

# L'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France  
Décembre 2014 - N° 391

## Les armes chimiques

Se souvenir et comprendre  
pour mieux interdire et éliminer

Et aussi :  
les jeunes  
talents  
du CNRS



OIAC prix Nobel de la paix 2013



Société Chimique de France



# Vos attentes volent

# en éclats

## Repenser la spectroscopie modulaire pour les laboratoires de pointe



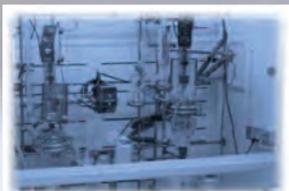
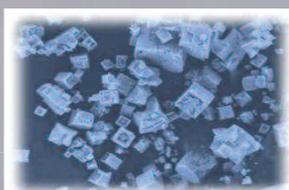
Le QEPro envoie les spectromètres modulaires à barrettes CCD à un niveau de performance inégalé. Le retour d'expériences de nos clients depuis plus de 20 ans, a permis de se focaliser sur des critères d'excellence nécessaires: Haute sensibilité, une très bonne fidélité des données, et une stabilité thermique performante pour la spectroscopie de fluorescence, Raman et autres mesures.



Notre représentant en France: [www.idil-fibres-optiques.com](http://www.idil-fibres-optiques.com) | [Info@idil.fr](mailto:Info@idil.fr) | Tel: 02 96 05 40 20

## Centre de Recherche Industrielle

### Développement chimique de Principes Actifs



RECHERCHE & DEVELOPPEMENT :

Chimie  
Recherche  
Performance  
Innovation  
Développement Durable

La Science pour passion  
L'Excellence pour objectif  
L'épanouissement de nos collaborateurs

#### Siège social et usine :

13 rue Auguste Desgénétais  
CS60125 - 76210 Bolbec  
FRANCE

#### Vos contacts :

Jean-Pierre LECOUBE  
Responsable des Partenariats Industriels  
e-mail : [jean-pierre.lecouve@fr.netgrs.com](mailto:jean-pierre.lecouve@fr.netgrs.com)  
Tel : +33 (0)2 35 39 33 74

Si vous souhaitez nous adresser votre candidature :

Pascale SAVALLE  
Direction des Ressources Humaines  
e-mail : [pascale.savalle@fr.netgrs.com](mailto:pascale.savalle@fr.netgrs.com)  
Tel : +33 (0)2 35 39 32 67

## 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

**Conseiller de la Rédaction** : Jean-Pierre Foulon

**Secrétariat** : Martine Maman

**Webmestre** : Pierre Miquel

## Comité des rubriques :

Recherche et développement : Rose Agnès Jacquesy,

Industrie : Jacques Bousquet, Enseignement et

formation : Katia Fajerberg, TP : Xavier Bataille,

Histoire de la chimie : Marika Blondel-Mégrelis, 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 :

J. Belloni, E. Bordes-Richard, J. Buendia, C. Cartier

dit Moulin, G. Chatel, P. Colomban, C. de Novion,

J. Fournier, R. Lescouezec, P. Massiani,

M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau,

J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, J. Rangapanaiken,

F. Rocquet, H. Toulhoat, L. Valade, 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** : Friedling Graphique, 68170 Rixheim

**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. 5

© SCF 2014 - Tous droits réservés

Dépôt légal : décembre 2014

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait

sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou

ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1<sup>er</sup> de l'article

40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procé-

dé 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 2014 - 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

abonnement@lactualitechimique.org

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

## Le dossier

I-XXIV

### Les armes chimiques et l'OIAC, prix Nobel de la paix 2013

Introduction : se souvenir et comprendre pour mieux interdire et éliminer,

par **M. Verdagner**

III

Il y a cent ans : la guerre chimique, par **J. Fournier**

IV

De l'emploi des armes chimiques lors de conflits à la Convention sur

l'interdiction des armes chimiques et l'Organisation pour l'interdiction

des armes chimiques, par **J.-C. Tabet**

VII

De l'arme chimique à l'agent thérapeutique : deux exemples, par **A. Marquet**

XIII

La destruction des toxiques de guerre, par **A. Lattes**

XIX

Conclusion : que pouvons-nous faire ?, par **A. Marquet, J.-C. Tabet et M. Verdagner**

XXIII

## Éditorial

2

Les armes chimiques, un petit tour par l'agriculture, par **R.A. Jacquesy**

2

## Clin d'œil étymologique

3

À propos de la ricinoléine, par **P. Avenas**

3

## Chroniques

4

La voiture électrique, un marché de niche ?, par **J.-C. Bernier**

4

## Recherche et développement

6

### Jeunes chercheurs Médailles de bronze 2013 du CNRS

La cristallisation dans les verres : application aux (vitro)céramiques

transparentes, par **M. Allix**

6

Les chevaux de Troie : vers la compréhension du mode d'action de

ces peptides vecteurs, par **I.D. Alves**

15

Les acides boroniques et les boronates : des briques élémentaires

pour la construction de matériaux, par **D. Laurencin**

23

L'évaporation microfluidique : un outil pour sonder les fluides complexes

et fabriquer des matériaux, par **J.-B. Salmon et J. Leng**

32

## En bref

36

## Livres et médias

37

## Agenda

39

## Actualités de la SCF

40

## Index 2014

site\*

\* L'index est disponible uniquement en format pdf, téléchargeable librement sur le site de *L'Actualité Chimique* (lien dans le sommaire en ligne du numéro de décembre).





