authors will give a brief highlight of their results in the synthesis of poly(amidoamine) and poly(aminoester) dendrimers as well as their application for nucleic acid delivery.

Keywords Dendrimers, poly(amidoamine), poly(aminoester), nucleic acid delivery, gene therapy.

Depuis quelques années, nous nous intéressons aux dendrimères, cette famille de macromolécules synthétiques utilisables notamment en thérapie génique pour la délivrance de matériel génétique. Les premiers résultats que nous avons obtenus dans ce domaine à partir de dendrimères poly(amidoamines) de structure flexible se sont révélés très prometteurs. Afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique de ces macromolécules, nous poursuivons actuellement nos efforts de recherche en développant une nouvelle famille de dendrimères biodégradables : les dendrimères poly(aminoesters). Mais avant toute chose, revenons sur cette famille particulière de macromolécules.

Qu'est-ce qu'un dendrimère ?

Étymologiquement, le terme « dendrimère » vient du grec *dendron* qui signifie arbre ou branche et *meros*, partie. Cette appellation « dendrimère » a été introduite par Donald A. Tomalia lors de la mise au point de la première famille de dendrimères, les dendrimères poly(amidoamines), également connus sous le nom de PAMAM [1]. D'une façon générale, ce terme désigne une famille de polymères possédant une architecture arborescente tridimensionnelle parfaitement structurée, monodisperse⁽¹⁾ et hyper-ramifiée⁽²⁾ (figure 1) [2]. Ce sont des macromolécules originales et innovantes, dont la chimie connaît un véritable essor depuis une trentaine d'années.

Chimiquement parlant, un dendrimère est donc une macromolécule possédant une structure unique et parfaitement définie, comportant un cœur central, un enchaînement

d'unités répétitives ainsi que des groupements terminaux à la périphérie (figure 1). De telles molécules sont obtenues selon une approche synthétique répétitive contrôlée, impliquant des étapes successives, de façon soit divergente soit convergente, voire en utilisant la combinaison de ces deux approches (figure 2).

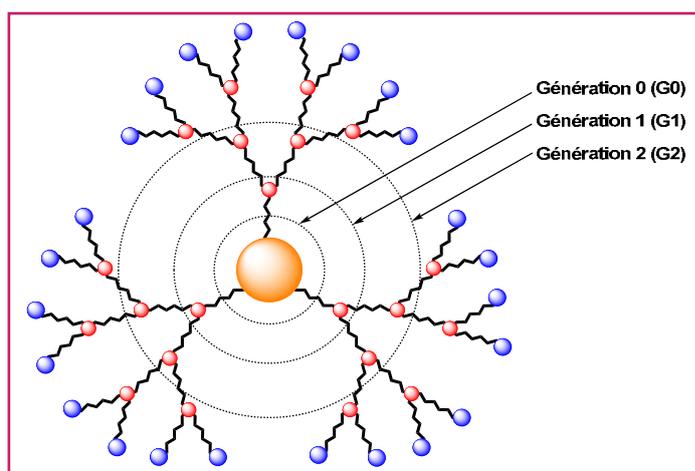


Figure 1 - Structure générale d'un dendrimère.

Un dendrimère comporte trois parties distinctes : un cœur central , un enchaînement d'unités répétitives  et des groupements terminaux de surface , dont l'agencement est à l'origine de la présence de nombreuses cavités internes. Il est constitué d'une succession de couches structurellement homogènes, partant du centre vers la périphérie, chacune de ces couches étant désignée sous le nom de « génération ».

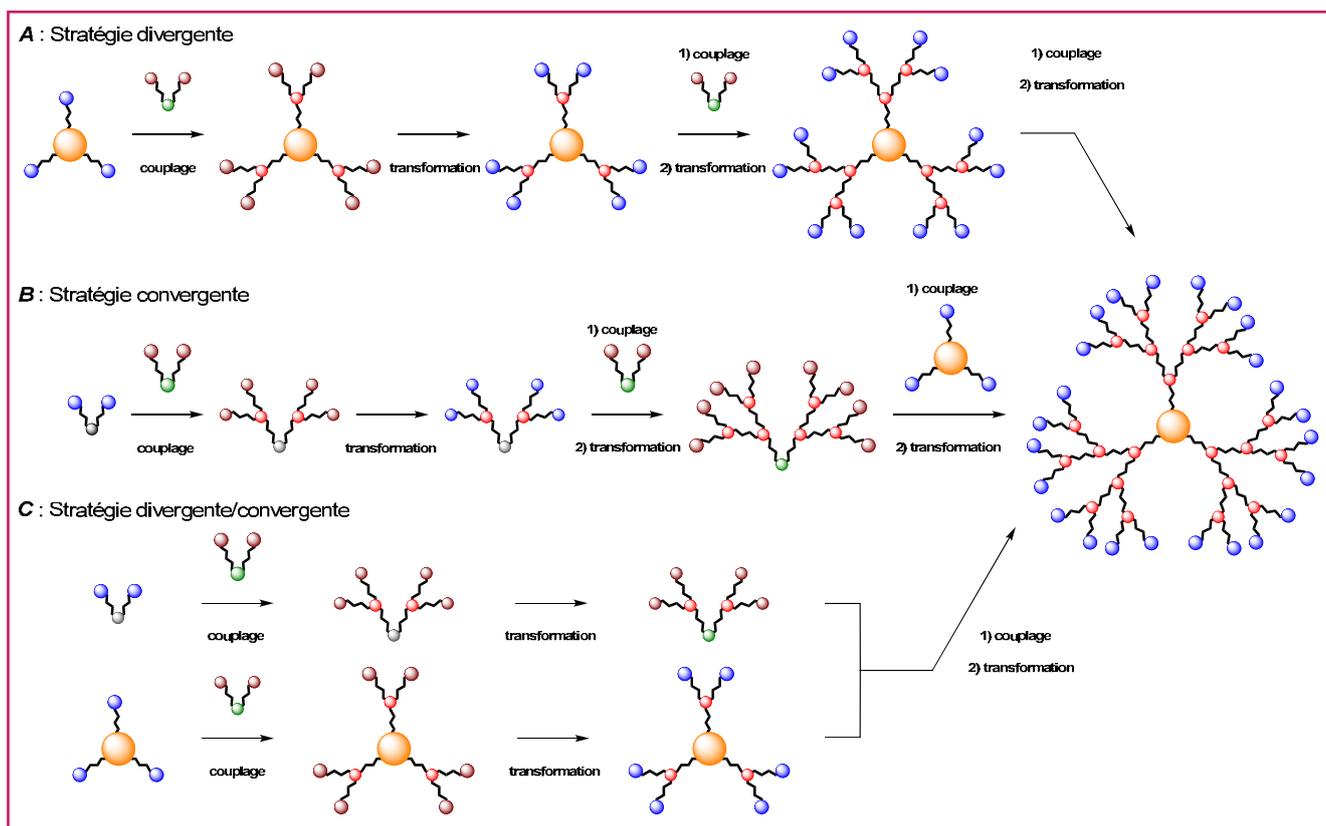


Figure 2 - Différentes stratégies de synthèse de dendrimères.

A : stratégie divergente : le dendrimère est obtenu en partant du cœur vers la périphérie. **B** : stratégie convergente : le dendrimère est cette fois synthétisé de la périphérie vers l'intérieur. **C** : combinaison des stratégies divergente et convergente.

L'approche divergente consiste en la construction progressive du dendrimère en partant du cœur vers la périphérie par répétition d'une série de réactions (figure 2A). La première de ces étapes implique le couplage d'une unité monomère avec le cœur central, conduisant ainsi à l'obtention de la première génération. La transformation ultérieure des groupements terminaux de la molécule issue de ce premier couplage génère de nouveaux sites fonctionnels, permettant la poursuite de la séquence réactionnelle. Cette approche divergente a été très largement utilisée pour la synthèse de nombreuses familles de dendrimères, dont notamment les dendrimères de type PAMAM [1, 3], les poly(propylèneimines) ou PPI de Rolf Mülhaupt [4] et Bert Meijer [5], ou encore les dendrimères phosphorés d'Anne-Marie Caminade et Jean-Pierre Majoral [6].

La seconde approche, dite convergente, permet d'élaborer le dendrimère non plus du cœur vers la périphérie, mais au contraire de l'extérieur vers l'intérieur (figure 2B), en construisant progressivement les dendrons. Ces dendrons sont par la suite attachés à un cœur polyfonctionnel pour générer la structure dendritique. Cette méthode a été décrite pour la première fois par Jean M.J. Fréchet pour la synthèse de dendrimères de type polybenzyléther [7].

Une troisième approche alternative, découlant de la combinaison des deux stratégies précédentes, a également été décrite par Fréchet [8]. Elle consiste en une réaction de couplage de dendrons avec un cœur polyfonctionnel possédant déjà plusieurs générations d'unités répétitives, chacune de ces entités étant synthétisée séparément (figure 2C). Cette dernière approche connaît un intérêt croissant depuis quelques années grâce à l'apparition de « nouvelles » méthodologies de synthèse, telles que la « chimie click » [9]. Les dendrons et le cœur sont construits indépendamment les

uns des autres et connectés par simple « click », entre un alcyne et un azoture selon une réaction de Huisgen catalysée par du cuivre [10-11] (voir encadré 1) ou par réaction de cycloaddition de Diels-Alder [11], par exemple.

Applications des dendrimères

Grâce à leur architecture parfaitement structurée et modulable selon le mode de synthèse employé et au grand nombre de fonctionnalités confinées dans leur structure, les dendrimères sont des nano-objets qui possèdent des propriétés exceptionnelles liées notamment à leur multivalence. De ce fait, ce sont des outils très intéressants dans des domaines d'applications extrêmement variés dont la liste ne saurait être exhaustive : ils peuvent être utilisés notamment comme matériaux pour l'électronique ou le photovoltaïque ainsi qu'en chimie de synthèse, pour la catalyse de nombreuses réactions [12]. Mais à l'heure actuelle, leur utilisation dans la recherche biomédicale connaît un essor particulier.

Les dendrimères ont été évalués pour diverses applications biomédicales, notamment comme agents de contraste en imagerie médicale ou comme médicaments [12]. En effet, certains dendrimères possèdent des activités antivirales, antibactériennes ou antitumorales. Ils se sont aussi révélés être des nanovecteurs efficaces pour le transport d'agents de diagnostic, de médicaments ou de matériel génétique, soit par encapsulation, soit par conjugaison chimique. Un prototype exemplaire dans ce domaine est d'ailleurs constitué par les dendrimères PAMAM mentionnés précédemment. Nous nous sommes intéressés à la synthèse et à l'évaluation biologique de molécules appartenant à cette famille de dendrimères. Nous avons ainsi développé des molécules dendritiques structurellement flexibles [13] pour un meilleur

Encadré 1

La réaction de cycloaddition de Huisgen

La réaction dite de Huisgen est une réaction de cycloaddition entre deux réactifs insaturés dont l'un est un composé de type 1,3-dipolaire. Décrite pour la première fois en 1963 par Rolf Huisgen [a], cette réaction s'effectue en une seule étape selon un processus concerté. Elle permet ainsi de générer une très grande variété d'hétérocycles à cinq chaînons, dépendamment de la nature du composé insaturé 1,3-dipolaire (figure a).

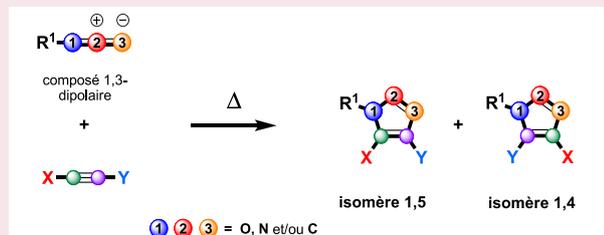


Figure a - Concept général de la cycloaddition de Huisgen.

Parmi les nombreux groupements 1,3-dipolaires pouvant être utilisés, le groupement azido N_3 (1, 2 et 3 = N) est sans conteste le plus intéressant. Il peut aisément réagir avec des alcynes, notamment, pour donner les hétérocycles 1,2,3-triazoles correspondants (figure b). Cependant, cette réaction de cycloaddition nécessite une activation thermique et conduit de plus à la formation de deux régioisomères, le triazole 1,4-disubstitué et son isomère 1,5-disubstitué.

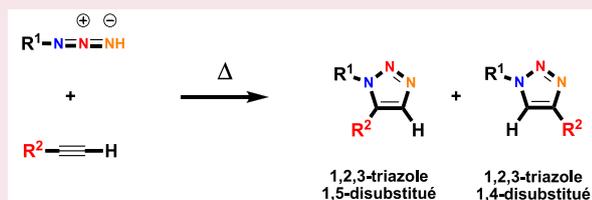


Figure b - Synthèse de 1,2,3-triazoles par réaction de Huisgen.

Du fait de la dangerosité potentielle des azotures à température élevée, cette chimie a longtemps été quelque peu « oubliée ». Elle a été remise au goût du jour par Barry Sharpless lors de l'introduction du concept de « chimie click » [b]. Bien que n'étant que l'une des très nombreuses réactions évoquées dans cette revue parue en 2001, la réaction de Huisgen a rapidement fait l'objet d'une étude intensive. Elle permet en effet de réaliser des réactions de couplage efficaces, rapides et sélectives dans des conditions expérimentales très douces. Il est également possible de contrôler la régiosélectivité de la cycloaddition, l'utilisation d'une catalyse au cuivre (+) favorisant l'isomère 1,4 [c], alors qu'une catalyse au ruthénium oriente la cycloaddition vers l'isomère 1,5 [d]. En quelques années, la réaction de Huisgen entre un alcyne et un azoture est ainsi devenue l'une des réactions incontournables de la chimie organique moderne ainsi que pour la synthèse de nouveaux dendrimères [e]. Mais lors de son passage à la postérité, elle a complété sa dénomination originale pour être souvent désignée sous l'appellation plus générale de « chimie click », adoptant ainsi le nom du concept décrit par Sharpless [b].

- [a] Huisgen R., 1,3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick, *Angew. Chem.*, **1963**, 75, p. 604.
 [b] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, p. 2004.
 [c] Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B., A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, p. 2596.
 [d] Boren B.C., Narayan S., Rasmussen L.K., Zhang L., Zhao H., Lin Z., Jia G., Fokin V.V., Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 8923.
 [e] Astruc D., Liang L., Rapakousiou A., Ruiz J., Click dendrimers and triazole-related aspects: catalysis, mechanism, synthesis, and functions. A bridge between dendritic architectures and nanomaterials, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, 45, p. 630.

transport de matériel génétique, aussi bien d'ADN que d'ARN*si*, impliqués respectivement dans l'expression et l'atténuation de gènes, et ceci pour différentes pathologies, tant *in vitro* que *in vivo* [14]. Les dendrimères PAMAM ne sont pas les seules molécules dendritiques possédant de telles propriétés utilisables en recherche biomédicale. C'est le cas entre autres des dendrimères poly(propylèneimines) ou PPI, des poly(lysines) ou encore des dendrimères poly(phosphorés) [15-18].

En ce qui nous concerne, après nous être intéressés aux dendrimères PAMAM, nous avons étendu depuis quelques années notre domaine de recherche à la synthèse de nouveaux dendrimères poly(aminoesters) biodégradables, analogues de nos poly(amidoamines) mais sensibles aux milieux biologiques et aux variations de pH. Dans la suite de cet article, nous allons évoquer plus précisément nos efforts de recherche concernant le développement de ces deux familles de dendrimères : PAMAM et poly(aminoesters).

Les dendrimères poly(amidoamines) ou PAMAM

Si à l'origine, les premiers dendrimères PAMAM avaient été imaginés pour mimer des protéines globulaires [1], ils se sont très rapidement révélés être particulièrement efficaces pour une myriade d'applications, notamment en tant que vecteurs pour le transport d'acides nucléiques [19].

Ces molécules sont essentiellement constituées d'amines – primaires en périphérie et tertiaires à l'intérieur – liées entre elles par des connexions amides (figure 3). Les nombreuses fonctions amines primaires, une fois protonées, peuvent participer aux interactions électrostatiques avec des molécules chargées négativement comme le sont les oligonucléotides. Les fonctions amines tertiaires se comportent, quant à elles, comme des capteurs de protons, en tamponnant le milieu cellulaire, notamment le milieu acide des endosomes, facilitant ainsi la libération des acides nucléiques. Ce phénomène de libération découlerait de l'effet connu sous le nom d'« éponge à protons » [20]. Ces caractéristiques structurales permettent donc aux dendrimères PAMAM d'être des vecteurs de choix pour une transfection efficace [19, 21]. En conséquence, nous avons tout naturellement étudié ce type de molécules.

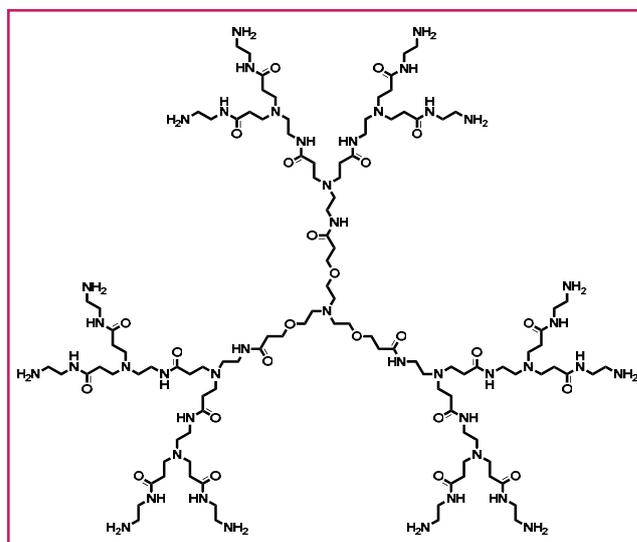


Figure 3 - Exemple de dendrimère de type poly(amidoamine) basé sur un cœur triéthanolamine (PAMAM, génération 2, G2) [13].

Nous avons développé une famille de dendrimères de type PAMAM de structure flexible basés sur un cœur triéthanolamine [13], de la génération 1 (G1-NH₂) à la génération 7 (G7-NH₂). La synthèse de ces dendrimères a été réalisée par itération de deux étapes clés, selon une séquence réactionnelle analogue à celle décrite par Donald A. Tomalia pour la synthèse des premiers dendrimères PAMAM [1, 3]. La première de ces deux étapes répétitives implique une addition de Michael d'amines primaires sur l'acrylate de méthyle, suivie de l'amidation des fonctions esters méthyliques par un excès d'éthylènediamine (figure 4). Lors de cette seconde étape, l'excès d'éthylènediamine joue à la fois le rôle de nucléophile et de base. Il permet ainsi d'éviter toute réaction secondaire, telles que les réactions de dimérisation ou de cyclisation. Il permet également la bonne tenue de la réaction d'amidation, sans pour autant nécessiter l'emploi d'une assistance basique supplémentaire.

Ces dendrimères PAMAM se sont avérés être d'excellents transporteurs aussi bien pour la délivrance d'ADN que pour l'inactivation de gène par ARN*si*, que ce soit *in vitro* ou *in vivo* [14]. Ils se sont notamment montrés très efficaces pour la délivrance d'un cocktail d'ARN*si* injecté par intraveineuse dans le cadre du traitement de modèles animaux infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Un tel traitement a permis d'obtenir

une réduction significative de la charge virale [14c]. Ces résultats démontrent donc le fort potentiel de cette famille de dendrimères pour le transport de matériel génétique et ouvrent ainsi de nouvelles perspectives pour des applications cliniques, mais aussi pour le développement de nouveaux outils thérapeutiques.

Nous poursuivons actuellement nos efforts de recherche pour le développement de nouveaux dendrimères biocompatibles afin d'améliorer la délivrance ciblée sûre et efficace de matériel génétique. Parmi les différentes stratégies pouvant être utilisées pour arriver à ces fins, le développement de dendrimères susceptibles d'être métabolisés dans les conditions physiologiques est l'une des meilleures options (figure 5). Le remplacement des fonctions amides par des fonctions labiles peut être réalisé par introduction de fonctionnalités connues pour leur sensibilité vis-à-vis de l'activité enzymatique ou des variations de pH.

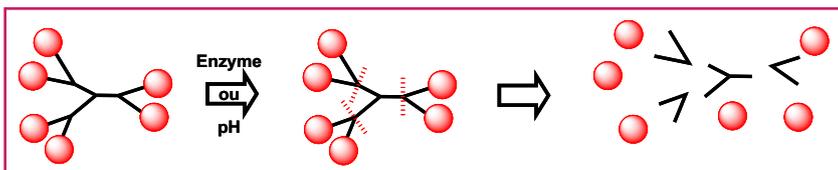


Figure 5 - Concept de dendrimer biodégradable, basé sur la sensibilité des groupements fonctionnels face aux variations des conditions biologiques.

Les dendrimères poly(aminoesters)

Diverses fonctionnalités présentent un tel caractère labile, par exemple les fonctions de type ester. Nous avons donc choisi de nous intéresser à la synthèse de dendrimères poly(aminoesters), et pour ce faire, nous nous sommes inspirés des structures dendritiques de type PAMAM déjà développées au laboratoire [13], en réalisant le « remplacement » de toutes les fonctions amides par des fonctions esters (figure 6).

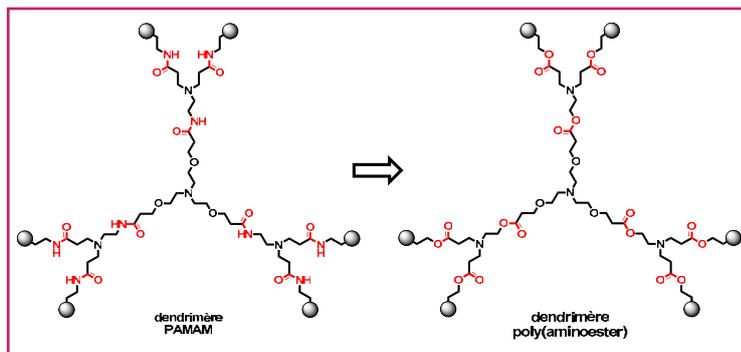


Figure 6 - Des dendrimères PAMAM aux dendrimères poly(aminoesters).

La synthèse de cette nouvelle famille de composés constitue un réel défi, la littérature étant extrêmement pauvre en exemples de telles molécules [22]. En effet, la synthèse des dendrimères nécessite des réactions très performantes en termes de rendement de molécule purifiée. Or, même si la formation de liaisons esters est une réaction très fréquente en chimie organique, la synthèse de poly(aminoesters) n'en est pas pour autant aisée. Il semblerait que la difficulté réside principalement dans la présence des doublets non liants des fonctions amines tertiaires dans le squelette de la molécule. Du fait de ces doublets libres, les fonctions amines tertiaires se retrouvent plus ou moins protonées, interférant dès lors avec le bon déroulement de la réaction d'estérification. En conséquence, nous avons été dans l'obligation

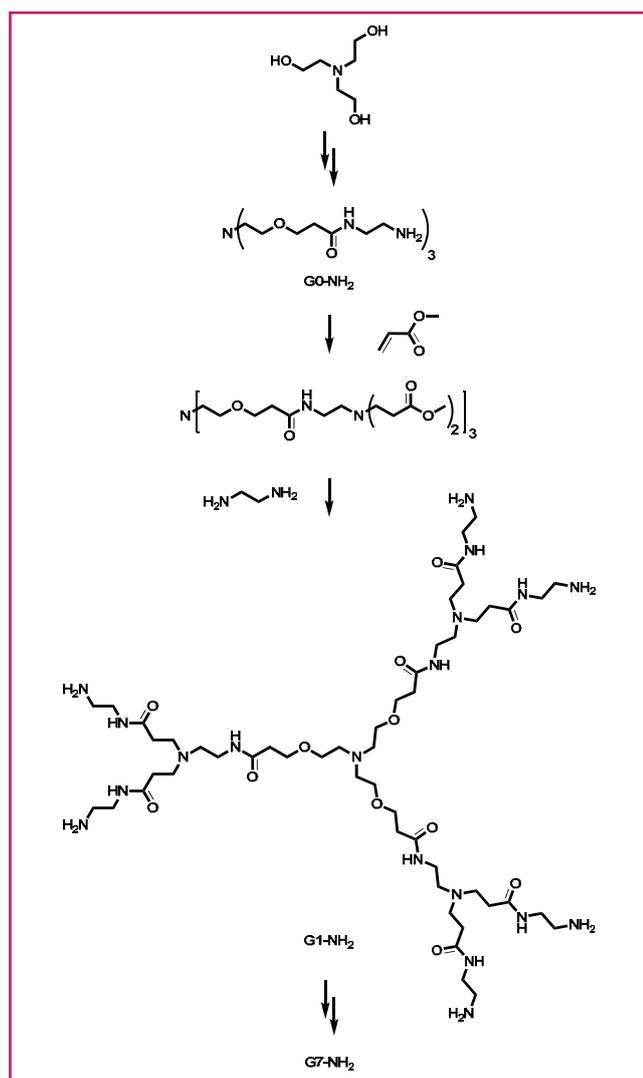


Figure 4 - Synthèse des dendrimères de type PAMAM menée au laboratoire à partir d'un cœur triéthanolamine [13].

d'élaborer une stratégie de synthèse originale, en quatre étapes [23], complètement différente de celle utilisée pour la conception des dendrimères PAMAM précédemment cités. La première étape consiste en la déprotection des fonctions esters périphériques afin de générer les acides carboxyliques qui seront ultérieurement estérifiés. La deuxième étape implique l'activation de ces acides carboxyliques en leurs esters cyanométhylés par action du chloroacétonitrile. Ces esters activés subissent ensuite une réaction de transestérification en présence d'un excès de l'alcool souhaité et d'une base, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), absolument indispensable. Enfin, l'alcool utilisé en excès ayant une polarité sur colonne de gel de silice analogue à celle de la molécule finale, un piégeage en solution de cet alcool par de l'anhydride benzoïque permet de faciliter la purification du dendrimère poly(aminoester) attendu. Cette méthodologie nous a conduits à la préparation de dendrimères poly(aminoesters) de petites générations par itération de cette séquence réactionnelle, et ceci avec de très bons rendements (figure 7) [24].

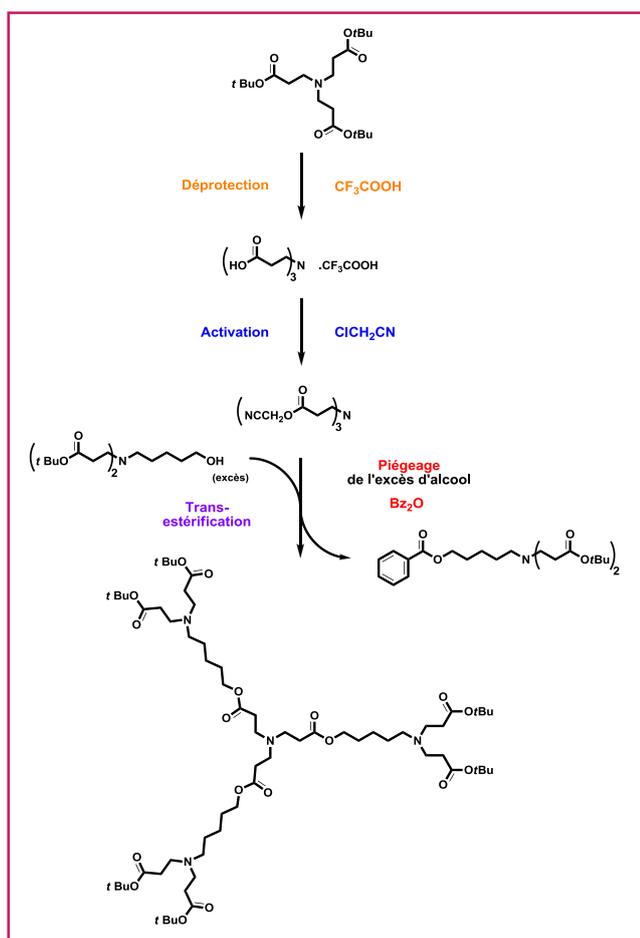


Figure 7 - Synthèse de dendrimères poly(aminoesters), fonctionnalisés par des esters *tertio*-butyliques périphériques, selon une stratégie originale en quatre étapes basée sur un intermédiaire ester cyanométhyle activé [23-24].

Il s'agit dans ce cas de dendrimères fonctionnalisés en périphérie par des fonctions esters et non des fonctions amines. À partir du même noyau central, nous avons également obtenu les poly(aminoesters) fonctionnalisés en périphérie par des amines primaires (figure 8) [25]. Ces résultats, très intéressants pour la synthèse de dendrimères poly(aminoesters) de petites générations, nous encouragent à poursuivre nos efforts de recherche afin d'atteindre des molécules de plus hautes générations.

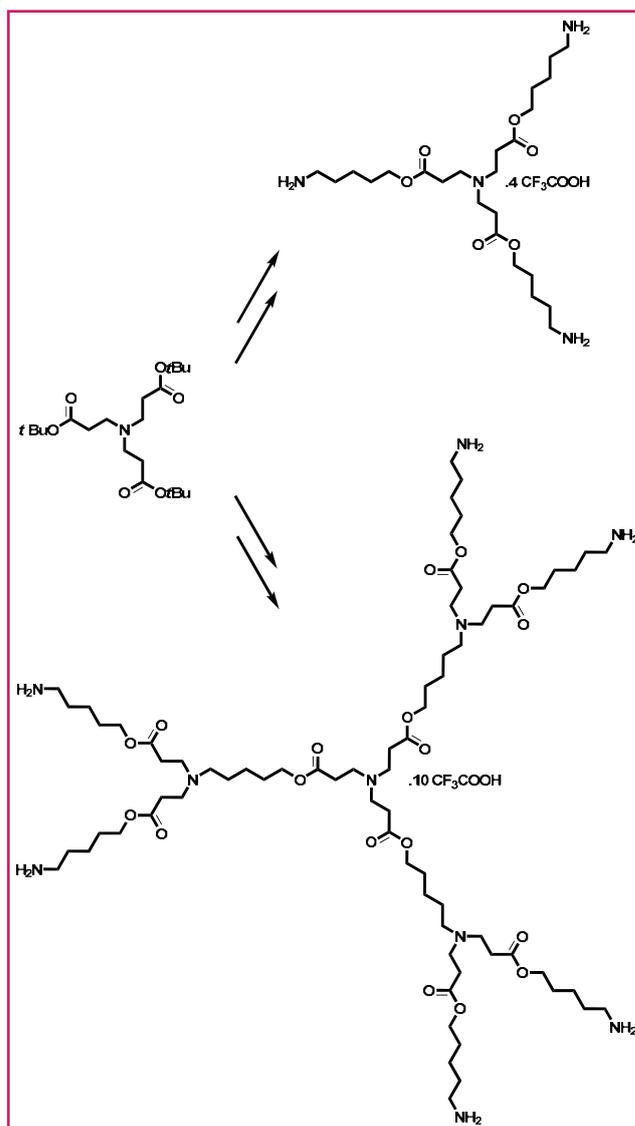


Figure 8 - Synthèse de dendrimères poly(aminoesters) fonctionnalisés par des amines périphériques utilisant la stratégie en quatre étapes basée sur un intermédiaire ester cyanométhyle activé [25].

Les défauts structuraux des dendrimères

Quelles que soient la stratégie synthétique envisagée, la nature et les fonctionnalités des dendrimères, leur construction n'est pas aussi simple que cela peut *a priori* le sembler. Malgré toutes les précautions prises pour mener à bien une telle construction, aucun dendrimère n'est exempt de défauts. Ces anomalies découlent notamment de réactions incomplètes. Lors de l'itération des étapes de fonctionnalisation ou de déprotection de tous les groupements périphériques, un nombre croissant de réactions doit être réalisé simultanément pour chaque génération. En conséquence, la présence d'imperfections structurales est statistiquement une réalité selon les termes employés par Bert Meijer [26]. Ces anomalies peuvent également être dues à la réactivité intrinsèque des molécules synthétisées. Ainsi, les dendrimères de type PAMAM donnent lieu à la formation de produits secondaires issus notamment de réactions de transamidation intra- ou intermoléculaires [27].

Ces défauts ne se limitent pas aux dendrimères PAMAM, mais concernent nombre d'autres familles [28]. Fort heureusement, ils sont en général anecdotiques et les dérivés

formés ne le sont qu'à l'état de traces non purifiables, dont la présence ne peut souvent être mise en évidence que par spectrométrie de masse, la résonance magnétique nucléaire n'étant pas suffisamment sensible pour les détecter.

Dans le cas de nos dendrimères de type poly(aminoester), nous avons également noté la présence de certains défauts structuraux, et ceci dès les premières générations (figure 9) [29]. L'un de ces défauts a été observé lors de la réaction d'activation des fonctions acides carboxyliques. Il consiste en la perte de l'un des bras du dendrimère naissant et son remplacement par un bras cyanométhyle (figure 10). Il est tout à fait envisageable de penser que, au cours de cette étape d'activation, certaines fonctions amines tertiaires présentes dans le squelette du dendrimère subissent une réaction de quaternisation, suivie de la perte de l'un des trois bras acryloyles par réaction de rétro-Michael. Ce défaut n'est que marginal et sa détection ne peut être effectuée que par spectrométrie de masse [29].

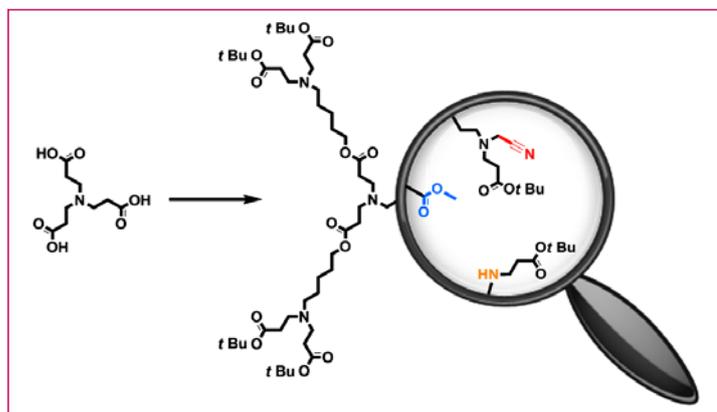


Figure 9 - Défauts structuraux de dendrimères poly(aminoesters) [29b].

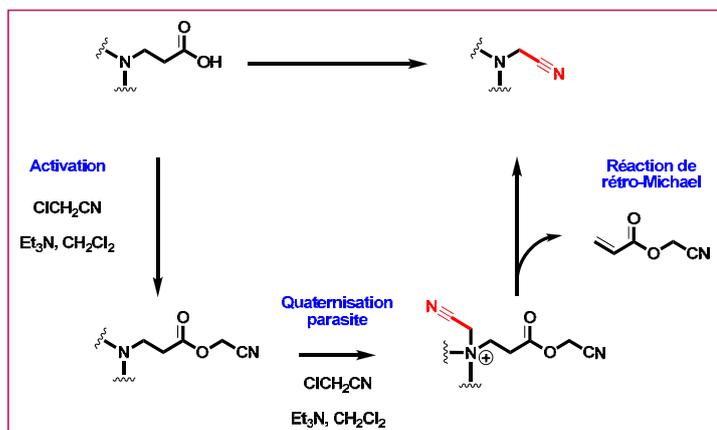


Figure 10 - Défaut structural : hypothèse permettant d'expliquer l'un des défauts structuraux de nos dendrimères poly(aminoesters), observé par spectrométrie de masse.

Cependant, il faut noter que dans certains cas, les « défauts » des dendrimères peuvent être utilisés à bon escient. Ainsi, les dendrimères PAMAM partiellement dégradés par hydrolyse aléatoire de certaines liaisons amides, se sont avérés être de meilleurs vecteurs que les dendrimères intacts dont ils étaient issus [30]. Il est désormais reconnu que ces dendrimères, possédant une structure moins dense et par conséquent plus flexible, présentent une meilleure interaction avec les molécules d'ADN. Ces travaux constituent d'ailleurs le point de départ du développement des dendrimères de structure flexible pour le transfert de gènes que nous étudions dans notre laboratoire.

Conclusion et perspectives

Au cours de ces dernières années, nous avons pu assister à un développement spectaculaire des nanotechnologies et notamment à l'émergence des dendrimères, véritables nano-objets et de leurs applications. En effet, ces macromolécules arborescentes possédant une architecture unique et modulable sont des outils extrêmement intéressants pour des applications très variées, souvent très éloignées les unes des autres, et notamment dans le domaine de la nanomédecine. Dans notre laboratoire, nous étudions plus particulièrement des dendrimères de type poly(amidoamine) ou PAMAM, de structure flexible et amphiphiliques, qui se sont avérés être d'excellents vecteurs pour la délivrance d'acides nucléiques [14, 31] (voir encadré 2). Nous nous intéressons également à la synthèse d'une nouvelle famille de dendrimères biodégradables : les dendrimères poly(aminoesters) [22]. Afin d'élaborer ces molécules, nous avons développé une stratégie de synthèse originale qui nous a permis d'isoler des dendrimères poly(aminoesters) de petites générations [24].

Encadré 2

Les dendrimères et le transport de matériel génétique

La thérapie génique est une stratégie thérapeutique basée sur l'utilisation des acides nucléiques et qui consiste en l'altération de l'expression génétique soit pour remplacer ou compléter un allèle mutant déficient, soit pour surexprimer ou au contraire pour atténuer une protéine ayant un effet thérapeutique. Plusieurs stratégies peuvent alors être envisagées, le choix de la stratégie s'effectuant en fonction de la pathologie concernée ainsi que des cellules ciblées.

Deux méthodes principales se distinguent. L'une d'entre elles, la thérapie *in vivo*, consiste en l'introduction directe du gène-médicament par injection dans l'organe ou le tissu malade. La seconde, dite *ex vivo*, nécessite le prélèvement chez le malade de cellules ciblées qui sont par la suite génétiquement modifiées avant d'être réadministrées au patient.

Cependant, la principale entrave à l'application de la thérapie génique est le manque de transporteur efficace et sûr permettant au matériel génétique de pénétrer dans les cellules ou les tissus d'un organisme. En effet, la délivrance de matériel génétique ne comporte de nombreux obstacles, du fait notamment de sa taille mais aussi de sa sensibilité vis-à-vis du milieu physiologique. Afin de pouvoir être bénéfique dans le traitement d'une maladie, le gène-médicament devra traverser diverses barrières biologiques pour pouvoir accéder à la cellule cible puis franchir la membrane cellulaire pour enfin pénétrer dans le noyau de cette cellule dans lequel va s'exercer l'action du gène. Pour que ces obstacles soient franchis avec succès, il est nécessaire que le gène-médicament soit introduit par l'intermédiaire d'un vecteur. En théorie, le vecteur idéal doit être très efficace, non immunogène, non toxique, biodégradable et posséder un temps de survie dans le sang suffisamment long pour lui permettre d'assurer son rôle de transporteur. Dans la pratique, ces vecteurs peuvent être soit viraux, soit non viraux.

• **Les vecteurs viraux** : l'activité première d'un virus est de transporter efficacement son propre génome d'une cellule hôte à une autre. Pour se faire, il doit entrer dans les cellules cibles pour ensuite initier l'expression de son matériel génétique afin de se répliquer. Les virus sont donc les vecteurs naturels les plus évolués pour le transfert d'informations génétiques. De nombreux virus ont d'ailleurs fait l'objet d'études de vectorisation. Cependant, la production biotechnologique de tels vecteurs utilise des virus génétiquement modifiés, dits « sécurisés ». Leur génome est reconstruit pour incorporer les séquences du gène thérapeutique,

alors que les séquences susceptibles de conduire à un comportement pathogène sont éliminées.

Les vecteurs viraux sont donc des vecteurs très efficaces pour le transport de l'information génétique. Néanmoins, ils ne peuvent transporter que des acides nucléiques de petite taille, et leur production est très exigeante et extrêmement coûteuse. De plus, malgré toutes les précautions, leur utilisation peut poser des problèmes de sécurité. Il apparaît donc indispensable de trouver de nouveaux vecteurs.

• **Les vecteurs non viraux** [a] : à la différence des vecteurs viraux, les vecteurs non viraux présentent de nombreux avantages. Plus faciles à produire, ils présentent peu de risques de pathogénicité et d'immunogénicité. Ils permettent également d'envisager des administrations répétées ainsi qu'une grande flexibilité quant à la nature et à la taille du gène-médicament à insérer. Ce sont, en général, des molécules qui interagissent de façon électrostatique avec les acides nucléiques pour former des nanoparticules, les protègent contre les attaques enzymatiques et favorisent leur entrée dans la cellule. Nombre de vecteurs non viraux ont ainsi pu être évalués ; c'est le cas notamment des dendrimères PAMAM. En 1993, Jean Haensler et Francis C. Szoka Jr rapportent pour la première fois l'efficacité des dendrimères PAMAM pour le transport de gènes en culture cellulaire [b]. Dès lors, de nombreuses études ont été réalisées dans ce domaine [c-d] et il a ainsi été démontré que les dendrimères PAMAM étaient de très bons véhicules pour le transport de séquences d'acides nucléiques variées, que ce soit de l'ADN [b] ou de l'ARN [e]. En 2006, les ARN*si* utilisés pour le silençage de gène⁽¹⁾ font eux aussi l'objet d'une étude approfondie de délivrance ciblée par des dendrimères PAMAM (voir figure 3 p. 15) [e]. Plus récemment, une étude a mis en évidence l'efficacité de cette même famille de dendrimères PAMAM pour la délivrance ciblée d'ARN*si* pour le traitement, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, d'un cancer de la prostate [f-g] ou du VIH [h]. Bien évidemment, l'utilisation des dendrimères pour la délivrance de gènes ne se limite pas aux seuls dendrimères PAMAM, mais utilise également les propriétés de nombre d'autres familles de dendrimères [i].

- (1) **Silençage de gène** : l'expression d'un gène se produit lorsque son ADN est transcrit en ARN. À l'issue de ce processus dit de transcription, l'ARN messager résultant est converti en protéine lors du phénomène de traduction. Le silençage de gène implique l'utilisation d'un gène médicament conçu pour intercepter une molécule de cet ARN messager produit par le gène, permettant ainsi d'inhiber la synthèse de la protéine. On dit alors que ce gène est transcrit mais non traduit, d'où son silence apparent et l'utilisation de l'expression générale « silençage de gène ».
- [a] Pour une revue sur le transfert de gènes par des vecteurs non viraux, voir Mintzer M.A., Simanek E.E., Nonviral vectors for gene delivery, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, p. 259.
- [b] Haensler J., Szoka F.C. Jr., Polyamidoamine cascade polymers mediate efficient transfection of cells in culture, *Bioconjugate Chem.*, **1993**, *4*, p. 372.
- [c] Voir par exemple Kukowska-Latalo J.F., Bielinska A.U., Johnson J., Spindler R., Tomalia D.A., Baker J.R. Jr., Efficient transfer of genetic material into mammalian cells using Starburst polyamidoamine dendrimers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, *93*, p. 4897 ; Tang M.X., Redemann C.T., Szoka F.C. Jr., *In vitro* gene delivery by degraded polyamidoamine dendrimers, *Bioconjugate Chem.*, **1996**, *7*, p. 703.
- [d] Pour une revue sur l'utilisation des dendrimères pour le transport de gènes, voir Guillot-Nieckowski M., Eisler S., Diederich F., Dendritic vectors for gene transfection, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, p. 1111.
- [e] Zhou J.H., Wu J.Y., Hafdi N., Behr J.-P., Erbacher P., Peng L., PAMAM dendrimers for efficient siRNA delivery and potent gene silencing, *Chem. Commun.*, **2006**, p. 2362.
- [f] Liu X., Rocchi P., Qu F., Zheng S., Liang Z., Cleave M., Iovanna J., Peng L., PAMAM dendrimer mediated siRNA delivery to target heat-shock protein 27 and produce potent antiproliferation effect on prostate cancer PC-3 cells, *ChemMedChem*, **2009**, *4*, p. 1302.
- [g] Liu X., Liu C., Laurini E., Posocco P., Pricl S., Qu F., Rocchi P., Peng L., Efficient delivery of sticky siRNA and potent gene silencing in a prostate cancer model using a generation 5 triethanolamine-core PAMAM dendrimer, *Mol. Pharmaceut.*, **2012**, *9*, p. 470.
- [h] Zhou J., Neff P., Liu X., Zhang J., Li H., Smith D.D., Swiderski P., Huang Y., Du Q., Liang Z., Peng L., Akkina R., Rossi J., Systemic administration of combinatorial dsRNAs via nanoparticles efficiently suppresses HIV-1 infection in humanized mice, *Mol. Ther.*, **2011**, *19*, p. 2228.
- [i] Pour une revue récente sur l'utilisation de dendrimères pour le transport d'ARN*si*, voir Liu X., Rocchi P., Peng L., Dendrimers as non-viral vectors for siRNA delivery, *New J. Chem.*, **2012**, *36*, p. 256.

À l'heure actuelle, nous explorons de nouvelles stratégies afin de préparer efficacement des dendrimères poly(aminoesters) de plus hautes générations, possédant des propriétés de délivrance analogues, voire supérieures, à celles de nos dendrimères PAMAM, mais présentant la caractéristique d'être biodégradables. Dans cette optique, nous envisageons de privilégier l'utilisation de la chimie « click » qui est sans conteste l'une des approches les plus prometteuses pour l'obtention de telles macromolécules [32].