## Les armes chimiques, un petit tour par l'agriculture

À l'occasion du prix Nobel de la paix attribué en 2013 à l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC), *L'Actualité Chimique* a choisi de traiter un sujet délicat, symbole pour certains de ce que d'aucuns appellent un empoisonnement universel. Pour se limiter au cas de l'agriculture, soigner les plantes comme soigner les hommes était une question de survie à une période où l'humanité souffrait régulièrement de famines dues aussi bien aux dégâts causés par les organismes variés s'attaquant aux récoltes qu'aux aléas climatiques. Les cultivateurs romains, et les agriculteurs bien avant eux, pratiquaient des fumigations, utilisaient des décoctions de plantes, des onguents à base de soufre et de bitume ou du sulfure d'arsenic...

Plus tard, au milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle, on a utilisé des solutions de chaux et de sulfate de cuivre, des bouillies sulfocalciques ou des décoctions de tabac (contre les pucerons). Plus tard encore, le commerce transocéanique (grains, textiles, guano) a aussi permis l'échange de toutes sortes de parasites entre l'Ancien et le Nouveau Monde, ruinant des dizaines de milliers de familles, effaçant de la carte, comme le fit le phylloxéra (importé en 1863), beaucoup de vignobles anciens et faisant disparaître nos vignes sauvages. L'utilisation d'insectes dits auxiliaires, comme la coccinelle pour combattre la cochenille (dès 1886 aux États-Unis et en 1912 en France), n'ont pas été que des succès, sans oublier que seuls des insecticides chimiques seront capables de contenir l'invasion du doryphore. De multiples tentatives se sont succédé, d'abord avec des produits minéraux (dont l'acide sulfurique et le permanganate). Les quantités de substances actives employées par l'agriculture française métropolitaine ont explosé : 250 000 t/an par exemple entre 1910-1913 et 1920-1923, soit trois fois la consommation actuelle.

La dangerosité de la pharmacopée ancienne, son image inquiétante avec le soufre, le vert-de-gris, les huiles nauséabondes et, très tôt, les fraudes et publicités mensongères, ont entraîné, tardivement, une réglementation (loi du 2 novembre 1943). En effet, après la Seconde Guerre mondiale, le besoin de produire pour une population de plus en plus urbanisée, avec une main d'œuvre rurale moins nombreuse et une demande alimentaire exigeante (« *Seul le beau fruit se vend bien* », slogan de 1936), suffirait à rendre compte de l'évolution observée. De plus, les produits de synthèse apportent des solutions à des problèmes jusque-là insolubles, comme la lutte contre les larves de hannetons, l'anthronome du pommier ou les insectes du colza. Enfin, les solutions anciennes étaient plutôt agressives, causes de brûlures sévères, voire de destruction de récoltes quand elles étaient mal utilisées... Ce qui est, évidemment, toujours vrai avec les produits de synthèse ! Quant à l'encadrement réglementaire national et européen, il est jugé soit trop soit pas assez contraignant, qu'il s'agisse des produits eux-mêmes (tests toxicologiques et écotoxicologiques) ou de la manière de les utiliser et des précautions à prendre.

Comme toujours, les inconvénients, voire les risques, d'une utilisation abusive avec des effets négatifs inacceptables, des améliorations apportées par la chimie, ont fait minorer les progrès accomplis dès les années 1950. Avec le taux de protection actuel, une vaste étude mondiale a montré que les pertes globales cumulées (champ + stockage) représentent encore

environ 50 % de la récolte mondiale (sur plusieurs types de culture) alors que plus de 300 substances actives bénéficient d'une AMM. Entre 1970 et 2005, de plus, l'industrie chimique a diversifié ses approches, le nombre de composés organiques de synthèse mimant des produits naturels (pyréthrinoides, phéromones...) a été multiplié par dix (une quarantaine actuellement), ceux sélectionnés par criblage sont passés de 230 à 315 ; quant à l'utilisation d'organismes vivants, elle est passée de 0 à 44, dont un virus.

Les concepts évoluent et on ne cherche plus à éradiquer (objectif coûteux et irréaliste), mais à contrôler, notamment le parasitisme en s'appuyant sur les observations de terrain divulguées par le *Bulletin de Santé du Végétal*, satisfaisant ainsi un légitime souci d'économie par une gestion raisonnée et d'autant plus efficace. De nouvelles spécialités phytopharmaceutiques, plus spécifiques et moins persistantes, respectent davantage la faune auxiliaire et les régulateurs de croissance des insectes, comme les benzoylurées qui limitent leur développement et les risques de pullulation.

Contrairement à ce qui est souvent proclamé, la France n'est pas le deuxième consommateur mondial de substances actives, mais le sixième si on ramène la quantité utilisée à la surface agricole (2,8 kg de substance active/ha/an), loin derrière de nombreux pays européens (plus de 4 kg/ha/an). Les résidus dans les produits frais, malgré les progrès de l'analytique, relèvent davantage du fantasme que de la réalité (4 à 5 % seulement excèdent une limite maximum de résidus (LMR), quel que soit son mode de calcul) et quant à l'eau potable distribuée, moins de 1 % dépasse la limite de qualité de 0,1 µg/L.

Dans un système multifactoriel aussi complexe que la production agricole, la sécurité de l'approvisionnement et la sécurité alimentaire, les affirmations « culpabilisatrices » des médias, de certaines associations et, on peut le regretter, de certains politiques, ne sont pas de nature à nous préserver des fléaux voyageurs, qu'il s'agisse d'ailleurs de santé des plantes ou de santé humaine. Les résistances ne sont pas dues qu'au DDT, et la lutte biologique a ses risques, comme avec la coccinelle asiatique (*Harmonia axyridis*), alliée devenue envahissante, ou l'introduction de lapins infectés par la myxomatose en Australie dans l'espoir, déçu, de mener une lutte totale contre la pullulation de léporidés.

Qu'il s'agisse de santé humaine, animale ou végétale, les substances actives ne sont pas, par définition, inoffensives. Mais leur activité doit être dirigée contre les bonnes cibles et à bon escient. Des aides à la décision, une surveillance accrue et une protection raisonnée sont des passages obligés. Mais c'est encore de l'innovation scientifique, et notamment chimique, que l'on peut espérer des produits plus efficaces et sûrs qui ne mettront pas nos productions nationales en péril.

**Rose Agnès Jacquesy**  
Rédactrice en chef

#### Sources :

- Fougeroux A., *C. R. de l'Académie d'agriculture de France*, 13 février 2008.
- Bernard J.L., *ibid*, 6 mai 2009.
- Feillet P., *Quel futur pour notre alimentation*, Éditions Quæ, 2014.

## À propos de la ricinoléine



L'acide ricinoléique (en C18) est extrait du ricin (*Ricinus communis*).  
Franz Eugen Köhler's Medizinal-Pflanzen – Creative common attribution.

ou en allemand (*Rizinus*), mais pas en anglais, d'où vient la première surprise.

## Du ricin... au castor

En anglais en effet, le ricin (la plante) se nomme *castor plant*, sa graine *castor bean*, et son huile *castor oil*. S'agit-il vraiment ici du rongeur nommé *castor* en français (du latin *castor*, du grec *kastôr*), alors que son nom usuel en anglais est *beaver* (du germanique) ? En fait oui, à la suite de confusions sans doute, car il existe chez le castor une glande abdominale qui sécrète une substance huileuse, connue depuis l'Antiquité sous le nom latin *castoreum*, du grec *kastorion*. L'emploi de l'huile de ricin et du castoréum dans les mêmes usages médicaux, ou comme lubrifiant, est sans doute à l'origine de l'anglais *castor oil*, « huile de ricin », transposition du français « huile de castor ».

Mais attention aux faux amis ! En anglais, *castor plant* désigne le ricin, tandis que le nom *ricin*, plus récent, désigne la ricine... une molécule hautement toxique, contenue aussi, en petite quantité, dans la graine de ricin. Un faux ami mortel en l'occurrence.

## Du ricin... à la tique

La deuxième surprise, nettement moins sympathique, vient du nom latin *ricinus*, qui désignait au premier sens... la tique, ce vilain acarien que redoutaient déjà les Anciens, notamment pour leurs moutons ou leurs chiens. Pourquoi cette métaphore ? Parce que la graine de ricin rappelle un peu une tique, par sa forme d'une part, et même par sa couleur marbrée semblable à celle de certaines espèces de tiques du chien.

La graine de ricin et la tique du chien brune, un étrange air de famille !  
Tique : Wikipédia, CC-BY-BR-2.5, André Karwath aka.



Le grand naturaliste suédois Linné a pérennisé en tout cas le double sens du latin *ricinus* en classant le ricin dans le genre *Ricinus*, tout en donnant le nom d'espèce *ricinus* à la tique du mouton (*Ixodes ricinus*).

## Du ricin... au croton

Le passage en latin de la tique à la graine de ricin était en fait inspiré du grec car Théophraste (III<sup>e</sup> siècle avant J.-C.) donnait déjà au ricin le nom *krotôn*, qui au premier sens désignait... la tique. L'évolution de sens du latin *ricinus* est donc un calque de celle du grec *krotôn*.

Mais l'histoire ne s'arrête pas là car on a découvert, dans la même famille que le ricin (les euphorbiacées), des plantes dont les graines oléagineuses ressemblent à celles du ricin, d'où les noms *ricinus*, ou *ricinoides*, ou *croton* qu'on leur donnait. Et Linné a clarifié ces appellations dans son *Species plantarum* (1753), où le ricin est nommé *Ricinus communis* (resté à ce jour seul dans son genre) et où apparaît le genre *Croton* (pour déjà treize espèces, alors qu'on en connaît aujourd'hui environ... 1 200).

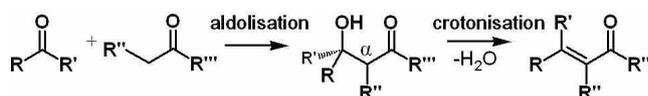
Le croton le plus courant est *Croton tiglium*, une plante médicinale originaire d'Asie subtropicale. On en tire l'huile de *croton*, constituée principalement du triglycéride de l'acide *crotonique*, d'ailleurs isolé en 1831 par Pelletier et Caventou, les découvreurs de la quinine\*.



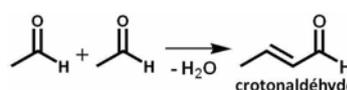
L'acide crotonique (en C<sub>4</sub>) est extrait du croton cathartique (*Croton tiglium*).  
Franz Eugen Köhler's Medizinal-Pflanzen – Creative common attribution.

## Et du croton à la crotonisation

En chimie organique, l'obtention d'un aldéhyde (ou d'une cétone) insaturé(e) par déshydratation en  $\alpha$  d'un aldol se nomme une *crotonisation*, en référence au *crotonaldéhyde*, qui est insaturé, et qui s'obtient à partir de deux molécules d'acétaldéhyde selon un schéma réactionnel dont la dernière étape est justement la déshydratation d'un aldol.



Réaction de crotonisation dans le cas général.



Synthèse du crotonaldéhyde, dans le cas particulier où  $R = CH_3$  et  $R' = R'' = R''' = H$ .