Notes et références

- (1) **Monodisperse** : se dit d'un polymère dont toutes les molécules ont exactement la même masse molaire.
- (2) **Hyper-ramifié** : se dit d'un polymère tridimensionnel et hautement ramifié.
- [1] Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P., A new class of polymers: Starburst-dendritic macromolécules, *Polymer J.*, **1985**, *17*, p. 117.
- [2] Majoral J.P., Caminade A.-M., Les dendrimères : une thématique en plein essor, *L'Act. Chim.*, **2011**, *348-349*, p. 90.
- [3] Tomalia D.A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P., Dendritic macromolecules: Synthesis of starburst dendrimers, *Macromolecules*, **1986**, *19*, p. 2466.
- [4] Wörner C., Mülhaupt R., Polynitrile-functional and polyamine-functional poly(trimethylene imine) dendrimers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, *32*, p. 1306.
- [5] De Brabander-van den Berg E.M.M., Meijer E.W., Poly(propylene imine) dendrimers: Large-scale synthesis by heterogeneously catalyzed hydrogenations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, *32*, p. 1308.
- [6] a) Launay N., Caminade A.-M., Lahana R., Majoral J.-P., A general synthetic strategy for neutral phosphorus-containing dendrimers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, *33*, p. 1589 ; b) Majoral J.-P., Caminade A.-M., Dendrimers containing heteroatoms (Si, P, B, Ge, or Bi), *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, p. 845.
- [7] a) Hawker C.J., Fréchet J.M.J., Preparation of polymers with controlled molecular architecture: A new convergent approach to dendritic macromolécules, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 7638 ; b) Hawker C.J., Fréchet J.M.J., A new convergent approach to monodisperse dendritic macromolécules, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, p. 1010.
- [8] Wooley K.L., Hawker C.J., Fréchet J.M.J., Hyperbranched macromolécules via a novel double-stage convergent growth approach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 4252.
- [9] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 2004.
- [10] Pour une revue récente, voir Astruc D., Liang L., Rapakousiou A., Ruiz J., Click dendrimers and triazole-related aspects: Catalysts, mechanism, synthesis, and functions. A bridge between dendritic architectures and nanomaterials, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, p. 630.
- [11] Pour une revue récente, voir Franc G., Kakkar A.K., "Click" methodologies: efficient, simple and greener routes to design dendrimers, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, p. 1536.
- [12] Pour une revue récente sur les applications des dendrimères, voir Astruc D., Boisselier E., Ornelas C., Dendrimers designed for functions: From physical, photophysical, and supramolecular properties to applications in sensing, catalysis, molecular electronics, photonics, and nanomedicine, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, p. 1857.
- [13] Wu J.Y., Zhou J.H., Qu F.Q., Bao P.H., Zhang Y., Peng L., Polycationic dendrimers interact with RNA molecules: polyamine dendrimers inhibit the catalytic activity of *Candida* ribozymes, *Chem. Commun.*, **2005**, p. 313.
- [14] a) Zhou J.H., Wu J.Y., Hafdi N., Behr J.-P., Erbacher P., Peng L., PAMAM dendrimers for efficient siRNA delivery and potent gene silencing, *Chem. Commun.*, **2006**, p. 2362 ; b) Liu X., Rocchi P., Qu F., Zheng S., Liang Z., Cleave M., Iovanna J., Peng L., PAMAM dendrimer mediated siRNA delivery to target heat-shock protein 27 and produce potent antiproliferation effect on prostate cancer PC-3 cells, *ChemMedChem*, **2009**, *4*, p. 1302 ; c) Zhou J., Neff P., Liu X., Zhang J., Li H., Smith D.D., Swiderski P., Huang Y., Du Q., Liang Z., Peng L., Akkina R., Rossi J., Systemic administration of combinatorial dsRNAs via nanoparticles efficiently suppresses HIV-1 infection in humanized mice, *Mol. Ther.*, **2011**, *19*, p. 2228 ; d) Liu X., Wu J., Yamine M., Zhou J., Posocco P., Viel S., Liu C., Ziarrelli F., Fermiglia M., Pricl S., Vicotrero G., Nguyen C., Erbacher P., Behr J.-P., Peng L., Structurally flexible triethanolamine core PAMAM dendrimers are effective nanovectors for DNA transfection *in vitro* and *in vivo* to the mouse thymus, *Bioconjugate Chem.*, **2011**, *22*, p. 2461 ; e) Lang M.-F., Yang S., Zhao C., Sun G., Murai K., Wu X., Wang J., Gao H., Brown C.E., Liu X., Zhou J., Peng L., Rossi J.J., Shi Y., Genome-wide profiling identified a set of miRNAs that are differentially expressed in glioblastoma stem cells and normal neural stem cells, *PLoS ONE*, **2012**, *7*, p. e36248 ; f) Liu X., Liu C., Laurini E., Posocco P., Pricl S., Qu F., Rocchi P., Peng L., Efficient delivery of sticky siRNA and potent gene silencing in a prostate cancer model using a generation 5 triethanolamine-core PAMAM dendrimer, *Mol. Pharmaceut.*, **2012**, *9*, p. 470 ; g) Liu X., Posocco P., Liu C., Yu T., Wang Q., Dal Col V., Chen C., Wang Y., Rocchi P., Pricl S., Peng L.,

- Poly(amidoamine) dendrimers as non-viral vectors for the delivery of RNA therapeutics, *Dendrimers in Biomedical Applications*, V. Cena, B. Klajnert, L. Peng (eds), RSC Publishing, **2013**, p. 73.
- [15] Pour une revue récente sur l'utilisation de dendrimères pour le transfert d'ARNsi, voir Liu X., Rocchi P., Peng L., Dendrimers as non-viral vectors for siRNA delivery, *New J. Chem.*, **2012**, *36*, p. 256.
- [16] Pour une revue sur l'utilisation des dendrimères pour le transport de gènes, voir Guillot-Nieckowski M., Eisler S., Diederich F., Dendritic vectors for gene transfection, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, p. 1111.
- [17] Raviña M., Paolicelli P., Seijo B., Sanchez A., Knocking down gene expression with dendritic vectors, *Mini Rev. Med. Chem.*, **2010**, *10*, p. 73.
- [18] Pour une revue récente des applications biologiques des dendrimères poly(phosphorés), voir Caminade A.M., Turrin C.-O., Majoral J.-P., Biological properties of phosphorus dendrimers, *New J. Chem.*, **2010**, *34*, p. 1512.
- [19] Haensler J., Szoka F.C. Jr., Polyamidoamine cascade polymers mediate efficient transfection of cells in culture, *Bioconjugate Chem.*, **1993**, *4*, p. 372.
- [20] Behr J.-P., The proton sponge: A trick to enter cells the viruses did not exploit, *Chimia*, **1997**, *51*, p. 34.
- [21] Kukowska-Latallo J.F., Bielinska A.U., Johnson J., Spindler R., Tomalia D.A., Baker J.R. Jr., Efficient transfer of genetic material into mammalian cells using Starburst polyamidoamine dendrimers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, *93*, p. 4897.
- [22] a) Wang Y., Quéléver G., Peng L., The seemingly trivial yet challenging synthesis of poly(amino)ester dendrimers, *Curr. Med. Chem.*, **2012**, *19*, p. 5011 ; b) Quéléver G., Bouillon C., Moreno P., Tintaru A., Charles L., Pridl S., Peng L., Poly(aminoester) dendrimers: design, synthesis and characterization, *Dendrimers in Biomedical Applications*, V. Cena, B. Klajnert, L. Peng, RSC Publishing, **2013**, p. 167.
- [23] Bouillon C., Quéléver G., Peng L., Efficient synthesis of esters containing tertiary amine functionalities via active cyanomethyl ester intermediates, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, p. 4346.
- [24] Bouillon C., Tintaru A., Monnier V., Charles L., Quéléver G., Peng L., Synthesis of poly(amino)ester dendrimers via active cyanomethyl ester intermediates, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, p. 8685.
- [25] Bouillon C., Thèse de 3^e cycle, Université de la Méditerranée, sept. **2009**.
- [26] Bosman A.W., Janssen H.M., Meijer E.W., About dendrimers: Structure, physical properties and applications, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, p. 1665.
- [27] Giordanengo R., Mazarin M., Wu J., Peng L., Charles L., Propagation of structural deviations of poly(amidoamine) fan-shape dendrimers (generations 0-3) characterized by MALDI and electrospray mass spectrometry, *Int. J. Mass Spectrom.*, **2007**, *266*, p. 62 et réf. citées.
- [28] Voir par exemple Hummelen J.C., van Dongen J.L.J., Meijer E.W., Electrospray mass spectrometry of poly(propylene imine) dendrimers: The issue of dendritic purity or polydispersity, *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, p. 1489.
- [29] a) Tintaru A., Monnier V., Bouillon C., Giordanengo R., Quéléver G., Peng L., Charles L., Structural characterization of poly(amino)ester dendrimers and related impurities by electrospray tandem mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2010**, *24*, p. 2207 ; b) Tintaru A., Chendo C., Monnier V., Bouillon C., Quéléver G., Peng L., Charles L., Electrospray tandem mass spectrometry of poly(amino)ester dendrimers: Dissociation rules and structural characterization of defective molecule, *Int. J. Mass Spectrom.*, **2011**, *308*, p. 56.
- [30] Tang M.X., Redemann C.T., Szoka F.C. Jr., *In vitro* gene delivery by degraded polyamidoamine dendrimers, *Bioconjugate Chem.*, **1996**, *7*, p. 703.
- [31] Yu T., Liu X., Bolcato-Bellemin A.-L., Wang Y., Liu C., Erbacher P., Qu F., Rocchi P., Behr J.-P., Peng L., An amphiphilic dendrimer combining properties of lipid and dendrimer vectors for effective siRNA delivery and gene silencing *in vitro* and *in vivo*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 8478.
- [32] Moreno P., Thèse de 3^e cycle, Aix-Marseille Université, en cours.



P. Moreno



G. Quéléver



L. Peng



C. Bouillon

Pierre Moreno est doctorant, **Gilles Quéléver**, maître de conférences, et **Ling Peng**, directrice de recherche au CNRS, dans le département Ingénierie Moléculaire et Matériaux Fonctionnels (IMMF) du Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille (CINaM, CNRS UMR 7325)*.

Camille Bouillon a obtenu sa thèse en septembre 2009 sur « La synthèse de dendrimères poly(aminoesters) », sous la codirection de Ling Peng et Gilles Quéléver.

Leur principale thématique de recherche consiste en la synthèse et l'évaluation de nouveaux dendrimères biocompatibles pour la vectorisation de matériel génétique.

* Aix-Marseille Université, CINaM, Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille, CNRS UMR 7325, Campus Scientifique de Luminy, Case 913, F-13288 Marseille Cedex 9.

Courriels : gilles.quelever@univ-amu.fr, ling.peng@univ-amu.fr

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>

Le site CultureSciences-Chimie est conçu pour assurer une formation scientifique de haut niveau, accessible à tout utilisateur, en particulier aux enseignants.

Ce site constitue un centre de ressources pour enseigner la chimie, en lien direct avec l'avancement des connaissances au sein des laboratoires de recherche.

Alors vite à vos souris !

Les isonitriles, une espèce méconnue

Nicolas Chéron et Romain Ramozzi

Résumé La réactivité propre aux isonitriles en fait des partenaires de choix en synthèse organique. Leur utilisation dans certaines réactions multicomposants, telles que la réaction de Ugi, ainsi qu'en synthèse totale est étudiée au travers de leur réactivité.

Mots-clés Isonitriles, réactivité, réactions multicomposants, mécanismes, synthèse totale.

Abstract **Isocyanides: an unknown moiety**

Due to their reactivity, isocyanides remain a key component in organic chemistry. Their use in multicomponent reactions, such as in the Ugi coupling, and in total synthesis is studied through the eye of reactivity.

Keywords Isocyanides, reactivity, multicomponent reactions, mechanisms, total synthesis.

Découverts en 1859 par Lieke, les isonitriles sont des composés organiques tout aussi méconnus que riches du point de vue de leur réactivité. Délaissés durant plusieurs décennies en raison des difficultés rencontrées pour leur synthèse et à cause de leur odeur particulièrement désagréable – Armand Gautier la définissant comme la « réminiscence de l'artichaut et du phosphore combinés » –, ils sont devenus incontournables, notamment dans le domaine des réactions multicomposants [1]. Depuis l'avènement de la chimie combinatoire dans les années 1990, ces réactions ont été particulièrement étudiées et ont trouvé de nombreuses applications en pharmacologie et en agrochimie.

Présentation des isonitriles

Les isonitriles sont des composés organiques contenant le groupement $-NC$ et sont la seule famille de composés stables ayant un atome de carbone lié à un seul autre atome. L'atome d'azote est généralement lié à un groupement carboné. Il peut l'être aussi à un autre hétéroatome (azote ou bore par exemple) ou à un atome d'hydrogène. L'isocyanure d'hydrogène $H-NC$, tautomère du cyanure d'hydrogène, est ainsi présent dans les milieux interstellaires.

Abondance naturelle

Le premier composé naturel isolé comportant un isonitrile (la xanthocilline X, *figure 1a*) a été extrait en 1950 du champignon *Penicillium notatum* (qui est à l'origine de la découverte de la pénicilline mais aussi de la moisissure verte des pains et fruits moisissés). Par ailleurs, la leptocilline MK4588 (*figure 1b*) s'est révélée particulièrement efficace contre la maladie de Newcastle (pseudo-peste aviaire) ou l'herpès [2].

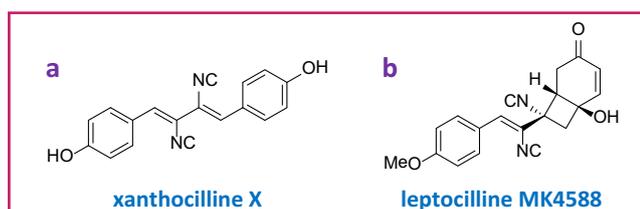


Figure 1 - Isonitriles naturels aux propriétés antibiotiques.

La grande majorité des isonitriles découverts à ce jour sont pour la plupart d'origine marine. Parmi les plus atypiques, le 9-isonocyanopupukeanane (*figure 2*) est synthétisé par des nudibranches comme protection chimique. Le goût particulièrement désagréable résultant de l'ingestion de ces gastéropodes les protège contre d'éventuels prédateurs [3].

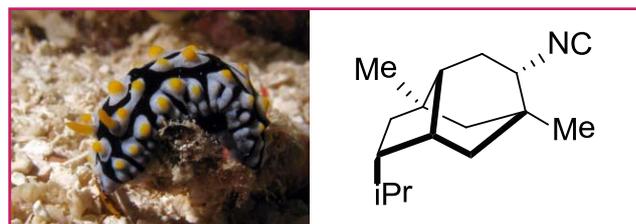


Figure 2 - Un nudibranche : *Phyllidia varicosa* (Lamarck, 1801) (© Erwin Kodiac et NudiPixel) et sa molécule de protection : le 9-isonocyanopupukeanane.

Les suivis par marquage isotopique réalisés lors de l'étude des biosynthèses d'isonitriles d'origine marine montrent que l'isonitrile provient principalement de sources inorganiques du groupe cyano ou thiocyno. Les rares isonitriles d'origine terrestre sont obtenus à partir d'acides aminés comme la tyrosine [3].

Toxicité

Mis à part quelques rares cas, la toxicité des isonitriles reste faible pour les mammifères. Des tests ont ainsi montré qu'une dose comprise entre $0,5$ et $5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ pouvait être tolérée par des souris. Cette faible toxicité combinée à leur odeur particulièrement désagréable a conduit à une étude envisageant leur utilisation comme arme non létale pour disperser les foules lors de manifestations [4].

Synthèse d'isonitriles

Relativement peu d'isonitriles sont disponibles commercialement et souvent à des tarifs peu avantageux. Le choix de la synthèse dépend principalement de l'amine utilisée. Lorsque celle-ci est facilement accessible et peu onéreuse, la méthode de Hofmann, améliorée ensuite par une catalyse par transfert de phase, est la plus utilisée (*figure 3a*). Lorsque

l'amine est plus complexe, la méthode de déshydratation de formamides par le trichlorure de phosphore sera préférée (figure 3b). Plus récemment, il a été montré que les isonitriles peuvent être synthétisés *in situ* par réaction avec du cyanure d'argent avant d'être utilisés pour une réaction dans le même milieu réactionnel (figure 3c) ; cette méthode n'est cependant efficace que pour une variété restreinte d'isonitriles.

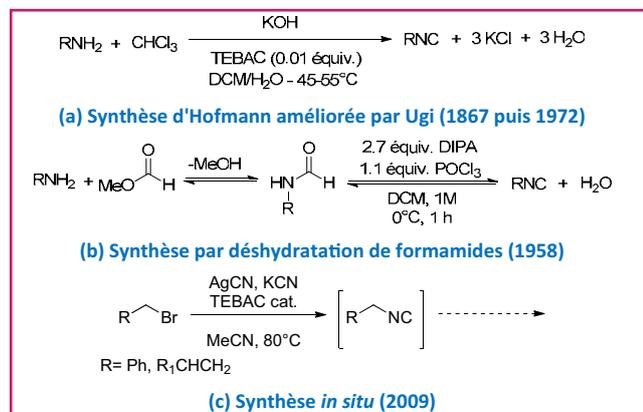


Figure 3 - Synthèses d'isonitriles.

TEBAC : chlorure de benzyltétraéthylammonium ; DCM : dichlorométhane ; DIPA : N,N-diisopropylamine ; DME : diméthoxyéthane ; DCPB : 1,4-bis(dicyclohexylphosphino)butane ; DMF : diméthylformamide.

Structure électronique

Il est possible d'écrire quatre formes mésomères liées au seul groupe $-NC$ de l'isonitrile (figure 4). La méthode de la liaison de valence permet de calculer le poids des formes mésomères intervenant dans la fonction d'onde totale d'une molécule. L'application à la structure électronique des isonitriles indique que la forme **I** de type carbénique est majoritaire avec un poids d'environ 50 %. Le zwitterion **II** est quant à lui la seconde forme majoritaire avec un poids de l'ordre de 30 %. Les autres formes (**III** et **IV**) peuvent être considérées comme exotiques. Bien que minoritaire, la forme **II** est à l'origine de la linéarité des isonitriles. Elle apporte une stabilisation énergétique importante, qui est liée à la donation du doublet non liant de l'azote de la forme **I** sur le carbone terminal. Ceci explique également le caractère triple de la liaison observé expérimentalement [5].

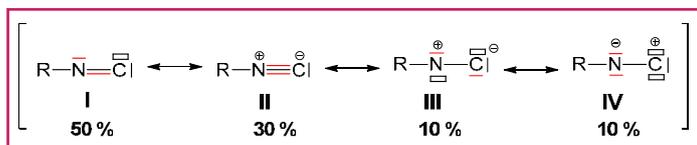


Figure 4 - Formes mésomères d'un isonitrile.

La forme majoritaire carbénique fait donc apparaître explicitement un caractère électrophile et nucléophile du carbone terminal. Cette description électronique permet ainsi d'expliquer la réactivité riche et complexe des isonitriles que nous présentons dans la suite de cet article.

Réactivité du carbone terminal

Le carbone terminal a une double réactivité qui a pu être exploitée en chimie organique. Comme nous venons de le voir, l'écriture de la forme de Lewis **I** des isonitriles laisse présager un caractère électrophile et nucléophile du carbone terminal. La réactivité du carbone terminal de l'isonitrile peut également s'expliquer d'un point de vue

orbitaire. L'analyse des orbitales frontières montre que les plus gros coefficients de l'orbitale la plus haute occupée HO (σ , non liante) et de la plus basse vacante BV (π^*) sont situés sur le carbone terminal de l'isonitrile (figure 5).

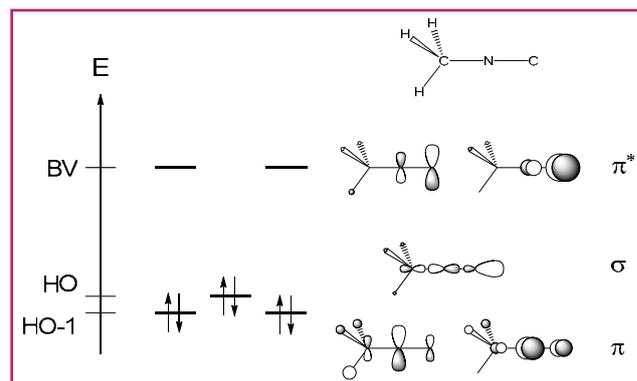


Figure 5 - Orbitales moléculaires du méthylisonitrile calculées avec la méthode de Hückel étendue.

Ainsi, sous contrôle cinétique et sous contrôle orbitalaire, l'addition d'un nucléophile ou d'un électrophile se fait sur le carbone terminal (figure 6). Suite à l'addition d'un électrophile sur l'isonitrile, le carbone terminal devient uniquement électrophile et peut alors réagir avec un nucléophile (et réciproquement).

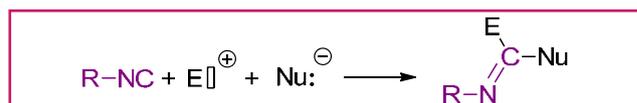


Figure 6 - Réactivité générale du carbone terminal.

Cette propriété peut par exemple être utilisée pour des cycloadditions si l'électrophile et le nucléophile sont deux parties d'une même molécule (figure 7) [6]. L'addition d'entités nucléophiles ou électrophiles sur le même atome est relativement rare en chimie organique et confère aux isonitriles un intérêt synthétique tout particulier.

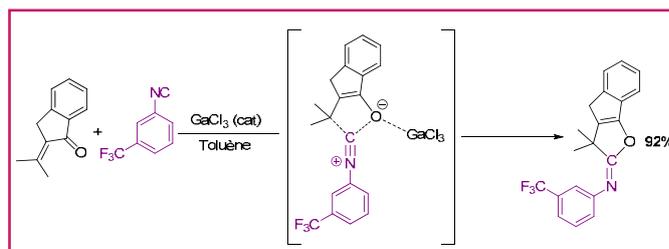


Figure 7 - Exemple de cycloaddition en présence d'un acide de Lewis.

Parmi les différentes réactions induites par ce caractère carbénique, on peut distinguer les réactions d' α -additions d'isonitriles et d'insertions qui seront plus amplement détaillées dans la suite de cet article.

Acidité du proton en α

Dans une moindre mesure, les protons en α du groupe électro-attracteur $-NC$ sont labiles, tout comme pour les cétones. La présence d'un second groupe attracteur en α de ces protons tel qu'un ester, un phosphonate ou un sulfonate exacerbe ce caractère acide. Dès 1972, Albert M. van Leusen a utilisé cette propriété pour la synthèse d'oxazoles à partir d'isonitriles et d'aldéhydes (figure 8).

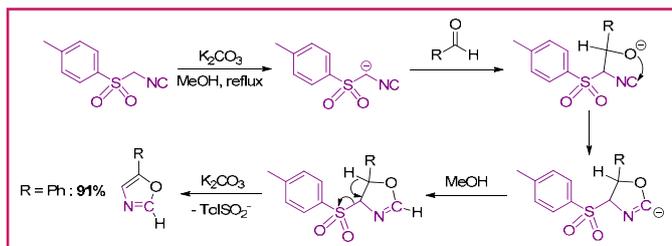


Figure 8 - Mécanisme de la synthèse d'oxazoles par la méthode de van Leusen.

Ulrich Schöllkopf et van Leusen ont par la suite montré la grande variété d'hétérocycles accessibles à partir des isonitriles. Ils ont ainsi obtenu des imidazoles en partant d'une imine et d'un isonitrile (figure 9) [7].

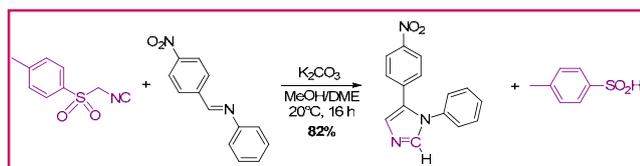


Figure 9 - Formation d'un imidazole par réaction entre un isonitrile et une imine.

Réaction avec les radicaux

Les radicaux s'additionnent facilement sur le carbone divalent de l'isonitrile, conduisant à la formation d'une nouvelle espèce radicalaire de type imidoyle (figure 10). Plusieurs évolutions sont alors possibles. Tout d'abord, ce radical peut se fragmenter pour former un nitrile et un radical alkyle (figure 10a). Il peut aussi s'additionner avec un autre radical ou une insaturation (figure 10b et c). Ces réactions ont été découvertes par Takeo Saegusa dans les années

1960 et ont été exploitées en synthèse totale (figure 11) pour conduire entre autres à de nombreux hétérocycles dans les années 1990 [8].

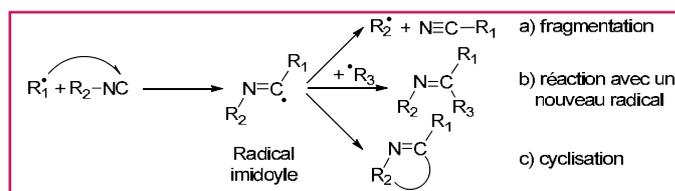


Figure 10 - Réaction radicalaire des isonitriles.

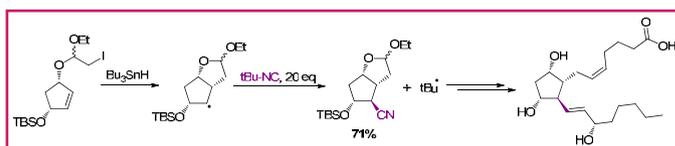


Figure 11 - Utilisation des isonitriles pour la synthèse totale de la (+)-prostaglandine F2 α .

Les α -additions d'isonitriles dans les réactions multicomposants

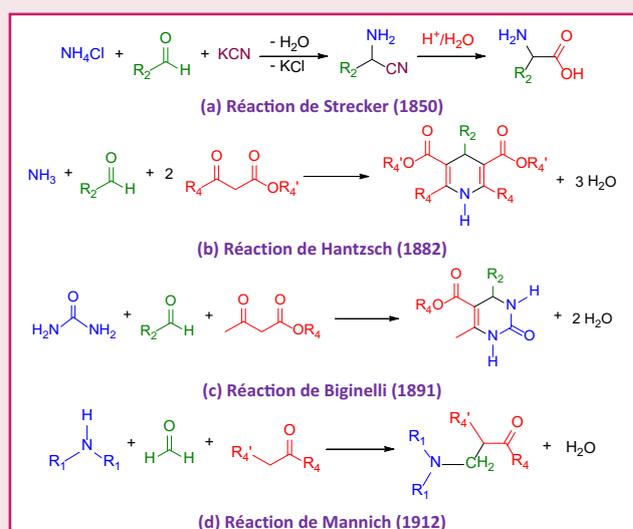
Les additions d'isonitriles sur des électrophiles ont fait l'objet d'un développement important depuis de nombreuses années. Cette réactivité a ainsi été exploitée par van Leusen comme cela a été présenté précédemment. Les réactions multicomposants de Passerini et de Ugi [9], dans lesquelles l'utilisation d'isonitriles permet d'avoir accès à de nouvelles structures, sont maintenant développées. Elles font partie des réactions multicomposants les plus connues (voir encadré) et dont les mécanismes ont fait l'objet d'études très récentes.

Les réactions multicomposants

Les réactions monotopes sont une famille de réactions dans lesquelles on trouve :

- les *réactions tandem* : les réactifs A et B réagissent pour donner l'intermédiaire C (potentiellement isolable), puis on ajoute D au milieu pour obtenir le produit final E ;
- les *réactions cascade* (ou *domino*) : A et B réagissent pour donner C (qui n'est pas isolable), qui évolue en E ;
- les *réactions multicomposants* : on introduit A, B, C dans le milieu qui donnent le produit D, aucun intermédiaire n'étant isolable. Ces réactions mettent en jeu au moins trois réactifs et conduisent à un produit final avec un minimum de sous-produits.

D'autres définitions pour les réactions multicomposants (MCR) ont été énoncées. Ainsi, Orru *et coll.* les définissent comme des réactions vérifiant trois points : (i) une « vraie procédure mono-tope » dans laquelle aucune étape de purification ou de changement de solvant n'est nécessaire ; (ii) une grande économie d'atomes à l'exception de sous-produits de condensation ; et (iii) l'utilisation de réactifs qui peuvent être largement modifiés indépendamment les uns des autres et qui assurent une grande diversité de produits potentiels. Le terme de réactions multicomposants est employé depuis une cinquantaine d'années, mais leur découverte est cependant plus ancienne puisqu'elle date de 1850 avec la synthèse de Strecker (figure a). D'autres MCR ont suivi ces premiers travaux : en 1882, les travaux de Hantzsch ont conduit à la première MCR menant à la formation d'un hétérocycle (figure b). Biginelli accroît le potentiel de cette réaction en remplaçant l'ammoniac par l'urée, permettant l'obtention de dihydropyridin-2-(1H)-ones. L'une des plus célèbres MCR est la réaction de Mannich découverte en 1912 puisqu'elle permet l'une des premières synthèses de produit naturel (la tropinone).



Réactions multicomposants historiques.

Réactions multicomposants

Depuis les congrès de Rio (1992) et de Johannesburg (2002), la protection de l'environnement doit être prise en compte par les industries. Avec de plus un contexte économique difficile, les industries pharmaceutiques et agrochimiques ont une forte demande pour de nouvelles molécules synthétisées par des procédés verts (ou propres) : économie d'atomes, peu de sous-produits, réactifs non toxiques, réactions dans l'eau, réactions à température ambiante ou activées par irradiations micro-ondes et moindre utilisation de solvants et d'étapes de purification.

Les réactions multicomposants se sont imposées depuis quelques dizaines d'années pour répondre à cette demande tout en alliant certains critères de la chimie verte. Une réaction est dite multicomposants lorsque trois composés au moins sont mis en réaction et que chacun de ces réactifs constitue un fragment du produit final (voir encadré p. 23). Ces réactions permettent de créer plusieurs liaisons en une seule étape de manipulation. Ainsi, pour une réaction à quatre composants, l'utilisation de dix espèces différentes pour chacun des réactifs permet d'envisager la synthèse de 10^4 produits dont les propriétés pourront être testées par la suite. Lorsque certains des réactifs sont fonctionnalisés de manière appropriée, des post-condensations sont de plus envisageables (Heck, Diels-Alder, métathèse...), ce qui augmente d'autant les structures accessibles. Les réactions de Passerini et surtout de Ugi représentent une part importante des recherches sur les réactions multicomposants à base d'isonitriles.

Réaction de Passerini

C'est en 1921 que Mario Passerini [9a-b] découvre une réaction faisant intervenir un isonitrile, un acide carboxylique et un aldéhyde pour conduire à un α -acyloxy-carboxamide. Un mécanisme n'a été proposé que quarante années plus tard par Ugi, après que ce dernier ait constaté que la réaction se déroulait préférentiellement dans des solvants apolaires. Le mécanisme a été longtemps sujet à controverse et une récente étude théorique par Maeda *et coll.* a permis d'y apporter une nouvelle compréhension (figure 12) [10]. L'isonitrile réagit ici sur le carbone électrophile d'un carbonyle activé par liaison hydrogène avec un acide carboxylique. Un transfert de proton a lieu, et la structure nitrilium réagit alors avec le carboxylate nucléophile pour former un premier intermédiaire réactionnel, appelé imidate. C'est donc bien la double réactivité des isonitriles qui est la clé de cette réaction et qui permet de former cette première structure. Celle-ci évolue ensuite vers le produit via un réarrangement de Mumm (transfert d'acyle intramoléculaire) pour lequel il a été montré qu'une seconde molécule d'acide carboxylique est nécessaire pour conduire de manière efficace au produit désiré.

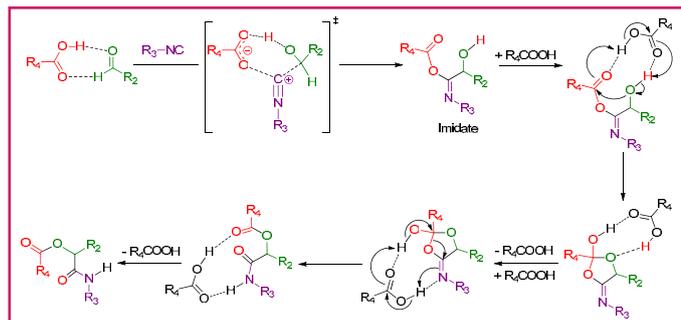


Figure 12 - Mécanisme de la réaction de Passerini.

Cette réaction a été peu développée dans un premier temps à cause du nombre limité d'isonitriles disponibles et de son efficacité réduite. Toutefois, plusieurs travaux récents ont montré qu'une approche énantiosélective de cette réaction est possible à l'aide d'acides de Lewis chiraux à base de silicium, titane, cuivre ou aluminium (figure 13) [11].

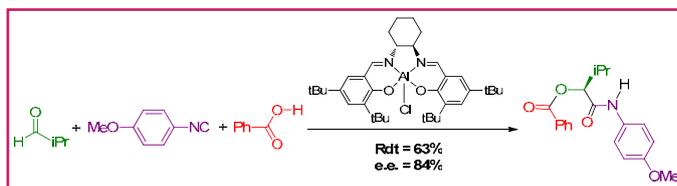


Figure 13 - Exemple de réaction de Passerini énantiosélective.

Réactions de type Ugi

Partant de la réaction de Passerini, Ivar Ugi a proposé en 1958 de faire réagir l'isonitrile non plus sur un carbonyle activé mais sur une imine (intermédiaire plus réactif qu'un aldéhyde) en ajoutant une amine aux trois premiers réactifs [9c-d]. Cette réaction s'est avérée particulièrement efficace et de nombreuses variations des réactifs ont rapidement été proposées par Ugi lui-même, mais aussi plus récemment par Laurence Grimaud et Laurent El Kaïm où l'acide carboxylique est remplacé par un phénol activé (variation connue sous le nom de réaction de Ugi-Smiles) [12]. Une grande variété structurale (figure 14) est ainsi accessible. Aucune approche énantiosélective de la réaction de Ugi n'a été découverte à ce jour.

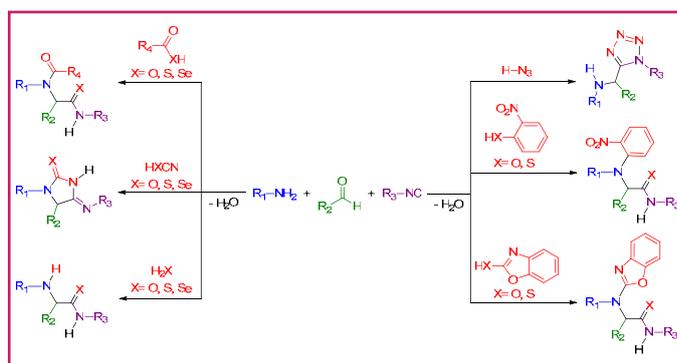


Figure 14 - Variété structurale accessible grâce aux réactions de Ugi.

Le mécanisme de ces réactions a été longtemps sujet à controverse puisque Ugi lui-même a proposé deux mécanismes possibles. De récentes études théoriques et expérimentales ont permis de favoriser le mécanisme initial proposé par Ugi (figure 15), ainsi que d'apporter des éclaircissements sur la nature des différentes étapes [13]. Au cours de ce processus, une imine est donc formée et elle est activée par liaison hydrogène par l'acide. L'isonitrile réagit sur cet électrophile dans une étape où un proton est tout d'abord transféré, puis une liaison carbone-carbone est créée pour former un nitrilium qui réagit avec un nucléophile du milieu (souvent la base conjuguée de l'acide) pour aboutir à un imidate. C'est donc à nouveau dans l'ambivalence du carbone terminal des isonitriles que réside le succès de cette réaction. Cette étape non réversible est une des forces motrices de la réaction. L'imidate subit ensuite un réarrangement pour arriver au produit final. Avec un acide carboxylique, le réarrangement de la réaction de Ugi est un transfert d'acyle, appelé réarrangement de Mumm. Dans la réaction

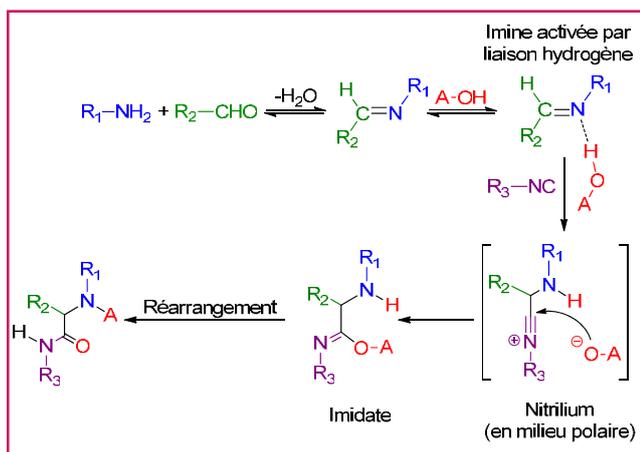


Figure 15 - Mécanisme de la réaction de Ugi (A-OH pouvant être n'importe quel acide évoqué à la figure 14).

de Ugi-Smiles, le réarrangement est une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire, appelée réarrangement de Smiles. Quelle que soit l'espèce acide, le réarrangement est la deuxième force motrice de la réaction.

La réaction de Ugi a trouvé de nombreuses applications en synthèse totale [14]. En 1980, Madeleine M. Joullié a ainsi pu synthétiser la furanomycine, un antibiotique naturel, avec des rendements de 70 % (les précédents rendements de synthèse pour cette molécule n'excédaient pas 0,02 %) (figure 16a). Plus récemment, le groupe de Tohru Fukuyama a réalisé la synthèse de l'ecteinascidine 743 en proposant une alternative efficace à l'approche proposée par Elias J. Corey (figure 16b). Cette molécule est aussi connue sous le nom de trabectédine et est vendue depuis 2007 sous l'appellation de Yondelis® par Pharma Mar en tant que médicament antitumoral.

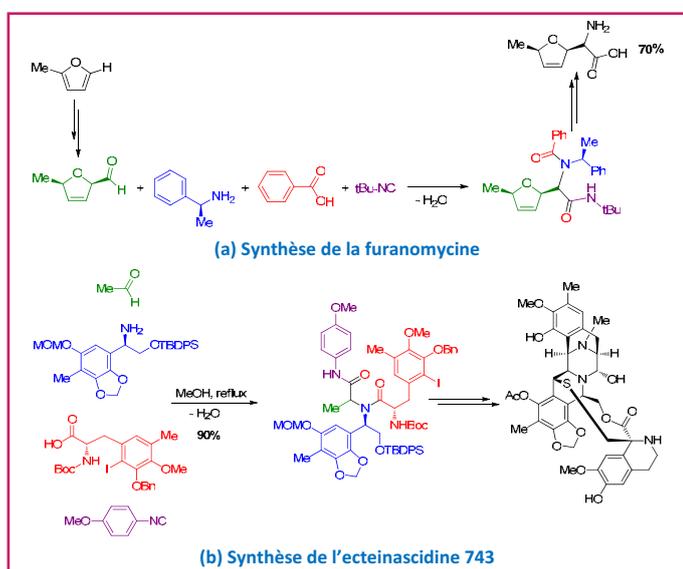


Figure 16 - Applications de la réaction de Ugi en synthèse totale.

Les insertions

Insertion dans les chlorures d'acyle : la réaction de Nef des isonitriles

Le caractère carbénique des isonitriles permet d'envisager des réactions d'insertion dans les liaisons polarisées. La

plus ancienne de ces réactions est celle de Nef⁽¹⁾, décrite en 1892 (figure 17). Elle met en jeu un isonitrile et un chlorure d'acyle pour conduire rapidement à la formation d'un chlorure d'imidoyle.

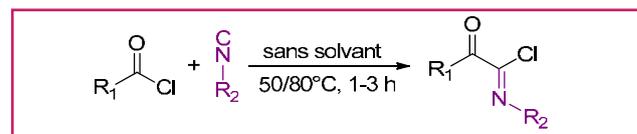


Figure 17 - Réaction de Nef.

Cette réaction est restée confidentielle jusqu'aux travaux de Ugi en 1961, principalement à cause d'un intérêt synthétique limité du produit obtenu. C'est la possibilité de réactions ultérieures à partir de ce produit, dites post-réactions, et de formations de nombreux hétérocycles qui a permis un renouveau de son étude (figure 18) [15].

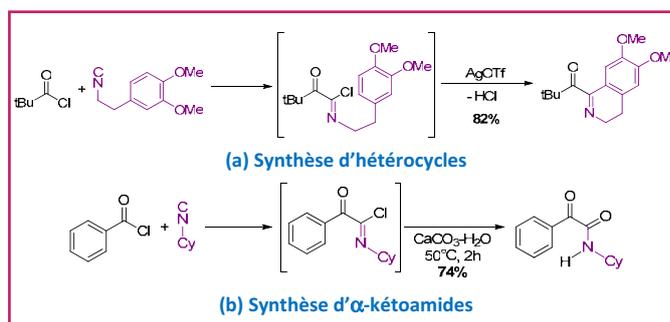


Figure 18 - Exemples d'application de la réaction de Nef.

Si l'on considère cette réaction comme l'interaction entre un nucléophile (l'isonitrile) et un chlorure d'acyle, le mécanisme attendu est de type addition-élimination. L'existence d'un intermédiaire tétraédrique a en effet pu être mise en évidence expérimentalement par marquage isotopique avec ¹⁸O dans le cas général d'une réaction entre un nucléophile et un dérivé d'acide. Toutefois, les études cinétiques réalisées par Ugi tendent à montrer que la réaction de Nef procède par un mécanisme concerté. Cette observation, en contradiction avec le mécanisme généralement admis, est appuyée notamment par l'étude de Robert McClelland qui montre que la structure tétraédrique de l'attaque nucléophile sur un dérivé d'acide peut être un état de transition. Il remet ainsi en cause le caractère général du mécanisme d'addition-élimination en proposant un mécanisme de type S_N2 [16]. Des calculs théoriques récents confirment que la réaction de Nef entre un chlorure d'acyle et un isonitrile procède par une unique étape élémentaire, l'espèce tétraédrique étant l'état de transition de la réaction (figure 19) [17]. En regardant en détail le profil réactionnel, on constate que le début de la réaction est proche d'une S_N2. La différence principale entre la réaction de Nef et une réaction de substitution réside dans la réactivité ambivalente des isonitriles. Lorsque l'état de transition est atteint et que le chlorure a été substitué, il existe une forte interaction de Coulomb entre l'acyl nitrilium nouvellement formé (fortement électrophile) et le chlorure (fortement nucléophile) : les deux vont alors se lier pour former le produit. Le bilan de la réaction est donc bien une insertion de l'isonitrile dans la liaison C-Cl du chlorure d'acyle.

Cette réactivité a pu être appliquée également pour l'insertion d'un isonitrile dans les liaisons O-H d'un acide

carboxylique. Un transfert d'acyle 1,3 conduit à la formation d'un *N*-formylamide (figure 20) [18].

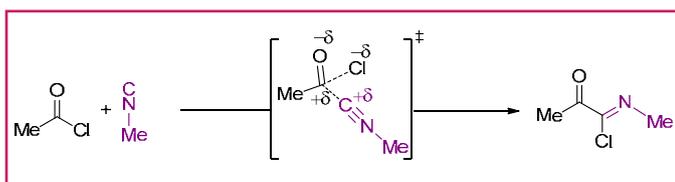


Figure 19 - Mécanisme de la réaction de Nef entre un isonitrile et un chlorure d'acyle.

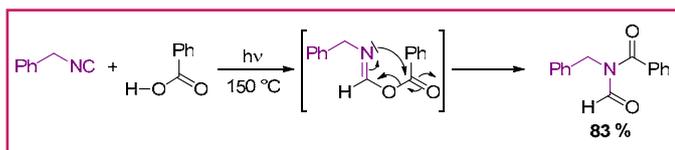


Figure 20 - Insertion d'un isonitrile sur un acide carboxylique.

Insertion en présence d'un métal

En tant que carbènes, les isonitriles peuvent se coordonner à de nombreux métaux (Li, Mg, Pd, Ga, Rh, Ag, Ru, etc.). De nombreux complexes ont ainsi pu être synthétisés et caractérisés à partir d'isonitriles. On peut mentionner les réactions avec des organomagnésiens mixtes ou des organolithiens conduisant à des intermédiaires de type imidoyles. Il est ainsi possible d'obtenir différents dérivés carbonylés après couplage avec un électrophile et hydrolyse acide (figure 21).

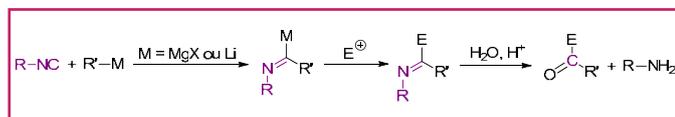


Figure 21 - Formation de dérivés carbonylés à partir d'isonitriles.

Parmi les autres métaux employés [19], on peut citer l'utilisation de palladium pour l'insertion formelle d'isonitriles dans des liaisons Ar-X, permettant par exemple la formation d'aminoquinazolines connues pour leurs propriétés biologiques (figure 22).

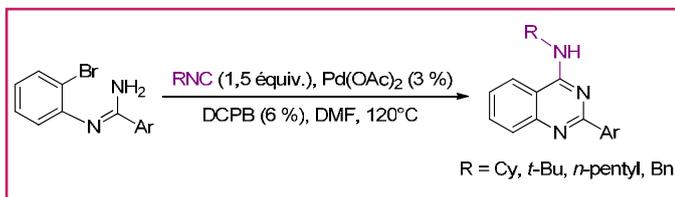
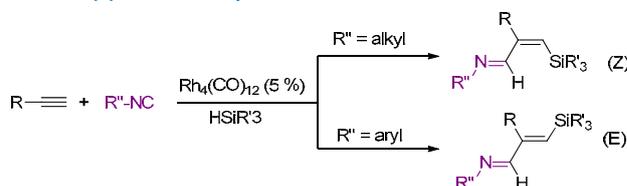


Figure 22 - Insertion d'un isonitrile dans une liaison Ar-X.

Enfin, on peut mentionner des réactions de C-H activation dans des systèmes aromatiques enrichis en électrons à l'aide du chlorure d'aluminium(III) (figure 23a). Récemment, l'équipe de Naoto Chatani a pu silyler de manière stéréosélective des alcynes terminaux à partir d'isonitriles grâce à des complexes de rhodium. L'isonitrile contrôle alors directement la stéréosélectivité pour donner l'alcène (*Z*) dans le cas d'alkylisonitriles ou l'alcène (*E*) dans le cas d'arylisonitriles (figure 23b).



(a) Insertion en présence de chlorure d'aluminium



(b) Insertion stéréosélective en présence de rhodium

Figure 23 - Réactions d'insertion dans une liaison C-H et Si-H.

Conclusion

Bien que non exhaustive, cette revue de la réactivité des isonitriles montre tout leur potentiel. Malgré une odeur particulièrement déplaisante, les avantages de leur utilisation en synthèse ne sont plus à démontrer. Les travaux les plus récents se concentrent autour de leur utilisation en présence d'un métal et le lien entre leur structure et la stéréosélectivité des réactions. Un développement important dans ce domaine particulier ainsi que le développement d'approches stéréosélectives de la réaction de Ugi dans les années à venir sont donc à prévoir.

Les auteurs remercient Paul Fleurat-Lessard, Laurence Grimaud et Jean-François Le Maréchal pour les conseils et discussions liés à la rédaction de cet article, ainsi que l'ENS de Lyon et l'ENS de Cachan pour leurs financements.

Note et références

- (1) À ne pas confondre avec la réaction de Nef qui correspond à la formation d'une cétone à partir d'un dérivé nitré.
- [1] Pour des revues récentes sur le sujet, voir a) Dömling A., Ugi I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, p. 3168 ; b) Bienaymé H., Hulme C., Oddon G., Schmitt P., *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, p. 3321 ; c) Ugi I., Werner B., Dömling A., *Molecules*, **2003**, 8, p. 53 ; d) Dömling A., *Chem. Rev.*, **2006**, 106, p. 17 ; e) Zhu J., Bienaymé H., *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, **2005**.
- [2] a) Rothe W., *Pharmazie*, **1950**, 5, p. 190 ; b) Hagedorn I., Tönjes H., *Pharmazie*, **1956**, 11, p. 409 ; c) Chang W.J., Scheuer P.J., *Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag, **1993**.
- [3] a) Edenborough M.S., Herbert R.B., *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, 5, p. 229 ; b) Scheuer P.J., *Acc. Chem. Res.*, **1992**, 25, p. 433 ; c) Garson M.J., Simpson J.S., *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, 21, p. 164.
- [4] a) Pour une revue historique sur les isonitriles, voir Ugi I., *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, **1971**, p. 1-67 ; b) Pinney V.R., Malodorant compositions, related non-lethal weapon systems, and methods of their use, US Patent 6 352 032, **2002**.
- [5] a) Shaik S., Hiberty P.C., *A Chemist's Guide to Valence Bond Theory*, Wiley Interscience, **2007** ; b) Ramozzi R., Chéron N., Braida B., Hiberty P.C., Fleurat-Lessard P., *New J. Chem.*, **2012**, 36, p. 1137.
- [6] Oshita M., Yamashita K., Tobisu M., Chatani N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, p. 761.
- [7] a) van Leusen A.M., Hoogenboom B.E., Siderius H., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13, p. 2369 ; b) van Leusen A.M., Weildeman J., Oldenzil O.H., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, p. 1153.
- [8] a) Saegusa T., Kobayashi S., Ito Y., Yasuda N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, p. 4182 ; b) Stork G., Sher P.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, p. 6765 ; c) Stork G., Sher P.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 108, p. 303 ; d) Stork G., Sher P.M., Chen H.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, p. 6765 ; e) Josien H., Ko S., Bom D., Curran D.P., *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, p. 67 ; f) Kobayashi Y., Fukuyama T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, p. 1043.
- [9] a) Passerini M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, p. 126 ; b) Passerini M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, p. 181 ; c) Ugi I., Meyr R., Fetzer U., Steinbrückner C., *Angew. Chem.*, **1959**, 71, p. 386 ; d) Ugi I., Steinbrückner C., *Angew. Chem.*, **1960**, 72, p. 267.
- [10] Maeda S., Komagawa S., Uchiyama M., Morokuma K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 644.
- [11] a) Denmark S.E., Fan Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 7825 ; b) Kusebauch U., Beck B., Messer K., Herdtweck E., Dömling A., *Org. Lett.*

- 2003, 5, p. 4021 ; c) Andreana P.R., Liu C.C., Schreiber S.L., *Org. Lett.*, **2004**, 6, p. 4231 ; d) Wang S., Wang M., Wang D., Zhu J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 48, p. 388.
- [12] El Kaïm L., Grimaud L., Oble J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, p. 7961.
- [13] Chéron N., Ramozzi R., El Kaïm L., Grimaud L., Fleurat-Lessard P., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, p. 1361.
- [14] a) Semple J.E., Wang P.C., Lyzenko Z., Joulie M.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, p. 7505 ; b) Endo A., Yanagisawa A., Abe M., Tohma S., Kan T., Fukuyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, p. 6552.
- [15] a) Lee C.H., Westling M., Livinghouse T., Williams A.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 4089 ; b) El Kaïm L., Grimaud L., Wagschal S., *Synlett*, **2009**, 8, p. 1315 ; c) Chen J.J., Deshpande S.V., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, p. 8873.
- [16] a) Bender M.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, p. 2481 ; b) Bentley T.W., Ilewellyn G., McAlister J.A., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, p. 7927 ; c) Fox J.M., Dmitrenko O., an Liao L., Bach R.D., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, p. 7317.
- [17] Chéron N., El Kaïm L., Grimaud L., Fleurat-Lessard P., *J. Phys. Chem. A*, **2011**, 115, p. 10106.
- [18] Li X.C., Danishefsky S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 5446.
- [19] a) Van Baelen G., Kuijter S., Rycek L., Sergeyev S., Janssen E., de Kanter F.J.J., Maes B.U.W., Ruijter E., Orru R.V.A., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, p. 15039 ; b) Tobisu M., Yamagushi S., Chatani N., *Org. Lett.*, **2007**, 9, p. 3351 ; c) Fukumoto Y., Hagihara M., Kinashi F., Chatani N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, p. 10014.



N. Chéron

Ancien étudiant de l'École Normale Supérieure de Lyon, **Nicolas Chéron** est post-doctorant à l'Université de Harvard (États-Unis)*. Ancien élève de l'École Normale Supérieure de Cachan, **Romain Ramozzi** effectue sa thèse à l'École Normale Supérieure de Lyon**.



R. Ramozzi

* Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, 12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (États-Unis).
Courriel : nicolas.cheron@gmail.com

** Université de Lyon, ENS de Lyon, Laboratoire de Chimie UMR 5182, Site Monod, 46 allée d'Italie, F-69364 Lyon Cedex 07.
Courriel : romain.ramozzi@gmail.com



UMR CNRS 5615

Laboratoire des Multimatériaux et Interfaces

Synthèse , Caractérisation , Modélisation

Semiconducteurs , Céramiques , Composites

ÉNERGIE

Matériaux Moléculaires
Bio & Nano Matériaux

SANTÉ

ENVIRONNEMENT

40 chercheurs et enseignants permanents

50 doctorants et post-docs

Contact : christian.brylinski@univ-lyon1.fr

Tel : 04 72 43 12 05



La synthèse totale, un outil indispensable pour comprendre l'ulcère de Buruli

Anne-Caroline Chany, Cédric Tresse, Virginie Casarotto et Nicolas Blanchard

Résumé L'ulcère de Buruli est une infection tropicale de la peau due à une mycobactérie appelée *Mycobacterium ulcerans*. La description clinique de cette infection, déclarée comme négligée par l'Organisation mondiale de la santé, remonte à 1948, mais la découverte de l'unique agent pathogène, une toxine appelée mycolactone A/B, ne date que de 1999. Cet article retrace les principales découvertes associées à cette maladie et montre ce que peut apporter la synthèse totale de produits naturels et de leurs dérivés pour la compréhension de mécanismes d'action *in vitro* et *in vivo*.

Mots-clés Synthèse totale, mycolactone, ulcère de Buruli, mécanisme d'action.

Abstract **Total synthesis, an essential tool to understand Buruli ulcer**
Buruli ulcer is a tropical skin disease due to a mycobacteria called *Mycobacterium ulcerans*. The first clinical description of this infection can be traced back to 1948 but it's only in 1999 that the sole pathogenic agent of this disease was discovered and named mycolactone A/B. This article traces the main discoveries associated with this disease and shows the importance of natural products total syntheses for the understanding of the *in vivo* and *in vitro* mechanisms of action.

Keywords Total synthesis, mycolactone, Buruli ulcer, mechanism of action.

En 1948, Peter MacCallum, Jean C. Tolhurst, Glen Buckle et Hubert A. Sissons du Département de pathologie de l'Université de Melbourne (Australie) et de l'hôpital Alfred de Melbourne décrivent pour la première fois de manière clinique une maladie nécrotique de la peau totalement nouvelle, à travers les cas de six patients de la région de Bairnsdale, une ville située à 280 km à l'est de Melbourne [1-2] (figure 1).

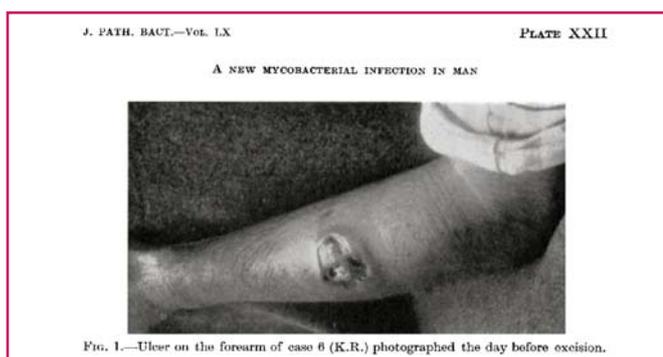


Figure 1 - Ulcère de Buruli sur l'avant-bras d'un patient de 26 ans, illustrant la publication d'origine de MacCallum *et coll.* [1].
© 1948 The Pathological Society of Great Britain and Ireland.

Leurs ulcérations présentent toutes des caractéristiques tout à fait atypiques et même si le premier diagnostic penche pour des cas de tuberculose, l'abondance des bacilles observés dans les lésions ainsi que les caractéristiques histologiques et bactériologiques réfutent cette hypothèse rapidement [1] (figure 2).

Les auteurs démontrent également que la bactérie responsable de ces nécroses est très difficile à cultiver. Après le

criblage de nombreux milieux, atmosphères et températures de culture, il est montré que les colonies de bactéries croissent de manière optimale à une température de 30 à 33 °C, avec toutefois des temps de génération compris entre 36 et 80 heures, inhabituellement longs par rapport à d'autres mycobactéries. Le micro-organisme responsable de ces ulcères n'est pas nommé dans la publication d'origine : « *We do not, at present, propose a name for the organism* » concluent les auteurs. Le nom de *Mycobacterium ulcerans* sera proposé pour la première fois en 1950 [3].

L'ulcère de Buruli

Distribution géographique et prévalence

D'autres continents que l'Océanie sont également touchés par ces ulcérations très caractéristiques : l'Afrique notamment, où de très nombreux cas sont décrits dans les années 1950-60, principalement au Congo belge et en Ouganda [4], même si des signalements peu précis remontant aux années 1860 sont également suspectés d'être des cas d'infection à *Mycobacterium ulcerans*. Progressivement apparaît le terme d'ulcère de Buruli, nommé d'après une région semi-aride du district de Mengo appelée Buruli (Ouganda) [5]. Il est à noter que de nombreux autres noms ont été donnés à cette infection, notamment « juwe okoro » ou « bile okoro » dans le district de Madi (Ouganda), que l'on peut traduire par « la plaie qui ne guérit jamais » [6]. L'appellation « ulcère de Buruli » est maintenant largement acceptée et est notamment utilisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour son programme « Global

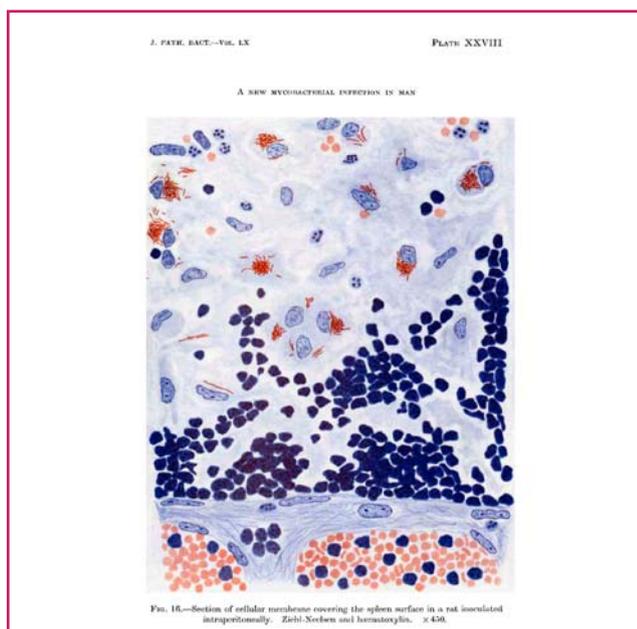


Figure 2 - Vue d'artiste de membrane cellulaire de rate d'un rat infecté par *Mycobacterium ulcerans*, illustrant la publication d'origine de MacCallum et coll. [1].

© 1948 The Pathological Society of Great Britain and Ireland.

Buruli Ulcer Initiative » lancé en 1998. Ce dernier vise à coordonner les efforts internationaux de recherche, à mobiliser des ressources, et contribue à améliorer la visibilité de cette infection auprès du grand public et des décideurs politiques [7].

La prévalence de l'ulcère de Buruli n'est pas clairement établie en raison des difficultés pour obtenir des données régulières de la part des pays touchés. Le plus grand nombre de cas est toutefois signalé en Afrique de l'Ouest, la Côte d'Ivoire totalisant plus de la moitié des cas connus. Dans certaines zones rurales du Ghana, cette infection devient même la seconde maladie mycobactérienne après la tuberculose [2].

Présentation clinique et diagnostic

Cette infection peut se présenter sous deux formes cliniques : non ulcérate et ulcérate [2]. La première débute par l'apparition de papules (d'un diamètre inférieur à 1 cm), puis de nodules atteignant les tissus sous-cutanés (d'un diamètre inférieur à 2 cm). Des plaques peuvent également être observées ou encore un œdème diffus au niveau des membres inférieurs, supérieurs ou du visage. Ces différents stades ne sont associés à aucune fièvre ni douleur, retardant ainsi la prise en charge thérapeutique. En l'absence de cette dernière, une évolution vers des formes ulcérate est observée avec des atteintes potentielles des os. Ces ulcérations se localisent à 85 % sur les jambes ou les bras et peuvent entraîner de graves contractures à long terme si une articulation est touchée. Ainsi, même si la mortalité reste basse dans les infections à *Mycobacterium ulcerans*, le taux de morbidité est important.

La détection rapide de ces infections est un enjeu majeur pour les zones endémiques telles que l'Afrique subsaharienne, l'Australie ou encore le Japon [2]. Cependant, l'identification non ambiguë de cas d'ulcère de Buruli n'est pas chose aisée dans certains pays, en raison des nombreuses autres infections mycobactériennes non tuberculeuses et

aussi du niveau de qualification des personnels médicaux et des infrastructures de régions rurales d'Afrique. À l'heure actuelle, l'OMS préconise que les cas diagnostiqués de manière clinique ou suspectés soient confirmés par des laboratoires de référence nationaux ou internationaux qui analysent les échantillons de biopsie ou de culture par amplification en chaîne par polymérase (PCR : « polymerase chain reaction ») pour détecter une séquence d'insertion du génome de *Mycobacterium ulcerans* (IS2404) de 1 274 paires de bases, présente uniquement dans cette mycobactérie. La sensibilité de cette technique est supérieure à 96 % et constitue donc la méthode de référence [8].

Traitement des infections à *Mycobacterium ulcerans*

Le traitement médical des infections à *Mycobacterium ulcerans* a connu deux périodes bien distinctes [2]. De leur identification clinique en 1948 jusqu'en 2003, le recours à la chirurgie, avec des greffes de peau pour les cas de nécroses les plus avancés, constituait la prise en charge standard. De longues hospitalisations étaient alors nécessaires (trois mois en moyenne), ce qui posait des problèmes importants pour les pays du continent africain ayant déjà des capacités hospitalières limitées. De plus, le taux de récurrence était estimé entre 16 et 28 %. L'avancée majeure dans le traitement de l'ulcère de Buruli se produit en 2004 avec l'introduction de l'antibiothérapie, qui a permis de diminuer le recours à la chirurgie et a fait chuter drastiquement le taux de récurrence, estimé maintenant entre 0 et 2 %. De nombreuses combinaisons de médicaments ont bien entendu été étudiées et la préconisation actuelle de l'OMS est l'utilisation de deux anti-tuberculeux (rifampicine et streptomycine) pendant huit semaines [9]. Un point très important du traitement est le soin apporté aux lésions, notamment lorsque celles-ci sont situées sur des articulations telles que le coude, le genou ou la cheville, afin d'éviter des conséquences dramatiques à long terme, telles que des contractures, conduisant à des handicaps majeurs.

Le réservoir de *Mycobacterium ulcerans*

Le mode de transmission de *Mycobacterium ulcerans* reste un mystère pour la communauté scientifique. De nombreuses hypothèses ont été avancées et il est établi que cette mycobactérie est présente dans l'environnement, notamment aquatique [2]. Il est possible de la détecter dans les biofilms présents sur des plantes aquatiques de rivières à faible débit, ou des plans d'eau stagnante, mais aussi dans des espèces de poissons, de batraciens et d'insectes aquatiques. Les populations les plus touchées en Afrique sont en effet entourées de plans d'eau et la contamination pourrait avoir lieu *via* des microcoupures sur les membres, facilitant ainsi l'infection lors de travaux agricoles ou de baignades.

La mycolactone A/B, exotoxine de *Mycobacterium ulcerans*

L'un des aspects les plus intrigants des infections à *Mycobacterium ulcerans* est l'existence d'une toxine produite par la mycobactérie et qui est responsable de l'ensemble des symptômes observés, de la nécrose des tissus mous à l'absence de réponse immunitaire, comme nous le verrons plus loin. Cette toxine a été découverte en 1999 par Pamela Small [10] et sa structure complète a pu être élucidée grâce à des études RMN multidimensionnelles combinées à

la synthèse totale des différents stéréoisomères, menée par le groupe de Yoshito Kishi [11]. Cette toxine a été nommée mycolactone en raison de son origine mycobactérienne et de sa structure de type macrolide (figure 3).

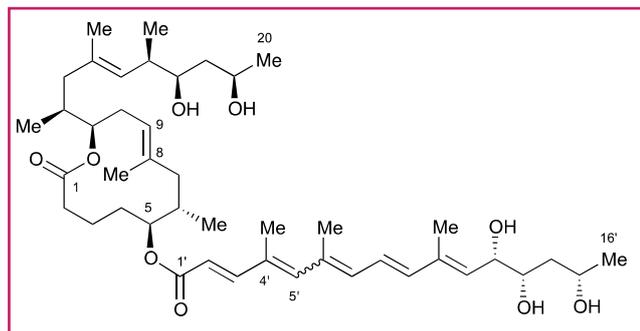


Figure 3 - Structure de la mycolactone A/B découverte par Small en 1999.

En effet, la mycolactone est composée d'un motif macro-lactonique à douze chaînons possédant une insaturation carbone-carbone en C8-C9 (C8-undécénolide), d'un fragment nord C12-C20 constitué de quatre centres stéréogènes et d'un fragment sud C1'-C16' comprenant un motif pentaénoïque et trois centres stéréogènes. À l'état naturel, la mycolactone existe sous forme de deux isomères géométriques en C4'-C5', l'isomère Z étant majoritaire (60 %) en raison de l'existence d'une très forte interaction allylique. Ces deux isomères sont séparables mais reviennent spontanément à l'état d'équilibre $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'} = 60:40$.

La découverte de la mycolactone a été une réelle révolution dans le domaine des polycétides bioactifs, car cette molécule constitue le premier exemple connu de facteur de virulence du genre *Mycobacterium* [12]. Rapidement, les études concernant la biosynthèse de ce remarquable composé se multiplient et le génome complet de *Mycobacterium ulcerans* est publié en 2004 [13]. Par ailleurs, de nouveaux membres de la famille des mycolactones sont découverts à intervalles réguliers comme le montre la figure 4. Il existe à l'heure actuelle neuf mycolactones naturelles qui ne diffèrent que par la nature de la chaîne inférieure (nombre d'atomes, nombre de doubles liaisons, substitution des insaturations, nombre et configuration des fonctions hydroxyles) et par leur activité biologique, la mycolactone A/B étant la plus cytotoxique pour l'Homme [2]. Ces composés ont été isolés de souches très différentes de mycobactéries (*M. ulcerans*, *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*/ecovar *Liflandii*, *M. marinum* M., collectivement appelées MPM pour « mycolactone producing mycobacteria »). Cinq mycolactones peuvent infecter l'Homme, telle la mycolactone A/B comme nous venons de le voir, mais aussi les mycolactones C et D découvertes en 2003, ou S1 et S2 caractérisées en 2012. Deux mycolactones découvertes en 2008 et 2010, E et E-métabolite mineur, sont connues pour être des pathogènes de grenouilles. Enfin, les mycolactones F et dia-F infectent les poissons avec une sélectivité surprenante puisque la seule variation de configuration absolue des centres stéréogènes 11' et 13' entraîne l'infection sélective de poissons d'eau de mer ou d'eau douce. Enfin, la mycolactone G, obtenue par modification du génome de *Mycobacterium ulcerans*, possède une chaîne inférieure de 14 atomes et un groupe formyle en C8'. Toutes ces mycolactones existent sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques au niveau de la chaîne polyinsaturée C1'-Cn'.

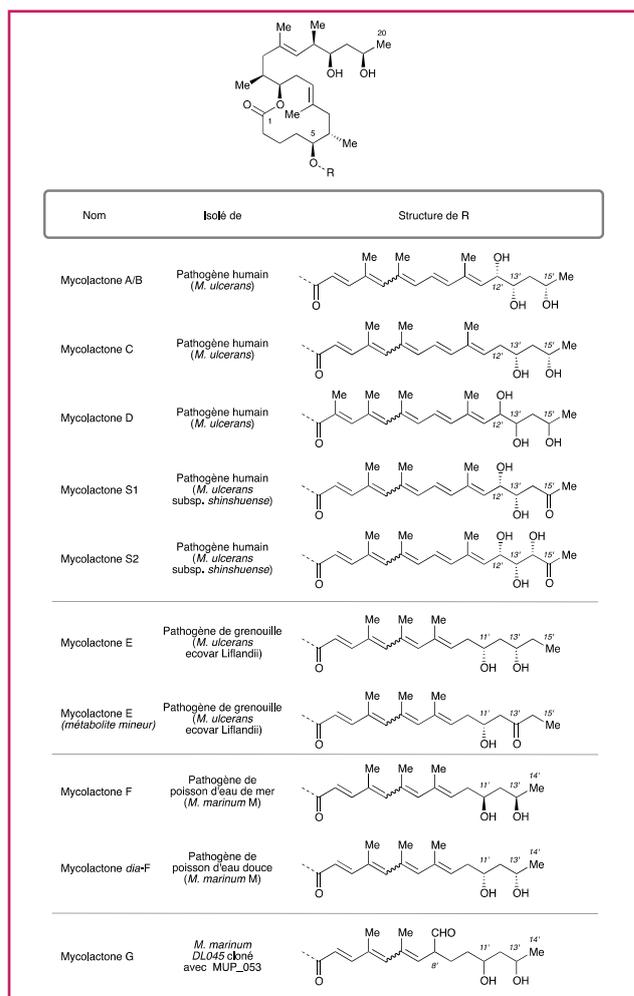


Figure 4 - Noms, origines et structures des neuf mycolactones connues à ce jour.

Biologie des infections à *Mycobacterium ulcerans*

Les infections à *Mycobacterium ulcerans* sont dues à la présence de la mycolactone A/B, une toxine macrolidique produite par la mycobactérie et diffusant au-delà du site d'infection [2]. Le mécanisme d'action de la mycolactone A/B n'est pas précisément connu bien que de très récents travaux aient permis de découvrir la première cible protéique de cette toxine, comme nous le verrons plus loin. L'infection conduit à deux principaux effets biologiques qui ont été décrits pour la première fois il y a plus de trente ans : un effet cytopathique, qui consiste en un réarrangement du cytosquelette conduisant à un arrondissement des cellules puis à leur détachement du support – cet effet est exprimé en pourcentage par rapport à des cellules témoins non traitées –, et un effet immunosuppresseur [2]. Ces effets ont été étudiés *in vitro* sur plusieurs lignées cellulaires (fibroblastes murins L929, cellules adipeuses, kératinocytes...) et aussi *in vivo* sur de petits animaux.

L'injection de mycolactone A/B à des souris de laboratoire induit la formation d'ulcères après quelques jours, lésions tout à fait identiques à celles observées lors d'une infection classique par *Mycobacterium ulcerans*. De plus, un réarrangement rapide du cytosquelette de cellules L929 est observé dès 25 pg/mL de mycolactone A/B selon la première étude de Small [10]. À une concentration de 1 ng/mL (1,3 nM), l'arrondissement de 90 à 100 % des cellules est observé

après 24 h, suivi du détachement du support puis de l'apoptose (processus de mort cellulaire programmée permettant d'éliminer les cellules endommagées ou dysfonctionnelles) après 48 h (20 à 35 %). Des données plus précises ont été rapportées en 2013 à l'aide de mycolactone A/B entièrement synthétique ; la CI_{50} (concentration en composé actif nécessaire pour inhiber 50 % d'un processus biologique donné) a été mesurée à 5 nM et la CL_{50} (concentration létale médiane) à 12 nM [14]. Par ailleurs, en présence de mycolactone A/B, le cycle cellulaire est bloqué en phase G_0/G_1 de manière réversible : *Mycobacterium ulcerans* a un effet cytostatique, les cellules entrant en phase de quiescence. La mitose n'a pas lieu et la synthèse d'ADN et des protéines est inhibée.

Le caractère immunosuppresseur de la mycolactone A/B a, quant à lui, été montré pour la première fois en 1998 et cette découverte a suscité de très nombreux travaux de recherche [2]. Par exemple, la viabilité des cellules dendritiques est fortement compromise par la mycolactone A/B : ces initiateurs et régulateurs clés de la réponse immunitaire ne sont plus capables de produire les signaux chimiotactiques nécessaires à l'immunité, et ce même à des concentrations non cytotoxiques de mycolactone A/B. L'activité des lymphocytes T, une catégorie de lymphocytes responsables de la réponse immunitaire cellulaire spécifique, est également profondément affectée par la présence de mycolactone A/B. Cette dernière agit en effet en tant qu'immunosuppresseur actif de la production d'interleukine-2 (IL-2) et d'interféron- γ (IFN- γ) par les cellules T.

Ainsi, la biologie des mycolactones est extrêmement riche et a intéressé de nombreux groupes de recherche depuis la découverte de cette nouvelle infection mycobactérienne humaine en 1948. De remarquables contributions ont également été publiées en chimie moléculaire, comme développé ci-après.

La synthèse chimique en tant qu'outil mécanistique

Peu après la découverte de la mycolactone A/B, le laboratoire de Y. Kishi (Harvard) publie une série d'articles décrivant d'élégantes synthèses totales de l'ensemble des mycolactones naturelles à des fins de détermination et/ou de confirmation de structures [11]. Deux autres synthèses totales de la mycolactone A/B ont été publiées par E.-I. Negishi (2006-2013, Purdue) [15] et par K.-H. Altmann (2006-2013, ETH Zurich) [16], cette dernière ayant conduit à la publication en 2013 d'une courte étude de relations structure-activité de toxines modifiées.

Pour notre part, fascinés par la structure de la mycolactone A/B et par ses propriétés biologiques tout à fait inhabituelles pour un macrolide polycétidique, nous souhaitons explorer ses pharmacophores et également trouver sa cible cellulaire qui restait totalement inconnue lorsque ces travaux ont été initiés en 2006, malgré les efforts de nombreux laboratoires (figure 5). La découverte de cette cible est bien entendu un élément essentiel de la compréhension du mécanisme d'action de la mycolactone A/B et a des implications importantes sur différents plans tels que le diagnostic ou la mise au point de nouveaux traitements ciblés, spécifiques de l'ulcère de Buruli. Dès lors, la synthèse totale d'analogues de la mycolactone A/B constituait un outil incontournable pour répondre à ces questions, en collaboration avec des biochimistes (Université de Haute-Alsace) et des immunologistes (Institut Pasteur de Paris). Une voie de synthèse modulable devait être mise au point, permettant d'explorer aisément de nombreuses variations structurales. Trois motifs ont été plus

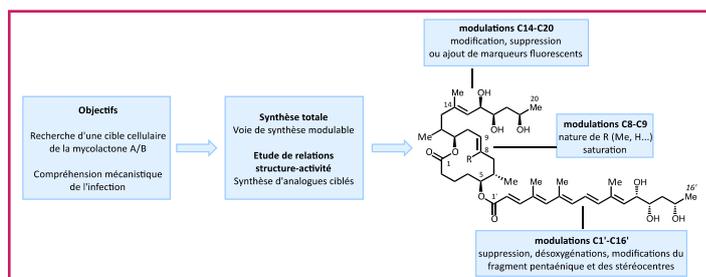


Figure 5 - La recherche d'une cible cellulaire de la mycolactone A/B et la compréhension mécanistique de l'infection grâce à la synthèse chimique d'analogues ciblés.

spécifiquement ciblés : les fragments C8-C9, C14-C20 et C1'-C16' [17].

D'un point de vue synthétique, l'aldéhyde α -substitué énantiomériquement pur **1**, obtenu en trois étapes à partir de l'ester de Roche commercial, peut être allylé de manière totalement diastéréosélective grâce aux réactifs d'allylation de Brown, à l'échelle de la dizaine de grammes (figure 6, éq. 1). Les deux alcools homoallyliques, **2-syn** et **2-anti**, sont ainsi obtenus avec de bons rendements. Le diastéréomère **2-syn** est ensuite transformé en quatre étapes en acide carboxylique ω -iodé **3**, qui est à son tour vinylé dans les conditions de Cossy [18], à l'aide d'un réactif de Grignard et d'une quantité catalytique de chlorure de fer(III) (figure 6, éq. 2). Une réaction d'estérification de l'acide **4** avec l'alcool homoallylique **2-anti** conduit enfin au précurseur de métathèse cyclisante **5**. Le 8-undécénolide souhaité **6** est ensuite obtenu avec un bon rendement et sous la forme d'un unique isomère *E* en présence de 10 mol % de catalyseur de Grubbs de seconde génération. Trois étapes d'aménagement fonctionnel, dont une réaction de couplage de Negishi avec le fragment C14-C20 dans les conditions de Kishi, permettent d'accéder au fragment C1-C20 **7** des C8-desméthyl mycolactones.

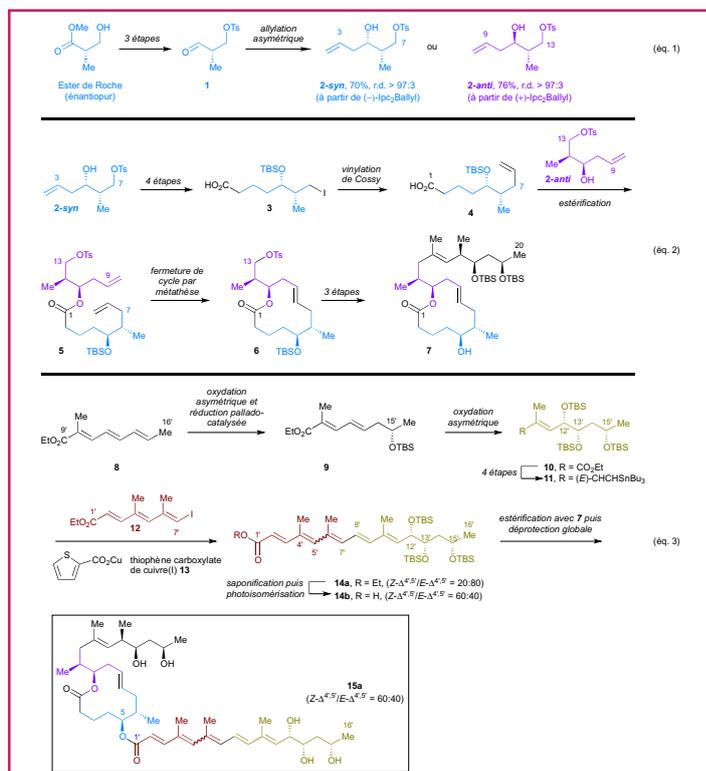


Figure 6 - Schéma général de synthèse des analogues de la C8-desméthyl mycolactone A/B.

Nous nous sommes ensuite penchés sur la synthèse du fragment C1'-C16' des mycolactones qui semble être en grande partie responsable de l'activité biologique des toxines (figure 6, éq. 3). En effet, comme nous l'avons évoqué plus haut, les neuf mycolactones naturelles connues à ce jour ne diffèrent que par la nature de la chaîne inférieure et présentent des différences de cytotoxicité tout à fait remarquables. Il était donc important de mettre au point une voie de synthèse modulaire de ce fragment C1'-C16' de la mycolactone A/B nous permettant de préparer différents variants pour évaluer leurs activités biologiques.

Cette synthèse débute par l'introduction des trois centres stéréogènes en positions C12', C13' et C15', en utilisant deux types d'étapes clés : des réactions d'oxydation asymétrique et catalytique d'alcènes et des réductions pallado-catalysées. Cette stéréotriade C12', C13', C15' étant fixée, une élongation de la chaîne carbonée peut avoir lieu conduisant au diénylstannane **11**. Ce dernier est ensuite couplé avec l'iodo triénoate **12** en présence de thiophénecarboxylate de cuivre(I) (**13**, CuTC), un sel peu onéreux et stable à l'air développé par Liebeskind [19], conduisant à l'ester pentaénique **14a**. Après saponification et photoisomérisation en présence d'une lampe à économie d'énergie (12 mW/cm²), l'acide carboxylique désiré **14b** est obtenu, à l'équilibre thermodynamique au niveau de la double liaison C4'-C5' ($Z-\Delta^{4,5'}:E-\Delta^{4,5'} = 60:40$). Une dernière réaction d'estérification de l'acide **14b** avec le fragment C1-C20 **7** suivie d'une déprotection globale des cinq éthers silylés permet finalement d'obtenir la C8-desméthyl mycolactone A/B **15a**.

Cette stratégie de synthèse a été utilisée pour la préparation d'une trentaine d'analogues de la mycolactone A/B, dont les effets biologiques ont été évalués par nos collègues biochimistes et immunologistes, comme nous le verrons dans le prochain paragraphe. Plusieurs familles d'analogues ont ainsi été préparées en modifiant les motifs cibles (figure 5, « modulations en C8-C9, C14-C20 et C1'-C16' »). Ces différentes familles permettent d'étudier l'influence respective des différents fragments sur l'activité biologique (figure 7). La première famille, « variation des centres C12', C13' et C15' de la chaîne sud », comprend les C8-desméthyl mycolactones **15a-d** de structure variable au niveau de la stéréotriade C12', C13', C15'. La seconde famille, « suppression des chaînes nord et/ou sud », est constituée notamment des analogues **16 à 19**, tronqués au niveau de la chaîne inférieure C1'-C16' (**16**), de la chaîne supérieure C14-C20 (**18**) ou des deux chaînes simultanément (**17**). Enfin, la troisième famille, « analogues fluorescents », est constituée d'hybrides

fluorescents des mycolactones, tels que **20**, dont la synthèse se base sur la figure 6 en faisant intervenir une étape clé de cycloaddition [3+2] assistée au cuivre entre un alcyne et un azoture.

L'évaluation biologique de ces différentes familles a été effectuée par le Laboratoire de Biochimie de l'Université de Haute-Alsace, permettant d'accéder aux premières données de relation structure-activité des toxines de type mycolactone (figure 8) [2, 17]. Ainsi, le pourcentage d'arrondissement cellulaire de fibroblastes murins L929 a été mesuré en présence de différentes concentrations d'analogues des trois familles. Il a pu être montré que les dérivés **17** et **19** n'avaient aucune activité cytopathique à 10 µM après 48 h. La suppression du fragment C1'-C16' (**16**) ou du fragment C14-C20 (**18**) conduit à une perte importante de cytopathicité puisque seuls 30 et 50 % respectivement d'arrondissement cellulaire sont alors observés, démontrant ainsi l'importance de ces motifs.

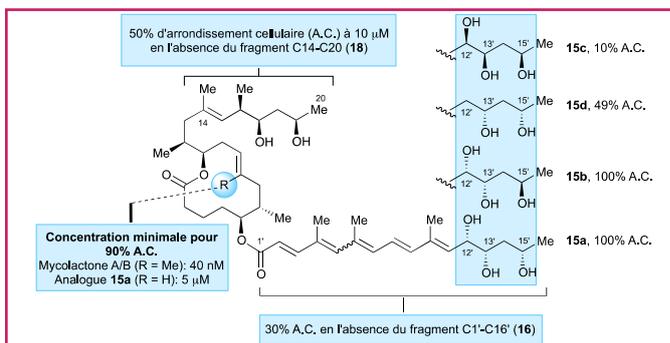


Figure 8 - Résumé des relations structure-activité obtenues sur une sélection d'analogues de la mycolactone A/B.

Enfin, l'impact des centres stéréogènes C12', C13' et C15' sur l'activité cytopathique a été étudié. L'analogue **15a**, le plus proche structurellement de la mycolactone A/B naturelle, conduit à 100 % d'arrondissement cellulaire à 10 µM. L'inversion de la configuration absolue du centre C15' (**15b**) ne diminue pas l'activité cytopathique ; en revanche, seulement 10 % d'arrondissement cellulaire sont observés lorsque les trois centres stéréogènes sont inversés simultanément (**15c**). Par ailleurs, la désoxygénation de la position C12' (**15d**) conduit à une chute d'activité cytopathique d'un facteur 2. Ces données montrent d'une part l'importance de la présence d'une fonction hydroxyle en position 12', et d'autre part que la configuration absolue en C15' n'est pas le paramètre le plus important pour l'activité cytopathique.

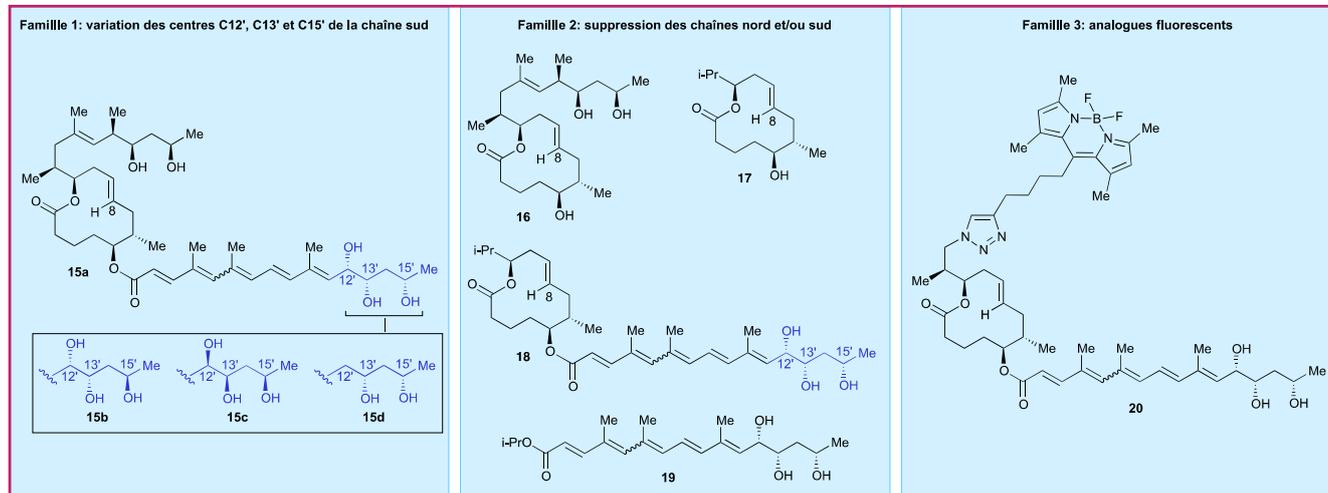


Figure 7 - Sélection d'analogues préparés au laboratoire et classés en trois familles.

La concentration minimale requise pour l'arrondissement de 90 % des cellules a également été mesurée : seuls 40 nM de mycolactone A/B naturelle sont nécessaires alors qu'il faut 5 µM de l'analogue C8-desméthyl **15a** pour obtenir le même résultat. Cette perte d'activité cytopathique d'un facteur 125 démontre clairement l'importance du groupement C8-méthyle pour ce type d'activité.

En parallèle de ces études de relations structure-activité, le dérivé fluorescent **20** a été utilisé dans des études de microscopie confocale visant à confirmer une cible protéique de la mycolactone A/B naturelle [2, 17]. En effet, des études de nos collègues du Département d'Immunologie de l'infection de l'Institut Pasteur semblaient montrer que la mycolactone A/B ciblait spécifiquement une famille de protéines du cytosquelette impliquées dans la polymérisation des monomères d'actine. Cette famille regroupe les protéines WASP (protéine du syndrome de Wiskott-Aldrich) et N-WASP (neural-WASP). La préparation au laboratoire de dérivés fluorescents de la mycolactone A/B pouvait donc constituer un outil essentiel pour la confirmation de ces premières cibles connues dans cette infection. Dans un premier temps, il a été montré que l'analogue **20** possédait une activité cytopathique proche de **15a** (90 % d'arrondissement à 10 µM après 48 h) et n'induisait pas d'arrondissement cellulaire à la concentration de 0,5 µM utilisée en microscopie. Une diffusion passive et rapide à travers la membrane cellulaire a ensuite été observée ainsi qu'une accumulation dans le cytoplasme, en accord avec des résultats obtenus par Small [20]. Par la suite, ce composé **20** a pu être co-localisé avec des formes actives de la protéine du syndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) [21]. Il a ainsi pu être démontré que les interactions entre la mycolactone A/B (ou son analogue fluorescent **20**) avec WASP menaient à l'activation incontrôlée de l'assemblage des filaments d'actine par le complexe protéique ARP2/3, entraînant ainsi un défaut majeur d'adhésion cellulaire dans des cellules épithéliales. Des modèles *in vivo* chez la souris ont également été évalués et ont montré que le processus de dégradation de l'épiderme pouvait être interrompu par la co-administration d'un inhibiteur de N-WASP, la wiskostatine [21].

Conclusion

Nous espérons avoir montré dans cet article l'apport que pouvait constituer la synthèse de composés sur mesure à la résolution de problématiques complexes des sciences du vivant. En effet, intégrée dans un processus multidisciplinaire, la chimie de synthèse reste un outil incontournable pour l'exploration du mécanisme d'action de toxines complexes telles que la mycolactone A/B. Ces travaux ont permis de proposer les premières relations structure-activité d'analogues de type C8-desméthyl mycolactone A/B, ainsi que de confirmer l'existence d'une cible protéique de type WASP/N-WASP en collaboration avec l'Institut Pasteur. Nos recherches se poursuivent actuellement, basées sur ces multiples perspectives dans les domaines de la synthèse et de l'immunologie, afin d'améliorer notre compréhension mécanistique de cette terrible infection nécrosante de la peau.

Les auteurs remercient la Fondation Raoul Follereau, le CNRS, l'ANR, GlaxoSmithKline, l'Université de Haute-Alsace et l'Université de Strasbourg pour leur soutien financier.

Références

- MacCallum P., Tolhurst J.C., Buckle G., Sissons H.A., A new mycobacterial infection in man, *J. Pathol. Bacteriol.*, **1948**, *60*, p. 93.
- Chany A.-C., Tresse C., Casarotto V., Blanchard N., History, biology and chemistry of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer disease), *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, p. 1527.
- Fenner F., The significance of the incubation period in infectious diseases, *Med. J. Australia*, **1950**, *2*, p. 813.
- Connor D.H., Lunn H.F., Buruli ulcerations: Clinical study of 38 Ugandans with *Mycobacterium ulcerans* ulcerations, *Arch. Pathol.*, **1966**, *81*, p. 183 et réf. citées.
- Clancey J., Dodge R., Lunn H.F., Study of a mycobacterium causing skin ulceration in Uganda, *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, **1962**, *4*, p. 585 et réf. citées.
- Lunn H.F., Connor D.H., Wilks N.E., Barnley G.R., Kamunvi F., Clancey J.K., Bee J.D., Buruli (mycobacterial) ulceration in Uganda (a new focus of Buruli ulcer in Madi district, Uganda), *East African Med. J.*, **1965**, *42*, p. 275. Pour une mise en perspective historique du nom de cette infection, voir : Radford A.J., What's in a name? Ulcerans disease: infections due to *Mycobacterium ulcerans*, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2009**, *103*, p. 979 et réf. citées.
- www.who.int/buruli/en
- Herbinger K.H. *et al.*, Comparative study of the sensitivity of different diagnostic methods for the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease, *Clin. Infect. Dis.*, **2009**, *48*, p. 1055 et réf. citées.
- Treatment of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer): Guidance for health workers*, World Health Organization, **2012**, www.who.int/iris/bitstream/10665/77771/1/9789241503402_eng.pdf, consulté le 06/06/13.
- George K.M., Chatterjee D., Gunawardana G., Welty D., Hayman J., Lee R., Small P.L.C., Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence, *Science*, **1999**, *283*, p. 854.
- Kishi Y., Chemistry of mycolactones, the causative toxins of Buruli ulcer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2011**, *108*, p. 6703 et réf. citées.
- Rohr J., A new role for polyketides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, p. 2847.
- Stinear T.P. *et al.*, Giant plasmid-encoded polyketide synthases produce the macrolide toxin of *Mycobacterium ulcerans*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, p. 1345.
- Scherr N., Gersbach P., Dangy J.-P., Bomio C., Li J., Altmann K.-H., Pluschke G., Structure-activity relationship studies on the macrolide exotoxin mycolactone of *Mycobacterium ulcerans*, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **2013**, *7*, e2143.
- Wang G.W., Yin N., Negishi E., Highly stereoselective total synthesis of fully hydroxy-protected mycolactones A and B and their stereoisomerization upon deprotection, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, p. 4118.
- Gersbach P., Jantsch A., Feyen F., Scherr N., Dangy J.-P., Pluschke G., Altmann K.-H., A ring-closing metathesis (RCM)-based approach to mycolactones A/B, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, p. 13017.
- Chany A.-C., Casarotto V., Schmitt M., Tarnus C., Guenin-Macé L., Demangel C., Mirguez O., Eustache J., Blanchard N., A diverted total synthesis of mycolactone analogues: an insight into Buruli ulcer toxins, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, p. 14413.
- Guérinot A., Reymond S., Cossy J., Iron-catalyzed cross-coupling of alkyl halides with alkenyl Grignard reagents, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 6521.
- Donnard M., Blanchard N., Copper-catalyzed C-C bond formation in natural product synthesis: elegant and efficient solutions to a key bond disconnection, *Copper-Mediated Cross-coupling Reactions*, G. Evano, N. Blanchard (eds), John Wiley & Sons, **2013**, Chap. 18, p. 683.
- Snyder D.S., Small P.L.C., Uptake and cellular actions of mycolactone, a virulence determinant for *Mycobacterium ulcerans*, *Microb. Pathogenesis*, **2003**, *34*, p. 91.
- Guenin-Macé L. *et al.*, Mycolactone activation of Wiskott-Aldrich syndrome proteins underpins Buruli ulcer formation, *J. Clin. Invest.*, **2013**, *123*, p. 1501.



A.-C. Chany



C. Tresse



V. Casarotto



N. Blanchard

Anne-Caroline Chany est post-doctorante à l'Université d'Oxford¹.

Cédric Tresse et Virginie Casarotto sont respectivement doctorant et post-doctorante à l'Université de Haute-Alsace².

Nicolas Blanchard (auteur correspondant) est directeur de recherche CNRS à l'Université de Strasbourg³. Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2012.

¹ Department of Chemistry, Chemistry Research Laboratory, University of Oxford, Mansfield Road, Oxford OX1 3TA, Royaume-Uni.

² Université de Haute-Alsace, ENSCMU, 3 rue Werner, F-68093 Mulhouse Cedex.

³ Université de Strasbourg, ECPM, Laboratoire de Chimie moléculaire, CNRS UMR 7509, 25 rue Becquerel, F-67087 Strasbourg Cedex 2. Courriel : n.blanchard@unistra.fr

L'engagement dans la biomasse vu par Total

Francis Luck

Résumé	Afin d'anticiper la croissance des besoins énergétiques mondiaux tout en préservant l'environnement, Total développe de nouvelles sources d'énergies moins émettrices de CO ₂ , qui viendront compléter à terme son offre en hydrocarbures. La biomasse s'intègre à la stratégie du Groupe et à son engagement en faveur du développement durable. Elle est aujourd'hui la seule énergie renouvelable permettant de produire des carburants liquides pour le transport (biodiesel, biokérosène) et des produits chimiques (solvants, polymères ou lubrifiants). Lorsque les procédés industriels de valorisation seront matures, elle permettra de compléter l'offre en hydrocarbures.
Mots-clés	Énergies, biomasse, conversion des sucres, lignocellulose, microalgues, biocarburants, acide polylactique.
Abstract	The commitment in the biomass seen by Total To anticipate the growth of global energy needs while preserving the environment, Total is developing new energy sources that emit less CO ₂ , which will complement the oil and gas supply in the near future. Biomass is integrated in its strategy, as well as in its commitment to the sustainable development. Today it is the only renewable energy allowing producing liquid transportation fuels (biodiesel, biokerosene) and chemicals (solvents, lubricants or polymers). When the industrial upgrading processes will be mature, biomass will complement the supply of hydrocarbons.
Keywords	Energies, biomass, sugar conversion, lignocellulose, microalgae, biofuels, polylactic acid.

Préparer l'avenir

La hausse de la demande mondiale en énergie va se poursuivre dans les années à venir. Les énergies fossiles devraient représenter encore 75 % de l'énergie produite, mais elles ne suffiront pas à satisfaire tous les besoins énergétiques. Les énergies renouvelables, telles que la biomasse, apparaissent aujourd'hui comme des solutions porteuses d'avenir, permettant de continuer à fournir l'énergie nécessaire aux besoins croissants de nos sociétés tout en participant à la lutte contre le changement climatique.

Pendant des millénaires, la biomasse a été utilisée essentiellement pour se chauffer et cuire des aliments. C'est la source d'énergie la plus ancienne de l'histoire de l'humanité. Les pays développés ont commencé à s'y intéresser pour d'autres usages, comme pour alimenter des véhicules, après les deux crises pétrolières des années 1970-80 (notons l'utilisation de la biomasse à des périodes particulières comme la Seconde Guerre mondiale pendant laquelle des véhicules équipés d'un gazogène ont été utilisés). Ces événements leur ont fait prendre conscience de leur forte dépendance vis-à-vis du pétrole et des risques pesant sur leur sécurité d'approvisionnement.

Face à la croissance constante de la demande énergétique et à la place grandissante qu'occupe l'environnement dans nos sociétés, de nombreux pays promeuvent cette énergie renouvelable car elle contribue à l'indépendance énergétique des pays et à la sécurité de leurs approvisionnements et participe au développement économique local.

Aujourd'hui, la biomasse est la deuxième énergie renouvelable dans le monde, permettant de satisfaire 10 % de la

demande énergétique mondiale [1]. Elle a de multiples avantages qui font d'elle une énergie incontournable :

- *abondante*, car issue de l'ensemble des matières organiques (plantes, micro-organismes, coproduits agricoles, résidus forestiers, industriels ou ménagers, etc.) ;
- *renouvelable* dans le cadre d'un système de gestion durable ;
- *polyvalente* : elle sert à la fois au chauffage domestique, à la production d'électricité/de chaleur, de biocarburants, ainsi que de bioproduits (plastiques, polymères, lubrifiants...) ;
- *environnementale*, avec un bilan carbone intéressant ;
- *bien répartie* dans le monde.

La stratégie de Total dans la biomasse

La biomasse est l'un des principaux axes de développement du Groupe dans le domaine des énergies nouvelles. Total souhaite développer les procédés de transformation de la biomasse les plus durables sur les plans économique, environnemental et sociétal, et commercialiser les produits finaux pour ses deux principaux marchés : les carburants et les produits de la chimie. Pour cela, le Groupe explore les trois principales voies de transformation de la biomasse – biochimique, thermochimique et photosynthétique – à travers divers programmes de recherche et partenariats avec d'autres industriels, et il a décidé d'orienter ses recherches sur trois axes très prometteurs : la transformation par réaction chimique des sucres en carburants et en molécules de base pour la chimie ; la déconstruction de la lignocellulose, correspondant aux parties non alimentaires des plantes

(tiges, feuilles, etc.) ; et l'ingénierie génétique et la production des microalgues.

Les développements dans la voie biochimique

Total s'est engagé dans plusieurs axes de recherche de la voie biochimique, qui consiste à se servir de micro-organismes (levures ou bactéries) pour transformer la biomasse en diverses molécules utilisables pour les carburants et la chimie. Objectif : créer et optimiser ces micro-organismes par modification génétique.

Le Groupe explore la voie biochimique à travers des prises de participation dans des entreprises spécialisées dans les biotechnologies – Amyris (prise de participation couplée à un programme de R & D), Gevo et Novogy – et la création de joint-ventures avec des start-up comme Galactic. Il intervient également dans des programmes de R & D sur le mode « open-innovation » (co-crédation) en partenariat avec des instituts renommés, comme le Joint BioEnergy Institute (États-Unis), et finance certains projets de R & D, dont le projet Futurol.

Le projet Futurol, un bioéthanol de deuxième génération

Le projet Futurol est un programme européen, basé sur une filière complète, qui rassemble des partenaires d'horizons différents. Total y participe depuis 2008 avec dix autres organismes. L'objectif est de produire et de commercialiser demain un éthanol élaboré à partir de végétaux non alimentaires (résidus agricoles ou forestiers) selon un système de gestion des ressources qui soit durable (en respectant les saisons), à un prix compétitif et qui puisse être distribué partout dans le monde.

Total apporte dans ce projet son expérience d'industriel, notamment en matière d'incorporation de biocomposants dans les carburants actuels. La production de bioéthanol a démarré en 2011 dans une usine pilote située dans l'est de la France (Pomacle-Bazancourt, près de Reims [2]), ayant une capacité de production annuelle de 180 000 litres de biocarburant (voir *figure 1*).

La production devrait atteindre 3,5 millions de litres de bioéthanol d'ici 2015, et 180 millions un an plus tard, en même temps que la commercialisation sous licence du



Figure 1 - Fermenteurs du site de production de Pomacle-Bazancourt.

procédé et de ses produits. L'investissement total est de 76,4 millions d'euros sur huit ans.

Le projet Futurol vise à mettre en place un procédé environnementalement et économiquement performant dans une logique de développement durable. Le challenge économique consiste à rendre la cellulose accessible à l'action des enzymes, pour la transformer en sucres simples.

Les avancées scientifiques et technologiques d'une part, et la compétition internationale d'autre part, rendent indispensable le passage à un stade plus avancé de développement. En effet, les résultats obtenus au laboratoire permettent aujourd'hui d'envisager un changement d'échelle du procédé.

Le projet Futurol a pour vocation de développer une filière adaptable. Elle doit pouvoir être localisée presque partout dans le monde, alterner les matières premières utilisées selon les saisons et être mise en œuvre dans les usines de première génération. Enfin, le choix d'un procédé biologique permettra l'adaptabilité à différentes matières premières, grâce aussi à l'élaboration de nouvelles enzymes. Le projet utilise dans des conditions optimales une grande variété de matières premières n'entrant pas en concurrence avec d'autres utilisations alimentaires ou industrielles existantes, afin d'obtenir les meilleures performances environnementales.