## Épilogue

En définitive, la réaction de *crotonisation* doit son nom au *crotonaldéhyde*, un dérivé de l'huile de *croton*, elle-même tirée d'une plante, le *croton*, dont la graine, comme celle du *ricin* (*castor plant* en anglais), ressemble à une tique, que les Grecs nommaient *krotôn*. Une étymologie qui réunit des observations de chimie, de botanique et de zoologie, faites depuis l'Antiquité.

\*Voir Avenas P., À propos de la quinine, *L'Act. Chim.*, 2014, 390, p. 6.



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

Courriel : pier.avenas@orange.fr

## La voiture électrique, un marché de niche ?



© lassedesignen - Fotolia.com

Cet été, plusieurs annonces sont un peu passées inaperçues dans la torpeur estivale et les scoops médiatiques des soubresauts politiques ou ancillaires. D'abord fin juin la publication du projet de loi sur la transition énergétique<sup>(1)</sup>, adopté en première lecture par l'Assemblée nationale le 14 octobre, qui fait la part belle au véhicule électrique (VE) avec l'objectif du déploiement de 7 millions de bornes de recharges électriques d'ici 2030 et de nouveaux bonus capables de booster ce secteur économique. Plus récemment, la publicité faite à l'alliance Renault-Bolloré pour la production des *Bluecar* à Dieppe et celle de la prise de participation de Renault dans l'entreprise Autolib', avec de nouvelles ambitions sur les grandes villes françaises et européennes. Enfin, le bond des ventes des VE en juillet 2014.

Ces faits contredisent plus ou moins les opinions des experts économistes de 2013 qui parlaient d'« un marché embryonnaire qui peine à décoller en France ; les ventes sont minimes, signe qu'il n'y a pas de véritable demande pour prendre le relai des commandes des services des entreprises ou des administrations », et concluaient : « C'est un marché de niche qui ne dépassera pas 1 % des ventes en 2020. »

Alors qu'en est-il ? Disons d'abord que ce marché n'existerait pas sans les progrès de l'électrochimie et de la chimie des composites. Ce sont maintenant les batteries au lithium qui en sont les sources d'énergie : batteries lithium-ion avec des électrodes d'oxydes mixtes de cobalt ou manganèse ou de phosphate de fer, ou encore batteries lithium-métal-polymère,

ces dernières alliant légèreté et sûreté malgré une concession à la capacité. Mais la chimie ne s'arrête pas là avec les nouveaux matériaux : les moteurs électriques de fortes puissances mais légers font appel aux aimants de terres rares, les plateformes et coques en aluminium, plastiques et même en fibre de carbone (*BMW i3*) font appel aux récentes avancées de la chimie des polymères, y compris biosourcées.

### Les ventes et le développement

La progression des ventes en France est positive : parties d'une diffusion confidentielle en 2010 (moins de 200 VE), elles atteignent 2 600 véhicules en 2011, puis 5 700 en 2012 et 8 800 en 2013<sup>(2)</sup>. Les ventes 2014, bien que freinées au premier semestre par la mauvaise rédaction d'un décret fin 2013 qui limitait le bonus écologique – corrigé par Arnaud Montebourg avant son départ du Ministère –, seraient estimées à plus de 10 000.

Les Français ont maintenant un choix élargi avec Bolloré (*Bluecar*), Renault et Nissan (*Zoé*, *Leaf*), mais aussi Peugeot (*iOn*), Citroën (*C-Zero*), Volkswagen (*e-up*), BMW (*i3*)... Plus de vingt constructeurs mettent sur le marché des véhicules dont les prix, variant de 15 000 à 30 000 €, sont en baisse. Pour la première fois en 2013, 55 600 véhicules hybrides et véhicules électriques ont été vendus, ce qui représente plus de 3 % des ventes automobiles.

Signe qui ne trompe pas, les pays d'Asie, les États-Unis et l'Europe voient se développer des sites industriels de montage de batteries en grandes séries. Le coût représenté par la batterie lithium a beaucoup diminué : d'environ

1 000 \$/kWh en 2010, il est passé à 450 \$/kWh en 2014 et sera en dessous de 200 \$/kWh en 2020. Panasonic, NEC, LG Chem, Samsung, Bolloré, Saft... sont sur les rangs pour un marché estimé à 8 milliards de dollars en 2015 et 20 milliards en 2020.

### De nouveaux exemples

En septembre dernier, Orange a annoncé – en partenariat avec Renault et Nissan – l'acquisition de VE et le financement de bornes de recharge pour sa flotte d'auto-partage dédiée à ses employés, qui pourront réserver ces véhicules par un simple clic. Il est vrai que jusqu'ici, les grands bataillons de VE ont été acquis en leasing longue durée et les bornes implantées en interne par les entreprises afin de bénéficier du bonus écologique, mais aussi de profiter de la rentabilité sur investissement qui permet d'économiser des dizaines de milliers d'euros de carburant par an.

L'investissement important et le manque d'un réseau de bornes de recharge font encore hésiter les particuliers, mais l'argument de la rentabilité et de la douceur de conduite sont en train de faire évoluer les esprits.

En Norvège, pourtant riche de ses réserves énergétiques fossiles, le succès des VE est paradoxal. Il est vrai que le particulier norvégien n'a pas à payer la TVA sur ce type de véhicule, qu'il accède gratuitement à tous les parkings et peut emprunter les couloirs de bus ; c'est pourquoi les VE y représentent 13 % des achats automobiles. Cela provoque la colère des conducteurs de bus car avec 85 % de VE qui les empruntent, les couloirs bouchonnent !