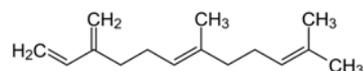
Parmi celles-ci, sont utilisés des plantes lignocellulosiques d'intérêt (sorgho, luzerne, miscanthus), des bois et des résidus forestiers (plaquettes, rémanents, taillis à courte rotation...), des coproduits de cultures agricoles et d'agro-industrie (paille de céréale, pulpe de betterave...), et des résidus verts urbains.

Ces matières premières présentent également des avantages agronomiques et environnementaux de premier ordre : limitation des consommations d'eau, d'engrais et de produits phytosanitaires, intégration dans l'exploitation agricole, et l'assolement par exemple. L'un des livrables du projet est de quantifier et fiabiliser les matières premières mobilisables.

Partenariats avec Amyris, Gevo et Novogy

Amyris et le farnésène, la molécule « star »

Total est associé depuis 2010 à la société américaine Amyris spécialisée dans les biotechnologies, afin de développer et de commercialiser du biodiesel, du biokérosène et des produits de chimie de spécialité. Amyris a mis au point une plateforme de biologie synthétique particulièrement innovante, basée sur la molécule de farnésène (7,11-diméthyl-3-méthylène-1,6,10-dodécatriène), issue de la fermentation du sucre :



Ce partenariat associe d'un côté le savoir-faire technologique de l'un des leaders mondiaux de l'industrie du pétrole et du gaz – ainsi que son outil industriel et ses capacités d'accès aux marchés –, et de l'autre, la plateforme de biologie synthétique et les premières unités de production d'une jeune société californienne. Il comprend deux volets : une prise de participation dans le capital d'Amyris, et un accord de collaboration portant sur un programme de R & D avec la création d'une équipe commune afin de développer des molécules d'intérêt pour le biodiesel et le biojet.

Les deux partenaires ont également annoncé leur décision de créer un joint-venture (50/50) détenant les droits exclusifs de production et de commercialisation des biodiesels et des biojets fuels dans le monde entier. Cette structure

commune pourra également commercialiser de manière non exclusive d'autres produits d'origine renouvelable tels que des solvants, des polymères et des biolubrifiants.

Créée en 2003, disposant d'une plateforme de biologie synthétique de pointe, Amyris possède des laboratoires de recherche et une unité pilote à Emeryville (Californie). Parallèlement au développement de ses propres capacités de production, Amyris a signé des accords avec plusieurs sociétés industrielles, notamment avec Tate & Lyle dans l'Illinois, afin d'utiliser et adapter des installations existantes à la production de farnésène. Au travers de sa filiale Amyris Brasil Ltda, située à Campinas (São Paulo), elle est implantée au Brésil, où elle dispose d'une usine pilote et d'un site de démonstration. Amyris Brasil est en charge de commercialiser ses produits sur le marché brésilien et d'industrialiser la technologie d'Amyris. Ainsi, en partenariat avec un producteur local de sucre et d'éthanol, Paraíso Bioenergia, qui fournira le jus de canne à sucre nécessaire à la production de Biofene™, Amyris a construit une première unité industrielle, mise en service en mars 2013. Située à Paraíso, dans l'État de São Paulo, elle devrait produire 20 000 m³ de farnésène à l'horizon 2017 (figure 2).



Figure 2 - Usine Amyris à Paraíso.

Se positionnant comme l'un des plus importants fournisseurs mondiaux de carburants pour l'aviation, Total cherche des solutions alternatives pouvant satisfaire la demande croissante des transporteurs aériens tout en les aidant à limiter leur empreinte carbone. L'industrie aérienne s'est fixé comme objectif de réduire de moitié ses émissions de CO₂ d'ici 2050.

Les biocarburants pour l'aviation doivent correspondre parfaitement aux carburants d'origine fossile pour pouvoir être utilisés sans modification des équipements tout en répondant aux normes de sécurité. Ils doivent également pouvoir être distribués dans le monde entier. Le biojet développé par Total et Amyris est en cours d'homologation auprès de l'ASTM, organisme américain pour les normes et spécifications. Depuis le 17 septembre 2013, Amyris a également entrepris une démarche de certification de durabilité auprès de RSB (« Roundtable on Sustainable Biomaterials ») pour son usine brésilienne de Brotas. L'enjeu est important, notamment pour les biojetfuels, la certification RSB faisant référence dans le secteur aérien.

Le 19 juin 2012, Amyris a alimenté en biojet le vol de démonstration « Azul+Verde » (« a Greener Blue » : « un ciel plus vert ») qui s'est déroulé avec succès à l'occasion de la Conférence des Nations unies sur le développement durable, Rio+20, au Brésil. Un an plus tard, le 20 juin 2013, Total, Amyris et leurs partenaires Airbus, Air France et Safran ont

procédé au premier vol en Europe d'un avion alimenté en biocarburant dérivé de sucres. Le Biojet A-1 Total/Amyris pourrait être l'une des réponses aux objectifs de réduction de gaz à effets de serre des transporteurs aériens.

Total, en tant que leader en Europe et en Afrique et l'un des premiers fournisseurs au monde de carburants pour l'aviation, participe à l'initiative française pour les Futurs Carburants Aéronautiques (FCA), qui s'inscrit dans le cadre de l'initiative européenne Flightpath 2020.

Gevo : un butanol aux multiples usages

Total évalue l'utilisation d'isobutanol dans des applications carburants et chimie avec Gevo, une jeune société américaine basée dans le Colorado et spécialisée dans les biocarburants avancés et les produits de chimie verte, dans laquelle Total détient une participation sous forme de capital-risque. Les deux partenaires cherchent à mettre au point un procédé de conversion par fermentation des glucides en isobutanol, un alcool liquide inflammable servant à de nombreuses applications : solvant, additif pour carburants, fabrication de plastiques, de fibres textiles synthétiques et de caoutchouc. L'isobutanol issu de ce nouveau procédé sera doté de propriétés identiques à celles des produits de base actuels d'origine fossile. Il pourra être utilisé par Total pour la fabrication de ses biocarburants et de ses produits de chimie. L'industrialisation de ce procédé a débuté en 2012 avec la mise en service d'une première unité de production d'isobutanol, située à Luverne (Minnesota) (figure 3) [3].



Figure 3 - Première usine Gevo de production de bio-isobutanol (Luverne, États-Unis).

Novogy (Cambridge, États-Unis)

Depuis décembre 2011, Total détient une participation dans la société Novogy, basée à Cambridge (Massachusetts), qui produit des biodiesels à partir d'acides gras issus des déchets d'usines de traitement du papier et du bois. En plus de cette participation, la Direction Énergies Nouvelles a élaboré une plateforme de modification génétique des levures servant à produire différents composés chimiques (alcanes) utilisés dans la fabrication de carburants.

Joint-venture avec Galactic sur le projet Futerro

Dans le cadre d'un joint-venture créée en septembre 2007 avec Galactic, un des leaders dans la chimie verte, Total mène un programme de R & D sur une technologie de fabrication de bioplastiques à partir d'acide lactique, destinés aux marchés de l'emballage (alimentaire), qui lui permettra à terme d'élargir sa gamme de polymères.

Cet acide lactique résulte de la fermentation de certains sucres provenant de plantes (betterave, maïs, blé et canne à sucre) sous l'action de diverses bactéries [4]. Pour le produire, deux voies sont étudiées en parallèle :

- la voie chimique par la Direction Raffinage Chimie de Total, qui réalise des tests dans l'unité de démonstration située à Escanaffles (Wallonie, Belgique), inaugurée en avril 2010 : Futerro, un joint-venture de Galactic et Total Petrochemicals (50/50) ;

- et la voie biochimique par la Direction R & D d'Énergies Nouvelles, dont l'objectif est d'adapter cette technologie à l'utilisation des parties non alimentaires des plantes.

L'unité de démonstration est destinée à développer une technologie de pointe pour la production de bioplastiques d'origine végétale renouvelable, à base d'acide polylactique (PLA), mise au point par les deux partenaires.

Avec le démarrage de cette usine, Futerro est devenu le premier producteur de ce type de bioplastiques en Europe. À la fois propre, innovante et compétitive, cette technologie comprend deux étapes principales :

- d'une part, la préparation et la purification du monomère, le lactide, à partir de l'acide lactique, obtenu par un procédé de fermentation du sucre issu notamment de la betterave ;
- d'autre part, la polymérisation du monomère afin d'obtenir les granulés de plastique d'origine végétale et biodégradables, le PLA (figure 4).



Figure 4 - Pellets d'acide polylactique produits à Escanaffles (Belgique).

D'une capacité de 1 500 tonnes par an, cette unité permet de tester et d'améliorer les étapes successives de la technologie. Futerro est désormais en mesure de fabriquer une gamme complète de produits à partir de l'acide lactique, comprenant le lactide, les oligomères et les polymères PLA. Ceux-ci sont d'une part destinés au marché de l'emballage, et plus particulièrement à celui de l'emballage alimentaire, et d'autre part proposés pour des applications durables.

Par ailleurs, en plus d'être d'origine biologique, le PLA peut aussi être recyclé intégralement en fin de vie, ce qui en fait le premier plastique biorenouvelable.

Partenariat avec le Joint BioEnergy Institute (Berkeley, États-Unis) sur la déconstruction de la lignocellulose

Total a conclu un accord de recherche en 2011 avec le Joint BioEnergy Institute/US Department of Energy (Emeryville, Californie), un haut lieu de la recherche en biologie synthétique (figure 5), dans le but d'améliorer les méthodes de conversion du sucre, de l'identification des



Figure 5 - Joint BioEnergy Institute (Emeryville, États-Unis).

molécules à la modification génétique des micro-organismes [5]. Les recherches menées par les deux partenaires sont orientées actuellement autour de deux axes : la déconstruction de la lignocellulose et la transformation des molécules en alcanes (plastiques).

Fondé en 2008 par un ingénieur-chimiste renommé, Jay Keasling, le Joint BioEnergy Institute réunit quatre laboratoires, deux instituts de recherche appartenant à l'Université de Californie et une fondation scientifique. Ce centre a déjà publié plus de 180 articles sur ce domaine, déposé 37 brevets et gère un budget d'environ 25 millions de dollars pour cinq ans.

L'ingénierie génétique et la production des microalgues

Les microalgues sont des micro-organismes aquatiques qui utilisent la lumière comme source d'énergie et le CO₂ comme source de carbone pour produire diverses molécules carbonées grâce à la photosynthèse, comme les végétaux terrestres. Cultivées dans des réacteurs fermés (photobio-réacteurs) ou en bassin ouvert, elles sont ensuite récoltées et les molécules carbonées sont transformées en carburant ou en biomolécules pour la chimie.

Total a choisi d'explorer la faisabilité de cette voie, qui pourrait représenter un fort potentiel d'innovation pour les carburants de demain et pour la chimie. En effet, par exemple et comparativement aux plantes oléagineuses utilisées actuellement pour la production des biodiesels (colza ou tournesol), leur rendement à l'hectare serait potentiellement supérieur de dix à vingt fois puisque certaines microalgues peuvent stocker jusqu'à la moitié de leur poids en huiles [6].

Cette capacité permettrait ainsi de réduire l'emprise terrestre des cultures. De plus, les microalgues pourraient produire des biocarburants à partir de CO₂ d'origine industrielle et d'eaux recyclées, participant ainsi au recyclage et à la valorisation des rejets issus de l'activité humaine. Elles nécessiteraient donc des surfaces plus faibles que l'agriculture traditionnelle, les terres cultivées pourraient être non arables, et pourraient utiliser de l'eau saline ou des eaux usées.

Contrairement à la voie conventionnelle de bioproduction de molécules d'intérêt par fermentation, qui nécessite l'utilisation de sucres provenant de la biomasse végétale, les microalgues transforment directement au sein même de leurs cellules, telles de petites usines, l'énergie solaire en molécules d'intérêt.

Malgré son fort potentiel, cette voie est encore à l'étape exploratoire et nécessite d'importants progrès

technologiques, auxquels Total souhaite contribuer, avant d'envisager d'éventuels développements industriels basés sur l'utilisation des microalgues. Total Énergies Nouvelles, avec le soutien de la direction scientifique, poursuit donc un ensemble d'actions de R & D exploratoire et de veille afin d'évaluer la faisabilité sur le long terme de cette voie prometteuse, en partenariat avec plusieurs acteurs comme l'Université de Wageningen (Hollande) dans le cadre du projet AlgaePARC.

Les travaux de recherche menés actuellement avec ces différents partenaires ont pour objectif de lever deux verrous technologiques :

- la sélection et l'optimisation des espèces de microalgues. Il s'agit de sélectionner dans la biodiversité les souches ayant le plus de potentiel industriel, puis si nécessaire de les optimiser en utilisant des outils génétiques afin d'augmenter leurs performances ;
- l'optimisation des procédés de culture et de transformation en produit final. Ces procédés existent aujourd'hui à petite échelle pour des produits à haute valeur ajoutée ; il faut donc réinventer un procédé à grande échelle compatible avec des produits à faible valeur ajoutée.

L'objectif est de combiner ces deux axes afin de réduire les coûts de production et de limiter la consommation énergétique du procédé. Les principales étapes d'un procédé microalgues sont : 1) la culture des microalgues par photosynthèse ; 2) leur récolte ; 3) l'extraction des molécules d'intérêt ; et 4) le raffinage.

Le projet AlgaePARC avec l'Université de Wageningen

Total collabore depuis 2011 au projet AlgaePARC (« Algae Production And Research Centre ») avec l'Université de Wageningen et un consortium de 18 entreprises issues de différents secteurs (énergie, chimie, agroalimentaire...) qui finance le programme de recherche. Ce projet vise à concevoir, d'ici cinq ans, un modèle de réacteur et un procédé de culture plus performants d'un point de vue technologique, économique et énergétique que les procédés traditionnels, tout en développant des connaissances pour le passage à l'industrialisation de cette technologie [7].

AlgaePARC teste depuis 2011 différents modèles de réacteurs en extérieur sur son site pilote situé aux Pays-Bas : des réacteurs tubulaires horizontaux (figure 6) et verticaux, des panneaux plats et des bassins ouverts. De nombreux critères sont évalués : l'efficacité photosynthétique, le volume de production, le bilan énergétique, l'utilisation de fertilisants, la consommation d'eau, l'étanchéité, etc. Ces informations permettront par la suite de développer un réacteur optimal de culture fermé.

Ces expérimentations dans des réacteurs de petite taille (allant de 2,4 à 24 m²) sont réalisées afin d'assurer le lien nécessaire entre l'étape laboratoire et le début d'une industrialisation, prévue d'ici quelques années.

L'évolution de la filière des microalgues

Certaines microalgues sont cultivées et commercialisées depuis une cinquantaine d'années pour des applications en alimentation humaine ou animale (aquaculture). Leur utilisation pour produire des carburants est quant à elle un sujet de recherche qui a véritablement démarré dans les années 1980-90, après la première crise pétrolière de 1970, révélant la forte dépendance énergétique des États vis-à-vis du pétrole. Des programmes de R & D ont alors été



Figure 6 - Photobioréacteur horizontal (AlgaePARC).

lancés aux États-Unis, par le Département de l'Énergie, sur le développement de biocarburants pour les transports et au Japon sur le captage et le recyclage des émissions de CO₂. Ces travaux ont permis notamment d'identifier des espèces sauvages de microalgues riches en huile et de développer des bassins ouverts de culture pour les microalgues.

Face à la nouvelle montée du prix du pétrole depuis les années 2000, ce type de biocarburants suscite de nouveau un vif engouement, notamment aux États-Unis, où de nombreuses start-up ont vu le jour. En effet, le développement important des biotechnologies durant les deux dernières décennies pourrait permettre de réduire les coûts de production aujourd'hui extrêmement élevés. En 2010, le temps de développement de cette voie est apparu plus long que certaines start-up et investisseurs en capital-risque ne l'avaient anticipé. Le Département de l'Énergie et les agences fédérales américaines ont alors investi des centaines de millions de dollars dans la filière, en complément des investisseurs en capital-risque. Une partie sert actuellement à financer la construction de pilotes : Sapphire au Nouveau Mexique et Algenol en Floride. Le Département de l'Énergie espère démontrer ainsi la faisabilité économique de cette voie pour les biocarburants en 2022.

En parallèle, la majorité des entreprises présentes dans la filière se sont orientées à plus court terme vers des applications à plus haute valeur ajoutée, comme par exemple les oméga-3 ou des produits chimiques de spécialités permettant une meilleure rentabilité de la voie.

Total poursuit actuellement un ensemble d'actions de R & D et de veille pour évaluer la faisabilité sur le long terme de cette voie prometteuse et préparer une éventuelle industrialisation d'ici plusieurs années.

Conclusion

Alors que la biomasse traditionnelle utilisée pour la cuisson et le chauffage ne nécessite que des technologies simples et matures, les technologies avancées de conversion de la biomasse, qualifiées de procédés « de deuxième génération », sont quant à elles conçues pour transformer les sucres structurels des plantes, la cellulose et les hémicelluloses, en biocarburants et biomolécules pour une vaste gamme d'applications. Elles conduisent à une réduction des gaz à effet de serre, mais doivent être développées à terme sans recours aux subventions.

La production d'éthanol de deuxième génération va devenir significative vers 2020, pour représenter 13 % de

l'éthanol-carburant, tandis que le biodiesel issu de sucres ainsi que le biodiesel de deuxième génération seront à égalité avec le diesel de première génération autour de 2026, selon les prévisions de l'Agence Internationale de l'Énergie.

Aussi bien en Europe qu'en Amérique du Nord, un nombre important de start-up explorent et développent actuellement différents types de procédés, tout en consolidant progressivement leurs compétences à la fois scientifiques et technologiques, afin d'aboutir le plus rapidement possible à une mise sur le marché de leurs produits issus de la biomasse. D'un point de vue global, relativement peu d'échecs ont été constatés dans ce domaine, alors que la plupart des start-up sont en phase de croissance constante, grâce au soutien du capital-risque et aux investissements directs provenant des acteurs industriels.

Un certain nombre d'entraves pèsent néanmoins sur leur essor, telles que le manque d'unité de vue entre les différentes régions du monde, l'instabilité des réglementations et les dispositions pénalisantes prises par l'Union européenne (taxe carbone, contribution climat). Le développement des procédés de deuxième génération de transformation de la biomasse durable permettra cependant de contribuer à la limitation des émissions globales de dioxyde de carbone.

Cet article a été rédigé dans le cadre d'un accord de partenariat entre Total, la régie publicitaire EDIF et L'Actualité Chimique.

Références

- [1] *World Energy Outlook 2011*, AIE, 2011 (www.worldenergyoutlook.org/publications/weo-2011).
- [2] Chauvet J.-M., Allais F., Le Hénaff Y., Schieb P.-A., Théoleyre M.-A., La bioraffinerie de Bazancourt-Pomacle : une plate-forme d'innovation ouverte au cœur d'un complexe agro-industriel, *L'Act. Chim.*, 2013, 375-376 (numéro thématique « Biotechnologies et chimie : nouveaux développements »), p. 49.
- [3] Gevo CEO shares lessons learned in the early days of making renewable materials, *Chem. Eng. News*, 2011, 89, p. 26.
- [4] Jamshidian M., Tehrani E.A., Imran M., Jacquot M., Desobry S., Polylactic acid: production, applications, nanocomposites, and release studies, *Compr. Rev. Food Sci. F.*, 2010, 9, p. 552.
- [5] Damm Petersen P. *et al.*, Engineering of plants with improved properties as biofuels feedstocks by vessel-specific complementation of xylan biosynthesis mutants, *Biotechnology for Biofuels*, 2012, 5, p. 84.
- [6] Peltier G. (CEA/CNRS Cadarache), Colloque AdebioTech « Algues : filières du futur ! », 17-19 nov. 2010, Romainville.
- [7] Barbosa M.J., Bosma R., Kleinegris D.M.M., Wijffels R.H., AlgaePARC: facing the challenges of microalgae mass production, *J. Appl. Phycology*, 2011, 46 suppl. 1, p. 26.



Francis Luck

est responsable thématique Catalyse et Génie des Procédés à la Direction scientifique de Total*.

* TOTAL S.A., 24 cours Michelet, La Défense 6, F-92069 Paris la Défense Cedex.
Courriel : francis.luck@total.com

Colloque « Chimie et Expertise : sécurité des biens et des personnes » Mercredi 12 février 2014 - Maison de la Chimie

Comité d'Organisation

Présidents : Danièle OLIVIER - Fondation internationale de la Maison de la Chimie
Patrick ARPINO - Laboratoire d'Électrochimie, Chimie des Interfaces et Modélisation pour l'Énergie (LECIME), ENS Chimie-ParisTech.

Comité Scientifique

Bernard BIGOT - Fondation internationale de la Maison de la Chimie
Patrice BINDER - INSERM et BIOTOX/PIRATOX
Pierre CHARRUE - Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA)
François FONTAINE - Institut National de l'Environnement industriel et des Risques (INERIS)
Christine FUCHE - Ministère de l'Intérieur, CREL
Armand LATTES - Université Paul Sabatier
Marc J. LEDOUX - Fédération Française pour les sciences de la Chimie (FFC)
Paul RIGNY - Conseiller Fondation internationale de la Maison de la Chimie (FMC)
François ROCQUET - Fédération Française pour les sciences de la Chimie (FFC)
Thierry SOTO - Institut National de Police Scientifique (INPS)
Bruno VANLERBERGHE - Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP)

Avec la collaboration de :

Dominique BIBAL-SERY - Tribunal de Grande Instance de Paris

Comité Logistique

Anne AGOSTINI - Fondation internationale de la Maison de la Chimie
Pascale BRIDOU BUFFET - Fédération Française pour les sciences de la Chimie (FFC)
David ROIG - Fédération Française pour les sciences de la Chimie (FFC)

Inscription

Le colloque ne comporte pas de frais d'inscription. Vous êtes invité(e) à vous inscrire dès que possible et au plus tard le **5 février 2013**. Passé cette date, il conviendra de s'inscrire le jour de la manifestation dans la limite des places disponibles. Cependant, aucun déjeûner ne pourra être réservé après le **5 février 2013**.

Inscription en ligne sur le site internet :

http://actions.maisondelachimie.com/prochains_colloques.html.

Une confirmation d'inscription sera envoyée par courrier électronique.

À la suite de cette journée, si vous ne souhaitez pas que vos coordonnées soient enregistrées dans la mailing liste pour recevoir les annonces d'autres événements, veuillez le signaler en cochant la case réservée à cet effet sur le formulaire d'inscription.

Accès et transport

Maison de la Chimie : 28bis, rue Saint Dominique - 75007 PARIS
Métro Assemblée Nationale (ligne 12) - Invalides (lignes 8 et 13) et RER ligne C
Bus : 24 - 63- 69 - 73 - 83 - 84 - 93 - 94

Annulation

Toute annulation doit faire l'objet d'une notification écrite, datée et signée avant le **5 février 2013** de préférence par e-mail.

Secrétariat général

Mme Anne AGOSTINI - Fondation internationale de la Maison de la Chimie
28, rue Saint-Dominique - 75007 PARIS
Tél. : 01 40 62 27 18 - e-mail : presidence@maisondelachimie.com

Secrétariat des inscriptions

M. David ROIG - Fédération Française pour les sciences de la Chimie
28, rue Saint-Dominique - 75007 PARIS
Tél. : 01 53 59 02 25 - e-mail : colloquefmc@ffc-asso.fr

05/12/2013

Fondation de la Maison de la Chimie



Photos : © JISIGN, © Borys Shevchuk - frederick form/atp - ©Préfecture de police-Tous droits réservés

Mercredi 12 février 2014

http://actions.maisondelachimie.com/prochains_colloques.html

Maison de la Chimie
28bis, rue Saint-Dominique 75007 Paris



Les chimistes, leurs institutions et leurs sociétés savantes entre les deux guerres

II - La nouvelle chimie de l'azote dans l'entre-deux-guerres

Gérard Emptoz

Résumé Durant la Première Guerre mondiale, le principe du procédé Haber de synthèse de l'ammoniac à partir de diazote et de dihydrogène a été repris par plusieurs ingénieurs des pays alliés, et notamment en France. Ils ont cherché à mettre au point d'autres conditions expérimentales, comme déplacer l'équilibre de la réaction en augmentant fortement la pression, ou trouver des matériaux métalliques résistants pour les réacteurs. Après la guerre, et dans cette voie, le procédé Claude pour la synthèse de l'ammoniac a été mis en œuvre par la Société chimique de la Grande Paroisse, créée en 1919 à parts égales entre L'Air Liquide et Saint-Gobain. Dans cette même période (années 1920), le procédé Haber – adapté et mis en œuvre à l'ONIA de Toulouse – et le procédé Casale – exploité par Kuhlmann – ont aussi constitué les bases de la nouvelle industrie française de l'ammoniac de synthèse. Dans les années 1930, cette branche allait tenir une place stratégique au sein des industries chimiques en France, en particulier pour la production d'engrais.

Mots-clés Ammoniac, synthèse industrielle, procédé Haber, procédé Claude, Société de la Grande Paroisse, industrie (1920-1930).

Abstract **The new chemistry of nitrogen during the inter-war years**
During World War I, the basis of the Haber process for synthesis of ammonia from dinitrogen and dihydrogen was resumed by engineers from various allied countries, particularly in France. They tried to focus on other experimental conditions, as displacing reaction equilibrium while increasing pressure strongly, or finding appropriate metallic materials for reactors. After the war, in this way, the Claude process brought into operation by the Société de la Grande Paroisse, founded in 1919 by L'Air Liquide and Saint-Gobain. At this time, in the 1920's, the Haber process – adapted and developed at the ONIA in Toulouse – and the Casale process – developed by Kuhlmann – were also the basis of a new chemical industry for the ammonia synthesis. During the 1930's, this branch took a strategic place within the French chemical industries, specifically for chemical fertilizers.

Keywords Ammonia, industrial synthesis, Haber process, Claude process, Société de la Grande Paroisse, interwar period industry.

Durant la guerre de 1914-1918, la production d'acide nitrique et de composés nitrés destinés notamment à la fabrication des explosifs a été stratégique. L'importation de nitrates du Chili et la production de la cyanamide, très consommatrice d'électricité, montraient les limites nationales en ce domaine, alors que pour l'ennemi, la synthèse de l'ammoniac, grâce au procédé Haber-Bosch mis en œuvre par la Badische Anilin & Soda-Fabrik (BASF) dès 1913, permettait d'assurer les approvisionnements en composés azotés. La paix signée, une autre mobilisation des chimistes s'est faite jour, avec la nécessité de fournir l'agriculture en engrais chimiques. Cette préoccupation se signalait ainsi : « La consommation agricole d'azote fixé industriellement pouvait être évaluée, en 1913, à 69 000 t, pour la France. Cette consommation correspondait à 3 kg par hectare de terre de grande culture. Or, suivant l'exemple d'autres pays, la culture rationnelle veut au moins 20 kg d'azote par hectare. Ce dernier nombre entraînerait pour notre pays

une consommation totale de 400 000 t d'azote combiné, par an » [1].

La continuité de ces deux préoccupations, l'une dans la guerre et l'autre dans la paix revenue, nous amènera ici à suivre les travaux de chimistes français, pour qui la chimie de l'azote a été une préoccupation majeure, avec la synthèse de l'ammoniac comme objectif.

Plusieurs questions se posent auxquelles cet article tente de répondre. Dans quelles conditions les chimistes ont-ils partagé cette préoccupation du déficit français en matière de dérivés nitrés, et donc d'ammoniac ? Quelles ont été les modalités de la mise au point du procédé de synthèse de l'ammoniac et de son industrialisation dans le cadre français ? Le contexte national et international dans lequel s'est développée la montée en puissance des procédés de synthèse de l'ammoniac est à examiner. Nous verrons dans quelles circonstances cette synthèse a pris son essor dans les années 1920.

Le problème de la synthèse de l'ammoniac

Durant la guerre, face aux avancées scientifiques et techniques de l'Allemagne, les chimistes sont sollicités pour rechercher une méthode de synthèse concurrente du procédé Haber [2]. Parmi ceux-ci, l'exemple de Georges Claude [3] est représentatif de l'effort des recherches réalisées. Les travaux de cet ingénieur sont en effet bien documentés grâce à plusieurs articles parus dans les revues spécialisées en chimie, en particulier la revue *Chimie industrielle*. À l'époque, cet ingénieur n'était pas le premier à s'intéresser à ce sujet. Il s'appuyait notamment sur les travaux de Henry Le Chatelier portant sur la question de l'équilibre chimique de la synthèse de l'ammoniac [4]. Pour imiter le procédé Haber, s'impose une mise au point de la synthèse, par la réaction équilibrée entre le diazote et le dihydrogène, dans des conditions de température et de pression similaires. Mais la maîtrise de cette réaction d'équilibre demandait d'en reprendre les conditions opératoires. À ce sujet, Claude a écrit plus tard : « *Persuadé que la synthèse de l'ammoniaque est actuellement le procédé de choix pour la synthèse de l'ammoniaque (sic), et décidé à disputer à la puissante Badische Anilin le monopole mondial qu'elle s'attribue déjà, je me demande, en 1917, si elle a bien choisi le meilleur terrain pour y bâtir son procédé* » [5].

En cette période de guerre, la synthèse de l'ammoniac occupe plusieurs chercheurs. En particulier, à partir de mars 1917, Marcel Guichard, associé à d'autres chimistes au Laboratoire d'études chimiques de guerre sous la direction de Georges Urbain, entreprend des recherches systématiques sur les catalyseurs possibles à la synthèse de l'ammoniac sous pression [6]. Ces recherches ont porté sur 400 composés différents, dont de nombreux métaux. En ce qui concerne Claude, l'une de ses originalités est d'explorer une voie que les chimistes craignent encore d'aborder pour des raisons techniques : celle des très hautes pressions. Il n'hésite pas à se placer dans des conditions physiques extrêmes, qu'il va dénommer « hyperpressions », afin d'atteindre un rendement supérieur à celui obtenu par la BASF.

L'usine chimique de Montereau, un lieu d'expérimentation

La synthèse exige d'abord de disposer des deux gaz pour réaliser la réaction. Grâce à la société L'Air Liquide dont Claude est administrateur-fondateur, le diazote est disponible en abondance à un prix intéressant à partir de la distillation de l'air. L'autre gaz, le dihydrogène, pose un problème car il doit être disponible en grandes quantités, pour respecter les proportions molaires. À l'époque, plusieurs sources existent, mais le gaz reste encore rare et cher. Aussi, deux problèmes sont étudiés simultanément : disposer de H_2 en quantités, et ensuite synthétiser NH_3 dans des conditions opératoires satisfaisantes.

On savait que le procédé allemand s'opérait sous une pression de 200 atm et à 500 °C en présence de fer comme catalyseur, ce qui permettait un taux de transformation de 11 % en ammoniac. Il fallait ensuite renvoyer à plusieurs reprises dans le réacteur la partie des gaz qui n'avait pas réagi, pour améliorer le rendement final [7].

L'une des usines de L'Air Liquide, située à Montereau (Seine-et-Marne) et qui fabriquait des produits chimiques pour la guerre, va fournir tous les matériels et produits nécessaires aux recherches sur les conditions de température et

de pression. En 1917-18, elle produisait annuellement 2 000 t de chlore, 2 000 t de soude, 400 000 m³ de dihydrogène pour les aérostats, et 7 t de dinitrophénol pour les explosifs. Une unité d'électrolyse de l'eau fournit le dihydrogène.

En étudiant systématiquement les conditions de l'équilibre de la réaction, Claude peut montrer l'avantage présenté par les hautes pressions à partir de ses résultats : « *La possibilité d'utiliser industriellement la synthèse ressort du tableau ci-dessous qui donne les teneurs centésimales en ammoniaque NH_3 dans le mélange N (1 volume) + H_2 (3 volumes) lorsque l'équilibre est atteint* » :

Teneurs centésimales en NH_3 du mélange au moment de l'équilibre.

Températures	550°	650°	750°	850°	950°
Pressions 1 atm	0,077	0,032	0,016	0,009	0,0055
100 --	6,70	3,02	1,54	0,874	0,542
200 --	11,90	5,71	3,00	1,58	1,07

Pour souligner l'intérêt des hautes pressions dans l'augmentation du rendement en ammoniac, il indique que « *les recherches faites jusqu'à 1 000 atm montrent que la concentration en ammoniac croît à peu près proportionnellement avec la pression. Et que le meilleur résultat est obtenu à 1 000 atm où la teneur du mélange à l'équilibre est de 40 % à 536°* » [8].

Il en résulte que des conditions opératoires sensiblement différentes de celles du procédé Haber doivent être réalisées.

La synthèse de l'ammoniac par les « hyperpressions »

L'usine de Montereau verra le développement complet du procédé Claude, jusqu'à son aboutissement industriel en 1919-1921. Des perfectionnements du procédé seront apportés aussi dans l'usine de Béthune où l'extraction de dihydrogène à partir des gaz de fours à coke, l'autre filière de production de ce gaz, sera étudiée.

Nous donnons ici une description sommaire du procédé, mis au point en l'espace de cinq années. Les essais ayant précisé les meilleures conditions opératoires pour atteindre un équilibre intéressant en faveur de l'ammoniac, celles-ci posent de sérieux problèmes techniques, tant au niveau des pompes, des réacteurs, des canalisations, etc., lorsqu'il s'agit de passer au stade de la production industrielle. En effet, en plus de la pression très forte, la chaleur de réaction permet d'atteindre des températures très élevées, ce que les essais réalisés ont montré.

Pour atteindre la pression de 1 000 atm, un dispositif composé de deux compresseurs en série est installé, avec d'abord une machine qui comprime à 200 atm, suivie d'une seconde qui permet d'atteindre la pression de la synthèse. L'étanchéité des compresseurs est obtenue de manière satisfaisante.

La chaleur de réaction, qui dégage 12 calories par molécule-gramme (50,16 J·mole⁻¹), est mise à profit dans un dispositif technique qui permet d'extraire des tubes catalyseurs les calories provenant de la réaction et les envoie sur les échangeurs d'entrée des gaz à la température ambiante. La réaction est ainsi maintenue dans des conditions de pression et de température bien définies.

Quant au catalyseur, qui avait été l'objet de longues recherches à la BASF, Claude indique qu'il peut être « *l'uranium, l'osmium, le molybdène ou l'oxyde de fer* », ajoutant « *à condition qu'il ne soit pas pur.* » En fait, il s'agira d'oxyde de fer réduit à l'intérieur même du tube réactionnel (figure 1).

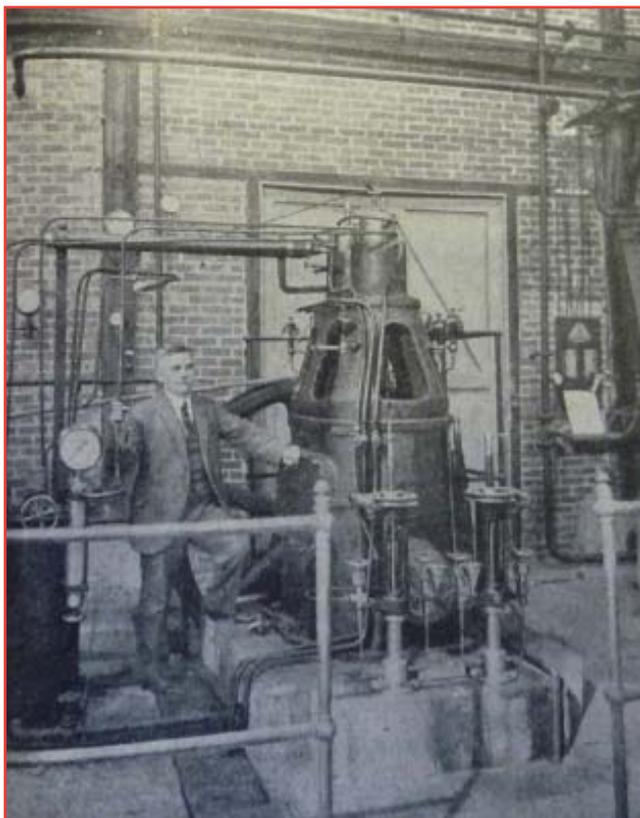


Figure 1 - Georges Claude présentant l'un des premiers hypercompresseurs de 700 m³ à l'heure de l'usine de Montereau (*Chimie & Industrie*, 1924, 11, p. 1059), DR.

Les réacteurs, étant de petites dimensions, sont installés en batterie de quatre à huit tubes de catalyse, ce qui permet d'augmenter la quantité d'ammoniac synthétisé.

Un sérieux problème de résistance des matériaux est posé pour l'acier des réacteurs soumis aux conditions opératoires. Des aciers spéciaux sont nécessaires pour résister à ces conditions opératoires inhabituelles. Pour disposer d'aciers très résistants, deux métallurgistes renommés – Charles-Édouard Guillaume, directeur du Bureau international des poids et mesures, et Pierre Chevenard, directeur des recherches de la société Commentry-Fourchambault – sont sollicités [9]. Les aciers spéciaux nécessaires (de type nichrome) fournis par cette dernière sont alors utilisés avec succès. En 1918, la synthèse de l'ammoniac atteint un rendement de 23 %, rendant ainsi le procédé potentiellement réalisable à l'échelle industrielle.

Cette synthèse relève du génie chimique. Les détails opératoires sont complexes, comprenant des transferts de matière (gaz et liquides), la mise en œuvre de matériaux spécifiques (réacteurs, catalyseurs, etc.), le contrôle des conditions opératoires (température, pression), la purification des différents gaz et l'élimination de leurs impuretés. Comme le proclame son auteur, le procédé s'appuie sur « *le triomphe de la chimie physique* » [10].

Par ailleurs, fidèle à la méthode qu'il a suivie depuis les débuts de sa carrière industrielle, il a déposé dès mars 1917 les deux premiers brevets d'invention pour la synthèse de l'ammoniac, le premier portant sur un « *procédé pour la réalisation de synthèses chimiques exothermiques s'accomplissant sous pression et à températures élevées* » [11]. Parallèlement, la même année, trois brevets portant sur l'obtention du dihydrogène sont déposés, ce qui indique la

recherche d'une filière de production entièrement nouvelle (figure 2).

Au total, treize brevets auront été déposés en France entre 1917 et 1920 au nom de L'Air Liquide pour la synthèse de l'ammoniac et l'obtention de dihydrogène (voir encadré), et deux autres brevets aux États-Unis en 1918 et 1919.

La création d'une entreprise pour développer le procédé

C'est en 1919, sur la base de ces brevets, que la Société de la Grande Paroisse est fondée conjointement par la

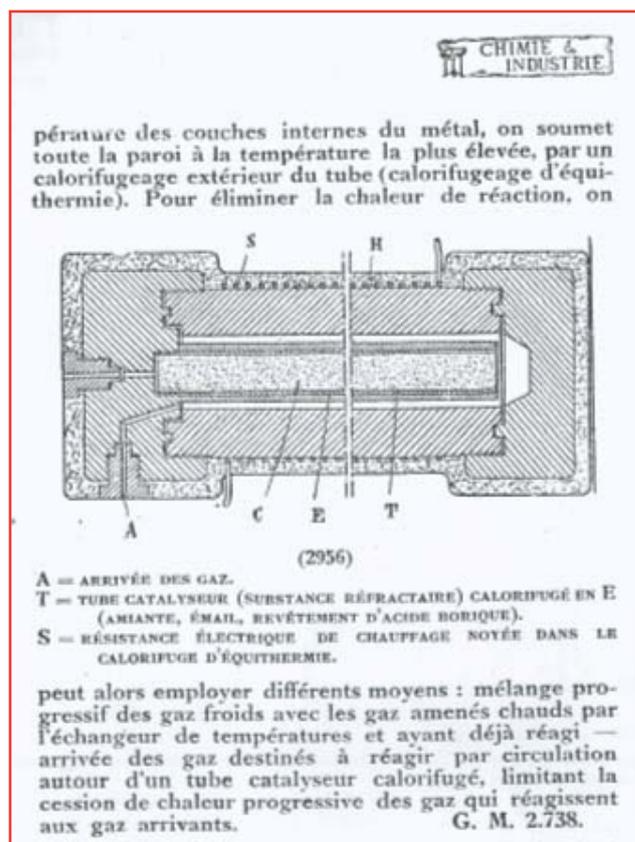


Figure 2 - Coupe du tube catalyseur du procédé Claude, extraite du brevet « *Perfectionnements dans la synthèse de l'ammoniaque par les hyper-pressions* », 1920, BF n° 525 927 (*Chimie & Industrie*, 1922, 8, p. 169), DR.

Brevets d'invention déposés en France par Georges Claude représenté par L'Air Liquide

Source : archives de l'INPI.

Brevets déposés pour la synthèse de l'ammoniac (1917-1918)

Brevet FR 503281 du 31/03/1917
Brevet FR 493694 du 25/08/1917
Brevet FR 505390 du 20/02/1918
Brevet FR 501147 du 24/08/1918
Brevet FR 504893 du 01/08/1918
Brevet FR 504494 du 18/12/1918
Brevet FR 504495 du 24/12/1918

Brevets déposés pour l'obtention d'hydrogène (1917-1918)

Brevet FR 503289 du 16/04/1917
Brevet FR 505089 du 09/08/1917
Brevet FR 505090 du 17/11/1917

compagnie de Saint-Gobain et la société L'Air Liquide. Comme l'a souligné l'historien J.-P. Daviet, ce choix est stratégique en cette période de paix retrouvée et dans un contexte politique particulier : « *Face à un climat d'étatisme, où la gauche politique est peut-être moins active qu'un groupe de pression militaire puissant dans l'ombre, Saint-Gobain adopte immédiatement une position originale : son principal atout tient dans le procédé Claude, mis en œuvre par la société chimique de la Grande Paroisse* » [12].

Constituée en capitaux apportés par moitié par Saint-Gobain, moitié par L'Air Liquide, les participations respectives étaient complémentaires sur d'autres plans. Du côté de Saint-Gobain, l'apport était moral, financier et surtout commercial ; de celui de L'Air Liquide, il s'agissait de l'apport « *d'une équipe technique remarquable animée par Georges Claude* », comme le note J.-P. Daviet.

L'inventeur est administrateur de la nouvelle entreprise et dirige les recherches. Selon l'acte de fondation de la Grande Paroisse, il perçoit des revenus de ses brevets (2,5 % des bénéfices) qui sont à la base de la production d'ammoniac et de dérivés ammoniacaux pour l'agriculture [13] (figure 3).

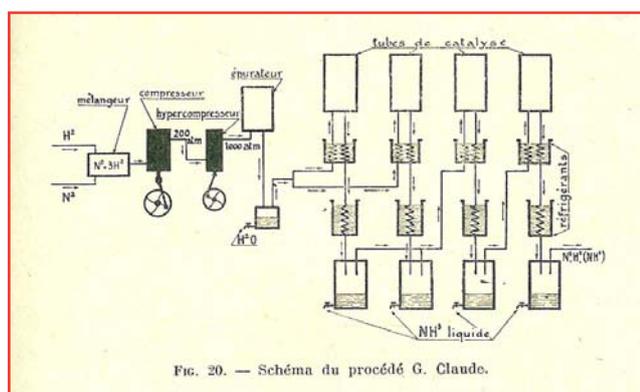


Figure 3 - Schéma résumant le procédé Claude (source : P. Fournel et L. Quevron, 1931, [7] p. 29).

Le faire-valoir qui accompagne le procédé

Compte tenu des enjeux industriels de l'époque autour de l'industrie de l'azote, domaine dans lequel plusieurs sociétés cherchent à se positionner, Claude ne manque pas de faire connaître son procédé à partir de 1919. D'abord devant les milieux savants, et au premier chef, l'Académie des sciences, où il présente en 1919 trois communications sur la synthèse de l'ammoniac et les pressions très élevées.

La même année, avec le soutien de son ami Arsène d'Arsonval, il présente sa candidature à l'un des fauteuils de la Division des applications de la science à l'industrie qui vient d'être créée à l'Institut en 1918. Sans succès dans ce projet, il poursuit ses communications jusqu'en 1926, sur la question de la synthèse de l'ammoniac. Entre 1919 et 1924, l'année de son élection à l'Institut (Division des applications de la science à l'industrie), Claude aura présenté au total onze communications sur la synthèse de l'ammoniac, l'intérêt des hautes pressions, la fabrication du dihydrogène et les accidents possibles, et sur la fabrication des engrais [14].

Il fait aussi connaître son procédé dans d'autres sociétés savantes. Parmi celles-ci, figure en première ligne la Société de Chimie industrielle, fondée en 1917, qui vient de lancer la revue *Chimie & Industrie* pour diffuser des informations

scientifiques, techniques, économiques et financières sur tous les secteurs d'activité des industries chimiques en France et à l'étranger. C'est dans ce périodique que Claude publie plusieurs articles sur son procédé. En août 1919, deux mois après la création de la Société de la Grande Paroisse, son premier article portant sur la conséquence importante de la synthèse commence ainsi : « *À la veille de la rude bataille que vont se livrer les industries du monde et où, face à l'armée immense et presque intacte de ses concurrents, la toute petite armée des chimistes français sentira cruellement les vides que des errements stupides ont creusés dans ses rangs, c'est une nécessité de se recueillir un peu, avant de se lancer dans les voies si nouvelles ouvertes par la guerre* » [15].

Le ton est donné : il faut mettre en route une industrie nationale de synthèse de l'ammoniac, après la visite officielle à laquelle il a participé pour examiner les installations techniques de l'usine d'Oppau de la BASF. Il mesure l'ampleur du problème à résoudre pour une adaptation sur le territoire français. Il en tire des arguments pour l'avenir d'une nouvelle filière industrielle, rappelant, au passage, que les idées qui ont permis aux Allemands de réaliser le procédé Haber avaient été trouvées, à l'origine, par des chimistes français. D'où un petit passage de sa part sur le « *lamentable abandon de nos inventeurs* » par la puissance publique...

Lorsqu'on se replace dans le cadre politique de l'époque, l'État français est devenu propriétaire des brevets Haber lors de la signature du Traité de paix. Un choix gouvernemental doit être fait. La fabrication sera-t-elle réservée à des usines du secteur public ou à des entreprises privées ? Pour l'immediat, des débats officiels ont lieu entre les spécialistes et les politiques. Il apparaît notamment que l'État n'a pas encore réuni tous les moyens nécessaires pour l'exploitation industrielle du procédé Haber [16]. Un article de Claude paru dans *Chimie & Industrie* intitulé « *La synthèse de l'ammoniac et les hautes pressions* », fournit des données scientifiques et techniques détaillées, notamment sur les installations. En 1924, dans un autre article, il en fournit de nombreux détails [17].

Le procédé est présenté aussi dans une série d'articles et de communications devant des sociétés savantes et à des congrès de chimie industrielle. En juin 1920, il fait une communication sur le sujet dans une séance commune à la Société d'encouragement pour l'industrie nationale et à la Société Chimique de France. À côté des communications publiées dans les *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, comme cela vient d'être signalé, des articles paraissent dans le *Bulletin de la Société d'encouragement*, le *Bulletin de la Société Chimique de France* et les *Procès-Verbaux* de la Société des ingénieurs civils de France au début des années 1920 [18].

Le problème du dihydrogène

Indépendamment des conditions opératoires particulières de la synthèse de l'ammoniac, une des clés de la réussite était de disposer de suffisamment de dihydrogène. Les sources possibles de ce gaz étaient à l'époque : gaz à l'air, gaz à l'eau, gaz des fours à coke, et électrolyse de l'eau. Le choix final devra tenir compte des sources potentielles selon la région d'implantation des usines. Deux voies sont explorées pour la Société de la Grande Paroisse.

L'unité d'électrolyse de l'usine de Montereau suffisait pour les essais. Toutefois, le dispositif était insuffisant pour une production industrielle supérieure. S'appuyant sur des

travaux antérieurs, on aborde alors l'extraction de H_2 à partir des gaz de fours à coke, qui en contiennent près de 50 %, suivant un procédé breveté en 1903 [19].

Toutefois, ne se trouvant pas à proximité de fours à coke, on cherche d'abord à obtenir du dihydrogène par liquéfaction partielle du gaz à l'eau, obtenue en dirigeant de la vapeur d'eau sur du coke chauffé. Sa composition moyenne est la suivante : H_2 50 %, CO 40 %, CO_2 , N_2 , O_2 , CH_4 .

Après compression, puis refroidissement dans des échangeurs de température, le dihydrogène est traité dans un appareillage similaire à celui mis au point pour la séparation du dioxygène de l'air, procédé breveté en 1917 [20]. À la BASF, le dihydrogène était obtenu à partir du gaz à l'eau.

Après une série de modifications, une production de dihydrogène est ainsi obtenue en 1922. L'oxyde de carbone est brûlé, fournissant ainsi l'énergie motrice pour le fonctionnement du procédé. Pour mieux économiser l'énergie, on va passer d'une réaction avec le coke citée ci-dessus, à la cokéfaction elle-même, et utiliser alors les gaz de fours à coke pour en extraire le dihydrogène. Ceux-ci sont généralement perdus en grande quantité, ce qui est « à proprement parler, proprement scandaleux en un moment où la disette du charbon compte parmi les plus graves des problèmes mondiaux » [21].

L'autre voie est expérimentée en grandeur réelle dans l'usine des Mines de houille de Béthune. Les opérations sont mises au point à la fin 1921 [17]. C'est la technique qui sera la plus diffusée en France dans ces années 1920.

L'étape finale des recherches de Claude est la transformation de l'ammoniac en un composé pouvant constituer un engrais. L'usine de Montereau, où est réalisée une première production d'ammoniac dès 1922, d'environ 1 200 t/an, produit un engrais sous le nom de « potazote ». S'inspirant du procédé Solvay de fabrication du carbonate de sodium à partir de la saumure ($NaCl$ en solution), il étudie une autre voie qui valorise l'ammoniac issu de son procédé. Le chlorure d'ammonium du procédé Solvay, mis en solution, est refroidi au moyen du froid produit par l'évaporation de l'ammoniac anhydre (dans l'usine du procédé Claude). Il en résulte la précipitation de chlorure d'ammonium. Ce procédé est applicable non seulement dans la réaction à base de sel marin, mais aussi de la sylvinite d'Alsace (mélange de $NaCl$ et de KCl) dont les mines sont devenues françaises en 1918. La fabrication d'une unité de bicarbonate de sodium et de chlorure d'ammonium, ou de « potasse azotée », devient alors réalisable.

En résumé, c'est une filière technique nouvelle, cohérente et complète que le procédé permet de réaliser. Cette innovation va pouvoir être diffusée.

Une course à l'innovation : Claude, Casale et Haber, principaux procédés en concurrence en France

Sur le plan de la production en France de l'ammoniac à l'échelle industrielle, la période allant de 1918 à 1930 est caractérisée par une course entre les industriels présents sur le grand marché émergent qu'est devenu celui des engrais chimiques pour l'agriculture. Dès la fin de la guerre, les initiatives ne manquent pas, surtout devant l'exploitation attendue en France du procédé Haber [22].

Sur le plan des inventions, à côté de Georges Claude, d'autres inventeurs français se manifestent par une série de dépôts de brevets en France durant cette période. Mais ce

mouvement est en réalité très international puisque de nombreux brevets sur l'ammoniac sont déposés dans le monde entier. Ils portent souvent sur des variantes opératoires ou des dispositifs techniques pour le procédé général de synthèse. Pour le constater, les listes dressées, volume après volume par la revue *Chimie & Industrie* à partir de 1919, sont très fournies.

Sur le plan de l'invention, la bataille est donc internationale. Bien présent sur ce terrain, Claude pense à la France, mais aussi aux États-Unis et à d'autres pays étrangers [23]. Sur le territoire national, un très sérieux concurrent est le chimiste italien Luigi Casale, formé en Allemagne chez Walther Nernst, qui dépose des brevets pour son procédé de synthèse en Italie et en France à partir de 1920 et aux États-Unis en 1922 [24]. Puis ses dépôts se sont poursuivis des deux côtés de l'Atlantique, pour la mise au point d'un procédé sensiblement similaire à celui de la BASF.

Par ailleurs, des débats internes entre politiques, scientifiques et militaires, en particulier avec le Service des Poudres, ont lieu à propos du procédé Haber, de son adaptation et de sa mise en production en France, ce qui ralentit momentanément son installation définitive. Elle interviendra avec la création de l'usine de l'Office national industriel de l'azote (ONIA) à Toulouse en 1924 [25].

La concurrence des procédés de synthèse de l'ammoniac en France

Ainsi, à la fin des années 1920, étaient installés en France quatre procédés similaires pour la synthèse de l'ammoniac, mais fonctionnant sous des conditions opératoires différentes et des sources de dihydrogène variables selon les usines. En résumant, on disposait du procédé Claude, dont les caractéristiques viennent d'être détaillées, du procédé Casale, ayant des similitudes avec le précédent, du procédé Haber, mis finalement en œuvre à Toulouse, et du procédé de la Nitrogen Engineering Corporation, à Courrières et La Madeleine près de Lille.

Le choix d'utiliser les gaz de cokeries pour accéder au dihydrogène va imposer l'installation d'usines à proximité de houillères.

La Société de la Grande Paroisse installe le procédé Claude dans des unités importantes situées respectivement aux Mines de Béthune (7 000 t de capacité), à la Société houillère de Saint-Étienne (capacité : 1 500 t), à Decazeville (Société de Commentry-Fourchambault, capacité : 3 000 t), à Waziers, avec la société L'Ammoniaque synthétique (capacité : 4 000 t). Au total, pour le procédé Claude, on compte une capacité de production installée de 15 500 t. En 1928, une autre usine était en construction à Liévin, avec L'Ammoniaque de Liévin (capacité prévue : 25 000 t).

Pour sa part, l'usine de l'Office national industriel de l'azote de Toulouse, d'une grande capacité de 30 000 t, allait combiner le procédé Haber et une variante du procédé Casale. La réaction de synthèse a lieu à peu près aux mêmes températures, mais à pression moins élevée que dans le procédé Claude (500 atm).

Pour le procédé Casale, qui a finalement bien percé sur le marché français, on compte à la même époque sept unités de production d'ammoniac ou de produits dérivés : à Saint-Auban (Compagnie d'Alais, Froges et Camargue), à Hénin-Liétard (Société des mines de Dourges), à Anzin (C^{ie} des produits chimiques Anzin-Kuhlmann), à Lens (Mines de Lens-Ammonia), à Carling (Houillères de Sarre et Moselle),

à Marles (Société Marles-Kuhlmann) et à Drocourt (Compagnie des mines de Nœux), dont les capacités vont de 700 t (Saint-Auban) à 6 300 t (Marles-Kuhlmann) [26]. L'ensemble des installations selon ce procédé est de 33 000 t [27]. Le procédé de la Société de la Grande Paroisse représente alors environ le tiers de la production française.

Au niveau mondial

Les procédés en concurrence pour la synthèse de l'ammoniac au niveau mondial (années 1930) sont réunis dans un tableau dressé à cette époque dans l'ouvrage de P. Fournel et L. Quevron (figure 4), qui indique la variété des sources de dihydrogène mise en œuvre pour la synthèse de l'ammoniac dans le monde : gaz de fours à coke en majorité, et aussi gaz d'électrolyse en Italie et en Espagne. Quant au gaz à l'eau, il est mis en œuvre aux États-Unis et au Japon seulement, soulignant ainsi que les sources d'approvisionnement en dihydrogène diffèrent selon les pays concernés.

Mode de production de l'hydrogène.	Procédé de synthèse appliqué.	Usines.
Gaz à l'eau	Claude	Montereau, Belle (E.-U.), Hikosima (Japon).
	Haber	Oppau, Merseburg.
	Fausser	Willebroek (Belgique).
	Casale	Toulouse.
	De Jahn	Sheffield (E.-U.).
Gaz de fours à coke	Claude	Béthune, Aniche, Saint-Etienne, Knurow (Pologne).
	Casale	Lens, Anzin, Vicoigne.
Electrolyse de l'eau	Casale	Terni, Nera-Montoro (Italie), Viégo (Suisse), Nobéoka (Japon).
	Fausser	Novara, Merano (Italie), Junga (Suède).
Sous-produit de la fabrication du chlore	Claude	Flix (Espagne), Bussi (Italie).
	Casale	Saint-Auban (Cie. Alais, Froges et Camargue), Widnes (Angleterre).
Sous-produit de la fabrication du sodium	De Jahn	Niagara Falls.

Figure 4 - Les différentes filières mises en place pour la synthèse de l'ammoniac (source : P. Fournel et L. Quevron, 1931, [7] p. 35).

Toutefois, ce tableau ne permet pas de constater la percée internationale du procédé Claude. Pour en savoir plus, le tableau dressé par la Société de la Grande Paroisse en date du 1^{er} mars 1929 permet de noter la forte pénétration du procédé dans huit pays étrangers : Belgique, Italie, Espagne, États-Unis, Japon, Pologne, Tchécoslovaquie et même aussi Allemagne... (figure 5).

Enfin, on peut remarquer, à la fin de ces pages décrivant l'histoire de la chimie de l'azote, que les industriels français ont mis en place avec succès une nouvelle filière.

Notes et références

- [1] Guichard M. *et coll.*, Contribution à l'étude de la synthèse directe de l'ammoniac par catalyse sous pression, *Bulletin de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale*, 119^e année, 1920, p. 71.
- [2] Voir : Aftalion F., *Histoire de la chimie*, Masson, 1988, p. 121-122 et 133-135 ; Sakudo J., *Les entreprises de la chimie en France de 1860 à 1932*, PIE Peter Lang, Économie et Histoire vol. 5, 2011 ; http://fr.wikipedia.org/wiki/Proc%C3%A9d%C3%A9_Haber ; www.bibnum.education.fr/files/Chatelier_analyse.pdf
- [3] Durant la guerre de 1914-1918, Georges Claude, mobilisé comme officier d'artillerie, membre d'instances scientifiques officielles, était un industriel déjà connu. Par la suite, après une carrière industrielle remarquable, cet ingénieur devenu membre de l'Institut, devait se fourvoyer dans la politique, en particulier durant la guerre. À la Libération, ayant été arrêté, jugé pour collaboration, puis condamné à la réclusion à perpétuité, il a été exclu de l'Académie des sciences. Bien qu'amnistié en 1954, il ne réintégra

PAYS	USINE	EXPLOITANT	Capacité installée	Capacité ou consommation	Source d'hydrogène
FRANCE	MONTEBEAU	Société Chimique de la Grande Paroisse (usine d'Oppau)	5	—	Gaz à l'eau
	BOUEN	Société Chimique de la Grande Paroisse	—	50	Gaz de fours
	BULLY-GRÉNAY	Compagnie des Mines de Béthune	15	25	-do-
	SAINT-ÉTIENNE	Usines de Saint-Etienne	5	—	-do-
	DECAZEVILLE	Société de Commentry-Fourchambault et Decazeville	5	—	-do-
	WAZIERS	"L'Ammoniaque Synthétique"	35	25	-do-
	LIÉVIN	"L'Ammoniaque de Liévin"	—	25	-do-
	DOUBRIÉ	Société Belge de l'Azote	50	50	-do-
ITALIE	BUSI	"Angerio" S. A.	5	—	Electrolyse
	VADO-LIGURE	—	10	—	Gaz de fours
ESPAGNE	FLIX	Sociedad Iberica del Nitrogeno	2	—	Electrolyse
	LA FELGUERA	—	10	—	Gaz de fours
ÉTATS-UNIS	BELLE (W. Va.)	Lazare Inc.	75	50	Gaz à l'eau
	HIKOSHIMA	Claude Nitrogen Industry Co. Ltd.	10	—	-do-
POLOGNE	KAUROW	Société Fermière des Mines Fiscales de l'État Polonais	15	20	Gaz de fours
TCHÉCOSLOVAQUIE	IGNATZ	Société Tchécoslovaque de Produits Azotés	30	—	-do-
ALLEMAGNE	RAUNEL	Gesellschaft Victor	75	—	-do-

S. R. - Les capacités sont indiquées en tonnes métriques d'ammoniaque produites par jour.

PROCÉDÉS GEORGES CLAUDE

Figure 5 - Liste des usines exploitant les procédés Georges Claude, 1^{er} mars 1929 (archives Saint-Gobain).

- pas cette institution. Voir : Baillot R., *Georges Claude, le génie fourvoyé*, EDP Sciences, 2010.
- [4] Le Chatelier H., Recherches expérimentales et théoriques sur les équilibres chimiques, Dunod, 1888. Le Chatelier fit en 1901 un essai de synthèse de l'ammoniac à 200 atm et à 600 °C en présence de fer métallique. En 1917, il publia à nouveau un article sur « La synthèse de l'ammoniaque » (*C.R. Acad. Sci.*, CLXIV, 16, p. 588).
- [5] Claude G., *Notice sur les travaux scientifiques et industriels (1913-1924)*, Imp. Créte Paris, 1924 (Archives de l'Académie des sciences) ; voir à ce sujet : Emptoz G., La création de l'Air Liquide au début du XX^e siècle, *Créateurs et créations d'entreprises de la Révolution industrielle à nos jours*, J. Marseille (dir.), A.D.H.E., Paris, 2000, p. 677-692.
- [6] Guichard M. *et coll.*, Contribution à l'étude de la synthèse directe de l'ammoniac par catalyse sous pression, *op. cit.* in [1], p. 71.
- [7] Voir notamment sur cette synthèse : Fournel P., Quevron L., Les grandes industries de la chimie minérale, *Cours de chimie industrielle* (2^e partie), P. Fournel (dir.), Lib. Delagrave, Paris, 1931 ; Aftalion F., *op. cit.* in [3], p. 126-145.
- [8] Claude G., Sur la fabrication synthétique de l'ammoniaque au moyen de très hautes pressions, Séance publique du 18 juin 1920 en commun avec la Société Chimique de France, *Bulletin de la Société d'encouragement pour l'industrie nationale*, 119^e année, 1920, p. 533.
- [9] C.-E. Guillaume, physicien suisse, inventeur de l'Invar et prix Nobel de physique en 1920, a été directeur du Bureau international des poids et mesures à Sèvres. P. Chevenard, ingénieur civil des mines, métallologue, spécialiste des aciers spéciaux, élu membre de l'Académie des sciences en 1946.
- [10] Claude G., La synthèse de l'ammoniaque et les hautes pressions, *Chimie & Industrie*, 1920, 4, p. 9. Sur la chimie physique dans l'industrie, voir notamment : Caron F., *La dynamique de l'innovation*, Gallimard, 2010, p. 242-246.
- [11] Brevet français n° 503 281 déposé par L'Air Liquide le 31/03/1917.
- [12] Daviet J.-P., *Un destin international, la Compagnie de Saint-Gobain de 1830 à 1939*, Éd. des archives contemporaines, Montroux-Paris, 1988, p. 482 ; Daviet J.-P., L'industrie chimique française au tournant de la seconde industrialisation (1860-1939), *Culture technique*, 1991, 23, p. 53.
- [13] « Résumé des conventions à intervenir avec M. Claude », note, 18 juin 1919 ; « Société chimique de la Grande Paroisse, L'Ammoniaque de Liévin, et Union chimique et minière », note, 18 juillet 1940 (Arch. Saint-Gobain, CSG 957/83). Documents aimablement communiqués par Rémi Baillot.
- [14] Voir la liste complète des publications parues aux *C.R. Acad. Sci.* dans le dossier Georges Claude (Archives de l'Académie des sciences).
- [15] Claude G., Une conséquence importante de la synthèse de l'ammoniac, *Chimie & Industrie*, 1919, 2, p. 980. Claude fait ici allusion, en termes forts, à la guerre de 1914, qui a entraîné la disparition de nombreux chimistes au cours des hostilités.
- [16] Daviet J.-P., *Un destin international, op. cit.* in [12], p. 187-196.

L'Actualité Chimique est un périodique mensuel qui permet d'assurer des échanges de connaissances, d'idées, de points de vue dans la communauté des chimistes. La revue publie des articles scientifiques de haut niveau sur les sciences chimiques, de l'approche fondamentale aux développements et aux applications industrielles dans de nombreux domaines. Les articles s'adressent donc à un large lectorat et sont lus par des chimistes spécialisés ou non dans un domaine (chercheurs, industriels), mais également par de jeunes scientifiques en formation et par leurs professeurs : ils doivent donc **être accessibles à l'ensemble du lectorat**.

Tout manuscrit adressé à la Rédaction est soumis à un (voire deux) experts du Comité de lecture.

L'acceptation finale d'un manuscrit pour publication est conditionnée à un éventuel travail de révision ou de ré-écriture de l'article par ses auteurs, sur la base des remarques ou suggestions émises par les experts.

Les articles de *L'Actualité Chimique* sont référencés dans *Chemical Abstracts*.

I – Recommandations pratiques pour rédiger votre manuscrit

Les recommandations qui suivent sont nécessaires au bon déroulement du travail éditorial ; nous vous demandons donc de les respecter.

- Le titre de votre article devra être clair et « accrocheur ». Prévoir éventuellement un sous-titre pour éviter un titre trop long.
- Les articles doivent être rédigés en français (exceptionnellement en anglais, après accord de la Rédaction) et être relativement brefs (10-15 pages en times 12 et en double interligne). Le texte devra éviter toute rédaction ésotérique ; il est indispensable par exemple d'expliquer les sigles ou abréviations. Si nécessaire, prévoir un glossaire ou des encadrés explicatifs pour les termes ou expressions techniques. Certains compléments pourront être publiés sous forme d'annexes sur le site Internet de la revue.
- Pour faciliter la lecture de votre article, prévoir des paragraphes, introduits par des titres (voire des sous-titres).

Un manuscrit doit obligatoirement contenir :

- Les noms, prénoms et fonctions (professeur, directeur de recherche...) de tous les auteurs ainsi que leurs coordonnées respectives (adresse postale, téléphone et courriel) – préciser l'auteur correspondant. Joindre une photographie type identité de chaque auteur (fichier jpg, de préférence en couleur et de bonne définition).
- Le titre de l'article en anglais, un court résumé en français et en anglais (une dizaine de lignes), 5-6 mots-clés environ en français et en anglais. Le résumé, destiné également à notre base de données sur

Internet, doit faciliter la recherche ; il doit donc être bref et refléter l'esprit de l'article, en dégagant ses points essentiels. Éviter les détails ainsi que les formes personnelles (privilégier plutôt « Dans cet article, les auteurs... »).

- Des illustrations, de préférence en couleur, destinées à « accrocher » le lecteur et à favoriser la compréhension de l'article (photos, tableaux, figures, encadrés...). Accompagnées d'une légende et des sources éventuelles, celles-ci doivent être numérotées et appelées dans le texte, et leurs fichiers adressés indépendamment du texte en format tiff, jpg, gif... en bonne définition pour l'impression (300 dpi). Les encadrés sont utilisés pour expliciter ou mettre en relief un principe ou un fait particulier. Enfin, éviter les termes anglais figurant dans les illustrations et les traduire si possible.



L'auteur doit s'assurer des autorisations nécessaires à toute reproduction et s'acquitter des droits éventuels.

Notes et références :

Limiter la bibliographie à une vingtaine de références les plus représentatives.

Les références doivent **être numérotées par ordre d'apparition dans le manuscrit** [numéros entre crochets] et **respecter le standard** suivant :

- [1] Dupont M., Durant J.-M. (nom, initiale du prénom), La chimie est belle (titre de l'article), *L'Act. Chim.* (titre de la revue en italique), **2011** (année en gras), 3(5) (volumes en ital), p. 5 (première page).
- [2] Martin J., *La chimie et la vie* (titre de l'ouvrage en ital), R. Dupont, J. Durant (éditeurs), Springer (édition), **2011**, p. 56-71 (éventuellement les pages s'il s'agit d'une partie de l'ouvrage).
- [3] Costa M., *Titre de la thèse* (en ital), thèse de doctorat, ENS Lyon, **1996**.
- [4] www.lactualitechimique.org (rubrique « Qui sommes-nous ? »), consulté le...
- [5] Dupont, *Titre* (en ital), Brevet US 0148785, **1999**.

Les notes doivent également être appelées entre parenthèses et en exposant par ordre d'apparition dans le manuscrit (ex. : voir⁽¹⁾).



Ne pas faire de liens : les notes et références risquant de disparaître lors du travail éditorial.

II – Envoi du manuscrit

Le manuscrit, obligatoirement **sous format word**, doit être adressé à la Rédaction par voie électronique (ou sur CD-Rom).

III – Publication

En cas d'acceptation, aucun engagement sur la date de publication ne peut être fourni, mais l'auteur sera informé au plus tôt.

L'auteur recevra les épreuves de son article pour vérification avant sa publication.

« Chimie analytique et histoire de l'art » au Collège de France

Philippe Walter, chimiste renommé spécialiste de l'étude des matériaux du patrimoine culturel (et membre de notre Comité de rédaction !), donnera sa **leçon inaugurale** (Chaire Innovation technologique Liliane Bettencourt) le **20 mars** : « Sur la palette de l'artiste : la physico-chimie dans la création artistique ». Suivront d'autres cours et séminaires : « Le choix des pigments : de l'exploitation de la nature à la synthèse chimique » (24 mars) ; « Formuler la matière pour créer de nouveaux effets artistiques » (31 mars) ; « L'atelier comme lieu de transmission des savoirs techniques » (7 avril) ; « De nouveaux instruments portables pour l'analyse non invasive des peintures » (28 avril) ; « L'imagerie chimique d'échantillons précieux : le rôle des grands instruments » (5 mai) ; « L'altération des couleurs : modifications d'apparence et reconstitutions » (12 mai) ; « Contribution de la chimie à l'expertise des œuvres d'art » (19 mai) ; « La perception des œuvres : de la matière à la neuroesthétique » (26 mai).

• www.college-de-france.fr/site/philippe-walter

Recherche

ANR : plan d'action 2014

Dans le cadre de son Plan d'action 2014, l'Agence nationale de la recherche a lancé fin juillet 2013 un appel à projets générique concernant deux composantes du plan – « Les grands défis sociétaux » et « Aux frontières de la recherche » – qui a été clôturé en octobre dernier : 8 471 pré-propositions ont été reçues pour la première étape de sélection, dont 8 444 éligibles. Leur évaluation est en cours et les résultats seront délivrés fin février 2014, l'objectif étant d'annoncer les résultats au plus tard en juillet.

• Pour plus d'informations : www.agence-nationale-recherche.fr/financer-votre-projet/plan-action-2014

Horizon 2020

Le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche a ouvert en octobre dernier un **portail français** qui remplace le site Eurosfair pour les sept prochaines années du programme cadre pour la recherche et l'innovation. Ses objectifs : accompagner la communauté scientifique et industrielle vers le nouveau programme Horizon 2020, faciliter l'accès à l'information sur les programmes européens, et orienter sur les vingt nouveaux points de contacts nationaux (PCN). Le portail sera mis à jour régulièrement avec les nouvelles priorités, les nouveaux enjeux pour la recherche, les appels à projets, les publications thématiques, les actualités, dont celles de la Commission européenne.

Les premiers **appels à projets Horizon 2020** sont ouverts depuis le 11 décembre dernier.

• www.horizon2020.gouv.fr

Industrie

Les lauréats du 3^e Concours Genopole

Placé sous le haut patronage des trois Ministères de la Recherche, du Redressement productif et de l'Écologie, ce concours s'adresse aux porteurs de projets ou créateurs de jeunes entreprises souhaitant valoriser une innovation dans le domaine des biotechnologies à vocation environnementale, agricole ou industrielle.

Le **premier prix** (90 000 €) a été attribué à **Metemis**, qui conçoit et fabrique des capteurs de concentration pour mesurer des ions ou des molécules en milieu liquide (brevets CEA-Leti). Les applications concernent dans un premier temps les secteurs de l'eau (eaux de surface et eaux potables, aquaculture). Après obtention des certifications nécessaires, la société compte se développer dans le domaine médical (diabète, dialyse et anticoagulation). Le projet est né dans le cadre d'un projet européen FP7 Nephron+ lancé pour développer des capteurs miniatures, biocompatibles et stérilisables, d'une longue durée de vie, pour rein artificiel portable.

Créée en 2011, dans le cadre du projet de recherche ANR Desirable, en partenariat avec de nombreux centres de recherche français d'excellence, **Ynsect** a reçu le prix spécial « Potentiel industriel ». Cette société opère dans les domaines des biotechnologies de l'environnement et de l'agroalimentaire (bio-conversion par des insectes de résidus organiques, transformation de ces insectes en nutriments et produits non alimentaires). Les premiers débouchés sont les molécules nutritionnelles et fonctionnelles à haute valeur ajoutée pouvant avoir des applications nutraceutiques, pharmaceutiques et chimiques.

Abolis, une société fondée sur la production de produits chimiques à usage industriel à partir de la fermentation de sucres et de biomasse, a reçu le prix spécial « Potentiel technologique ». Sa technologie fait l'objet d'un développement intensif à l'Institut de biologie synthétique et systémique (ISSB). Les applications visées concernent la fermentation de composés de chimie de commodité (plastiques) et de chimie fine (industrie pharmaceutique, phyto-sanitaire, compléments alimentaires). À l'origine du projet : Cyrille Pauthenier (ENS) et Jean-Loup Faulon (directeur de l'ISSB), qui ont récemment publié un article à ce sujet dans notre numéro spécial « Biotechnologies et chimie »*. La cérémonie de remise des prix s'est tenue le 4 décembre dernier lors du salon Pollutec.

• Source : Genopole, 04/12/13.

* Pauthenier C., Carbonell P., Faulon J.-L., La conception rationnelle de ferments biologiques : comment concevoir un micro-organisme pour produire un composé chimique spécifique, *L'Act. Chim.*, 2013, 375-376, p. 30.

La radioactivité : de Homer à Oppenheimer



La radioactivité, comment ça marche ? Qu'en fait-on ? Comment a-t-elle été découverte ? Que risque-t-on ? Source d'interrogation et de peur, la radioactivité est expliquée par une approche scientifique et pédagogique dans cette exposition créée par l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (Andra), labellisée par le Comité national de la chimie 2011, en partenariat avec l'Institut Curie, l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) et plusieurs ministères (Enseignement supérieur et de la Recherche, Écologie, Développement durable et Énergie, Éducation nationale). À noter : un parcours spécifique adapté aux enfants à partir de 10 ans, où ils retrouveront aussi bien Homer des Simpson, les 4 Fantastiques et l'incroyable Hulk que Pierre et Marie Curie ou encore Einstein.

• Jusqu'au 8 juin 2014.

www.palais-decouverte.fr/index.php?id=2384

Lacq : une reconversion industrielle

Découvert en 1951 et exploité depuis 1957, le gaz de Lacq a atteint son pic de production en 1970 (33 millions de m³/jour). En quelques années, le « Bassin de Lacq » est devenu un important centre industriel. Depuis, des filières nouvelles comme la chimie fine, les bio-énergies et la filière fibres de carbone ont émergé. Le Bassin compte aujourd'hui près de 8 000 emplois (soit autant que dans les années 70), alors qu'il reste désormais moins de 3 % des réserves.

En novembre dernier, le Premier ministre, Jean-Marc Ayrault, a inauguré la nouvelle unité de traitement de gaz du projet **Lacq Cluster Chimie 2030**, pierre angulaire du redéploiement industriel du site.

Total, Sobegi et Arkema, avec le soutien de l'État et des collectivités locales, ont investi plus de 154 millions d'euros dans ce projet de transformation de la plateforme de Lacq en un pôle industriel d'excellence. La nouvelle unité de traitement de gaz permettra de produire à faible débit le gaz résiduel du gisement pendant encore trente ans, assurant la longévité de l'activité industrielle locale avec un approvisionnement compétitif en énergie (électricité et vapeur) et en matière première souffrée. Le projet renforce également la compétitivité du bassin et son attractivité pour l'implantation de nouvelles entreprises et de nouveaux investissements industriels, comme en témoigne l'investissement majeur en cours de réalisation du groupe japonais Toray, premier producteur mondial de fibres de carbone.

• Source : Total et Arkema, 22/11/13.

Enseignement

Portail physique-chimie Éduscol

Le Ministère de l'Éducation nationale, sur son site pédagogique Éduscol, a ouvert récemment le portail national de physique-chimie. Sous les rubriques « Enseigner », « S'informer », « Se former » et « Actualités », on y trouve de très nombreuses ressources relatives à l'enseignement de la physique et de la chimie au collège, dans les lycées professionnel, général et technologique, les sections de technicien supérieur et les classes préparatoires aux grandes écoles : programmes, documents pour la classe, ressources académiques sélectionnées, outils mis à disposition des enseignants pour se former, informations sur les actions de promotion des sciences, liens utiles, actualités de cette discipline.

• <http://eduscol.education.fr/physique-chimie>

Azzedine Bousseksou et Odile Eisenstein entrent à l'Académie



Le 10 décembre dernier, 17 nouveaux membres* ont été élus à l'Académie des sciences, dont deux chimistes : Azzedine Bousseksou et Odile Eisenstein. Ils seront reçus en séance solennelle sous la Coupole de l'Institut de France le 17 juin prochain.

Directeur de recherche au CNRS, **Azzedine Bousseksou** dirige le Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC, CNRS/Univ. de Toulouse) depuis 2013. Spécialiste de magnétisme moléculaire et de matériaux moléculaires commutables, il développe des dispositifs bistables dont les propriétés sont modulables par la température, la lumière, la pression, le champ électrique, le champ magnétique... Parmi ses nombreuses distinctions, il a reçu le prix de la division de Chimie de coordination de la SCF en 2003 et la Médaille d'argent du CNRS en 2010.

Odile Eisenstein est directrice de recherche de classe exceptionnelle au CNRS dans l'équipe Chimie Théorique, Méthodologies, Modélisation qu'elle a créée et dirigée pendant de nombreuses années (CTMM, Institut Charles Gerhardt, CNRS/Univ. Montpellier 2) et professeur associé au Centre for theoretical and computational chemistry (Oslo, Norvège). Cette théoricienne de la réactivité chimique a établi des concepts de grande importance dans l'expérimentation en chimie organométallique et en catalyse homogène. Parmi ses nombreuses distinctions, elle a reçu le prix Le Bel de la SCF en 1991 et la Médaille d'argent du CNRS en 1994. Nous aurons le plaisir de l'accueillir dans nos colonnes dès le mois prochain à l'occasion d'un numéro double dédié à la chimie théorique.

Odile Eisenstein est la **première femme membre de la section chimie**, la seule qui n'en comptait pas encore (notons cependant qu'Andrée Marquet y est correspondante depuis 1993) !... Occasion de regarder d'un peu plus près l'évolution de la place des femmes dans le milieu scientifique depuis 2007, année où nous nous étions déjà penchés sur la question [1]. Côté Académie, la gente féminine occupe désormais 26 postes sur 262, soit une progression notable de 3,6 % en 2007 à 9,92 % en 2014, même si la parité est encore bien loin.

Concernant les prix Nobel scientifiques, 8 % des prix attribués depuis début 2007 l'ont été à des femmes – parmi lesquelles la 4^e chimiste, Ada Yonath, qui a rejoint en 2009 Marie Curie (1931), Irène Joliot-Curie (1935) et Dorothy Crowfoot Hodgkin (1964). De 12 lauréates sur 516 prix début 2007 (2,3 %), nous sommes passés à 16 sur 566, soit 2,8 % de nobélisées depuis la création des Nobel, et on constate que la place des femmes a changé lentement mais sûrement depuis le début du XX^e siècle : 15 lauréates entre 1901 et 1975, 15 autres entre 1975 et 2000, et 14 depuis !

D'autre part, une étude très récente publiée dans *Nature* par Vincent Larivière, professeur en sciences de l'information à l'Université de Montréal, démontre, après l'analyse de 5,4 millions d'articles publiés entre 2008 et 2012, que les femmes sont largement sous-représentées dans le système de publication savante [2].

Pour ce qui est de la Société Chimique de France, trois Grands prix ont été attribués à des femmes depuis début 2007 : Janine Cossy (2009), Marie-Claire Hennion (2010) et Anny Jutand (2013), soit 15,8 % des Grands prix attribués (Le Bel et Süe ; au total depuis leur création : 9 sur 85, soit 10,6 %). Plus marquant, la parité parfaite obtenue lors de la dernière élection du Conseil d'administration (6 postes sur 12) et l'entrée d'une femme, Gilberte Chambaud, au sein du Bureau (sans oublier bien sûr notre nouvelle – et première – rédactrice en chef).

À suivre...

S. Bléneau-Serdel

* Pour en savoir plus sur les nouveaux membres :

www.academie-sciences.fr/presse/communiqu/election_101213.pdf

[1] Bléneau-Serdel S., Un prix pour encourager les femmes scientifiques, *L'Act. Chim.*, 2007, 307, p. 6.

[2] Larivière V. et al., Bibliometrics: global gender disparities in science, *Nature*, 2013, 504, p. 211 (accès libre : www.nature.com/news/bibliometrics-global-gender-disparities-in-science-1.14321).

Images de chimistes : une initiative du club de jeunes de la section Aquitaine de la SCF

La section Aquitaine de la Société Chimique de France inclut depuis janvier 2011 un club de jeunes constitué de doctorants, d'élèves ingénieurs et d'étudiants en Master*. Il s'est lancé avec la création d'un concours baptisé « Images de chimistes », ouvert à tous les étudiants chimistes du campus bordelais, de la licence au post-doctorat, sans oublier les étudiants d'IUT et d'écoles d'ingénieurs. Le principe est de proposer une image en rapport avec la chimie, qu'elle soit belle, originale ou encore inattendue.

En 2013, le concours a eu lieu pour la 3^e année consécutive. Sur les 52 images proposées par 35 participants, dix finalistes ont été sélectionnés. Parmi eux, trois sont sortis du lot et ont remporté des prix de 150, 100 et 50 euros, ainsi qu'une reproduction A3 de leur image. La participation au concours confirme l'implication des jeunes chimistes dans la popularisation de leur science qui s'avère proche de l'art. Le Bureau du club espère ainsi contribuer à inspirer les jeunes chimistes et améliorer l'image que le grand public a de la chimie. Une action à encourager vivement ! À quand un concours au niveau national, ou même dans nos pages ?

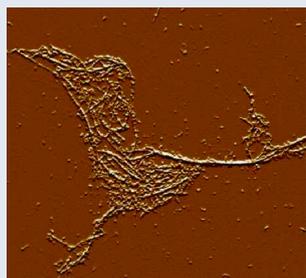
En attendant, vous pourrez retrouver les dix photos retenues dans la « Bibliothèque d'images » à découvrir dans la nouvelle version du site de *L'Actualité Chimique*. Avis aux créatifs qui souhaiteraient l'alimenter...

* www.societechimiquedefrance.fr/fr/aquitaine.html

Les trois lauréats



1^{er} prix : *La nanochaussure organique*, Cédric Laval (CRPP/LOF)
Évaporée à température ambiante, lacée à la main, cette chaussure est complètement organique et même électrique car elle contient des nanotubes de carbone. Elle est adaptée pour petits et très petits car le lacet a une épaisseur de 20 μm . Disponible dès maintenant en taille 1,9 dans tous les laboratoires équipés d'un MEB !



2^e prix : *Assemblage ornithologique de nanotubes de carbone*, Romain Faes (CRPP)

La physique nous joue parfois des tours : apparition d'un squelette d'oiseau par la curieuse agrégation de nanotubes de carbone sur une surface de mica par microscopie à force atomique.



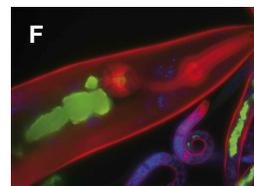
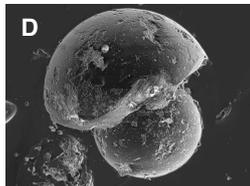
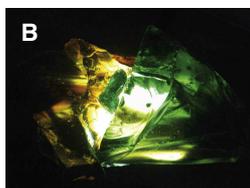
3^e prix : *Mélange de phases*, Catherine Adam (ISM)

Cette image a été réalisée en photographiant une solution colorée dans laquelle de la glace carbonique et du savon ont été ajoutés. La carboglace forme la vapeur qui est ensuite piégée dans les bulles de savon.

Les sept autres finalistes

A) *Petit univers*, Gabriel Buse (ICMCB) ; B) *Quand la lumière rend grâce*, Maud Chemin (LCPO) ; C) *Origine de la vie ?*, Pierre-Alexis Condon (CBMN) ; D) *Champignon atomique*, Patxi Drieux (LCTS) ; E) *Dahlia cactus de liqueur noire*, Amandine Foulet (ISM) ; F) *Anatomie d'un ver exposé aux nanoparticules de TiO_2* , Quentin Le Trequesser (ICMCB) ; G) *Mikado cristallin*, Cédric Mongin (ISM).

Légendes détaillées sur le site www.lactualitechimique.org, rubrique « Bibliothèque d'images ».



La chimie inspire...



Dans un numéro où le dossier central est consacré à l'eau, je ne résiste pas à l'envie de vous faire partager une trouvaille qui trône sur le bureau de notre rédactrice en chef depuis quelques mois : une carafe conçue par le designer Pierre Charpin pour Eau de Paris, la régie municipale en charge de la production et de la distribution de l'eau dans Paris. Cette carafe, qui met en avant la composition naturelle en sels minéraux de l'eau de Paris et dont le modèle semble malheureusement épuisé, a été découverte (et achetée) au hasard d'un déjeuner dans un restaurant de la capitale...

Et juste deux jours avant le bouclage de ce numéro, en quête de cadeaux pour les fêtes de fin d'année, nous entrons mon jeune fils et moi dans une boutique remplie de Lego®. D'une main innocente, il choisit un sachet de « minifigurine », sorte de petite pochette surprise renfermant une figurine parmi les 16 de la « série 11 », et en sort « la scientifique », en l'occurrence une chimiste ! Elle rejoint « le savant fou » d'une série antérieure, lui aussi très probablement chimiste...

Si vous aussi vous avez des objets liés à la chimie (je me souviens notamment de cravates aperçues lors de congrès), n'hésitez pas à nous envoyer de belles photos !

S. Bléneau-Serdel

Livres

**La biomasse, énergie d'avenir ?**

H. Bichat, P. Mathis

225 p., 16 €

Éditions Quæ, 2013

Ce livre, préfacé par Marion Guilloux (ex-PDG de l'INRA), édité dans la collection « Enjeux scientifiques », est rédigé par deux ingénieurs agronomes réputés, Hervé Bichat (fondateur du CIRAD) et Paul Mathis. Il développe en six chapitres les avantages et inconvénients, les perspectives et limites de l'utilisation de la biomasse comme source renouvelable d'énergie. La compétence indéniable des auteurs leur a permis un accès privilégié dont ils nous font bénéficier – notamment en termes de données récentes et de graphiques – et appuie leur souci d'informer le lecteur-citoyen. La comparaison avec les objectifs affichés du Grenelle de l'Environnement est particulièrement intéressante et les auteurs y excellent.

L'apport potentiel des forêts, de l'agriculture, de la valorisation des déchets, est examiné au niveau français, et dans certains cas bien choisis, à celui de pays européens, de l'OCDE, ainsi qu'à l'Afrique et l'Asie. Cet aspect, bien documenté, permet au lecteur de se forger sa propre opinion dans un domaine où manque généralement une analyse sérieuse coût/bénéfice, par exemple en ce qui concerne la pression sur les ressources en eau, en terres dédiées à l'agriculture pour l'alimentation, en besoins énergétiques pour la culture comme pour la transformation, et tout aussi important, le bilan de la production de gaz à effet de serre. L'analyse des cycles de vie (ACV) est notamment argumentée, avec un réel souci de déterminer dans chaque cas le possible, le probable et le réaliste, et l'équilibre entre avantages et inconvénients.

Bien qu'ils s'en défendent à plusieurs reprises, les auteurs ne se détachent pas totalement d'une forme d'utopie militante, quand par exemple (p. 121) dans le paragraphe « La répartition des populations dans le monde n'est pas conditionnée par leurs ressources agricoles » – ce qui est exact, mais en théorie –, ils écrivent que « le développement des échanges internationaux, ces scénarios [ceux de la disparition des Mayas, des grandes famines du Moyen Âge] relèvent du passé. » C'est sous-estimer le fait que bien d'autres facteurs, notamment

géopolitiques et naturels (sécheresses, inondations, séismes, etc.), sont toujours responsables de malnutrition et que des populations entières, et pas seulement en Afrique, sont aujourd'hui encore décimées par la famine. Et que la solidarité internationale, en termes de flux alimentaires, mérite encore des efforts.

Cependant, leurs conclusions, partielles et générales, sont de fait raisonnablement nuancées. Les auteurs précisent justement que « *ni les ressources naturelles, ni les populations ne sont réparties de manière équitable sur la planète* » – on pourrait y ajouter les conditions climatiques – et terminent sur une note pessimiste : « *la particularité de notre espèce à ne pas croire ce qu'elle sait.* »

Ce livre très riche, parfois de lecture un peu austère, doit être conseillé à tous ceux qui veulent au moins savoir, mais aussi à ceux qui tranchent de tout sans savoir grand-chose...

Rose Agnès Jacques

**Le tritium****Actualité d'aujourd'hui et de demain**

S. Gazal, J.-C. Amiard (coord.)

146 p., 60 €

Tec & Doc, Lavoisier, 2010

Cet ouvrage, publié la même année que le livre blanc « tritium » de l'ASN [1], traite des risques que présentent pour la radioprotection et l'hygiène publique les rejets de tritium effectués dans l'environnement par les activités nucléaires, afin d'essayer de répondre aux inquiétudes et interrogations suscitées. Il fait suite à un premier ouvrage de référence publié en 1996 par l'IRSN [2] et à un colloque organisé à Orsay en 2008 par l'Association nationale des commissions locales d'information (ANCLI).

Le livre comporte six chapitres qui abordent successivement les caractéristiques et techniques de mesure du tritium, ses origines naturelles et anthropiques, la gestion des déchets tritiés, les rejets de tritium dans l'environnement et leur modélisation, et l'évaluation quantitative de l'exposition ainsi que les conséquences sanitaires. Chacun de ces chapitres comporte une conclusion spécifique, et une conclusion générale du livre est consacrée à une réflexion des auteurs sur les connaissances relatives à la biocinétique du tritium et ses effets sanitaires.

Globalement, l'information scientifique de ce livre est correcte et assez bien documentée, et tout lecteur de cet ouvrage relativement court devra en parallèle parcourir le livre blanc disponible sur Internet [1], et plus particulièrement au début de ce document de référence, la synthèse des travaux et recommandations du groupe de réflexion constitué d'experts (CEA, CNRS, IRSN, universités), d'exploitants, des CLI et ANCLI, d'associations (ACRO) et des autorités de sûreté (ASN, DSND).

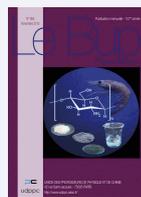
En ce qui concerne la métrologie du tritium (chapitre 1), l'ouvrage mentionne bien la difficulté de cette mesure (distinction tritium libre et organiquement lié) dans l'environnement avec un bruit de fond non négligeable. Une norme AFNOR sur le sujet ainsi que l'organisation de circuits inter comparaisons sur échantillons environnementaux [3] sont des compléments récents sur le sujet.

Les conclusions sur les deux questions importantes que sont la bioaccumulation du tritium à différents niveaux trophiques de l'environnement ainsi que sa rémanence sont prudentes et semblables à celles du livre blanc de l'ASN, mettant en avant le besoin d'études plus approfondies car les résultats observés sont assez dispersés.

Enfin, le chapitre consacré à l'impact du tritium sur l'Homme souligne les incertitudes sur l'efficacité biologique relative (EBR) ainsi que le besoin d'études épidémiologiques, conclusions qui rejoignent la synthèse des travaux et les recommandations du groupe de réflexion tritium du livre blanc.

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° 959 (décembre 2013)**

- Allocution prononcée lors du 61^e congrès national de l'UdPPC, par V. Parbelle.
- Les origines de l'équation de Schrödinger, par M. Venturi.
- De la crevette aux films dépolluants, par P. Hérin, O. Mignotte, Y. Talneau, A. Bihan, C. Randria.
- Détermination de la concentration micellaire critique par spectrométrie, par A. Escalle-Lewis, J. Piard.

Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr

Notons que le CEA a mis en place dès 2010 au sein de son programme transversal de toxicologie une réflexion sur le sujet et a lancé dès 2012 un certain nombre d'études ciblées afin de répondre à ces questions.

Eric Ansoborlo

- [1] http://livre-blanc-tritium.asn.fr/fichiers/Tritium_livre_blanc_integral_web.pdf
 [2] Belot Y., Roy M., Métivier H., *Le tritium de l'environnement à l'Homme*, Éditions de Physique, 1996.
 [3] Baglan N. *et al.*, Métrologie du tritium dans différentes matrices : cas du tritium organiquement lié (TOL), *Radioprotection*, 2010, 45, p. 369.



Strategies for green organic synthesis

V.K. Ahluwalia
 352 p., 76,99 £
 CRC Press, 2012

L'ouvrage de V.H. Ahluwalia, de l'Université de Delhi en Inde, traite de la synthèse en chimie organique en insistant sur les aspects dits de « chimie verte ». À la différence des autres ouvrages sur le même sujet, l'auteur a adopté une présentation volontairement pédagogique qui s'adresse à des étudiants de chimie niveau Master ou à de jeunes thésards.

Le livre comporte huit chapitres. Le premier pose les problèmes en dix pages : rappel des douze principes de la chimie verte, notion d'économie d'atomes et grands types de réaction. Le second (150 p.) traite de la formation de la liaison C-C. Suivent dans de courts chapitres : la formation de la liaison C=O, les formations des liaisons simples et multiples C-X avec X comme hétéroatome (S, N, halogène), puis les interconversions des groupes fonctionnels, la stéréochimie réactionnelle et la rétro-synthèse.

Pour les points positifs, il faut signaler le bon usage des références bibliographiques, situées à la fin de chaque paragraphe, qui partent toujours de la publication originelle (historique), rendant la lecture aisée, par exemple pour fixer les idées : la réaction d'Arndt Eistert de 1935 à nos jours, la réaction de Bouveault et Blanc de 1904 à la sonochimie actuelle. De très bons tableaux pédagogiques synthétiques résument bien les transformations (p. 240), par exemple pour les réactions de S_N sur

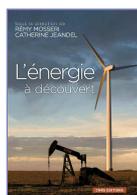
les dérivés halogénés. Les conditions expérimentales et les rendements sont bien indiqués pour de nombreuses réactions. Signalons aussi de bons développements sur la réaction de Diels Alder (p. 90 et suivantes) comme sur la réaction de Wittig (à partir de la p. 154) ou celle de Heck (p. 132 et suivantes).

Pour les points négatifs, qu'il faut bien aborder dans une « critique », il manque un petit glossaire pour certaines abréviations utiles pour la lecture du texte. Je regrette l'absence des réactions mettant en jeu des molécules marquées, et j'aurais souhaité davantage de développements sur certaines réactions : par exemple les carbènes (p. 278), la réaction d'aldolisation, notamment l'aspect stéréochimique (p. 309), la synthèse de Kiliani Fischer (p. 50). Il y a quelques erreurs de typographie : nitrites à la place de nitriles (p. 51), RCHO à la place de RCOOH (p. 266), exozolidine à la place d'oxazolidinone (p. 322).

Il y a aussi peu de mécanismes dans ce livre, ce qui me paraît normal, mais je regrette un peu l'écriture de certaines flèches mécanistiques mal orientées, notamment dans les réactions mettant en jeu des organométalliques sur des aldéhydes (p. 70 ou 249). Seuls les cuprates lithiens ont été abordés, les cuprates magnésiens auraient pourtant mérité leur place dans un tel ouvrage (p. 74). Une maladresse de nomenclature est à mentionner, par exemple pour les amines (p. 222 et 224). Enfin, certaines références bibliographiques ont été oubliées, comme pour la résolution du mélange racémique d'éthyl-2-fluorohexanoate d'éthyle (p. 307) ou des aminoacides (p. 327). La place de la rétro-synthèse ne me semble pas suffisamment grande, et on ne trouve pas dans la bibliographie les livres « pionniers » de Warren ou de Fürhop et Penzlin par exemple.

Mais malgré ces remarques, je suis persuadé que les étudiants trouveront ici de bons points de départ pour des études bibliographiques plus poussées, et la clarté de la présentation des réactions évoquées, avec un index bien présenté, devront séduire un plus large public.

Jean-Pierre Foulon



L'énergie à découvert

R. Mosseri, C. Jeandel (dir.)
 345 p., 39 €
 CNRS Éditions, 2013

Cet ouvrage collectif est divisé en dix parties qui visent à donner une vision la plus exhaustive possible de la thématique énergie, une thématique très importante pour nos sociétés, qui met en jeu des sommes extrêmement importantes, influençant la balance des paiements. Ainsi, la différence entre les achats et les ventes en produits énergétiques (68,7 Md€ en 2012) correspond à peu près au déficit de la balance commerciale de la France (67 Md€ en 2012). C'est une thématique dans laquelle des groupes industriels français occupent une bonne place dans le panorama mondial (EDF, Areva, Total, GDF-Suez...) et où la recherche française se coordonne au sein de l'Alliance Nationale de Coordination de la Recherche pour l'Énergie (ANCRE) créée par le CEA, le CNRS, la CPU et l'IFPEN. Le thème est d'actualité avec le débat sur la transition énergétique et la future loi qui sera discutée au Parlement en 2014, et celui organisé par la Commission nationale du débat public (CNDP) sur le futur centre de stockage des déchets radioactifs Cigéo.