Autre fait emblématique, le sport automobile. Déjà en 2014, le règlement de Formule 1 avait changé : finis les V8 qui consommaient 67 L/100 km et place aux nouveaux V6 turbo équipés de l'ERS (« energy recovery system »). Dans l'esprit du règlement, il s'agissait de mesures d'économie qui permettaient de ne consommer que 100 kg de carburant par course et de répondre aux critiques sur la gabegie d'énergie non renouvelable.

La très sérieuse FIA (Fédération Internationale de l'Automobile) vient d'aller plus loin en établissant à côté du championnat de F1, un championnat mondial de FE<sup>(3)</sup> – E comme électrique – qui a débuté le 13 septembre à Pékin et se clôturera le 27 juin 2015

au Grand prix de Londres en étant passé par Buenos-Aires, Miami, Monaco, Berlin... dix grandes étapes de par le monde qui verront ces grands prix se dérouler en pleine ville car non polluants. Les bolides des dix équipes internationales sont fabriqués par une jeune entreprise française, Spark Racing Technology, qui s'appuie sur Renault Sport Technologies et plusieurs entreprises telles que Michelin pour les pneus « super verts », William Advanced Engineering pour le pack batterie lithium-polymère (28 kWh) et Mac Laren Electric Technology pour le moteur électrique (200 kW). La plateforme et la coque sont en aluminium et fibres de carbone. La première année, les dix écuries utiliseront la même voiture de 880 kg.

Elles auront la possibilité pour la suite de choisir les meilleures formules et fabricants pour les divers éléments. Certains pilotes de F1 sont passés à la FE. Des jeunes au nom prestigieux comme Prost (le fils Nicolas) et Senna (le neveu Bruno) s'alignent dans ces grands prix pour rivaliser à nouveau comme leurs aînés. Enfin, nouveau progrès de la Formule E : dans le sport automobile réputé macho, deux jeunes femmes pilotes, l'Italienne Michela Conti et l'Anglaise Katherine Legge, sont dans les baquets au volant de deux voitures.

Gageons que toutes ces innovations (y compris la dernière, vers la parité !), comme celles des Formules 1 qui ont profité au cours des dernières

décennies à nos automobiles thermiques, se retrouveront vite dans nos voitures électriques.



**Jean-Claude Bernier,**  
Novembre 2014

- (1) Papon P., Le rôle stratégique de la chimie dans la transition énergétique, *L'Act. Chim.*, 2014, 387-388-389, p. 13 ; Bernier J.-C., Cette « chère » transition énergétique, *L'Act. Chim.*, 2014, 370, p. 4.
- (2) [www.automobile-propre.com/dossiers/voitures-electriques/chiffres-vente-immatriculations-france](http://www.automobile-propre.com/dossiers/voitures-electriques/chiffres-vente-immatriculations-france)
- (3) [www.sparkracingtechnology.com](http://www.sparkracingtechnology.com) et [www.fiaformulae.com](http://www.fiaformulae.com)



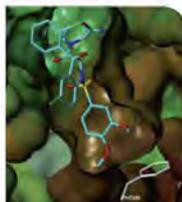
Faculté de pharmacie de Strasbourg  
[www.medchem.u-strasbg.fr](http://www.medchem.u-strasbg.fr)

*Découvrir des molécules  
pour comprendre le Vivant et ouvrir  
des perspectives thérapeutiques originales*

substances  
naturelles



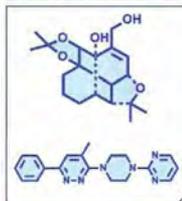
modélisation  
moléculaire



biologie  
*in vitro / in vivo*



synthèse organique  
pharmacochimie



Minozac ; phase 2 clinique (maladie d'Alzheimer)



### Index des annonceurs

EDIF	p. 31	Matière et Systèmes complexes	p. 22
EDP Sciences	p. XVIII	Ocean Optics	2 <sup>e</sup> de couv.
Laboratoire d'innovation thérapeutique	p. 5	ORIL industrie	2 <sup>e</sup> 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](mailto:edition@edif.fr) - <http://www.edif.fr>

# La cristallisation dans les verres : application aux (vitro)céramiques transparentes

Mathieu Allix

**Résumé** Les vitrocéramiques sont des matériaux technologiques innovants obtenus par cristallisation du verre. Le contrôle précis des processus de cristallisation mis en jeu et influençant la microstructure finale du matériau peut permettre l'élaboration de vitrocéramiques transparentes. De nouvelles compositions vitreuses montrant une séparation de phase nanométrique ont ainsi été mises au point. De manière remarquable, la nanostructuration du verre peut être conservée lors de la cristallisation, menant à l'élaboration de vitrocéramiques hautement transparentes. Les vitrocéramiques sont cependant des matériaux partiellement cristallisés, ce qui limite leurs propriétés photoniques. Pour surmonter cette restriction, de nouvelles céramiques transparentes ont été développées par cristallisation complète et congruente du verre.

**Mots-clés** **Vitrocéramiques transparentes, céramiques transparentes, cristallisation, verre, détermination structurale.**

**Abstract** **Glass crystallization: application to transparent (glass-)ceramics**  
Glass-ceramics are technological materials obtained by crystallization from glass. A precise control of the crystallization process influencing the final microstructure of the material can lead to the elaboration of transparent glass-ceramics. Thus, new glass compositions showing a nanometer scale phase separation have been developed. Remarkably, this structuring can be preserved during crystallization, which ensures high transparency in the obtained glass-ceramics. However, glass-ceramics remain partially crystallized materials, which limit their optical and photonic applications. To overcome these restrictions, new transparent ceramics obtained by full and congruent crystallization from glass have been developed.

**Keywords** **Transparent glass-ceramic, transparent ceramics, crystallization, glass, structural determination.**

Les vitrocéramiques et les céramiques polycristallines transparentes appartiennent à une classe émergente de matériaux photoniques qui concurrence la technologie monocristal sur un large domaine d'applications optiques comme les matériaux pour laser, les scintillateurs, les lentilles optiques ou encore les armures transparentes [1-2]. Ces matériaux offrent de nombreux avantages, notamment de mise en forme et de production à grande échelle, et tolèrent des taux de dopage par des ions optiquement actifs plus élevés et modulables que dans les monocristaux, ce qui permet d'améliorer les performances optiques.

Cependant, seul un nombre limité de céramiques polycristallines transparentes a été rapporté jusqu'à présent. Ces dernières se limitent essentiellement à des composés cubiques ou nanocristallins qui requièrent un mode de synthèse long et complexe à très haute température et sous haute pression, donc extrêmement coûteux afin d'éliminer toute porosité (source de diffusion de la lumière). Quant aux vitrocéramiques déjà existantes, le contrôle des phénomènes de nucléation/croissance nécessaire à la conservation de la transparence n'est pas aisé et les taux de cristallisation sont généralement limités à de faibles teneurs, ce qui restreint les propriétés optiques associées [3].

Pour surmonter ces limitations, nous travaillons sur les mécanismes de cristallisation dans les verres, et notamment sur le développement de nouvelles (vitro)céramiques transparentes. Nous présentons ici les récents résultats de nos travaux portant sur (i) l'élaboration de nouvelles vitrocéramiques transparentes obtenues par cristallisation

partielle de verres nanostructurés par démixtion de phase, et (ii) la découverte de nouvelles céramiques transparentes élaborées par cristallisation complète et congruente du verre.

## Les vitrocéramiques : généralités

Les vitrocéramiques sont des matériaux élaborés par cristallisation partielle et contrôlée d'un verre. Elles sont composées de cristaux dispersés dans une matrice vitreuse. Cette dualité leur permet de combiner les avantages du verre (domaines de composition étendus, facilité de synthèse et de mise en forme, absence de porosité) aux propriétés spécifiques de la phase cristalline (mécaniques, thermiques, photoniques, biologiques...) qui dépendent de sa nature et de sa microstructure [3-4]. Depuis la découverte des vitrocéramiques dans les années 1950, de nombreux travaux ont porté sur la compréhension des mécanismes de cristallisation dans les verres (processus de nucléation et de croissance) afin de contrôler au mieux les diverses propriétés induites [5]. En effet, si les propriétés macroscopiques d'une vitrocéramique sont étroitement corrélées à la composition du verre initial, elles sont surtout dépendantes de la nature et de la microstructure des phases cristallines (taille, morphologie, quantité... ; cf. *figure 1*). Lors de la conception d'une vitrocéramique à propriétés spécifiques, il est donc primordial de bien maîtriser le processus de cristallisation pour déterminer le procédé d'élaboration adapté permettant de produire la microstructure souhaitée.

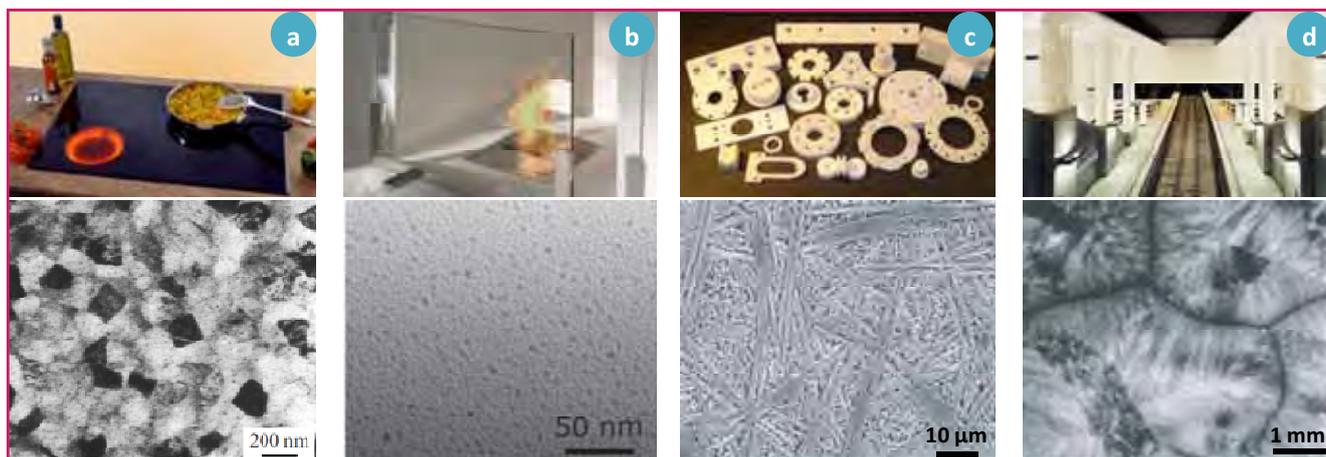


Figure 1 - **Vitrocéramiques commerciales avec leurs microstructures spécifiques associées.** (a) Plaques de cuisson : une forte cristallisation de spodumène- $\beta$  permet un coefficient de dilatation thermique global nul. (b) Vitre pare-feu dont la transparence est assurée par la taille nanométrique des cristaux de quartz- $\beta$ . (c) Vitrocéramiques usinables Macor<sup>®</sup> montrant un fort enchevêtrement des cristaux de mica permettant de limiter la propagation des fissures lors de l'usinage. (d) Vitrocéramique pour matériaux de construction Neopariès<sup>®</sup> dont la cristallisation surfacique de wollastonite obtenue à partir de frittés de verre induit un aspect marbré.