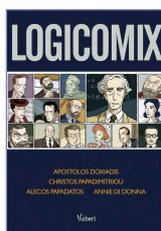
L'énergie peut avoir des origines physiques multiples : mécanique, gravitationnelle, chimique, nucléaire, photonique, noire... À ces différentes ressources énergétiques peuvent correspondre des moyens pour les mettre en œuvre afin d'alimenter nos sociétés. En effet, l'énergie dans notre vie courante, c'est ce qui permet de nous déplacer, de chauffer, refroidir, éclairer, alimenter nos systèmes d'information et de communication, bâtir... Sans ressources énergétiques fiables et disponibles à la demande, on ne sait pas faire fonctionner nos sociétés très urbanisées. Bien qu'il n'y ait pas une relation linéaire entre le produit intérieur brut et la consommation d'énergie, la croissance du PIB se traduit, dans sa phase initiale, dans nos modèles de développement, nécessairement par une augmentation de la consommation énergétique. Enfin, les scénarios tendanciels montrent que la consommation d'énergie va doubler d'ici à 2050 et que l'impact sur le climat du siècle à venir sera important.

Les 128 fiches permettent au lecteur d'avoir les informations nécessaires à la compréhension des différents modes de production, de stockage et de consommation de l'énergie. Elles donnent une vision globale d'une sous-thématique de l'énergie et renvoient le lecteur à des ouvrages plus spécialisés pour approfondir le sujet.

Ce livre permet d'entrer dans la thématique énergie et d'en saisir les enjeux. Son prix, particulièrement bas pour un ouvrage de cette qualité, le rend accessible à toutes les bourses. Sa lecture ne

nécessitant pas d'études scientifiques poussées, il apportera à chacun de nous les éléments clés du débat sur la transition énergétique.

Stanislas Pommeret



Logicomix

A. Doxiadis, C. Papadimitriou,
A. Papadatos, A. Di Donna
352 p., 22,90 €
Vuibert, 2010

Roman graphique publié à l'origine en anglais, *Logicomix, An epic search for truth*, relate une épopée tragique, la quête des fondements des mathématiques, une recherche de la vérité que l'on pourrait transposer aux autres sciences : existe-t-il une vérité absolue démontrable ?

Logicomix est donc l'histoire d'une tragédie, présentée comme un ballet. Dans le roman, elle commence à la fin du XIX^e siècle pour s'achever en 1945. Dès le prologue (ouverture du ballet), les auteurs présentent le sujet – la quête des fondements des mathématiques – et le héros choisi pour l'incarner – le logicien Bertrand Russell. Au fil des épisodes (entrées du ballet), Russell, tout en construisant sa vie personnelle et sentimentale, se lance dans la quête d'un système achevé de la logique. Dans sa démarche, inspirée par Leibniz, il rencontre des acteurs éminents de la recherche des fondements, mathématiciens (Moore, Whitehead, Cantor, Poincaré, Hilbert, von Neumann) ou logiciens (Frege, Wittgenstein, Gödel). La folie n'est jamais loin, qui guette les téméraires aventuriers de la pensée !

Le roman pourrait, mais ne le fait pas, s'arrêter en ce jour de 1931 où Kurt Gödel présente ses deux théorèmes d'incomplétude, sous le titre « *Sur les propositions formellement indécidables des Principia Mathematica et des systèmes apparentés* ». Que disent-ils ? Approximativement qu'il existe des énoncés qui ne sont pas démontrables et dont la négation n'est pas non plus démontrable. Et aussi qu'il existe un énoncé exprimant la cohérence de la théorie, c'est-à-dire le fait qu'elle ne permette pas de démontrer tout, et n'importe quoi. Ce que Plin l'Ancien, intuition fulgurante,

avait déjà écrit « *Solum certum nihil esse certi ; Et homine nihil miserius aut superbius* » !

Se mettant en scène à plusieurs reprises, les auteurs – moderne Club des Cinq, ils sont quatre bipèdes et un chien ! – s'interrogent sur la folie qui menace les imprudents chercheurs, se penchent sur la distinction entre carte et territoire, mettent en relation la quête des fondements et l'Orestie d'Eschyle... tout a son importance, y compris l'intervention du plus fidèle ami de l'homme ! Ils concluent par une question qui peut surprendre et justifie la poursuite du roman jusqu'en 1945, date de l'invention de l'ordinateur par les mathématiciens von Neumann et Turing : cette machine serait-elle l'enfant légitime de cette quête, à la fois conclusion et point de départ d'une nouvelle épopée ?

Loin de se lamenter sur le fait avéré que l'on ne pourra pas tout prouver, Turing imagine dès 1936 une machine théorique qui permettra de trouver tout ce que l'on peut prouver. C'est von Neumann qui concevra, en 1945, l'architecture d'une machine réelle. La quasi-totalité des ordinateurs sont encore bâtis selon cette architecture, qui classe toute proposition logique dans l'une des catégories : vraie, fausse ou indécidable.

Tout scientifique sérieux se doit de lire *Logicomix*... même si cela ne résoudra pas nécessairement la question initiale !

Pascal Serman



Mécanique des fluides & des solides appliquée à la chimie

H. Fauduet
691 p., 120 €
Tec & Doc, Lavoisier, 2011

Cet ouvrage qui traite de la mécanique des fluides et des solides appliquée à la chimie comporte quatre parties réparties sur 19 chapitres. La première partie est dédiée aux différents aspects des fluides, notamment les propriétés, la statique, la dynamique des fluides tant incompressibles que compressibles ainsi que certaines machines hydrauliques. La deuxième concerne les propriétés des solides et quelques opérations mécaniques impliquant les solides (séparation,

fragmentation, transport, distribution). Dans ces deux parties, les concepts théoriques de base et les technologies applicatives d'appareils ou d'instruments métrologiques sont présentés de façon très abordable et concrète. La troisième partie rassemble un nombre conséquent d'exercices et de problèmes (155 au total) pour illustrer la base théorique présentée dans les deux précédentes parties. Les corrigés très détaillés permettent notamment aux étudiants de vérifier les acquis et d'aider l'approfondissement de la compréhension de certains points plus abstraits. La dernière partie est sans aucun doute la plus originale parmi les ouvrages en langue française : les données « brutes » issues de différents postes de travail, du type travaux pratiques (TP) ou des mesures directes sur un appareil, sont rassemblées dans des tableaux. Le lecteur peut les traiter et modéliser suivant les concepts théoriques acquis précédemment pour extraire les lois physiques adéquates ou vérifier le fonctionnement d'un appareil tel qu'une pompe centrifuge pour liquides ou un broyeur de solides. Enfin, l'auteur consacre un important effort pour fournir les principales propriétés des fluides et des solides sous forme de 21 annexes. L'étendue de ces données, par exemple la viscosité des fluides courants, la tension superficielle liquide/air ou interfaciale liquide/liquide, la diffusivité de fluides dans certains solvants ainsi que la dureté des solides, est particulièrement appréciable pour faciliter la résolution d'exercices dans la troisième partie et la modélisation pour la quatrième.

Je pense que cet ouvrage s'adresse aux chimistes ainsi qu'aux ingénieurs et techniciens supérieurs travaillant dans les différents secteurs industriels, notamment chimique, pharmaceutique, alimentaire, cosmétique, pétrolier ou encore matériaux. En tant qu'enseignant, j'aime tout particulièrement son organisation originale suivant le fil conducteur concepts de base (cours), exercices (TD) et modélisation des données de mesure (TP). Naturellement, l'ouvrage est destiné aux enseignants et aux élèves dans les écoles d'ingénieurs et les IUT de chimie ou de génie chimique. Il est aussi à noter que peu d'ouvrages dans la littérature traitent à la fois la mécanique des fluides et des solides, ce qui en fait un atout supplémentaire.

Huai Zhi Li

21 janvier 2014
Sciences et médias

Paris

• www.sciencesetmedia.org



28 janvier 2014
Quoi de neuf en formulation ?
3^e conférence débat du groupe
Formulation

Paris

• bonnetgonnet@flamel.com



30-31 janvier 2014
JCC 2014

Journées de chimie de coordination

Rennes

• <http://jcc2014.sciencesconf.org>



6 février 2014
Panorama 2014

Paris

Thème : Biomasse pour l'énergie et la chimie.

• www.ifpenergiesnouvelles.fr/actualites/evènements/nous-organisons/panorama-2014

12 février 2014
Chimie et expertise

Sécurité des biens et des personnes

Paris

Dans le cadre des colloques « Chimie et... » à la Maison de la Chimie.

• <http://actions.maisondelachimie.com>



13-14 février 2014
Déchets ou ressources ?

Paris

• www.webs-event.com

14-15 mars 2014
Village de la chimie 2014

Paris

• www.villagedelachimie.org

25-28 mars 2014
JIREC 2014

Journées de l'innovation et de la recherche pour l'enseignement de la chimie

Carry-le-Rouet

Thème : La couleur.

• www.jirec.fr



30 mars-2 avril 2014
Food structure and functionality symposium

Amsterdam (Pays-Bas)

• www.foodstructuresymposium.com

31 mars-3 avril 2014
Alg'n'Chem 2014

Montpellier

Thème : Algae, new resources for industry?

• www.ffc-asso.fr/colloques/alg-n-chem-2014



1-4 avril 2014
Analytica 2014

Munich (Allemagne)

• www.analytica.de

2-4 avril 2014
2nd International green catalysis symposium of Rennes

Rennes

• <http://igcs2014.sciencesconf.org>

3 avril 2014
Journée nationale de l'ingénieur

Paris et régions

• www.iesf-jni.org

8 avril 2014
SCT-SFNano joint meeting

Paris

Thème : When medicinal chemistry meets nanomedicines: molecular aspects of targeting-activation and delivery of drugs

• www.ldorganisation.com/v2/products-list.php?langue=english&cle_menus=1159438186



9-10 avril 2014
Oxobiodegradability of polymeric materials

Aubière

• www.cnep-ubp.com/?page_id=56

9-11 avril 2014
Mempro 5
Intégration des membranes dans les procédés

Toulouse

• <http://inpact.inp-toulouse.fr/MEMPRO5>

5-6 mai 2014
JFIC 2014
7^e Journées franco-italiennes de chimie

Turin (Italie)

• www.gific2014.unito.it



5-9 mai 2014
IFAT 2014

Salon mondial de la gestion de l'eau, du traitement des eaux usées, des déchets et des matières premières
Munich (Allemagne)

• www.promessa.com/salon/ifat-314,314.html

12-14 mai 2014
idHea

Hydrogen energy and applications

Nantes

• www.cnrs-imn.fr/IDHEA



12-15 mai 2014
CFCF 2014

Colloque français de chimie du fluor
Gif-sur-Yvette

• www.reseau-fluor.fr/index.php/fr/cfcf-2014

12-15 mai 2014
GeCat 2014

Journées annuelles du Groupe d'étude en catalyse

Cluny

• www.gecat.fr/spip.php?rubrique44



12-16 mai 2014
EuroSuperAlloys 2014

2nd European symposium on superalloys and their applications
Giens

• www.eurosuperalloys2014.eu



18-21 mai 2014
EMSF 2014

14th European meeting on supercritical fluids

Marseille

• <http://emsf2014.com>

26-28 mai 2014
ElecNano 6

Electrochemistry at the nanoscale

Paris

• www.elecnano.fr



1-5 juin 2014
FACS XV

15th meeting of the French-American Chemical Society

Avignon

• <http://facsXV.unistra.fr>

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : www.societechimiquedefrance.fr, rubrique **Manifestations**.

De séminaire en Conseil d'administration



Les participants de SCF 4 (25-26 novembre 2013). Photo : M.-C. Vitorge/SCF, DR.

À la suite des débats très animés et constructifs du 4^e séminaire SCF qui a réuni plus de 50 personnes, le Conseil d'administration a validé une **feuille de route pour l'année 2014** qui met l'accent sur les points suivants :

- **Adhésions** : intensifier les actions définies lors du séminaire SCF 3 en les démultipliant au niveau des entités opérationnelles (envoi de lettres aux directeurs de laboratoires et d'écoles doctorales assorti d'une lettre signée du président de la SCF et de responsables institutionnels) et concevoir tous ensemble de nouvelles opérations de reconquête d'effectifs au sein des laboratoires industriels, institutionnels et universitaires, coordonnées par **Michel Che**, chargé de mission.
- **Fidélisation** : rechercher de nouveaux moyens de fidélisation des adhérents dans la tranche d'âge 30-45 ans en nommant un chargé de mission, **Thomas Cauchy**, qui serait à l'écoute de ces adhérents et proposerait en concertation avec les divisions scientifiques et les sections régionales des actions à entreprendre sur les court et moyen termes.
- **EuCheMS et IUPAC** : susciter chez les adhérents la prise de conscience de l'importance de ces deux instances fédératives pour le rayonnement de la SCF ; établir une politique de participation forte aux activités de l'EuCheMS et soutenir l'IUPAC en s'inscrivant à titre individuel, en s'impliquant davantage dans ses structures et en s'investissant dès à présent pour relever le défi de l'organisation du congrès mondial de 2019 à Paris.
- **Clubs de jeunes sociétaires** : mettre en place un réseau national confirmant l'importance d'une structure souple pour la coordination et la synergie des actions des clubs de jeunes sociétaires, afin de conforter leur reconnaissance nationale et européenne dans le cadre de l'European Young Chemists Network de l'EuCheMS, et nommer pour ce faire une chargée de mission en la personne de **Camille Oger**.
- **Sections régionales** : rechercher, puis mettre en place des modes de fonctionnement optimaux prenant en compte l'identité géographique, l'effet de taille, etc., et les contraintes d'une structure associative reconnue d'utilité publique, avec l'aide d'**Elisabeth Bordes-Richard**, chargée de mission.
- **Division et inter-division** :
 - **Chimie physique** : terminer la structuration thématique, finaliser le mode de gestion propre de la division compatible avec les modalités générales de fonctionnement de l'association, assurer la communication pertinente aussi bien interne à l'association qu'externe, afin de développer un modèle fédératif qui pourrait s'appliquer à d'autres entités opérationnelles (**Stanislas Pommeret**).
 - **Énergie** : établir le mode de fonctionnement de cette *inter-division* créée à titre expérimental sur un thème transversal concernant pratiquement toutes les divisions de l'association, avec la possibilité de tisser des liens avec les sections régionales et l'objectif d'envisager ce type de structure pour d'autres domaines sociétaux où la chimie joue un rôle majeur (**Stanislas Pommeret**).
- **Groupes thématiques** : clarifier la définition d'un groupe thématique, et établir un modèle souple d'entités pouvant être ouvertes sur d'autres associations et œuvrant en toute complémentarité avec les divisions, afin de parvenir à un ensemble cohérent renforçant la dynamique de la chimie française et sa visibilité auprès des institutionnels, des industriels et des organisations européennes, voire internationales, avec l'aide d'**Elisabeth Bordes-Richard**, chargée de mission.
- **Communication** : rendre la communication plus proactive, notamment en la décentralisant, tout en améliorant les outils généraux à disposition des adhérents, et faire en sorte qu'une véritable culture de communication pertinente se mette en place pour mieux asseoir la place de la chimie (et de la SCF) dans le paysage d'une information sociétale alliant rigueur et qualité, avec **Agnès Jacquesy, Marie-Claude Vitorge et un correspondant par entité opérationnelle**.

Le Conseil d'administration recommande le slogan :

Faire adhérer, c'est l'affaire de tous !

Dernière minute

Le Conseil d'administration a retenu la date du **mercredi 4 juin 2014** pour la **remise solennelle des Prix nationaux** (Prix J.-Achille Le Bel et Prix Pierre Süe) et **binationaux** (franco-britannique avec la RSC, franco-espagnol avec la RSEQ et franco-italien avec la SCI). À cette occasion, les titres de « Membres distingués » junior et senior seront remis aux promus de l'année 2013.

Le Bureau de la SCF

Prix des divisions 2013

Chimie industrielle

• Marc Mauduit et Frédéric Caijo



Le prix DCI 2013 récompense les travaux de ces deux chercheurs dans le domaine des catalyseurs de métathèse et les développements qui ont conduit à la création de la société Oméga Cat System.

Marc Mauduit est directeur de recherche CNRS à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR) dans l'équipe « Organométalliques, matériaux et catalyse » (UMR CNRS 6226).

Ses recherches, qui portent sur le développement de nouveaux catalyseurs à base de ruthénium, applicables à la métathèse d'oléfines dans le domaine de la chimie fine, ont conduit à de nombreuses publications et à une reconnaissance internationale. Un autre axe de recherche concerne le développement de nouveaux ligands chiraux diaminocarbènes utilisés en catalyse énantiosélective au cuivre. Chercheur contractuel dans la même équipe entre 2007 et 2010, Frédéric Caijo a participé activement aux divers programmes de développement dans le domaine de la métathèse.

Différentes nouvelles familles de catalyseurs et leurs applications en métathèse ont été brevetées par ces deux chercheurs, un point important concernant la stabilité et la recyclabilité, mais aussi l'amélioration de l'activité et de la sélectivité de ces catalyseurs.

Une étape décisive dans le développement a été franchie en 2010 avec la création de la société Oméga Cat

System, start-up dont Frédéric Caijo est aujourd'hui gérant.

De nouvelles demandes de brevets sont maintenant déposées pour le compte de cette société, et un panel de plus de cinquante catalyseurs pour la métathèse d'oléfines est déjà disponible. Le développement est axé sur la vente en direct de catalyseurs, la fourniture d'assistance aux entreprises à partir de la maturation technologique acquise, mais aussi la commercialisation de produits issus de réactions de métathèse dans le cadre d'associations avec des industriels, par exemple dans le domaine des agroressources. Le chiffre d'affaires (131 k€ en 2012) est en croissance et différents prix et soutiens (Ministère de la Recherche, OSEO...) accompagnent le développement de cette start-up. Plusieurs créations d'emplois sont attendues dans les prochains mois.

La remise du prix est prévue à l'ENSCR le 26 février 2014 dans le cadre d'une matinée scientifique.

vient de paraître



Chimie et transports

Vers des transports décarbonés

M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier, P. Rigny (coord.)

272 p., 24 €

EDP Sciences/L'Actualité Chimique Livres/Fondation de la Maison de la Chimie, 2014

La voiture, les transports en commun et le transport aérien ont pris une telle place dans nos existences que les perspectives de crise ouvertes par la question de l'énergie sont causes de vives préoccupations chez les citoyens et les collectivités.

Des efforts de recherche importants sont consacrés pour trouver des réponses techniques aux transformations imposées par la raréfaction et le renchérissement de l'énergie et par la demande sociétale en matière de développement durable : nouveaux matériaux pour alléger les structures, mise au point de carburants plus efficaces et moins polluants, développement de batteries pour la propulsion électrique, etc., avec un rôle toujours central de la chimie.

Grâce à l'éclairage de professionnels de l'industrie ou de la recherche publique, le lecteur comprendra mieux la place des transports et de la chimie dans le monde de demain.

En ce début d'année, pensez à votre adhésion 2014 à la SCF et à votre abonnement à *L'Actualité Chimique*.

Quelques thèmes à venir dans nos colonnes : « La chimie théorique », « La cristallographie »...

• www.societechimiquedefrance.fr/spip.php?page=adhesion_scf

le dossier

L'eau, une ressource vitale : le rôle de la chimie



**l'actualité
chimique**

publié avec le n° 381 de L'Actualité Chimique, janvier 2014

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 !

L'eau, une ressource vitale : le rôle de la chimie



© dusk-Fotolia.com

L'éradication des épidémies par la vaccination et par le traitement chimique des infections a été un objectif majeur, relativement bien atteint pour la tuberculose, la poliomyélite et de nombreuses autres maladies contagieuses au cours du dernier siècle. L'espérance de vie qui dépasse les 80 ans dans les pays développés en témoigne, mais il ne faut pas sous-estimer un facteur essentiel de la modification du tableau des maladies chez nos concitoyens : le développement généralisé de l'hygiène et de l'accès à l'eau potable. La preuve en est régulièrement donnée par la résurgence d'épidémies comme la dysenterie, le choléra et bien d'autres dans les pays atteints par des catastrophes naturelles, comme ce fut le cas lors du grand tremblement de terre du 12 janvier 2010 à Port-au-Prince en Haïti.

La France et la plus grande partie de l'Europe ne risquent pas, sauf de manière tout à fait ponctuelle, de subir de telles catastrophes, non plus que de souffrir de la raréfaction de la ressource en eau. Notre exigence, légitime, d'une eau douce non contaminée au sortir de nos robinets, dans nos sources et nos lacs, dans nos fleuves et nos nappes phréatiques, est à l'origine d'une recherche académique

et industrielle de très haut niveau dans le domaine de l'analyse et du traitement de telles contaminations, et notamment de la détection de traces et d'ultra-traces de polluants.

Dans ce contexte, et pour s'associer à l'Année internationale de l'eau en 2013, nous avons décidé de présenter dans ce premier numéro de l'année une chronique, confiée à Jean-Claude Bernier, et ce dossier détachable, qui s'appuie sur les plus récents travaux de nos spécialistes de l'Institut de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture (Irstea), de l'École nationale des travaux publics de l'État (ENTPE) et, bien sûr, de l'Université et du CNRS.

Rose Agnès Jacquesy
Rédactrice en chef

Les micropolluants dans les écosystèmes aquatiques

Enjeux de recherche en France et en Europe

Patrick Flammarion

Résumé

La présence de micropolluants chimiques dans les écosystèmes aquatiques est très largement documentée. Ces pollutions inquiètent les populations et les pouvoirs publics ont lancé un certain nombre d'actions ou plans pour suivre et maîtriser ces contaminations. Certains micropolluants sont dits « émergents » du fait des lacunes dans la connaissance de leur comportement dans l'environnement sur le long terme (dans les eaux, les sols, l'air, les organismes vivants) et leur impact sur la santé et la vie des écosystèmes et des citoyens. Même si les études scientifiques ont déjà apporté des éléments permettant de suivre certaines de ces substances ou d'en quantifier les risques, les questions adressées à la recherche restent nombreuses et font l'objet de collaborations internationales sur cet enjeu largement partagé.

Mots-clés

Eau, écosystèmes aquatiques, micropolluants, contaminants émergents, recherche, innovation.

Abstract

Micropollutants in aquatic environment: a challenge for research in France and Europe

The presence of chemicals in aquatic environment is well documented. People feel concerned by these aquatic pollutants and a number of governmental plans have been launched to monitor and control these pollutions. A number of pollutants are "emerging" because of the knowledge gaps about their environmental behavior over the long term (in water, soil, air, biota) and their health or ecotoxicological risks. Although scientific studies have provided results that help to monitor some of these substances or to quantify the risks, the research challenges are numerous and are widely shared through international collaborations.

Keywords

Water, aquatic environment, micropollutants, emerging pollutants, research, innovation.

Le baromètre IRSN 2012 sur la perception des risques et de la sécurité met en « bonne » place la pollution des eaux parmi les risques environnementaux [1] : « La pollution de l'eau (37 %), la pollution de l'air (33 %) et l'effet de serre (25 %) restent le trio de tête des préoccupations environnementales des Français, comme elles le sont depuis plus de dix ans au-delà des variations annuelles. En 2011, c'est elle qui inquiète le plus les Français (+ 8 points), qui la placent au premier rang de leurs préoccupations environnementales. Depuis 2000, c'est la première fois que cette préoccupation se détache autant de celles concernant la pollution de l'air et l'effet de serre. »

Parmi les pressions qui s'exercent sur l'état des eaux en Europe, celles liées à leur qualité chimique font partie des plus significatives. Les pollutions chimiques entraînent leur dégradation et sont donc susceptibles d'avoir un impact négatif sur la santé publique et les écosystèmes aquatiques.

Ainsi, par exemple, le bilan récent de la présence de micropolluants dans les milieux aquatiques continentaux montre que 93 % des points suivis dans les cours d'eau sont contaminés par des pesticides [2], avec toutefois, pour près de 70 % d'entre eux en 2011, une concentration totale moyenne inférieure à 0,5 µg/L. Les points au-delà de ce seuil se situent dans les régions céréalières, de maïsiculture ou de viticulture, notamment dans le Bassin parisien, dans le Sud-Ouest et le long du Rhône, ou à tradition maraîchère, comme en Martinique et en Guadeloupe. Les trois pesticides, ou leurs résidus, les plus quantifiés en France métropolitaine sont les mêmes tous les ans depuis 2007 : l'AMPA (métabolite entre autres de l'herbicide glyphosate), suivi du glyphosate lui-même et de l'atrazine déséthyl.

S'agissant de la potabilité des eaux, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a publié en septembre dernier un rapport [3] qui conclut que pour les 106 substances étudiées, « les variations régionales des concentrations de pesticides dans l'eau ne modifient pas les conclusions des évaluations de risque conduites à l'échelle nationale connues à ce jour, la contribution de l'eau à l'exposition alimentaire globale aux pesticides étant généralement faible (< 5 %). » Cette étude recommande de maintenir, voire de renforcer, « l'effort de surveillance de l'eau de distribution, dans les unités de distribution de petites tailles et pour les substances pour lesquelles il n'a pas été possible de conclure dans la présente étude », mais aussi de conduire des travaux de recherche supplémentaires afin de « mieux connaître les effets sur la santé de certains pesticides ainsi que d'estimer les effets cumulés et les effets aux faibles doses pour les pesticides de type perturbateurs endocriniens. »

La chimie se doit naturellement d'être au cœur de la politique publique de préservation des ressources aquatiques, notamment de la directive européenne cadre sur l'eau (DCE), cadre des politiques européennes de l'eau depuis 2000. La DCE a ainsi fixé l'objectif du bon état chimique et écologique des eaux continentales et littorales. En cohérence avec les

politiques européennes, la France a lancé des plans nationaux : renouvellement du plan national « Micropolluants » (arrivant à échéance en 2013) et mise en œuvre du plan « Résidus de médicaments dans l'eau » (échéance 2015) – voir l'article de F. Orias et Y. Perrodin à la fin de ce dossier.

De quelles substances chimiques parle-t-on ?

Dans les milieux aquatiques, les micropolluants recouvrent des familles chimiques très variées (métaux, solvants, pesticides...) (voir *tableau*). Parmi ces substances, une partie seulement fait l'objet d'un suivi pour le diagnostic de l'état chimique des masses d'eau. La DCE prévoit que cette liste des substances prioritaires soit revue régulièrement, car depuis cinquante ans, le nombre de substances chimiques trouvées dans l'eau est en augmentation régulière (*figure 1*).

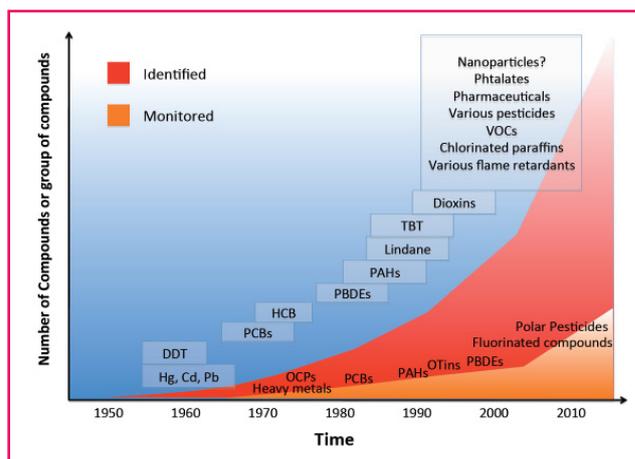


Figure 1 - Augmentation du nombre de substances chimiques, identifiées et suivies, dans les écosystèmes aquatiques (d'après [4]) (reproduit avec l'aimable autorisation d'Olivier Perceval, DR).

Suite à l'accord d'avril dernier entre le Parlement européen et les États membres, douze nouvelles substances prioritaires vont devoir être surveillées et respecter les seuils de présence dans les milieux aquatiques. Elles s'ajoutent aux 41 substances déjà répertoriées, l'objectif affiché étant de parvenir à un bon état chimique au plus tard le 22 décembre 2027.

En parallèle, trois substances pharmaceutiques rejoignent la liste des polluants qui doivent faire l'objet d'une surveillance particulière en vue, le cas échéant, de les inclure dans la liste des substances prioritaires. Il s'agit de deux hormones de synthèse (17 alphaéthynylestradiol, 17 bêta estradiol) et l'anti-inflammatoire diflofénac (acide 2-[2-(2,6-dichlorophényl)aminophényl]éthanoïque) (*figure 2*).

Origines, classes et exemples de micropolluants dans l'eau (reproduit avec l'aimable autorisation d'Olivier Perceval).		
Origine/usage	Classe	Exemples de substances
Substances chimiques industrielles	Solvants Intermédiaires de synthèse Produits pétrochimiques	Tétrachlorométhane Méthyl- <i>t</i> -buthyléther BTEX (benzène, toluène, xylène)
Produits industriels	Additifs Lubrifiants Retardateurs de flamme	Phtalates PCB Polybromodiphényléther
Produits de consommation courante	Détergents Produits pharmaceutiques Hormones (cf. résidus pilules contraceptives) Produits d'hygiène corporelle	Nonylphénol-éthoxylates Antibiotiques Éthynil-estradiol Filtres UV
Biocides	Pesticides Biocides à usage non agricole	DDT Atrazine Tributhylétain Triclosan
Substances d'origines géogénique et naturelle	Métaux traces Substances inorganiques Goût et odeur Cyanotoxines Hormones d'origine humaine	Pb, Cd, Hg As, Se, U, fluorure Méthyl isobornéol, géosmine Microcystine Estradiol
Désinfection/oxydation	Sous-produits de la désinfection	Trihalométhanes, acides haloacétiques, bromates
Produits de transformation	Métabolites	Métabolites des composés perfluorés Métabolites des herbicides chloroacétanilides

En effet, au cours des dernières années, des inquiétudes sont apparues concernant la présence de certains polluants dits émergents dans l'eau potable et les écosystèmes aquatiques. Ces substances sont soit de nouvelles substances (nouvellement synthétisées), soit des substances chimiques déjà présentes mais que l'on vient seulement d'être capable d'analyser.

De nombreuses lacunes subsistent dans la connaissance de leur comportement dans l'environnement sur le long terme (dans les eaux, les sols, l'air, les organismes vivants) et leur impact sur la santé et la vie des écosystèmes et des citoyens. Par ailleurs, les taux d'élimination avec les procédés de traitement des eaux usées conventionnels peuvent être faibles pour plusieurs contaminants émergents [5].

Pour répondre aux défis de la pollution chimique et mettre en œuvre les dispositifs réglementaires de la politique publique, l'appui de la recherche est essentiel pour apporter les connaissances et les outils nécessaires afin de surveiller les polluants dans les milieux aquatiques, évaluer les risques et gérer les pollutions. En effet, la gestion opérationnelle de ces risques pose des questions complexes qui ne trouveront des éléments de réponse que grâce à la recherche : des concentrations faibles, des expositions irrégulières, quels risques liés aux mélanges de toxiques, quelles cascades d'effets dans les systèmes écologiques (chaînes trophiques, effets intergénérationnels, etc.), quelles technologies innovantes (cf. biomarqueurs) pour la surveillance des milieux,

quelles valeurs seuils plus pertinentes d'un point de vue écologique (effets à des niveaux pertinents d'organisation biologique)...

Les États européens partenaires de l'initiative de programmation conjointe de la recherche européenne sur l'eau (JPI Water) viennent d'ailleurs de décider de lancer en priorité un appel à propositions de recherche sur les polluants émergents dans l'eau. C'est à n'en point douter un signe fort sur le consensus actuel vis-à-vis de cette priorité tant sociétale que scientifique. En France, des programmes financés par l'ANR, l'ANSES, le MEDDE ou l'ONEMA ont également permis d'avancer sur la connaissance des expositions et des risques environnementaux liés à ces substances.

On ne part pas de rien

En France, des méthodes de référence ont été mises à disposition par le consortium AQUAREF [6]. Il s'agit de techniques analytiques pour la surveillance des micropolluants dans l'eau, les sédiments et le biote* (dosage du mercure et du pentabromodiphényléther dans les sédiments et le biote, dosages multi-résidus de composés hydrophobes ciblés dans le biote, dosages d'organoétains dans les sédiments, etc.), des outils de prélèvement innovants tels que les échantillonneurs passifs.

Les connaissances sur la bioaccumulation et les transferts de contaminants dans les systèmes aquatiques et les réseaux trophiques ont permis de définir des seuils de gestion des eaux et des sédiments contaminés (PCB, retardateurs de flammes bromés : PBDE et HBCD, composés perfluorés, alkylphénols, etc.).

Des (bio)marqueurs ont été développés et validés sur le terrain pour détecter la présence et caractériser les effets variés de contaminants chimiques (immunotoxicité, mutagenicité, perturbation endocrine...), etc. Un séminaire national sur le sujet a permis de mettre en avant les acquis sur les

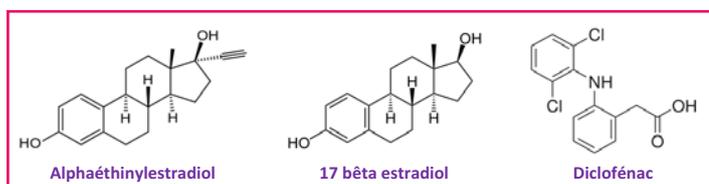


Figure 2 - Formules de trois polluants émergents pharmaceutiques (d'après Wikipédia).

biomarqueurs et bioessais, et d'identifier les marges de progrès nécessaires pour une diffusion et une utilisation plus large de ces outils [7].

Les connaissances ont progressé sur les moyens de réduire les micropolluants lors du traitement des eaux usées et des boues [5]. Par exemple, il est acquis que les procédés tertiaires avancés (oxydation à l'ozone, filtration sur charbon actif, osmose inverse) permettent de compléter le rendement opéré par les étapes conventionnelles (traitement biologique, traitement azote) sur l'élimination d'une grande partie des micropolluants (mais certains restent relativement réfractaires comme l'AMPA ou l'acide nonylphénoxyacétique).

Pour autant, les questions adressées à la recherche restent nombreuses

Notre compréhension doit avancer sur les questions suivantes :

- Quels sont les contaminants émergents, tels que les composés polaires, les produits pharmaceutiques, les produits de soins personnels, les composés perfluorés, les perturbateurs endocriniens ?
- Comment pouvons-nous prédire leur comportement environnemental dans les eaux de surface, les sédiments, les sols et les eaux souterraines ? Comment progresser en termes de connaissances des voies d'apport et de transport (rejets aqueux, apports atmosphériques, épandages (amendements ou pesticides), dynamique sédimentaire...) ?
- Quels systèmes innovants de détection pourraient être développés ? Nous avons notamment besoin de développer des techniques analytiques pour des groupes de substances, pour le suivi des métabolites et produits de dégradation dans les différents compartiments de l'environnement.
- Quel est l'impact des polluants émergents sur la santé humaine (toxicologie) et sur les écosystèmes (écotoxicologie) ? Sur le long terme, en transgénérationnel, et suite à l'exposition à des mélanges de centaines de substances ? Il est par exemple important de développer de nouvelles approches pour analyser les effets combinés des substances chimiques, des outils de bio-évaluation intégrée et de nouveaux biomarqueurs.
- Comment pouvons-nous nous prémunir de l'apparition de ces polluants et de leurs risques ? Comment mieux conceptualiser la « chaîne pression-impacts » pour développer des outils d'évaluation des risques et évaluer les effets des mesures d'atténuation de la pollution ou de réduction à la source ?
- Dans quelle mesure ces contaminants sont-ils supprimés, ou modifiés par des processus naturels dans l'eau et le sol, ou par les techniques utilisées dans le traitement de l'eau ou la réutilisation ?
- Quels types de technologies devraient-ils être appliqués pour une élimination plus efficace de ces substances ?

- Comment pouvons-nous identifier et gérer la « prochaine génération » de polluants émergents ? Comment mieux coupler la recherche de nouvelles substances et y intégrer dès le « design » chimique des critères de risques environnementaux et sanitaires ?

Ces questions s'appuient sur les réflexions initiées dans le cadre du JPI Water [8], mais l'Europe n'est pas isolée dans ces préoccupations : les États-Unis, le Canada, le Japon et l'OCDE travaillent largement sur ces questions.

Conclusion

Cet article rappelle un certain nombre de défis scientifiques et techniques liés à la présence de substances chimiques dans les écosystèmes aquatiques. Le citoyen pressenti, à ce stade, des risques pour la santé humaine et celle des écosystèmes, mais assez rapidement, compte tenu des travaux en cours, il aura à sa disposition une information de plus en plus détaillée et précise sur la présence, voire les risques de dizaines (voire de milliers) de substances. Comment pourra-t-il gérer cette énorme quantité d'informations ? Les pouvoirs publics nationaux et européens arriveront-ils à assortir de niveaux de risques écotoxicologiques et sanitaires cette quantité d'informations chimiques transparente pour le citoyen ? N'y a-t-il pas là urgence aussi pour « convoquer » d'autres sciences, sociales et politiques, pour nous aider collectivement à nous saisir de cet enjeu colossal, en permettant des décisions éclairées et en évitant toute dramatisation excessive ?

Note et références

- * *Biote* : ensemble des organismes vivants (faune, flore, champignons et micro-organismes) présents dans un lieu précis.
- [1] www.irs.n.fr/FR/IRSN/Publications/barometre/Documents/IRSN_barometre_2012.pdf
 - [2] MEDDE, CGDD, *Contamination des cours d'eau par les pesticides en 2011, Chiffres et Statistiques n° 436*, juillet 2013.
 - [3] ANSES, Évaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'eau de distribution. Contribution à l'exposition alimentaire totale, *Rapport d'étude scientifique*, sept. 2013.
 - [4] Roose P. *et al.*, Chemical pollution in Europe's seas: Programmes, practices and priorities for research, *Marine Board Position Paper 16*, 2011, J.B. Calewaert, N. McDonough (eds), Marine Board-ESF, Ostend, Belgique.
 - [5] Choubert J.M. *et al.*, Élimination des micropolluants par les stations d'épuration domestiques, *Sciences Eaux & Territoires*, 2012, 4, p. 6.
 - [6] www.aquaref.fr
 - [7] www.ineris.fr/dossiers-thematiques-ineris/756
 - [8] Water JPI, Strategic Research and Innovation Agenda, adopté le 30 mai 2013 (www.waterjpi.eu).



Patrick Flammarion, ingénieur en chef des ponts, des eaux et des forêts, HDR en écotoxicologie, est directeur du département scientifique « Eaux » d'Irstea* depuis janvier 2013.

* Courriel : patrick.flammarion@irstea.fr

Les membranes fibres creuses dans le cycle urbain de l'eau

Claire Albasi

Résumé Les technologies membranaires sont de bons candidats pour répondre à des exigences de qualité et de fiabilité en matière de traitement de l'eau. Cet article décrit la place de ces technologies dans le cycle urbain de l'eau, pour la potabilisation des eaux saumâtres et de l'eau douce, puis pour leur réutilisation, ainsi que l'assainissement et les problématiques émergentes, avec un contexte historique en préambule.

Mots-clés Membrane, traitement de l'eau, assainissement.

Abstract Membranes technologies in the urban water cycle

Membranes technologies take a good place to answer for quality and reliability requirements for water treatment. This article describes the place of these technologies in the urban water cycle, for the potabilisation of brackish and fresh waters, then for their re-use as well as the purification and the emergent contaminants, with a historic context as an introduction.

Keywords Membrane, water treatment, purification.

La démographie croissante s'accompagne de besoins en eau démultipliés : la population mondiale a triplé au cours du XX^e siècle et la consommation d'eau a été multipliée par six. Bien que notre planète soit recouverte à 97 % d'eau, celle-ci est salée, et 800 millions de personnes n'ont pas encore accès à l'eau potable. Pour les pays industrialisés, on distinguera les eaux domestiques et industrielles (30 % de la consommation) et les eaux pour l'agriculture (70 % de la consommation). Un épuisement de la ressource est à craindre dans ces pays du fait de l'augmentation de la consommation qui suit celle de la population et de l'activité industrielle qui l'accompagne. Dans ce contexte, il est important que ces secteurs s'attachent autant à la quantité de l'eau distribuée qu'à sa qualité selon les usages.

Les technologies membranaires sont de bons candidats pour répondre à des exigences de qualité et de fiabilité de traitement. Cet article montre leur place dans le cycle urbain de l'eau, pour la potabilisation des eaux saumâtres et de l'eau douce, puis pour la réutilisation ainsi que l'assainissement et les problématiques émergentes. Les principes de séparation/filtration mis en œuvre ne seront pas décrits puisque facilement accessibles dans la littérature [1].

Les membranes : un peu d'histoire

Tout aurait commencé en 1450 av. J.-C. : on retrouve des dessins d'appareil de clarification des eaux sur les murs de la tombe d'Aménophis II à Thèbes, mettant en œuvre de la coagulation aux sels d'aluminium, doublée de filtration [2], qui ne sont pas sans similitude d'architecture avec les modules de fibres creuses installés dans les dix dernières années (figure 1). Avant le XX^e siècle, ce sont des membranes « naturelles » qui étaient utilisées à des fins de filtration : boyaux et vessies de porc par l'abbé Nollet, qui met en évidence la notion de pression osmotique, ou parchemin par Graham (1861), comme filtre de dialyse pour séparer sels et colloïdes.

C'est au début du XX^e siècle et avec l'avènement de la chimie de la cellulose que la fabrication de membranes organiques va prendre son essor. Après les premières membranes artificielles de microfiltration en nitrocellulose par

Zsigmondy et Bachmann à l'Université de Göttingen en 1918, Alma Dobry, « la mère des membranes », fabrique en 1934 les premiers ultrafiltres en acétate de cellulose à l'Université de Paris [3] (plusieurs autres brevets sont à son nom). Puis Sydney Loeb, « le père des membranes », et son jeune collègue Sourirajan à l'Université de Californie s'inspirent des travaux d'Alma Dobry pour mettre au point, en 1960, les premières membranes asymétriques d'osmose inverse en acétate de cellulose. Les membranes auront ainsi un « père » et une « mère » ! L'osmose inverse va connaître le succès que l'on connaît pour le dessalement des eaux saumâtres, puis des eaux de mer.

Dans la période 1960-1980, on assiste aussi à la formidable percée de l'hémodialyse grâce à l'utilisation de fibres creuses dès 1964 par Dow Chemical et ENKA (maintenant Membrana), puis par Amicon et Fresenius. Dans l'industrie, le véritable essor des membranes va se situer aussi dans la seconde moitié du XX^e siècle, avec le développement des membranes pour les applications de l'ultrafiltration en agroalimentaire pour la récupération des protéines du lactosérum et la standardisation du lait (Maubois, INRA de Rennes), mais également dans l'industrie automobile pour le recyclage des pigments des bains de peinture par électrodéposition (Rhône Poulenc). Puis dès le début des années 1980, apparaissent

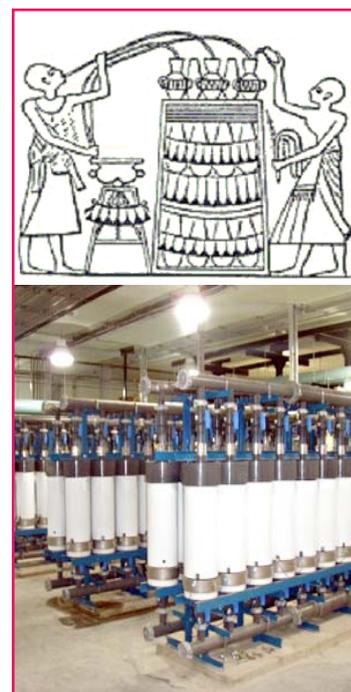


Figure 1 - En haut : Appareil de clarification des eaux sur les murs de la tombe d'Aménophis II [2]. En bas : installation membranaire de potabilisation ; application à partir d'eau de lac (Lac la Ronge, Saskatchewan, Canada : 8 100 m³/jour, www.poly-mem.fr).

les applications des premiers bioréacteurs à membranes dans les immeubles de Tokyo pour traiter les eaux grises⁽¹⁾ et les recycler dans les toilettes (Dorr-Oliver et Rhône Poulenc se partagent ce marché de niche). Les membranes minérales développées au CEA pour la filière électronucléaire française commencent aussi à être utilisées dans l'industrie et en potabilisation d'eau municipale. Dans le milieu des années 1980, les fibres creuses pour l'ultrafiltration des eaux en vue de leur potabilisation sont développées par des chercheurs du Laboratoire de Génie Chimique à Toulouse. Et il y a vingt cinq ans, en novembre 1988, la première usine de potabilisation par ultrafiltration sur membranes fibres creuses est mise en route par Degrémont à Amoncourt (Haute-Saône).

Aujourd'hui, ce sont des milliers d'usines de potabilisation qui fonctionnent dans le monde avec des fibres creuses de différentes natures chimiques, mais toutes selon le procédé mis au point à Toulouse : filtration frontale en continu avec séquences de rétrolavages hydrauliques.

L'ensemble de ces découvertes doublées d'efforts technologiques de mise en forme et de mise en œuvre des membranes conduit aujourd'hui à un panel de produits commercialisés, avec des agréments de consommation, présentant une large gamme de seuils de séparation. La figure 2 permet de positionner les diverses technologies membranaires en regard des éléments de référence concernés par la séparation.

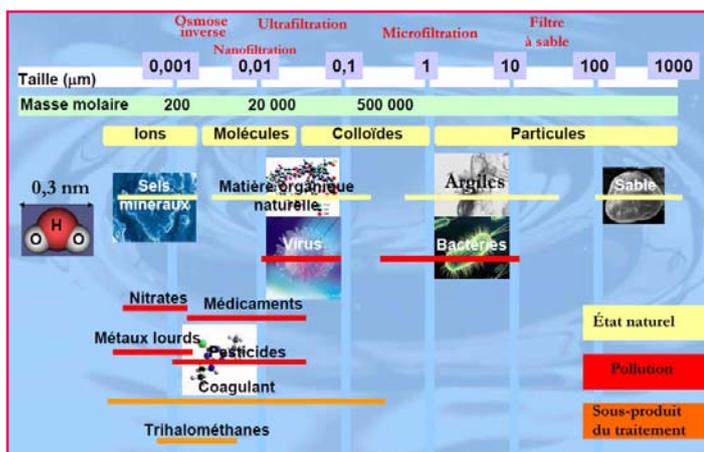


Figure 2 - Classification des procédés membranaires et des éléments présents dans l'eau.

L'eau potable

Potabilisation par dessalement

L'eau de mer (salinité de 13 g/L en mer Caspienne à 40 g/L en mer Rouge) – étant donnée sa grande quantité sur la surface terrestre – et les eaux saumâtres (souvent souterraines, 1 à 10 g/L) semblent une ressource inépuisable. Cependant, le dessalement de l'eau, en fonction de sa salinité et quel que soit le procédé adopté (évaporation ou procédé membranaire), reste consommateur d'énergie, et c'est le plus souvent la nature de l'énergie disponible (thermique ou électrique) qui va orienter le choix d'un procédé ou d'un autre. Dans tous les cas, hormis la séparation sels/eau, quatre étapes seront nécessaires : une prise

d'eau avec une pompe et une filtration grossière, un prétraitement avec une filtration plus fine, l'addition de composés biocides et de produits antitartre, enfin le post-traitement avec une éventuelle reminéralisation de l'eau produite. Les prétraitements sont nécessaires pour éviter des encrassements réhivitoires en particulier des développements de biofilms bactériens.

C'est donc souvent plusieurs types de membranes que l'on va retrouver dans une installation de dessalement par membranes, micro- et/ou ultrafiltration en prétraitement, osmose inverse pour le dessalement. Il existe aussi d'autres procédés dits hybrides qui associent le changement de phase de l'évaporation à une séparation membranaire, tout en réutilisant les énergies de compression et la chaleur, et qui conduisent à des résultats énergétiquement intéressants. Une publication récente permet d'avoir un aperçu de ces dispositifs, leurs positionnements relatifs, et conclut à un avenir prometteur de ces technologies couplées à des énergies renouvelables telles que la distillation membranaire couplée à l'énergie solaire [4] (voir tableau ci-dessous). Notons aussi que les coûts des membranes d'osmose inverse ont significativement diminué ces dernières années.

Potabilisation de l'eau douce

Selon la provenance des eaux, la potabilisation d'eau douce implique une succession d'étapes unitaires. Les étapes conventionnelles de filtration s'opèrent sur des lits granulaires (charbon actif, filtre à sable), associés à des étapes de coagulation/décantation pour la clarification. L'étape d'affinage nécessaire de désinfection est quant à elle assurée par l'ajout de différentes formes de chlore (Cl₂, NaClO, Ca(ClO)₂) ou des traitements oxydatifs de diverses puissances (UV ou ozone). Ces procédés présentent des limitations, telles qu'une qualité d'eau traitée dépendant de la qualité de l'eau d'entrée, la modification de la qualité de l'eau produite lors des étapes de nettoyage des filtres, ou encore la production de sous-produits éventuellement toxiques (THM⁽²⁾). Bien que ces écueils soient aujourd'hui largement maîtrisés par le traiteur d'eau, les potentialités des membranes, et en particulier des fibres creuses, ont permis des avancées considérables dans la fiabilité et la qualité du traitement.

Ainsi, selon leurs seuils de coupure⁽³⁾, les membranes seront retrouvées à différentes places de la chaîne des opérations de clarification/désinfection. Les membranes vont en particulier limiter considérablement, voire éliminer totalement l'ajout de produits chimiques pour le traitement, hormis le chlore pour son pouvoir désinfectant rémanent entre la sortie de traitement et le réseau de distribution.