Figures reproduites avec autorisation : (a) et (d) de [4], © 2012, John Wiley and Sons ; (b) de Bhattacharyya S. et al., *Cryst. Growth Des.*, **2010**, *10*, p. 379, © 2010, American Chemical Society ; (c) de Lee W.E. et al., *J. Am. Ceram. Soc.*, **2007**, *90*, p. 727, © 2007, John Wiley and Sons.

L'élaboration d'une vitrocéramique se déroule généralement en trois étapes :

- choix de la composition du verre parent afin d'assurer la vitrification et obtenir la phase cristalline et le type de mécanisme de nucléation/croissance souhaités lors de la cristallisation ;
- synthèse du verre parent par un procédé de fusion (+ refroidissement, voire tremp) puis mise en forme (moule) ;
- cristallisation du verre : le traitement thermique de céramisation sera choisi selon le mécanisme de cristallisation engagé et la microstructure souhaitée.

L'étape de cristallisation aboutira à des microstructures, et donc des propriétés physiques du matériau, radicalement différentes selon le mécanisme de nucléation/croissance engagé. On distingue notamment la nucléation homogène (naturelle et en volume) de la nucléation hétérogène (à partir d'une surface ou d'une hétérogénéité) qui sont modélisées dans la théorie classique de la nucléation [4-5]. Des théories plus récentes reposant sur une meilleure compréhension des chemins menant à la formation des germes critiques (présence d'un ou plusieurs états intermédiaires) émergent aujourd'hui. Ces modèles demeurent toutefois imparfaits et difficilement adaptables à des systèmes complexes comme peuvent l'être les compositions de vitrocéramiques.

La nucléation homogène correspond à un événement spontané et aléatoire intervenant en volume. On considère qu'elle survient lors de fluctuations locales de densité, de composition ou d'organisation au sein du verre, en relation avec des changements de température. Ce type de nucléation est observé pour un nombre restreint de compositions. La phase cristalline correspond généralement à la composition initiale du verre ; on parle alors de cristallisation congruente. La nucléation hétérogène est un phénomène bien plus fréquent que la nucléation homogène. Elle se déclenche préférentiellement sur des sites particuliers tels que les interfaces, inclusions, impuretés, bulles et surfaces. Elle correspond donc aussi bien à une nucléation en volume (notamment lors de l'utilisation d'agents nucléants ou dans le cas de verres démixés) qu'en surface.

De multiples techniques de caractérisation, en constante évolution, permettent d'observer, quantifier et analyser la

microstructure des vitrocéramiques depuis l'échelle atomique jusqu'aux aspects macroscopiques (analyse thermique, diffraction sur poudre, microscopies électroniques, méthodes spectroscopiques...). C'est cependant généralement en combinant l'utilisation de plusieurs de ces techniques de caractérisation, bien souvent complémentaires, que la connaissance du matériau sera la plus complète et exacte.

Enfin, la cristallisation dans les verres est un moyen puissant de synthèse de nouvelles phases cristallines [6-8]. Ce mode d'élaboration original permet en effet d'accéder à de nouvelles structures et à de nouvelles propriétés, jusqu'alors inaccessibles par synthèse classique (une réaction à l'état solide nécessite bien souvent de bien plus hautes températures), pourvu que la composition puisse être vitrifiée. La présence au laboratoire CEMHTI d'une technique originale de synthèse de matériaux à très haute température par chauffage laser couplé à la lévitation aérodynamique permet d'accéder à la vitrification de nombreuses compositions grâce à des vitesses de tremp élevées (plusieurs centaines de degrés par seconde).

## Vitrocéramiques et céramiques transparentes

La perte de transparence, ou l'atténuation de l'intensité de la lumière incidente lors de la traversée d'un matériau, peut avoir trois origines : la réflexion sur les faces d'entrée et de sortie, l'absorption atomique et la diffusion. Cette dernière est le phénomène prépondérant dans les vitrocéramiques et céramiques.

### Vitrocéramiques transparentes

Dans le cas des vitrocéramiques, la transparence du verre est généralement dégradée, sinon perdue, suite à la création de centres de diffusion (interfaces entre des milieux d'indices différents, larges joints de grains...) lors de la cristallisation. Différents modèles décrivant la turbidité et dérivant de celui de Rayleigh [9] ont été développés pour modéliser cette diffusion. Il en ressort qu'au moins une des

deux conditions suivantes doit être vérifiée pour obtenir une diffusion négligeable :

- Soit les indices de réfraction entre le verre et la phase cristallisée sont très proches. Dans ce cas, il est également nécessaire que le matériau soit isotrope optiquement (pas ou très peu de biréfringence) et ne présente pas de fluctuation d'indice. En pratique, ces conditions sont rarement remplies (figure 2a).

- Soit la taille des cristallites est beaucoup plus petite que la longueur d'onde de la lumière incidente, ce qui est vérifié dans la vaste majorité des vitrocéramiques transparentes (tailles de cristallites classiquement inférieures à environ 70 nm pour une bonne transparence dans le domaine visible).