Consommation énergétique et coût de l'eau (valeurs moyennes) des procédés de dessalement commerciaux (d'après [4]).

^aprix du fuel compris ; ^by compris récupération d'énergie. MSF : « multistage flash distillation » (distillation multistage) ; MED : « multi-effect distillation » (distillation multi-effet) ; SWRO : « seawater reverse osmosis » (osmose inverse d'eau de mer) ; BWRO : « brackish water reverse osmosis » (osmose inverse d'eau saumâtre).

Procédé thermique	Énergie thermique (kWh/m ³)	Énergie électrique (kWh/m ³)	Énergie totale (kWh/m ³)	Coût d'investissement (\$/m ³ /d)	Coût total de l'eau (US\$/m ³)
MSF	7,5-12	2,5-4	10-16	1 200-2 500	(0,8-1,5) ^a
MED	4-7	1,5-2	5,5-9	900-2 000	0,7-1,2
SWRO		(3-4) ^b	3-4	900-2 500	0,5-1,2
BWRO		0,5-2,5	0,5-2,5	300-1 200	0,2-0,4

Basée sur une rétention sélective par effet stérique majoritaire, l'utilisation de membranes de filtration s'accompagne d'un phénomène limitant inhérent appelé colmatage. Tout l'enjeu de la mise en œuvre des membranes va résider dans la gestion de ce colmatage. Lors de la filtration, la matière retenue s'accumule à la membrane et vient en limiter les capacités de transfert. Au voisinage de la surface membranaire, de nombreux phénomènes physico-chimiques régissent des équilibres et des transferts conduisant aux performances opératoires globales de production d'eau (transfert) et de sa qualité (rétention) (figure 3).

En traitement de l'eau, les membranes fibres creuses vont être privilégiées pour l'encombrement réduit que leur agencement modulaire autorise, et surtout pour leur propriété d'être « auto-soutenue » et donc de bien résister à des lavages hydrauliques par inversion de pression (rétrolavage). La surface filtrante exploitée sera la surface interne ou externe des fibres selon la place de la peau filtrante créée lors du filage de la fibre (figure 4).

La filtration est généralement opérée par séquences. Entre chacune, plusieurs interventions viennent limiter ou éliminer le colmatage : la circulation d'eau et/ou le bullage (amenée d'air en grosses bulles) crée du cisaillement et détache la matière accumulée ; le rétrolavage (injection d'eau

traitée à contre-courant) détache et évacue le dépôt formé, une utilisation prolongée est ainsi assurée. Les membranes montées étaient prévues pour une durée de vie de quelques années en fonctionnement continu mais n'ont été renouvelées qu'après plus de dix ans d'utilisation.

Les membranes d'ultrafiltration (figure 2) permettent en une seule opération d'abattre la turbidité dans le cas des eaux de type karstique. Couplées à du charbon actif, les mêmes membranes permettent à partir d'une eau chargée en matières organiques de produire une eau exempte de germe pathogène. Ce type d'utilisation couplée de la membrane avec un charbon (poudre) commence à être d'autant plus apprécié que se dessinent des problématiques de polluants organiques émergents, en général de petites tailles (pesticides, molécules pharmaceutiques, etc.).

Dans ce contexte, on a vu se développer plus récemment les membranes de nanofiltration (figure 2) : l'étude de Snyder sur vingt stations de potabilisation aux États-Unis révèle que les produits pharmaceutiques tels que carbamazépine, aténolol, gemfibrozil, sulfaméthoxazole, triclosan sont détectés dans 10 à 60 % des cas à des concentrations moyennes inférieures à la dizaine de ng/L (max. 30 ng/L) [5]. Les procédés de filtration employant des membranes denses (osmose inverse) ou de très faible porosité (nanofiltration) sont capables d'éliminer les composés pharmaceutiques avec des taux de recouvrement supérieurs à 98 %, et ceci que les essais soient menés sur des pilotes de laboratoire ou sur des installations de potabilisation et quelles que soient les eaux à traiter [6]. Dans tous les cas, l'interaction avec la matière organique et colloïdale est capitale.

Depuis une dizaine d'années, le développement de ces filières est très rapide et cela peut être attribué à l'évolution réglementaire pour les eaux potables, à la fois contrainte et levier. On citera parmi les « drivers réglementaires » pour l'ultrafiltration la réglementation sur la turbidité, les micro-organismes (*Cryptosporidium* (R.-U.)), les sous-produits de désinfection (THM, bromate), la gestion des risques biologiques (où l'efficacité des filières d'ultrafiltration prend toute sa place). Les limites de l'ultrafiltration seule ont fait émerger la nanofiltration, son aptitude à la réduction de matière organique naturelle, la rétention des ions, des micropolluants, plus globalement la gestion des risques chimiques, ainsi que la combinaison avec d'autres opérations telles que l'adsorption en particulier ou des oxydations sur flux concentrés. Les contraintes réglementaires pour leur part vont se situer au niveau de l'agrément des membranes pour la filière eau potable, qui est resté longtemps plus facilement accessible aux États-Unis qu'en France pour les membranes de fabrication française ! Une action énergique du Club Français des Membranes [7] (lettre envoyée au Ministère chargé du Développement durable) en 2007 a permis une prise de position favorable du gouvernement concernant les nouvelles membranes et les nouveaux modules membranaires.

Les eaux usées

Une fois rendues aptes à la consommation, avec un respect des équilibres ioniques et des compositions salines selon les utilisations visées, ces eaux sont à nouveau souillées ou tout au moins chargées en matières et éléments divers qui les rendent impropres à une autre consommation ou à un retour en l'état dans le milieu naturel. Tel l'acte sans fin du tonneau des Danaïdes, cette eau « usée » par une activité domestique ou industrielle va devoir être « nettoyée » : on parlera d'assainissement.

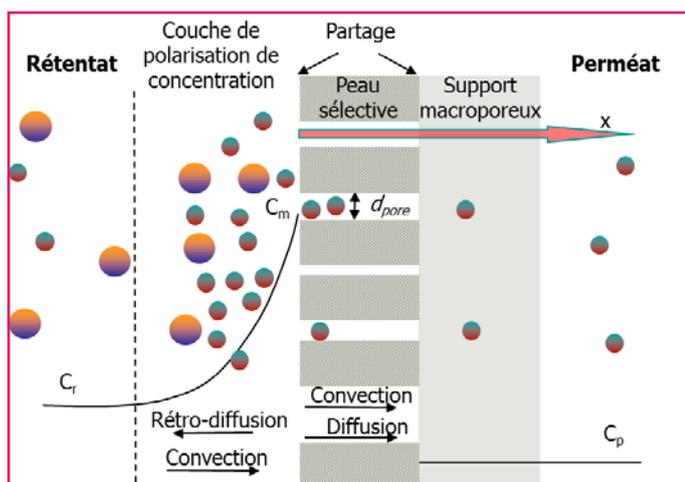


Figure 3 - Schéma de principe du colmatage : phénomènes de transfert et d'équilibre.

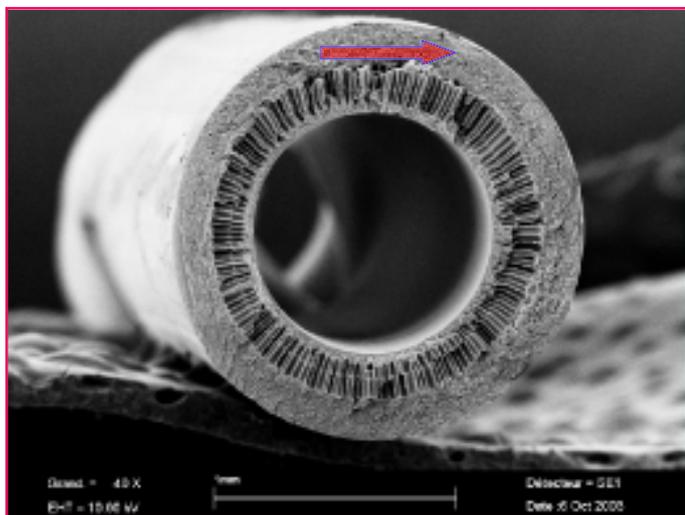


Figure 4 - Coupe d'une fibre creuse : peau interne (thèse Sandrine Rouaix, 2006).

Assainissement et polluants émergents

En matière d'assainissement des eaux usées, les membranes trouvent encore une fois une belle place. Leur apparition remonte aux années 1960 et leur commercialisation aux années 1970. On retrouve des membranes couplées à une dégradation biologique de la pollution dans un dispositif appelé bioréacteur à membrane, qui consiste à intensifier la dégradation biologique par le confinement de biomasse en amont de la membrane (figure 5), avec entre autres pour conséquence un encombrement au sol diminué par 4.

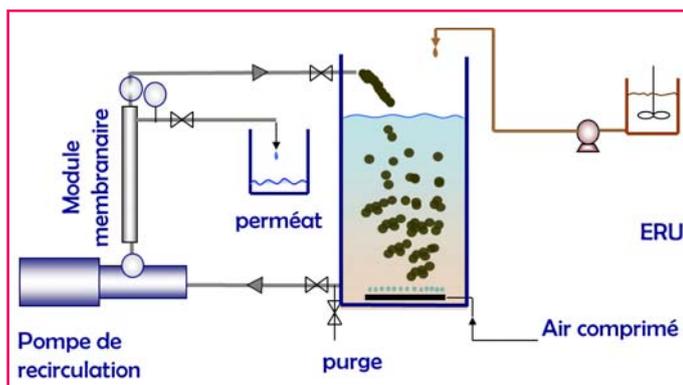


Figure 5 - Schéma conceptuel d'un bioréacteur à membrane (ERU : eau résiduaire urbaine).

Comme mentionné précédemment, la première utilisation a été impulsée au Japon où les pénuries conjointes de place et d'eau avec une démographie grandissante ont conduit à la réutilisation des eaux grises et noires⁽¹⁾ en circuit séparatif sur un immeuble. Puis cette technologie s'est développée dans l'industrie, là où une élimination par biodégradation permettait de récupérer une eau réutilisable ; c'est le cas dans l'industrie agroalimentaire, l'industrie textile, celle des cosmétiques ou encore le traitement des lixiviats. Aujourd'hui, les bioréacteurs à membranes trouvent aussi de plus en plus leur place pour le traitement des eaux municipales, soit dans des zones à rejets sensibles (côte maritime, par ex. Guéthary), soit pour la réinjection de l'eau dans des nappes phréatiques (secteur méditerranéen, après affinage par nanofiltration). La législation très récente (2012) autorisant certains arrosages par de l'eau usée traitée devrait induire une augmentation de l'utilisation de bioréacteurs à membranes et des membranes en général pour une orientation « réutilisation » de l'eau ainsi traitée.

Ce type de réacteur permet de travailler habituellement à une concentration en biomasse de l'ordre de 5 à 12 g/L, avec des conditions d'élevage de la biomasse (temps de séjour des boues dans le réacteur, encore appelé âge de boues) plus élevées que dans une station conventionnelle. Cette condition permet de faire l'hypothèse que la biomasse va pouvoir s'acclimater à, et effectivement dégrader, des pollutions dites émergentes ayant pour origine diverses pollutions organiques telles que les pesticides, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les molécules pharmaceutiques, alors que de récentes études démontrent que ces molécules « traversent » les stations d'épuration. Des études sont en cours en France (projet SIPIBEL, ANR PANACEE), tandis que d'autres pays ont aussi démontré les potentialités des bioréacteurs à membranes, en particulier pour les molécules pharmaceutiques (projet EAWAG [8]). Le traitement n'étant là encore pas complètement satisfaisant, on va retrouver au niveau de ces études un couplage avec une membrane de nanofiltration sur le perméat du bioréacteur à

membrane, et un recyclage du concentrat vers la cuve bio du réacteur pour rallonger encore le temps de contact des polluants avec la biomasse et ainsi augmenter les potentialités de biodégradation. Dans tous les cas, et sous réserve d'un choix adapté de seuil de coupure de membranes, il est possible de produire une eau exempte de micro-organismes.

Réutilisation

En dehors des bioréacteurs à membranes qui participent à une dégradation de la pollution, on peut aussi retrouver des filtrations sur membranes dans l'industrie, parfois couplées à des champs électriques pour traiter directement des effluents dont le contenu non aqueux serait valorisable. C'est le cas de l'industrie mécanique (fluides d'usinage) ou de l'industrie automobile (bains de peinture par l'électrophorèse), ou encore la récupération (ou l'élimination si inhibiteurs) de sels ou de sucres dans des effluents salins. Ce sont tous les types de membranes qui sont concernés (micro-, ultra-, nanofiltration ou osmose inverse), mais aussi les membranes échangeuses d'ions.

Conclusion

À la vue de ce tableau rapidement brossé sur la place des membranes dans le cycle de l'eau urbaine, la maturité de la technologie est indéniable. La large gamme de seuils de séparation que les membranes possèdent répond aux besoins de traitement rencontrés tout au long des filières. La fiabilité du traitement est aujourd'hui bien maîtrisée, et les prix des membranes, qui baissent d'année en année, permettent d'atteindre des prix concurrentiels à ceux des installations plus conventionnelles en regard de la qualité de l'eau produite.

Si on peut considérer la mise en œuvre et le procédé comme « éprouvés », des progrès sont attendus pour les prochaines années du côté du matériau membranaire⁽⁴⁾ pour l'amélioration des résistances chimique et mécanique, mais aussi en ce qui concerne la fonctionnalisation et les propriétés de surface des membranes. De récentes avancées ont conduit à la production de fibres creuses par inversion de phases, ou encore à l'élaboration de nouveaux matériaux composites, ou de greffages conférant aux membranes des propriétés catalytiques, ouvrant de belles perspectives d'application pour un traitement de l'eau « avancé », et au-delà même du seul traitement de l'eau. Ces développements technologiques devraient pouvoir contribuer à répondre à l'un des 34 plans industriels élaborés par Arnaud Montebourg (septembre 2013), qui met l'accent sur un développement du futur en matière d'environnement, et qui concerne la valorisation des eaux usées et le recyclage en général, dans l'industrie aussi bien que dans les villes et les campagnes.

L'auteur remercie Philippe Aptel, directeur de recherche CNRS retraité, pour la partie « histoire », Clémence Coetsier, maître de conférences à l'Université Paul Sabatier, pour l'éclairage « micropolluants et nanofiltration », et Jean Christophe Remigy, maître de conférences HDR à l'Université Paul Sabatier, pour les « nouvelles membranes ».

Notes et références

(1) Les eaux usées peuvent être qualifiées d'eaux grises lorsqu'il s'agit d'eaux peu chargées en matières polluantes (par ex. des eaux résultant du lavage de la vaisselle, des mains...). On parle d'eaux noires

lorsqu'elles contiennent des substances plus polluantes ou plus difficiles (par ex. matières fécales, produits cosmétiques, sous-produit industriel...).

- (2) Les *THM*, trihalométhanes, peuvent être retrouvés en traitement de l'eau comme sous-produits de traitements chlorés en réaction avec la matière organique naturelle de l'eau.
 - (3) Le *seuil de coupure* indique la taille de la molécule ou de la particule qui sera retenue à 95 % ; il est exprimé en masse molaire (généralement Dalton) ou en taille (généralement micron ou nanomètre).
 - (4) *Matériaux membranaires* : les polymères organiques utilisés sont des matériaux à base d'acétate de cellulose, de polyéthersulfone, de matériaux polyamides et polyimides. Pour de plus hautes résistances chimiques, les matériaux fluorés – PVDF (polyfluorure de vinylidène, Teflon®) seront privilégiés.
- [1] Aptel P., *Filtration membranaire (OI, NF, UF) - Applications en traitement des eaux*, Techniques de l'Ingénieur, **2006**, W4120.
 - [2] www.buffalowaterauthority.com/Treatment/WaterTreatmentHistory
 - [3] Dobry A., Process of treating organic esters of cellulose, US Patent 2,059,934, **1936**.
 - [4] Ghaffour N., Missimer T.M., Amy G.L., Technical review and evaluation of the economics of water: Current and future challenges for better water supply sustainability, *Desalination*, **2013**, 309, p. 197.
 - [5] Snyder S.A., Occurrence, treatment, and toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in water, *Ozone Sci. Eng.*, **2008**, 30, p. 65.
 - [6] Wang L., Albasi C., Faucet-Marquis V., Pfohl-Leszkowicz A., Dorandeu C., Marion B., Causserand C., Cyclophosphamide removal from water by nanofiltration and reverse osmosis membrane, *Water Res.*, **2009**, 43, p. 4115.

[7] www.cfm-membranes.fr

- [8] Kovalova L., Siegrist H., Singer H., Wittmer A., McArdell C.S., Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: Performance and efficiency for organic micropollutant elimination, *Environ. Sci. Technol.*, **2012**, 46, p. 1536.



Claire Albasi

est directrice de recherche CNRS au Laboratoire de Génie Chimique (UMR CNRS 5503) à Toulouse*, où elle est responsable scientifique du département « Bioprocédés et Systèmes microbiens » et animatrice de l'axe transversal « Eaux et Effluents ». Elle coordonne le groupe de travail « Eaux, effluents et fluides alimentaires » au Club Français des Membranes.

* Laboratoire de Génie Chimique (UMR CNRS 5503), 4 allée Émile Monso, BP 84234, F-31030 Toulouse Cedex 4.
Courriel : claire.albasi@ensiacet.fr

Contaminants organiques et systèmes aquatiques

Nouveaux outils et approches intégrés

Hélène Budzinski et Marie-Hélène Dévier

Résumé

Dans le domaine de l'eau, le nombre de composés à analyser, d'écosystèmes et de sources à contrôler étant très conséquent, un enjeu consiste à développer de nouvelles méthodologies adaptées aux spécificités des milieux aquatiques, répondant à une logique d'intégration, d'augmentation de fréquence et de diminution de coût. Grâce aux avancées considérables des techniques d'analyse chimique basées sur la spectrométrie de masse, de plus en plus de composés peuvent être détectés, y compris des composés inconnus, avec une sensibilité toujours accrue. Malgré tout, le niveau de confiance dans les résultats obtenus dépend fortement des précautions prises et des contrôles qualité mis en œuvre lors de l'analyse. Pour relever ces défis, l'essor de méthodologies alternatives et intégrées permet de progresser dans la caractérisation de la contamination chimique organique de l'eau, tant en termes de fiabilité que de représentativité, notamment grâce au développement d'échantillonneurs passifs et d'approches bioanalytiques.

Mots-clés

Eau, contaminants organiques, ultra-traces, spectrométrie de masse, échantillonneurs passifs, approches bioanalytiques.

Abstract

Organic contaminants and aquatic systems: new tools and integrated methodologies

In the field of water, the great number of organic compounds, ecosystems and sources to monitor being considerable, a challenge is clearly to develop new analytical methodologies adapted to the specificities of aquatic systems (diluted and variable), responding to a logic of integration, increased frequency, and lower cost. With significant advances in chemical analysis techniques based on mass spectrometry, more and more compounds can be detected, including unknown or non-target ones, with ever-increasing sensitivity (ng/L). Nevertheless, the level of confidence in the obtained results strongly depends on the precautions and quality control implemented during the analysis. To meet these challenges, the development of alternative and integrated methodologies enables us to progress in the characterization of organic chemical contamination of water, both in terms of reliability and of representativeness, particularly through the development of passive samplers and bioanalytical approaches.

Keywords

Water, organic contaminants; ultra-trace level, mass spectrometry, passive samplers, bioanalytical approaches.

Quels défis pour l'évaluation précise de la contamination chimique organique de l'eau ?

La quantité d'eau douce renouvelable et disponible par habitant, qui était de 17 000 m³ en 1950, ne sera plus que de 5 100 m³ en 2025 [1] (figure 1), sans compter d'autres facteurs concomitants dont le changement climatique et global (diminution potentielle de cette ressource). La préservation de la qualité de l'eau est donc un enjeu majeur, tant pour l'environnement que pour l'Homme. La qualité de l'eau et la gestion de sa rareté est l'un des 34 thèmes retenus par le gouvernement pour la « nouvelle France industrielle » [2].

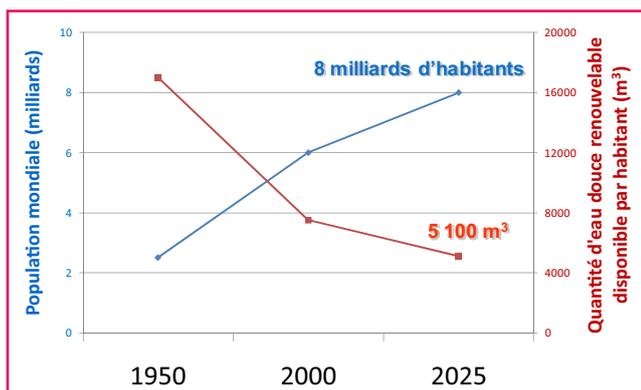


Figure 1 - Évolution de la quantité d'eau douce en fonction du nombre d'habitants à l'échelle de 2025 [1].

Les contaminants organiques, qui rejoignent en continu le compartiment eau de notre environnement, sont en nombre quasi illimité et comprennent une multitude de familles chimiques. Le milieu aquatique est particulièrement exposé, comme les espèces vivantes qu'il héberge.

La présence de contaminants organiques à l'état de traces et d'ultra-traces est l'un des premiers défis rencontrés. Dans de nombreux cas, les effets toxiques apparaissent en effet à des niveaux inférieurs au ng/L. C'est ainsi que l'on a une norme de qualité environnementale (NQE) par exemple pour l'endosulfan (un insecticide) à 0,5 ng/L. Les méthodes d'analyse actuelles ne permettent pas encore de satisfaire à toutes les exigences imposées par la directive cadre sur l'eau (DCE), tant en termes de composés à suivre (ex. chloroalcanes à chaîne courte) qu'en termes de performances requises associées aux NQE pour de nombreux polluants prioritaires (limites de quantification des méthodes supérieures aux NQE pour l'endosulfan, le tributylétain, les hormones, certains hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)...).

Un autre verrou dans le domaine de la surveillance de la qualité de l'eau est lié au fait que les analyses chimiques nécessitent des choix faits *a priori* des molécules à doser, et que confronté au nombre important de contaminants chimiques potentiels (plusieurs milliers, le plus souvent présents à l'état de traces) ainsi qu'à la présence de composés émergents (les substances pharmaceutiques et les produits de soins corporels par exemple) ou inconnus (les produits de transformation en particulier), il est impossible d'être exhaustif, et il est donc possible d'ignorer un danger.

La variété moléculaire des contaminants rencontrés dans l'eau est amplifiée par le fait que les composés peuvent être dégradés par différents processus d'origine naturelle (photodégradation, hydrolyse, biodégradation, métabolisation...)

ou utilisés dans le traitement de l'eau (biodégradation dans les biofilms, action du chlore, de l'ozone ou d'autres oxydants...). Bien que dans la plupart des cas, nous ne connaissons rien de ces produits de transformation, des travaux de recherche ont montré que certains d'entre eux peuvent être plus persistants et/ou plus toxiques que leurs composés parents (ex. diclofénac [3]).

Le nombre de composés à analyser, d'écosystèmes et de sources d'émission ou d'introduction à contrôler étant très important (voire dépassant les capacités actuelles de surveillance), le développement de nouvelles méthodologies d'échantillonnage et d'analyse est majeur : elles doivent être adaptées aux spécificités des milieux aquatiques (milieu dilué, variabilité spatiale, variabilité temporelle, difficulté d'accès, mélange complexe...) et répondre à une logique d'intégration, d'augmentation de fréquence et de diminution de coût.

L'application de la DCE nécessite de coupler la surveillance de l'état chimique et celle de l'état écologique dans les milieux aquatiques. Une question se pose alors : comment, dans un tel contexte, cibler le stress chimique qui touche les organismes, si ce n'est en progressant également dans la compréhension des phénomènes de toxicité et dans l'identification précise et réelle des composés responsables de celle-ci ?

Les avancées technologiques dans l'analyse des contaminants organiques

Un des défis actuels dans le domaine de l'analyse des contaminants organiques est la nécessité non seulement d'abaisser les limites de détection (en raison de leur présence en faible concentration, mais néanmoins potentiellement toxique), mais aussi d'être capable d'identifier sans équivoque des composés, en l'absence fréquente de composés de référence.

La spectrométrie de masse a révolutionné la chimie analytique environnementale en permettant l'analyse de mélanges complexes de composés à l'état de traces, y compris leur identification, même dans des matrices complexes [4].

Actuellement, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse simple ou en tandem (GC-MS ou GC-MS/MS) est la technique privilégiée pour l'analyse de nombreux composés volatils non polaires (HAP, phtalates...). La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) est, quant à elle, la méthode analytique d'excellence pour les molécules plus polaires (composés pharmaceutiques, pesticides, perturbateurs endocriniens...) [5]. Ces techniques (voir encadré) ont évolué très rapidement ces dix dernières années, permettant d'atteindre des limites de détection de plus en plus faibles (de l'ordre du ng/L, voire inférieures). C'est ainsi que peuvent être surveillées de nombreuses familles de polluants chimiques dans les eaux usées et le milieu aquatique : pesticides, composés perfluorés, médicaments et produits de soins corporels, détergents, plastifiants, hormones, etc. issus de produits utilisés dans la vie courante, dans l'industrie et dans l'agriculture. Cependant, ces techniques impliquent une sélection préalable des composés à rechercher.

L'apparition de la spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) a ouvert de nouvelles perspectives. Couplée à la chromatographie en phase liquide ou en phase gazeuse (GC-HRMS et LC-HRMS), elle permet d'identifier une grande

Modes de détection des contaminants organiques en spectrométrie de masse

La détection de composés ciblés

Comparée à la spectrométrie de masse simple (ex. analyseur quadripolaire, Q), la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS ; détecteur triple quadripôle, QQQ) présente une très bonne spécificité et une très grande sensibilité (de l'ordre du picogramme injecté). Utilisée en mode MRM (« multiple reaction monitoring », sélection d'un ion précurseur, fragmentation de l'ion et sélection d'un ion produit), elle permet d'analyser spécifiquement et sélectivement puis de quantifier les composés pré-sélectionnés à de très faibles concentrations dans les eaux. Ce mode, très sélectif, ne permet pas de mettre en évidence les autres composés présents mais non ciblés dans l'échantillon (inconnus ou non).

L'identification de composés non ciblés ou inconnus

L'apparition de la spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) a totalement changé la donne dans la recherche sans *a priori* des contaminants organiques. La formule chimique de composés inconnus peut être obtenue par la mesure de la masse exacte des composés avec une bonne précision. La fragmentation des composés permet ensuite d'identifier la structure la plus vraisemblable parmi celles possibles. Actuellement, les techniques de choix sont les techniques chromatographiques couplées à des spectromètres hybrides de type quadripôle-temps de vol (QToF) et de type LTQ-Orbitrap (combinant trappe ionique linéaire et trappe orbitale à transformée de Fourier) présentant une très bonne résolution (10 000-150 000) et une grande précision en masse (1-3 ppm), ainsi qu'une bonne sensibilité (< 1 femtomole). Bien que très performants (résolution : > 100 000 ; précision : 1 ppm ; sensibilité : 50 attomoles), les analyseurs à résonance cyclotronique ionique à transformée de Fourier (FT-ICR) sont peu ou pas utilisés pour des applications environnementales en raison de leur coût très élevé. Ainsi, les techniques GC-HRMS et LC-HRMS (ex. GC-QToF, LC-QToF, LC-LTQ-Orbitrap) permettent à la fois de confirmer l'identité de composés organiques présents à l'état d'ultra-traces dans des matrices complexes et de rechercher des composés inconnus.

partie des composés avec une grande sensibilité (voir *encadré*) [6]. Ces techniques sont également utilisées pour confirmer l'identité de composés dans les eaux. Elles ont notamment permis de progresser dans la caractérisation des métabolites et des produits de dégradation des composés organiques (photodégradation, biodégradation dans le traitement des eaux...). Néanmoins, outre le fait que le processus d'identification soit long et complexe, elles ne permettent cependant pas une caractérisation exhaustive de tous les contaminants organiques et de leurs produits de dégradation dans les échantillons d'eau (des milliers de composés). En effet, nous restons dépendants des méthodes de préparation de l'échantillon (extraction, purification) et des méthodes d'ionisation. De plus, leur potentiel reste limité par les besoins en moyens puissants de traitement et d'interprétation de l'information. Cependant, les données de haute résolution obtenues pourront rétrospectivement être utilisées pour rechercher, par exemple, un composé jusque-là inconnu ou non ciblé qui s'avérerait préoccupant pour la qualité de l'eau.

Quelle confiance accorder aux résultats obtenus ?

Malgré tout, et en dépit de l'accroissement de la sensibilité des techniques analytiques, la fiabilité des résultats obtenus n'est pas garantie pour autant.

Les sources d'erreur

En effet, et tout particulièrement dans le domaine de l'eau, le niveau de confiance dans les résultats obtenus dépend fortement des précautions prises et des contrôles qualité mis en œuvre lors de l'analyse [7], notamment ceux visant à s'assurer de l'absence de contamination de l'échantillon par les composés recherchés au cours des étapes de préparation ou, *a contrario*, de l'absence de pertes des composés au cours de ce processus.

Dans le premier cas, on observera des résultats dits « faux-positifs » : le composé est absent de l'échantillon mais est détecté, car il est présent dans l'environnement de travail, l'air ambiant ou le matériel utilisé (phtalates, bisphénol A, alkylphénols, HAP, PCB...), ou bien apporté par l'analyste lui-même (caféine, HAP, constituants de produits cosmétiques...). On note aussi l'existence de contaminations croisées liées à une rémanence dans les systèmes de préparation et d'analyse (ex. tamoxifène, bisphénol A, 4-nonylphénol).

Dans le second cas, le traitement de l'échantillon peut conduire à des résultats dits « faux-négatifs » : le composé est réellement présent dans l'échantillon mais n'est pas détecté, en raison de volume de fuite (« breakthrough volume ») lors de l'extraction sur phase solide (SPE) (ex. paracétamol, aténolol ; *figure 2*), de pertes lors de la reconcentration des extraits (ex. caféine, HAP légers, tétracyclines, en particulier lors d'une évaporation à sec), de pertes par adsorption sur les parois des contenants ou du matériel utilisé (ex. glyphosate), ou encore de l'utilisation d'un protocole non adapté à la nature chimique des composés (optimisation du pH de l'échantillon, ajouts d'agents neutralisants ou chélatants...), en particulier pour l'analyse des composés pharmaceutiques et des antibiotiques.

Une autre source d'erreurs est liée aux conditions de stockage et de conservation des échantillons d'eau avant analyse qui, si elles sont inappropriées, peuvent conduire à la dégradation des composés et donc à des « faux-négatifs » – échantillons conservés dans l'obscurité ou non, à 4 ou -20 °C, avec ou sans ajout de conservateurs, temps de stockage avant le traitement de l'échantillon (ex. hormones [8]) –, ou inversement à des concentrations surestimées lorsque les composés suivis sont des produits de dégradation (ex. alkylphénols polyéthoxylates).

Les précautions à prendre

Ces contaminations ou ces pertes peuvent être évaluées par l'utilisation i) de blancs (supplémentés uniquement avec

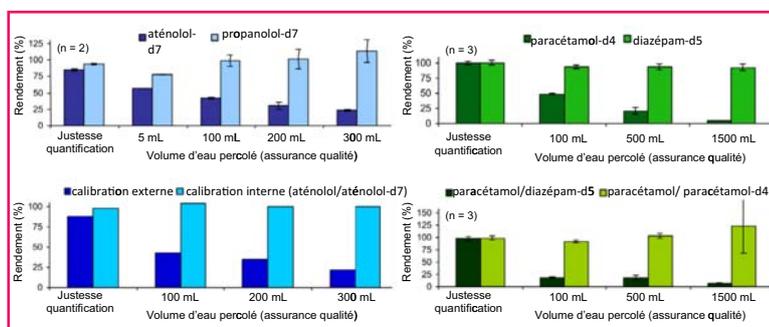


Figure 2 - Effet du volume de fuite de composé lors de l'extraction sur phase solide (SPE) sur le taux de récupération (figures du haut) et sa correction par l'addition de l'étalon interne approprié comparativement à l'étalonnage externe dans le cas de l'aténolol (en bas à gauche), ou comparativement à un étalon interne inapproprié dans le cas du paracétamol (en bas à droite) [7].

des quantités connues des étalons internes utilisés pour leur quantification), et ii) d'échantillons d'eau de référence (eau Milli-Q, eau minérale naturelle, etc., en fonction de la problématique) supplémentés avec des quantités connues des composés suivis et des étalons internes, et ce en parallèle de toute série d'échantillons traités.

Les blancs de procédure subissent le même traitement que les échantillons et permettent de quantifier toute contamination potentielle de l'échantillon (solvants et réactifs, verrerie et autre petit matériel, analyste, air ambiant, instruments analytiques...). D'autres types de blancs peuvent être également réalisés en parallèle, notamment des blancs de terrain qui permettent d'appréhender la contamination potentielle au cours du prélèvement (air ambiant, matériel de prélèvement, transport...) et des blancs d'injection (solvant d'injection uniquement), intercalés entre chaque échantillon lors de l'analyse instrumentale pour mettre en évidence une éventuelle contamination croisée entre échantillons. Malgré l'utilisation d'instruments analytiques modernes puissants permettant de réduire continuellement les limites de détection, ces niveaux de contaminants présents dans les blancs (ex. phtalates, HAP, alkylphénols, médicaments...) définissent maintenant les limites réellement atteignables (limites de quantification expérimentales définies à partir d'un rapport signal sur bruit de 10). À ce titre, l'analyse des phtalates dans des eaux minérales en est un exemple particulièrement représentatif [9].

Les échantillons d'eau de référence supplémentés permettent quant à eux de quantifier les pertes de composés durant la procédure par la détermination des taux de récupération des composés ajoutés en tout début de protocole.

De plus, l'étape d'analyse instrumentale elle-même peut conduire à une identification et/ou à une quantification erronées des composés suivis, notamment dans le cas d'interférents matriciels (composés de l'échantillon qui répondent exactement aux mêmes critères analytiques que les composés d'intérêts) ou de l'utilisation d'étalons de quantification inappropriés. Dans le premier cas, le problème peut être levé, notamment en utilisant des modes de détection plus spécifiques (par exemple la spectrométrie de masse en tandem en mode MRM plutôt que la spectrométrie de masse simple en mode sélection d'ions – voir *encadré* p. XIII), ou bien en modifiant les conditions chromatographiques d'analyse (en utilisant un gradient d'élution plus lent en LC par exemple), ou encore en analysant l'échantillon par une technique d'analyse différente. Dans le second cas, la méthode de dosage par dilution isotopique (dosage simultané de la molécule d'intérêt et de son homologue marqué, c'est-à-dire dans lequel des atomes sont remplacés par des isotopes stables) s'avère la plus pertinente pour la quantification des contaminants organiques [10]. Ces étalons marqués ne sont pas présents dans l'environnement et se comportent de façon très similaire aux composés à doser au cours du processus global d'analyse. Un exemple de l'intérêt de cette méthode de quantification est représenté à la *figure 2* p. XIII.

Sans être exhaustifs, les différents exemples présentés témoignent de la complexité de l'analyse des contaminants organiques dans le domaine des ultra-traces et de la difficulté d'obtenir des résultats fiables. Néanmoins, les incertitudes peuvent être limitées par de bonnes pratiques et un effort particulier adapté. A *minima*, et pour chaque série d'échantillons traités, des blancs et des eaux de référence supplémentées doivent être réalisés en parallèle afin d'évaluer les contaminations potentielles et les taux de récupération de composés. Les étalons internes marqués ajoutés en début de procédure permettent également d'évaluer les

performances de la méthode. De même, une description exhaustive des stratégies à adopter ainsi que des précautions à prendre en analyse ultra-trace sont données dans la revue de Capdeville *et al.* [7], comme l'utilisation de verrerie, de matériels et de salles de manipulation spécifiquement dédiés à ces analyses, d'une protection du manipulateur (blouse, gants, masque...), etc.

Vers le développement d'outils et d'approches intégrés

Les échantillonneurs passifs pour une vision plus représentative de la contamination

Grâce aux progrès des techniques analytiques, de plus en plus de composés peuvent être détectés avec une sensibilité toujours croissante. Mais quelle que soit leur qualité, les analyses n'ont de valeur que si elles reposent sur des échantillons pertinents et représentatifs.

Le contrôle de la conformité de la qualité chimique de l'eau aux dispositions réglementaires est basé sur l'analyse chimique d'échantillons d'eau prélevés ponctuellement à une fréquence définie. L'inconvénient majeur du prélèvement ponctuel est qu'il ne reflète la contamination chimique de l'eau qu'à un instant donné et pour une localisation précise. Il a un caractère variable, notamment vis-à-vis des phénomènes de pollution. Une appréciation de ces variations ou tout simplement la détection des épisodes de pollution nécessite une multiplication des prélèvements dans le temps et dans l'espace, souvent coûteuse et difficile à mettre en œuvre. D'autre part, les échantillonneurs automatiques ne peuvent être utilisés que sur certains sites bien particuliers et leur coût élevé ainsi que leur besoin d'entretien les rendent souvent prohibitifs pour les programmes de surveillance.

Pour disposer de méthodologies analytiques compatibles avec les exigences en termes de rapidité, de limites de quantification, de nombre d'échantillons traités et de fiabilité de l'analyse environnementale moderne de « screening », il apparaît maintenant possible de développer et d'utiliser de nouveaux systèmes d'échantillonnage passif intégratif.

Les échantillonneurs passifs sont immergés dans l'eau pendant une certaine durée (quelques heures à plus d'un mois) durant laquelle ils vont piéger les molécules dissoutes et les retenir sur une phase réceptrice (adsorbante ou absorbante), ce qui va concentrer *in situ* les composés au fur et à mesure de l'exposition [11]. Cette rétention produit un effet de pré-concentration qui autorise notamment le dosage de composés présents à l'état de traces. Après exposition, l'échantillonneur est démonté et les contaminants organiques séquestrés sont extraits puis analysés.

Parmi les échantillonneurs utilisables pour les contaminants organiques, les dispositifs de type Chemcatcher et POCIS (« polar organic chemical integrative sampler »), pour les contaminants hydrophiles, et les SPMD (« semi-permeable membrane device ») ou les membranes en polyéthylène basse densité (LDPE), pour les contaminants hydrophobes, sont particulièrement répandus [11-12]. Un exemple de suivi des pesticides dans l'estuaire de la Gironde par POCIS est présenté à la *figure 3*. Il montre notamment la détection prépondérante du S-métolachlore dans la Garonne, et surtout de ses produits de dégradation, ainsi que leur variabilité temporelle au cours d'une année.

L'intérêt de ces nouveaux outils réside dans leur capacité à accumuler des composés sur une grande période de

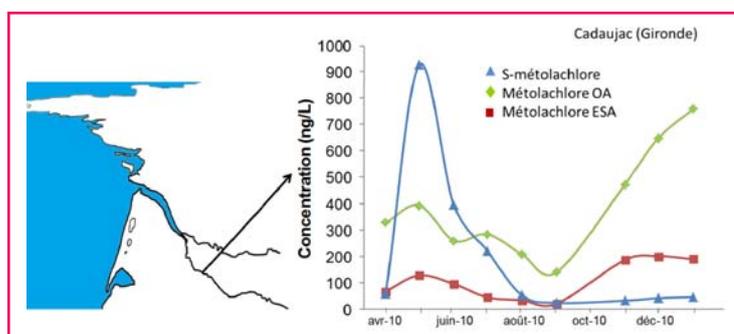


Figure 3 - Suivi mensuel par POCIS des concentrations (en ng/L) dans la Garonne (site de Cadaujac) de l'herbicide S-métolachlore (en bleu) et de ses produits de dégradation, le métolachlore OA (en vert) et le métolachlore ESA (en rouge) (comm. pers. LPTC).

temps, ce qui permet i) d'obtenir une image moyenne, intégrée sur le temps de la contamination de la colonne d'eau vis-à-vis de la phase dissoute, et ii) d'envisager la détection de composés présents dans le milieu à des concentrations inférieures aux limites de détection analytiques dans le cas des prélèvements ponctuels, comme les métabolites de certains composés ou les stéroïdes, souvent présents dans l'environnement à des concentrations inférieures au ng/L, non détectables mais identifiés comme toxiques [13]. De plus, l'utilisation des échantillonneurs passifs autorise une logistique simplifiée (faible coût, pas besoin d'énergie ni de personnel qualifié...), ce qui permet de multiplier les points de contrôle et d'augmenter la fréquence des suivis. Ils sont donc parfaitement adaptés à la détection des sources de contamination dans le milieu aquatique. Ils permettent par ailleurs de dégager les tendances évolutives et de décrypter les dynamiques temporelles de la contamination chimique sur de longues périodes. Les échantillonneurs passifs livrent des échantillons plus pertinents et plus représentatifs que les prélèvements ponctuels pour un coût généralement faible. Enfin, leur capacité à accumuler les contaminants permet l'évaluation de la toxicité des extraits des capteurs par des bioessais, ce qui renseigne sur les risques écotoxiques associés aux composés piégés (identifiés ou non) [14].

Bien que ces dispositifs aient prouvé toute leur utilité pour la surveillance des masses d'eau, des travaux de recherche sont encore nécessaires pour les rendre totalement quantitatifs, notamment par l'intermédiaire de composés de référence et de performance (PRC : « performance reference compounds ») [15] permettant de s'affranchir des conditions environnementales (régime hydrodynamique, température de l'eau, etc.) qui ont une incidence sur l'accumulation des composés dans l'échantillonneur. Il est néanmoins nécessaire d'améliorer les méthodes de validation et la mise en place d'un système d'assurance qualité et de contrôle qualité approprié à cette technique pour l'utiliser dans un contexte réglementaire et c'est ce qui est actuellement entrepris au sein du réseau européen NORMAN (réseau européen de laboratoires de référence, de centres de recherche et d'organismes associés pour la surveillance des substances émergentes dans l'environnement).

Les approches bioanalytiques pour l'identification des composés toxiques

À côté d'une stratégie d'analyse chimique pour l'évaluation du risque écotoxicologique des polluants, il est nécessaire d'explorer et d'appliquer de nouvelles stratégies, combinant réponses biologiques et analyse chimique, afin d'identifier les sites à risque et de caractériser les produits

chimiques susceptibles de provoquer des effets biologiques néfastes.

En effet, relier les effets biologiques à l'exposition à des agents actifs spécifiques est souvent problématique en raison du grand nombre de composés présents dans l'environnement. L'identification de composés potentiellement toxiques nécessite donc de disposer de méthodes d'échantillonnage ainsi que de moyens analytiques performants et de caractérisation chimique couplés à des outils de diagnostic de toxicité potentielle car l'analyse chimique seule ne suffit pas. Depuis plusieurs années, des méthodes alternatives basées sur des bioessais (dites bioanalytiques) ont été développées [16].

Une première approche consiste à quantifier et comparer des équivalents toxiques (TEQ) par méthodes biologiques (e.g. tests *in vitro*) et analytiques (analyses quantitatives ciblées sur des polluants d'intérêt), afin d'établir un premier niveau de diagnostic. Cependant, si cette approche a déjà été employée avec succès, dans la plupart des cas, les analyses chimiques sous-estiment les réponses biologiques mesurées, notamment du fait qu'elles ciblent un nombre limité de composés. La plus prometteuse de ces méthodes bioanalytiques est l'analyse dirigée par l'effet ou EDA (« effect-directed analysis ») [17]. Ainsi, au lieu de rechercher une liste de composés prédéfinie à l'avance, cette approche permet d'isoler des substances selon leur activité ou leur mode d'action sur les organismes, puis de les identifier. Dans une première phase, le mélange complexe est soumis à un ou plusieurs fractionnements chimiques (en fonction des propriétés physico-chimiques des molécules) et l'activité toxique de chacune des fractions obtenues est évaluée par une batterie de bioessais afin d'identifier et d'isoler les plus actives. Des étapes de sous-fractionnement sont souvent nécessaires pour affiner l'isolement des molécules actives et optimiser leur identification. Lorsque la complexité du mélange est suffisamment réduite, les composés actifs sont alors identifiés par des techniques analytiques appropriées, en particulier les techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse haute résolution. Enfin, une fois la molécule identifiée, il s'agit de confirmer son effet biologique *in vitro*, mais aussi idéalement *in vivo*. Cette étape de confirmation est essentielle pour établir une relation de cause à effet fiable et fournir une information utilisable pour la caractérisation du danger [17].

Face à l'intérêt maintenant reconnu de l'approche EDA dans les études de surveillance environnementale de la pollution chimique, un nombre croissant de programmes de recherche et d'études a vu le jour aux niveaux national et international. Plusieurs études menées ces dix dernières années ont ainsi permis d'identifier les molécules responsables d'effets dans divers contextes environnementaux ; elles ont fait l'objet de plusieurs articles de synthèse [18], et très récemment d'un ouvrage dédié aux approches EDA [19]. En particulier, une publication propose la synthèse de plusieurs études réalisées sur différents bassins versants européens, démontrant la pertinence et l'efficacité de l'approche EDA pour identifier différentes substances toxiques dans diverses matrices environnementales telles que des sédiments, eaux de surface ou effluents [20]. Dans une autre étude, le fractionnement très poussé d'un extrait de sédiment a permis d'identifier des composés actifs sur le récepteur nucléaire des prénanes (PXR) ou celui des œstrogènes (ER) (figure 4) [21]. Récemment, le couplage des outils bioanalytiques avec des échantillonneurs passifs de type POCIS ou SPMD a permis de montrer l'intérêt de ces approches pour la détection de composés actifs dans la colonne d'eau

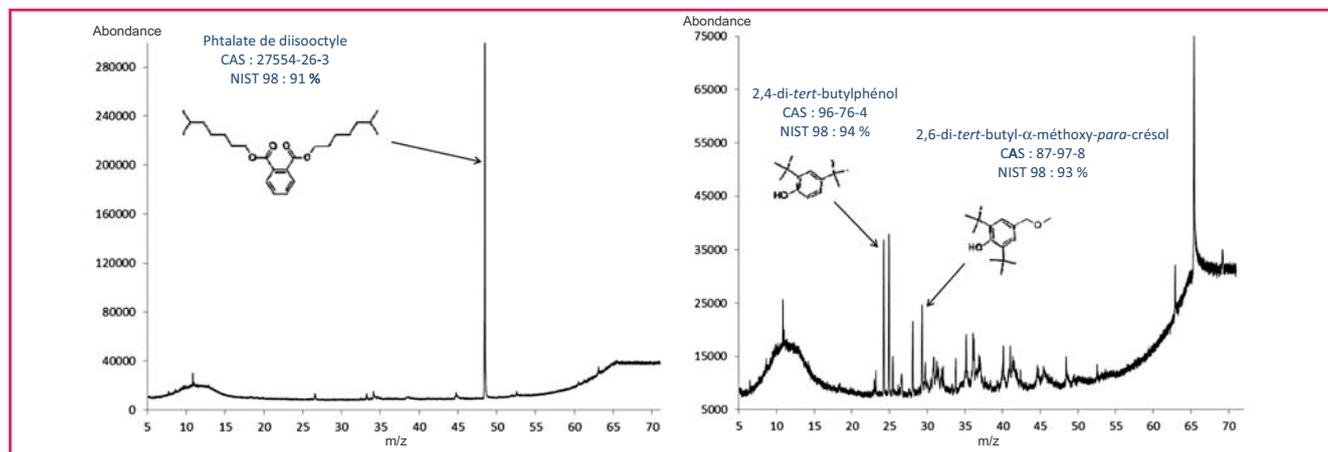


Figure 4 - Identification par GC-MS (banque de spectres NIST 98) de polluants organiques dans deux fractions d'un extrait de sédiment : le phthalate de diisooctyle, ligand du récepteur des prégnes (PXR) (chromatogramme de gauche), et le 2,4-di-tert-butylphénol et le 2,6-di-tert-butyl- α -méthoxy-*p*-crésol, ligands du récepteur des œstrogènes (ER) (chromatogramme de droite) [21].

[14, 22-23]. Toutefois, peu d'études rapportent le développement d'une démarche EDA à partir de ce type d'échantillon eu égard au caractère récent du développement de ce type d'échantillonneurs [21, 24-25].

L'approche EDA reste pour le moment principalement dédiée à des questionnements de recherche. Un groupe de travail du réseau NORMAN dédié à l'approche EDA, en support aux actions réglementaires de surveillance de la qualité chimique de la DCE, a été créé récemment dans le but notamment de démontrer l'utilité de l'approche EDA et son opérationnalité dans le cadre de contrôles d'enquête et pour la priorisation des substances polluantes.

Conclusion

Il existe un décalage énorme entre le nombre de composés potentiellement présents dans l'environnement (des milliers voire des millions) et le nombre de polluants régulièrement surveillés (des centaines). Actuellement, une des difficultés rencontrées dans l'évaluation précise de la contamination organique des systèmes aquatiques est la présence en mélanges complexes des contaminants (plusieurs sources, plusieurs classes chimiques, produits de transformation) associée à la fois à de très faibles niveaux de concentration et à une variabilité spatiale et temporelle considérable.

Grâce aux avancées considérables des techniques d'analyse chimique – méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse –, de plus en plus de composés peuvent être détectés, y compris des composés inconnus ou non ciblés, avec une sensibilité toujours accrue. Malgré tout, dans ce domaine des ultra-traces car dilué, le niveau de confiance dans les résultats obtenus dépend fortement des précautions prises et des contrôles qualité mis en œuvre lors de l'analyse. Pour relever ces différents défis, l'essor de méthodologies alternatives et intégrées permettent de progresser dans la caractérisation de la contamination chimique organique de l'eau, tant en termes de fiabilité que de représentativité, notamment grâce au développement d'échantillonneurs passifs et d'approches bioanalytiques.

Par leur double capacité à fournir des concentrations moyennées dans le temps et à concentrer les polluants dissous dans l'eau, les échantillonneurs passifs intégratifs permettent d'accroître la représentativité et la fiabilité des données obtenues, tout en minimisant les coûts opérationnels. Ces dispositifs sont parfaitement adaptés pour la

surveillance à long terme des niveaux de contaminants organiques dans les milieux aquatiques, ainsi que pour l'étude de leur répartition spatiale et donc la recherche des sources de pollution. Les recherches actuelles s'orientent à la fois vers l'amélioration de ces outils (conception de nouveaux échantillonneurs adaptés aux composés très hydrophiles ou permettant d'élargir la gamme de composés piégés, caractérisation des cinétiques d'accumulation des composés) et vers leur utilisation comme outils de détection et d'identification en les associant aux techniques de caractérisation moléculaire telles que la GC-HRMS et la LC-HRMS.

L'un des défis majeurs dans l'évaluation du risque environnemental est d'identifier les composés toxiques responsables des effets observés dans le milieu. Face à l'impossibilité d'évaluer diverses classes chimiques et effets biologiques au sein de mélanges complexes, des méthodes alternatives bioanalytiques ont été développées depuis plusieurs années. La plus prometteuse d'entre elles est l'approche EDA. Son intérêt pour le diagnostic environnemental est d'identifier les molécules dangereuses effectivement présentes sur site, lesquelles ne sont le plus souvent pas prises en compte par les analyses ciblées *a priori*, ce qui constitue une première étape primordiale vers l'identification de leurs sources. Elle permettra d'alimenter les réflexions sur l'établissement de listes de substances à surveiller en priorité, de mieux comprendre pourquoi un bon état écologique n'est pas atteint, et pourrait donc aider l'implémentation de mesures correctives efficaces et éviter un gaspillage des ressources. Une stratégie innovante consiste à coupler l'utilisation d'échantillonneurs passifs avec ces méthodologies bioanalytiques.

Les auteurs remercient l'INERIS pour les travaux bioanalytiques menés en collaboration, le MEDDE, l'ANR et l'EFBW (Fédération européenne des eaux embouteillées) pour leur soutien financier et le CPER A2E, projet cofinancé par l'Union européenne et la Région Aquitaine. L'Europe s'engage en Aquitaine avec le fonds européen de développement régional.

Références

- [1] Watkins K. et al., *Rapport mondial sur le développement humain 2006 - Au-delà de la pénurie : pouvoir, pauvreté et crise mondiale de l'eau*, Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD), 2006.
- [2] www.redressement-productif.gouv.fr/nouvelle-france-industrielle, consulté le 13/09/13.

- [3] Schmitt-Jansen M., Bartels P., Adler N., Altenburger R., Phytotoxicity assessment of diclofenac and its phototransformation products, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2007**, *387*, p. 1389.
- [4] Pico Y., Barcelo D., The expanding role of LC-MS in analyzing metabolites and degradation products of food contaminants, *TrAC - Trends Anal. Chem.*, **2008**, *27*, p. 821.
- [5] Richardson S., Water analysis: emerging contaminants and current issues, *Anal. Chem.*, **2007**, *79*, p. 4295.
- [6] Krauss M., Singer H., Hollender J., LC-high resolution MS in environmental analysis: From target screening to the identification of unknowns, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2010**, *397*, p. 943.
- [7] Capdeville M.J., Budzinski H., Trace-level analysis of organic contaminants in drinking waters and groundwaters, *TrAC - Trends Anal. Chem.*, **2011**, *30*, p. 586.
- [8] Labadie P., Budzinski H., Development of an analytical procedure for determination of selected estrogens and progestagens in water samples, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2005**, *381*, p. 1199.
- [9] Dévier M.H., Le Menach K., Viglino L., Di Gioia L., Lachassagne P., Budzinski H., Ultra-trace analysis of hormones, pharmaceutical substances, alkylphenols and phthalates in two French natural mineral waters, *Sci. Total Environ.*, **2013**, *443*, p. 621.
- [10] Planas C., Puig A., Rivera J., Caixach J., Analysis of pesticides and metabolites in Spanish surface waters by isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry with previous automated solid-phase extraction: Estimation of the uncertainty of the analytical results, *J. Chromatogr. A*, **2006**, *11316*, p. 242.
- [11] Vrana B., Allan I.J., Greenwood R., Mills G.A., Dominiak E., Svensson K., Knutsson J., Morrison G., Passive sampling techniques for monitoring pollutants in water, *TrAC - Trends Anal. Chem.*, **2005**, *24*, p. 845.
- [12] Alvarez D., Petty J.D., Huckins J.N., Jones-Lepp T.L., Getting D.T., Goddard J.P., Manahan S.E., Development of a passive, *in situ*, integrative sampler for hydrophilic organic contaminants in aquatic environments, *Environ. Toxicol. Chem.*, **2004**, *23*, p. 1640.
- [13] Greenwood R., Mills G.A., Vrana B., Potential applications of passive sampling for monitoring non-polar industrial pollutants in the aqueous environment in support of REACH, *J. Chromatogr. A*, **2009**, *1216*, p. 631.
- [14] Tapie N., Dévier M.H., Soulier C., Creusot N., Le Menach K., Ait-Aïssa S., Vrana B., Budzinski H., Passive samplers for chemical substance monitoring and associated toxicity assessment in water, *Water Sci. Technol.*, **2011**, *63*, p. 2418.
- [15] Booij K., Smedes F., van Weerlee E.M., Spiking of performance reference compounds in low density polyethylene and silicone passive water samplers, *Chemosphere*, **2002**, *46*, p. 1157.
- [16] Blasco C., Pico Y., Prospects for combining chemical and biological methods for integrated environmental assessment, *TrAC - Trends Anal. Chem.*, **2009**, *28*, p. 745.
- [17] Brack W., Effect-directed analysis: a promising tool for the identification of organic toxicants in complex mixtures?, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2003**, *37*, p. 397.
- [18] Hecker M., Hollert H., Effect-directed analysis (EDA) in aquatic ecotoxicology: state of the art and future challenges, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2009**, *16*, p. 607.
- [19] *Effect-Directed Analysis of Complex Environmental Contamination*, W. Brack (ed.), Series: The Handbook of Environmental Chemistry, vol. 15, Springer, **2011**.
- [20] Brack W., Klamer H.J.C., de Ada M.L., Barcelo D., Effect-directed analysis of key toxicants in European river basins - A review, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2007**, *14*, p. 30.
- [21] Creusot N., Budzinski H., Balaguer P., Kinani S., Porcher J.-M., Ait-Aïssa S., Effect-directed analysis of endocrine-disrupting compounds in multi-contaminated sediment: Identification of novel ligands of estrogen and pregnane X receptors, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2013**, *405*, p. 2553.
- [22] Creusot N., Kinani S., Balaguer P., Tapie N., Le Menach K., Maillot-Maréchal E., Porcher J.M., Budzinski H., Ait-Aïssa S., Evaluation of an hPXR reporter gene assay for the detection of aquatic emerging pollutants: Screening of chemicals and application to water samples, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2010**, *396*, p. 569.
- [23] Vermeirssen E.L.M., Bramaz N., Hollender J., Singer H., Escher B.I., Passive sampling combined with ecotoxicological and chemical analysis of pharmaceuticals and biocides - evaluation of three Chemcatcher™ configurations, *Water Res.*, **2009**, *43*, p. 903.
- [24] Budzinski H., Dévier M.H., POCIS passive samplers in combination with bioassay-directed chemical analyses, *Encyclopedia of Aquatic Ecotoxicology*, J.F. Féraud, C. Blaise (eds), Springer Science+Business Media Dordrecht, vol. 2, **2013**, p. 873-882.
- [25] Rastall A.C., Getting D., Goddard J., Roberts D.R., Erdinger L., A biomimetic approach to the detection and identification of estrogen receptor agonists in surface waters using semipermeable membrane devices (SPMDs) and bioassay-directed chemical analysis, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2006**, *13*, p. 256.



H. Budzinski



M.-H. Dévier

Hélène Budzinski est directrice de recherche, spécialiste en chimie de l'environnement et écotoxicologie, et **Marie-Hélène Dévier**, enseignant-chercheur, au Laboratoire de Physico- et Toxicochimie de l'Environnement (EPOC UMR CNRS 5805), Université Bordeaux 1*.

* Université Bordeaux 1, EPOC, Laboratoire de Physico- et Toxicochimie de l'Environnement (LPTC), UMR CNRS 5805, 351 cours de la Libération, F-33405 Talence Cedex.
Courriels : h.budzinski@epoc.u-bordeaux1.fr ; mh.devier@epoc.u-bordeaux1.fr

Les résidus pharmaceutiques des effluents hospitaliers

Quels dangers pour les écosystèmes ?

Frédéric Orias et Yves Perrodin

Résumé

Les effluents hospitaliers sont l'une des principales sources d'émission des résidus pharmaceutiques dans l'environnement. Étant donné la grande diversité des médicaments utilisés dans les hôpitaux, il est nécessaire d'identifier les résidus prioritaires dans les effluents dans une perspective de gestion optimisée. Pour cela, deux méthodes de priorisation ont été élaborées pour les écosystèmes : la première est basée sur l'écotoxicité des molécules, la seconde tient compte de leur bioaccumulation dans les organismes aquatiques. De ces travaux ressortent 29 molécules prioritaires sur lesquelles les gestionnaires des effluents hospitaliers peuvent concentrer leurs efforts. Pour améliorer cette liste, il sera nécessaire de développer des techniques d'analyse pour les nombreux résidus pharmaceutiques qui n'ont jamais été dosés dans ces effluents, et de réaliser des bio-essais sur ceux qui n'ont jamais été caractérisés sur le plan de leur écotoxicité.

Mots-clés

Effluents hospitaliers, résidus pharmaceutiques, priorisation, écotoxicité, bioaccumulation.

Abstract

Pharmaceutical residus in hospital effluents: a risk for ecosystems?

Hospital effluents represent one of the main sources of emissions of pharmaceutical residus (PRs) in the environment. Given the wide variety of pharmaceuticals used in hospitals, it is necessary to identify the priority PRs in order to better monitor and manage them. For this, two methods for prioritizing PRs hazardous to ecosystems have been developed. The first is based on the ecotoxicity of molecules, the second on bioaccumulation in aquatic organisms. From this work emerged 29 priority molecules on which managers of hospital waste water can now focus their efforts. This list will have to be improved in the future. To do this, the priority is to develop analytical techniques for the PRs which have never been measured in hospital effluents, and to perform bioassays on PRs which have never been characterized in terms of ecotoxicity.

Keywords

Hospital effluents, pharmaceutical residus, prioritizing, ecotoxicity, bioaccumulation.

Les résidus pharmaceutiques (RP) sont omniprésents dans notre environnement ; on les rencontre dans la plupart des compartiments de la planète : hydrosphère (eaux profondes, eaux de surface, eaux de boisson), géosphère (sédiments), biosphère (poissons, oiseaux...). Plusieurs sources majeures en sont à l'origine :

- l'industrie pharmaceutique (entreprises de formulation ou de conditionnement) ;
- les élevages (ovins, porcins, aquaculture...), dont les rejets sont souvent chargés en résidus pharmaceutiques vétérinaires (antibiotiques...);
- les effluents des stations d'épuration urbaines.

Parmi les eaux usées reçues par les stations d'épuration urbaines, on trouve deux grands contributeurs : les eaux usées issues des habitations et les effluents hospitaliers (EH), ces derniers étant, pour de nombreux résidus, plus concentrés en RP que les eaux usées urbaines [1-3]. Une fois utilisés et excrétés par les patients, les médicaments se retrouvent dans les effluents de l'hôpital – sous forme métabolisée ou non, stable ou non – et rejoignent le réseau d'eaux usées municipal, le plus souvent sans traitement préalable [4-5].

Or, il est aujourd'hui bien établi que les stations d'épuration sont globalement peu efficaces pour traiter les RP, particulièrement ceux issus de l'activité hospitalière [6]. En conséquence, on en retrouve dans l'environnement, notamment dans les milieux aquatiques, et dans certaines situations, les concentrations atteintes peuvent être suffisantes pour affecter les organismes qui y vivent.

Dans l'objectif de la mise en place d'une gestion optimisée des effluents hospitaliers, il est nécessaire, dans un premier temps, d'identifier les résidus pharmaceutiques prioritaires à suivre. Au niveau international, le paramètre le plus souvent retenu pour prioriser ces molécules est le niveau de consommation des médicaments [7-10]. Cette approche reste insuffisante dans la mesure où des molécules très écotoxiques, même présentes en très faible quantité (ng/L), peuvent avoir un impact important sur les écosystèmes aquatiques [11]. De même, la bioaccumulation de certaines molécules, dans les organismes et dans les chaînes alimentaires, est un facteur important qui doit être pris en compte [12].

Après un rappel des résidus pharmaceutiques identifiés dans les effluents hospitaliers, nous présenterons deux approches complémentaires de priorisation issues de nos travaux récents. La première est basée principalement sur l'écotoxicité des RP, la seconde est basée en premier lieu sur leur potentiel de bioaccumulation dans les organismes et les réseaux trophiques. Une approche intégrée, prenant en compte ces deux propriétés, est ensuite proposée.

Les résidus pharmaceutiques identifiés dans les effluents hospitaliers

Nature des résidus

Dans les paragraphes qui suivent, nous utiliserons le terme « recherchés » pour les médicaments qui ont déjà été mesurés dans les EH sans avoir été nécessairement détectés, et le terme « détectés » pour les médicaments qui ont été mesurés et « détectés ».

Nous avons récemment établi un état des lieux des connaissances actuelles concernant les RP mesurés dans ces effluents [13]. Pour ce faire, nous avons rassemblé les mesures effectuées dans 115 hôpitaux entre 1997 et 2012, données recensées dans 34 publications internationales. Au regard du nombre de résidus médicamenteux utilisés au sein de ces établissements, on constate que très peu ont été recherchés à ce jour dans les EH : seules 208 molécules sur environ 3 000 médicaments prescrits l'ont été, et parmi elles, seules 172 ont été détectées.

Les médicaments recherchés dans les EH sont le plus souvent classés en groupes thérapeutiques (*tableau I*). La

Tableau I - **Classes et codes du système de classification anatomique et thérapeutique (OMS, 2011). En gras : les groupes au sein desquels aucun résidu n'a été recherché.**

Code	Description des classes thérapeutiques
A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardiovasculaire
D	Dermatologie
G	Systèmes génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Préparations systémiques hormonales, sauf hormones sexuelles et insulines
J	Anti-infectieux à usage systémique (antibiotiques, antiviraux...)
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants (e.g. anticancéreux)
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Produits antiparasitaires, insecticides et repellants
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

figure 1 représente la distribution des RP détectés par groupes thérapeutiques. Elle montre que les antibiotiques et les neurotropes correspondent aux groupes thérapeutiques dont les RP sont les plus fréquemment détectés.

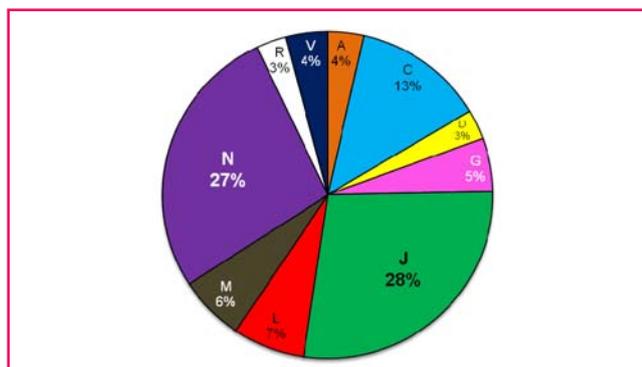


Figure 1 - Distribution des résidus pharmaceutiques détectés dans les effluents hospitaliers par groupes thérapeutiques (chaque lettre représente un groupe thérapeutique légendé dans le tableau I).

Concentrations

La gamme de concentrations des RP retrouvés dans les effluents est très large : selon les données de la littérature, elle varie du dixième de ng/L (e.g. tamoxifène, finastéride) à plusieurs mg/L (e.g. iobitridol, iopamidol). Cependant, la majorité des résidus détectés dans les EH le sont dans des concentrations situées entre la centaine de ng/L et la centaine de µg/L.

Priorisation en lien avec l'écotoxicité directe

Pour cette méthode de priorisation, les valeurs mesurées dans les effluents des 115 hôpitaux étudiés ont été reliées aux données d'écotoxicité disponibles dans la littérature scientifique et dans les bases de données internationales. Ce travail a permis d'établir pour chaque RP un quotient de danger (Qd) qualifiant son danger écotoxicologique au sein de l'effluent et donc son caractère prioritaire.

La concentration mesurée en RP dans les effluents (ou MEC : « measured effluent concentration ») a été tirée de la synthèse sur les effluents hospitaliers évoquée précédemment [13]. Pour chaque résidu, la concentration détectée la plus élevée a été retenue pour se placer dans le scénario du « pire cas ».

L'évaluation de l'écotoxicité des résidus, la PNEC (« predicted no-effect concentration »), y a été établie. Elle correspond à la concentration prédite comme sans effet sur l'ensemble des organismes de l'écosystème « cible » considéré. Son calcul s'effectue sur la base des données d'écotoxicité disponibles pour un résidu donné, mais aussi de la richesse des informations existantes. Ainsi la PNEC est calculée sur la base de la valeur d'écotoxicité obtenue pour l'organisme le plus sensible testé, et d'un facteur d'extrapolation fonction lui-même du nombre d'organismes testés, de leur niveau trophique (producteur primaire, consommateur primaire ou secondaire), ainsi que du caractère aigu ou chronique des bio-essais effectués. Cette méthode, décrite dans le *Technical Guidance Document* de l'European Chemical Bureau [14], se concrétise par la formule suivante :

$$PNEC = LAED/EF$$

avec LAED : « lowest available ecotoxic data » et EF : « extrapolation factor ».

Une fois ces deux paramètres établis, les quotients de danger (Qd) ont été calculés selon la formule suivante :

$$Qd = MEC/PNEC$$

Le RP considéré sera d'autant plus dangereux que Qd est supérieur à 1. Si ce quotient est inférieur à 1, le résidu ne sera pas considéré comme dangereux.

Sur les 172 résidus détectés, seuls 126 Qd ont pu être calculés. Pour les autres, aucune donnée d'écotoxicité n'est disponible à ce jour. Parmi les 126 résidus, 75 présentent un Qd supérieur à 1 (figure 2) et sont donc identifiés comme dangereux au sein des EH. Pour ces 75 résidus dangereux, on observe que tous les groupes recherchés sont représentés, avec quasiment la même répartition par groupe thérapeutique dans les RP dangereux que dans l'ensemble des RP recherchés. Autrement dit, des résidus dangereux pour les écosystèmes sont retrouvés dans tous les groupes thérapeutiques. On note toutefois que les hormones sexuelles sont légèrement surreprésentées parmi les 15 résidus les plus dangereux (tableau II), puisque parmi les neuf hormones sexuelles recherchées, trois se retrouvent parmi les huit résidus hospitaliers les plus dangereux.

Priorisation en lien avec l'écotoxicité indirecte (bioaccumulation)

La bioaccumulation est le phénomène par lequel une substance présente dans un milieu pénètre dans un organisme, via le biotope (eau, sédiment...) et l'alimentation, et s'accumule dans ses tissus. On peut également observer une augmentation de la concentration d'une substance dans les organismes au fur et à mesure que l'on remonte vers les niveaux supérieurs d'une chaîne trophique : on parle alors de « bioamplification ». Les tests d'écotoxicité classiques et directs ignorent ces phénomènes en travaillant sur des maillons isolés du réseau trophique. La bioaccumulation et la bioamplification ont été largement étudiées dans le domaine des pesticides (DDT...) et des PCB (polychlorobiphényles)

Tableau II - Les quinze résidus pharmaceutiques des effluents hospitaliers les plus dangereux sur le plan de l'écotoxicité.

Code ATC	Résidu
D	Clotrimazole
N	Lidocaïne
N	Propylphénazone
N	Sulpiride
N	Chlorpromazine
J	Sulfapyridine
G	17α-éthinyloestradiol
G	17β-estradiol
G	Estrone
J	Ampicilline
L	5-fluorouracile
J	Norfloxacine
J	Ofloxacine
M	Diclofénac
J	Triméthoprim

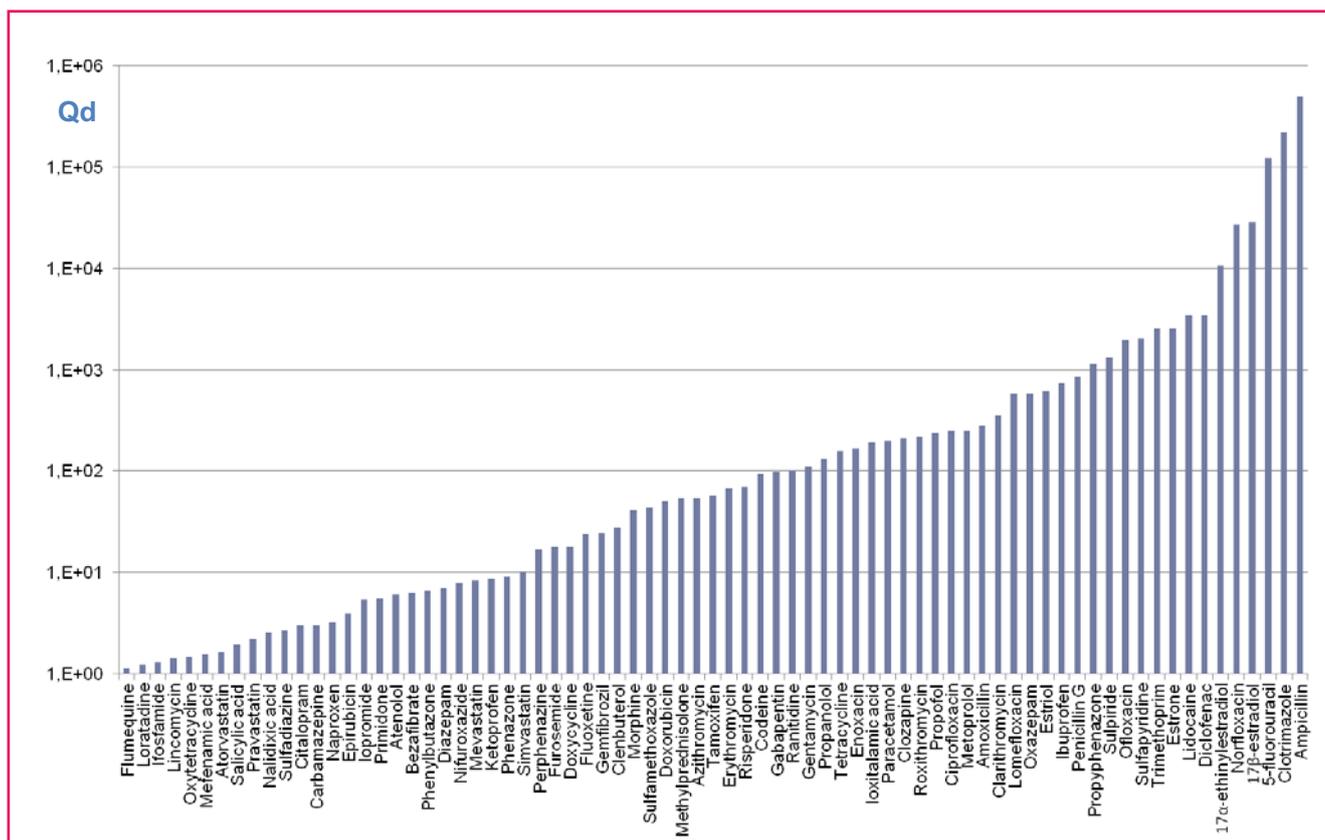


Figure 2 - Quotients de danger écotoxicologique des résidus pharmaceutiques dangereux détectés dans les effluents hospitaliers.

notamment. Par ailleurs, concernant plus particulièrement les RP, Oaks *et coll.* ont mis en évidence qu'une population de vautours du Pakistan avait quasiment disparu en raison de la consommation de carcasses de bétails traitées au diclofénac (anti-inflammatoire) [15]. Il apparaît donc aujourd'hui indispensable de prendre en compte le potentiel de bioaccumulation des RP dans les méthodes de priorisation. Pour ce faire, on peut en première approche s'appuyer sur les valeurs de BCF (« bioconcentration factor ») qui caractérisent la capacité d'une molécule à se bioconcentrer dans les organismes. Ces BCF peuvent notamment être tirés de la base de données internationale CAS Database®. Ils peuvent aussi correspondre à des données expérimentales, ou prédites à partir de leur structure chimique (approche de type « QSAR » : « quantitative structure activity relation »).

Nous pouvons ainsi proposer une approche de priorisation basée en premier lieu sur le BCF des médicaments [16]. Cette méthode a été appliquée aux médicaments consommés au sein de l'ensemble des hôpitaux d'une grande ville française (Lyon). Sur les 800 médicaments consommés, 70 molécules fortement bioaccumulables (BCF > 1 000) ont été sélectionnées. Dans un second temps, l'intégration de paramètres complémentaires, dont le niveau de consommation au sein des hôpitaux de la ville et la faible biodégradabilité, a permis de ramener cette liste à quinze molécules prioritaires (tableau III). Parmi ces quinze molécules, seuls l'éthinylestradiol, le tamoxifène et l'éconazole ont déjà été détectés dans les effluents hospitaliers [13].

Vers une approche intégrée

Les deux listes de résidus prioritaires (tableau IV et figure 3) établies selon les deux approches ci-dessus (écotoxicité directe ou indirecte) sont très différentes. Dans la

Tableau III - Les quinze résidus pharmaceutiques des effluents hospitaliers les plus dangereux sur le plan de la bioaccumulation dans les organismes aquatiques.

Code ATC	Résidu
C	Amiodarone
J	Ritonavir
L	Tamoxifène
G	Éthinylestradiol
J	Télythromycine
G	Mifepristone
L	Mitotane
N	Dextropropoxyphène
D	Éconazole
D	Itraconazole
N	Amitriptyline
A	Hexétidine
G	Norgestimate
C	Nicardipine
R	Desloratadine

liste « résidus écotoxiques », les antibiotiques et les neurotropes représentent la majorité des résidus présents (respectivement 5 et 4 sur 15), avec seulement six classes thérapeutiques représentées. Avec l'approche « bioaccumulation », la diversité est beaucoup plus grande avec dix groupes thérapeutiques représentés. Les neurotropes et les antibiotiques ne représentent plus que trois résidus sur quinze (respectivement 2 et 1, le ritonavir étant un antiviral).

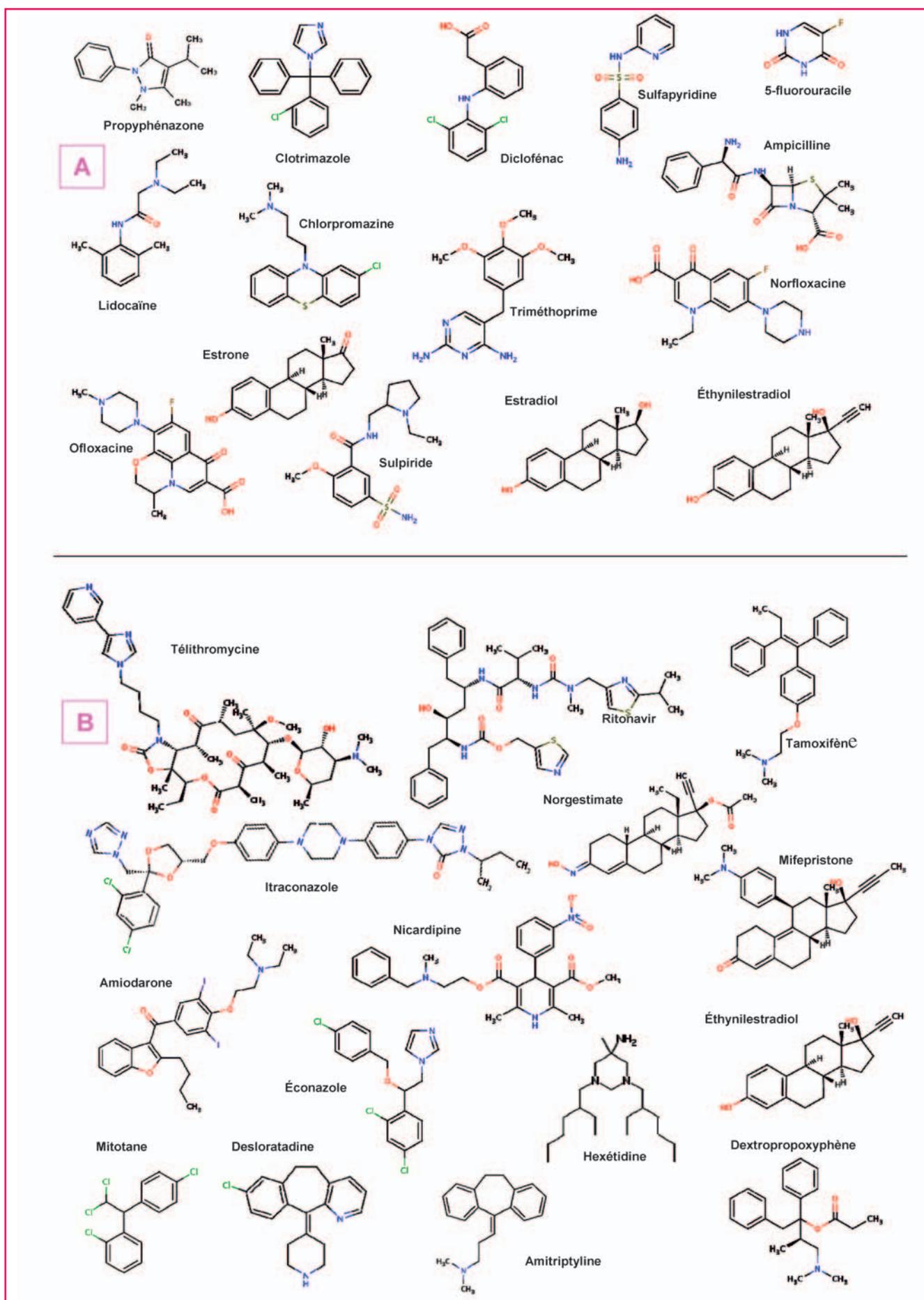


Figure 3 - Structure moléculaire A) des quinze résidus prioritaires « écotoxiques » ; B) des quinze résidus prioritaires « bioaccumulables ».

Tableau IV - Listes des molécules prioritaires selon, à gauche, l'approche « écotoxicité directe » et, à droite, l'approche « bioaccumulation », avec les groupes thérapeutiques respectifs de chaque molécule.

Code ATC	« Écotoxiques »	Code ATC	« Bioaccumulables »
D	Clotrimazole	C	Amiodarone
N	Licodaine	J	Ritonavir
N	Propylphénazone	L	Tamoxifène
N	Sulpiride	G	17 α -éthinyloestradiol
N	Chlorpromazine	J	Téthyromycine
J	Sulfapyridine	G	Mifepristone
G	17 α -éthinyloestradiol	L	Mitotane
G	17 β -estradiol	N	Dextropropoxyphène
G	Estrone	D	Éconazole
J	Ampicilline	D	Itraconazole
L	5-fluorouracile	N	Amitriptyline
J	Norfloxacine	A	Hexétidine
J	Ofloxacine	G	Norgestimate
M	Diclofénac	C	Nicardipine
J	Triméthoprim	R	Desloratadine

À noter que certains RP peuvent ne pas apparaître dans la liste des résidus « écotoxiques » uniquement parce qu'il n'existe pas encore de données d'écotoxicité disponibles pour eux dans la littérature, alors même qu'ils ont déjà été détectés dans les EH.

En ce qui concerne les résidus « bioaccumulables », on notera que très peu d'entre eux ont déjà été recherchés dans les effluents hospitaliers malgré la consommation importante de certains d'entre eux (e.g. amiodarone, plusieurs kilos par an dans un hôpital de taille moyenne). À l'heure actuelle, seuls l'éconazole, le tamoxifène et l'éthinyloestradiol ont déjà été mesurés (et détectés) dans les EH, et seuls le tamoxifène et l'éthinyloestradiol ont déjà fait l'objet de mesures d'écotoxicité.

Au final, dans l'état actuel des connaissances, ces deux méthodes de priorisation complémentaires peuvent être utilisées conjointement pour la gestion des résidus pharmaceutiques des effluents hospitaliers. Dans cette optique, il est utile de rappeler que chacune de ces deux listes est également basée sur des éléments quantitatifs : les résidus « écotoxiques » retenus correspondent à des résidus détectés à des concentrations fortes dans la littérature internationale, et les résidus « bioaccumulables » retenus correspondent à des résidus fortement consommés dans les hôpitaux étudiés.

On notera enfin que certaines molécules identifiées comme prioritaires *via* ces approches sont également présentes dans des listes réglementaires récentes. On peut notamment citer ici le diclofénac, l'éthinyloestradiol et l'estradiol qui ont été classés, dans un récent amendement de la directive européenne sur les substances prioritaires [17], parmi les substances qui doivent désormais faire l'objet d'une surveillance. Par ailleurs, le clotrimazole fait partie des 400 substances (dont vingt résidus pharmaceutiques) d'intérêt prioritaire identifiées par la convention OSPAR 92 en raison de sa persistance dans l'environnement et pour sa toxicité vis-à-vis des organismes marins [18].

Conclusion et perspectives

Les deux approches présentées dans cet article ont permis de mettre en évidence au total 29 résidus pharmaceutiques d'intérêt prioritaire pour la gestion des effluents hospitaliers, dont 14 ont été choisis principalement en raison de leur écotoxicité, et 14 autres principalement en raison de leur bioaccumulabilité. Enfin, un résidu a été retenu pour les deux raisons à la fois (éthinyloestradiol). Au sein de ces 29 molécules, on retrouve tous les groupes thérapeutiques, des hormones aux anti-inflammatoires, en passant par les antiviraux, les antifongiques ou encore les antidépresseurs.

Cette première liste de molécules prioritaires est mise à la disposition des divers acteurs en charge de l'amélioration de la gestion des effluents hospitaliers (hôpitaux, collectivités locales, services de l'État, industriels du traitement de l'eau...). Elle fournit une référence utilisable pour le pilotage des différentes actions visant à diminuer l'impact des RP sur les écosystèmes :

- gestion en amont des résidus pharmaceutiques, comme cela est déjà fait en médecine nucléaire (*i.e.* stockage des urines issues de ces services le temps de la décroissance radioactive de l'iode 131), *via* la mise en place d'unités de traitement adaptées ;
- développement de la « green pharmacy », *via* la synthèse de molécules de substitution moins écotoxiques, ou *via* l'ajout de groupements chimiques favorisant leur biodégradabilité (e.g. ifosfamide/glufosfamide [19]) ;
- amélioration de la dégradation des molécules au sein des stations d'épuration (allongement du temps de séjour, ozonation...).

Cette liste est, bien sûr, perfectible compte tenu des informations encore très limitées disponibles à ce jour. Pour l'améliorer, plusieurs pistes peuvent être suivies. En premier lieu, il sera nécessaire de lancer des campagnes d'analyses pour les RP qui n'ont jamais été dosés dans les effluents hospitaliers, ni même ailleurs (autres effluents, milieux naturels), et qui pourraient se révéler dangereux pour les écosystèmes aquatiques, en raison de leur écotoxicité ou de leur bioaccumulation. La principale raison de ce manque est due à la difficulté qu'il y a à analyser certains RP dans les effluents complexes tels que les EH. L'amélioration des techniques analytiques pour les RP des deux listes établies est donc une priorité. Concernant la nature des effluents à analyser, il est maintenant nécessaire d'effectuer des campagnes de mesures à la sortie des différents types d'établissements (petits et grands hôpitaux, établissements psychiatriques, gérontologiques...), ainsi que dans différentes zones géographiques, pour une vision représentative des EH sur le plan national. Les résultats obtenus permettront d'ajuster le scénario du « pire cas » établi, mais aussi d'affiner les connaissances sur les concentrations observées dans les effluents en fonction des diverses activités menées au sein des hôpitaux.

Il est également nécessaire d'acquérir des données d'écotoxicité pour les RP qui n'ont jamais été testés sur aucun organisme. Concernant le cas particulier de l'accumulation des contaminants dans les chaînes trophiques (bioamplification), les besoins sont encore plus criants car aucun travail mettant en œuvre ce type d'expérimentation n'a été réalisé à ce jour pour ces résidus. C'est pourquoi des travaux viennent de débiter dans notre laboratoire sur la bioamplification des RP, avec le tamoxifène et le ritonavir comme molécules modèles. Les premiers résultats obtenus

montrent la très forte capacité de ce type de molécules à se concentrer dans les microalgues qui constituent la base de bien des chaînes trophiques aquatiques.

Avant de conclure, il est nécessaire de rappeler que ce travail porte uniquement sur la dangerosité des RP pour les écosystèmes. Le rejet des effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques, après un traitement inefficace pour ces résidus, peut également poser des problèmes sanitaires non traités ici. C'est par exemple le cas lorsque les milieux de rejets concernés sont connectés avec la nappe phréatique locale utilisée pour la production d'eau potable.

Les auteurs remercient le Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie (MEDDE) et les partenaires du site pilote SIPIBEL pour le soutien de leurs travaux dans le domaine.

Références

- [1] Verlicchi P., Al Aukidy M., Zambello E., Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment - A review, *Sci. Total Environ.*, **2012**, 429, p. 123.
- [2] Kümmerer K., Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - A review, *Chemosphere*, **2001**, 45, p. 957.
- [3] Boillot C., Bazin C., Tissot-Guerraz F., Droguet J., Perraud M., Cetre J.C., Trepo D., Perrodin Y., Daily physicochemical, microbiological and ecotoxicological fluctuations of a hospital effluent according to technical and care activities, *Sci. Total Environ.*, **2008**, 403, p. 113.
- [4] Kümmerer K., The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - Present knowledge and future challenges, *J. Environ. Manag.*, **2009**, 90, p. 2354.
- [5] Langford K.H., Thomas K.V., Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works, *Environ. Int.*, **2009**, 35, p. 766.
- [6] Verlicchi P., Galletti A., Petrovic M., Barceló D., Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options, *J. Hydrol.*, **2010**, 389, p. 416.
- [7] Le Corre K.S., Ort C., Kateley D., Allen B., Escher B.I., Keller J., Consumption-based approach for assessing the contribution of hospitals towards the load of pharmaceutical residues in municipal wastewater, *Environ. Int.*, **2012**, 45, p. 99.
- [8] Lin A.Y.-C., Tsai Y.-T., Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: Impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities, *Sci. Total Environ.*, **2009**, 407, p. 3793.
- [9] Chang X., Meyer M.T., Liu X., Zhao Q., Chen H., Chen J.-A., Qiu Z., Yang L., Cao J., Shu W., Determination of antibiotics in sewage from hospitals, nursery and slaughter house, wastewater treatment plant and source water in Chongqing region of Three Gorge Reservoir in China, *Environ. Pollut.*, **2010**, 158, p. 1444.
- [10] Kosma C.I., Lambropoulou D.A., Albanis T.A., Occurrence and removal of PPRPs in municipal and hospital wastewaters in Greece, *J. Hazard. Mater.*, **2010**, 179, p. 804.
- [11] Kidd K.A., Blanchfield P.J., Mills K.H., Palace V.P., Evans R.E., Lazorchak J.M., Flick R.W., Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2007**, 104, p. 8897.
- [12] Brackers de Hugo A., Bony S., Devaux A., Guillon J., Perrodin Y., Ecotoxicological risk assessment linked to the discharge by hospitals of bioaccumulative pharmaceuticals into aquatic media: the case of mitotane, *Chemosphere*, **2013**, 93, p. 2365.
- [13] Orias F., Perrodin Y., Characterisation of the ecotoxicity of hospital effluents: A review, *Sci. Total Environ.*, **2013**, 454-455, p. 250.
- [14] ECB (European Chemicals Bureau), *Technical Guidance Document on Risk Assessment in Support of Commission directive 93/67/EEC*, **2003** (http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/public-health/risk_assessment_of_biocides/doc/tgd/tgdp2_2ed.pdf).
- [15] Oaks J.L., Martin Gilbert M.Z.V., Watson R.T., Meteyer C.U., Rideout B.A., Shivaprasad H.L., Shakeel A., Iqbal Chaudhry M.J., Arshad M., Mahmood S., Ahmad A., Khan A.A., Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan, *Nature*, **2004**, 427, p. 630.
- [16] Jean J., Perrodin Y., Pivot C., Trepo D., Perraud M., Droguet J., Tissot-Guerraz F., Locher F., Identification and prioritization of bioaccumulable pharmaceutical substances discharged in hospital effluents, *J. Environ. Manag.*, **2012**, 103, p. 113.
- [17] European Parliament, Directive 2013/39/UE du 12 août 2013.
- [18] Colette-Bregand M. *et coll.*, Contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques et cosmétiques - État des lieux et perspectives, Éditions Ifremer, **2009**.
- [19] Kümmerer K., Al-Ahmad A., Bertram B., Wießler M., Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: influence of glucosidation and of stereochemistry, *Chemosphere*, **2000**, 40, p. 767.



Y. Perrodin

Yves Perrodin

est directeur de recherche MEDDE, directeur adjoint du Laboratoire LEHNA (UMR 5023 CNRS/Université Lyon 1/ENTPE), et responsable de l'équipe IPE (Impact des polluants sur les écosystèmes) du site ENTPE (École Nationale des Travaux Publics de l'État)*.



F. Orias

Frédéric Orias

est doctorant dans l'équipe IPE*.

* Université de Lyon, ENTPE, Laboratoire d'Écologie des Hydrosystèmes Naturels et Anthropisés (LEHNA), UMR CNRS 5023, 2 rue Maurice Audin, F-69518 Vaulx-en-Velin Cedex.
www.entpe.fr (ENTPE/Recherche/Lehna)
 Courriels : yves.perrodin@entpe.fr ; frederic.orias@entpe.fr



Stockholm Junior Water Prize 2014

Chaque été, Stockholm accueille le « gotha de l'eau » pour une semaine internationale* qui conjugue colloques scientifiques, exposition et remises de prix prestigieux, dont le Stockholm Junior Water Prize, prix international de l'eau des 15-20 ans.

Vous avez engagé des travaux scientifiques dans ce domaine de l'eau ? Accompagnez-les pour participer à ce concours qui valorise les solutions innovantes visant à améliorer la protection et la gestion des ressources en eau. Trois premiers prix sont décernés pour la sélection française dans les catégories « Techniques innovantes », « Action de terrain » et « Mobilisation d'un public ». L'un des projets, sélectionné par le jury, participera à la finale à Stockholm.

- **Inscription avant le 28 mars 2014.**
www.juniorwaterprize.fr
- * du 31 août au 5 septembre 2014 : www.worldwaterweek.org

Une équipe française récompensée pour ses recherches sur les réactions de l'eau avec l'ozone

Depuis 1989, le comité de la revue *Ozone: Science and Engineering* décerne tous les deux ans le prix Harvey Rosen – un des pionniers du domaine – à l'équipe scientifique y ayant publié le meilleur article scientifique. En 2013, cette reconnaissance internationale a été attribuée pour la 2^e fois depuis sa création à des chercheurs français. L'équipe, rattachée à Veolia Environnement et à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR), a proposé une méthodologie permettant, à partir de résultats de laboratoire, de construire un outil de simulation applicable sur site pour pouvoir régler au mieux les installations de désinfection de l'eau par l'ozone*. Le prix leur a été remis lors du congrès de l'International Ozone Association fin septembre dernier à Las Vegas.

- * Mandel P., Maurel M., Lemoine C., Roche P., Wolbert D., How bromate and ozone concentrations can be modelled at full scale based on lab-scale experiments: A case study, *Ozone: Science and Engineering*, **2012**, 34, p. 280.



L'Actualité Chimique

SCF, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - Fax : 01 40 46 71 63

redaction@lactualitechimique.org

www.lactualitechimique.org

Abonnement 2014 (numéros spéciaux inclus)

Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

	Abonnement papier + électronique*		Abonnement électronique seul*	Abonnement multiple**
	France	Étranger	France / Étranger	France / Étranger
Particuliers	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 55 €	(pour les lycées et les institutions) <input type="checkbox"/> 400 € <input type="checkbox"/> 400 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 130 €	<input type="checkbox"/> 70 €	
Institutions	<input type="checkbox"/> 200 €	<input type="checkbox"/> 210 €	<input type="checkbox"/> 155 €	

* Courriel obligatoire ** Adresse IP obligatoire (cet abonnement correspond à un abonnement papier + dix abonnements électroniques + l'accès aux archives de la revue)

Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site www.lactualitechimique.org

Numéros spéciaux également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

- La chimie mène l'enquête, saison 2 (oct.-nov. 2013) : 32 €
- Biotechnologies et chimie : nouveaux développements (juin-juil.-août 2013) : 32 €
- CO₂, où en sommes-nous ? (fév.-mars 2013) : 32 €
- Toxicologie environnementale et humaine (oct.-nov. 2012) : 32 €
- Danses avec les spins. La résonance magnétique nucléaire en chimie (juin-juil.-août 2012) : 32 €
- Fibres et textiles chimiques : matériaux du XXI^e siècle (fév.-mars 2012) : 32 €
- Le rayonnement synchrotron, une lumière pour comprendre la chimie (oct.-nov. 2011) : 32 €
- Chimie et société : construire un dialogue (sept. 2011) : 24 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 2 (juin-juil.-août 2011) : 32 €
- La chimie prépare notre avenir, vol. 1 (janv.-fév. 2011) : 32 €
- La chimie mène l'enquête (juin-juil.-août 2010) : 15 €
- Chimie et développement durable. L'engagement des écoles de la Fédération Gay-Lussac (fév.-mars 2010) : 15 €
- Electrochimie & Art, Environnement, Santé, Nanosciences... (fév.-mars 2009) : 15 €
- Les cosmétiques. La science au service de la beauté (oct.-nov. 2008) : 15 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. II (avril 2008) : 15 €
- La photochimie pour transformer la matière (mars 2008) : 15 €
- Chimie et patrimoine culturel, vol. I (oct.-nov. 2007) : 15 €
- La photochimie pour mieux vivre (mai-juin 2007) : 15 €
- Fluor et produits fluorés à l'aube du XXI^e siècle (oct.-nov. 2006) : 15 €
- Les matériaux carbonés (mars-avril 2006) : 15 €

Liste complète des numéros thématiques sur www.lactualitechimique.org/tarifs.php#numero

Achat à l'unité hors numéros spéciaux

11 € pour les numéros avant 2012 ; 20 € à partir de 2012
(à partir de 2005, ces numéros sont également disponibles en version électronique sur le site)

- Numéro(s) souhaité(s) :

Hors-séries "L'Actualité Chimique - Livres", co-édités et diffusés par EDP Sciences

- Chimie et transports (janvier 2014) : 24 €
- Chimie et enjeux énergétiques (sept. 2013) : 24 €
- La chimie et la nature (oct. 2012) : 24 €
- La chimie et l'habitat (oct. 2011) : 24 €
- La chimie et le sport (janv. 2011) : 24 €
- La chimie et l'alimentation (oct. 2010) : 24 €
- La chimie et l'art (juin 2010) : 24 €
- La chimie et la santé (janv. 2010) : 19 €
- La chimie et la mer (sept. 2009) : 24 €
- Radiation chemistry (mai 2008) : 59 €

À commander
chez votre libraire
ou directement sur
www.edition-sciences.com

Bon de commande

Nom Prénom
 Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle)
 Code Postal Ville Pays
 Tél Fax Courriel
 Adresse IP (pour l'abonnement multiple)

Montant total de la commande (frais de port inclus) :

Mode de règlement

- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal

France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90
 Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp

- par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard) Validité /
- Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)

L'Actualité Chimique

SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01 40 46 71 66 - Fax : 01 40 46 71 61.
adhesion@societechimiquedefrance.fr - www.lactualitechimique.org

Permettre au plus grand nombre d'accéder à l'énergie

Le gaz sera l'énergie du XXI^e siècle. Sa demande devrait progresser de 2,5% par an dans les 10 ans à venir et il occupera la deuxième place du mix énergétique en 2030.

Total, déjà l'un des premiers producteurs mondiaux de gaz naturel liquéfié (GNL), consolide ses positions via une politique de partenariats stratégiques.

www.total.com



L'énergie est notre avenir, économisons-la !