Afin de synthétiser une vitrocéramique transparente, il existe donc plusieurs procédés. Le plus commun est l'ajout de quelques pourcents d'agents nucléants (soit des éléments métalliques dispersés à l'état colloïdal ou bien des oxydes comme  $\text{TiO}_2$  et  $\text{ZrO}_2$ ) afin d'induire une forte nucléation hétérogène. Un court traitement thermique est alors appliqué pour limiter la taille des cristaux (figure 1b). Il est également possible d'utiliser une démixtion ou séparation de phase à l'échelle nanométrique qui engendrera des cristaux de taille comparable à celle des domaines démixés (figure 2b). Enfin, une vitrocéramique transparente peut être élaborée malgré une cristallisation de surface en utilisant un procédé de compaction du broyat de verre suivi d'un frittage. Il est cependant difficile d'éliminer ainsi toutes les porosités résiduelles.

Les vitrocéramiques transparentes sont principalement à base d'oxydes, généralement de silicates ou d'aluminosilicates (d'alcalins et/ou d'alcalino-terreux). Il existe également des compositions (oxy)fluorées [10] et à base de chalcogénures [11], notamment développées dans le but d'obtenir des matériaux transparents dans l'infrarouge grâce à leur faible énergie de phonons (figure 2c et d). De hautes transparences sont atteintes même si les propriétés mécaniques et de durabilité chimique de ces matériaux restent modestes.

### Céramiques polycristallines transparentes

Les céramiques polycristallines transparentes sont actuellement élaborées par réaction à l'état solide. Afin d'éviter toute diffusion de la lumière, les matériaux élaborés sont monophasiques et de symétrie cubique (pas de biréfringence, i.e. isotropie optique) comme  $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$  (YAG) ou  $\text{MgAl}_2\text{O}_4$  (figure 2e et f), ce qui limite les compositions accessibles. Seule l'alumine (symétrie hexagonale) déroge à la règle, mais les grains sont alors de taille nanométrique pour éviter toute diffusion de la lumière. Contrairement aux vitrocéramiques, la porosité résiduelle, difficile à éviter, est la principale origine de perte de transparence. Il en résulte des préparations complexes et coûteuses par frittage à haute température et sous pression à partir de précurseurs nanométriques.

### Nouvelles vitrocéramiques nanostructurées transparentes

Aujourd'hui, si diverses vitrocéramiques transparentes sont commercialisées, de nombreux besoins subsistent, notamment comme matériaux pour l'optique (luminescence, phosphorescence, photonique, etc.). L'amélioration des performances optiques (large fenêtre de transparence, nouvelles phases cristallines, rendements optiques) et la réduction des coûts sont des paramètres recherchés. Les vitrocéramiques transparentes (alumino)silicatées actuelles

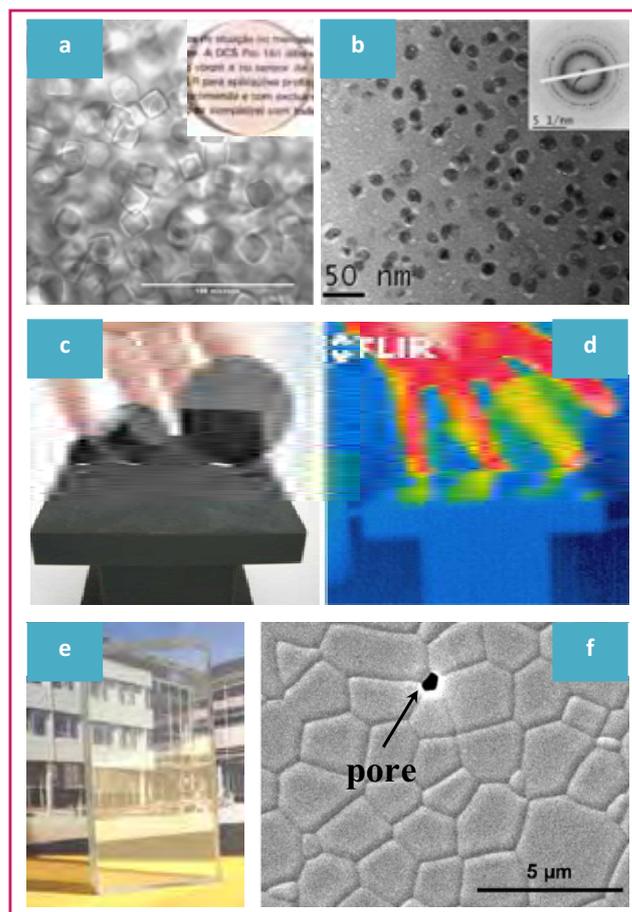


Figure 2 - **Transparence dans les vitrocéramiques et céramiques.** (a) Image par microscopie optique d'une vitrocéramique NCS ( $\text{Na}_{4+2x}\text{Ca}_4\text{x}[\text{Si}_6\text{O}_{18}]$ ) montrant un accord parfait entre les indices de réfraction de la phase cristalline et la matrice vitreuse. (b) Image MET de la microstructure d'une vitrocéramique oxyfluorée dans laquelle des nodules  $\text{LaF}_3$  ont démixé. Images dans (c) le visible et (d) l'infrarouge montrant la transparence infrarouge de vitrocéramiques de chalcogénures. (e) Céramique transparente de  $\text{MgAl}_2\text{O}_4$  et (f) image MEB de la microstructure associée.

Figures reproduites avec autorisation : (a) de Berthier T. *et al.*, *J. Non-Cryst. Solids*, **2008**, 354, p. 1721, © 2010, Elsevier ; (b) de Bhattacharyya *et al.*, *J. Cryst. Growth*, **2009**, 311, p. 4350, © 2009, Elsevier ; (c) et (d) de Hubert M. *et al.*, *Opt. Express*, **2011**, 19, p. 23513, © 2011, The Optical Society ; (e) Krell A. *et al.*, *Opt. Mater.*, **2009**, 31, p. 1144, © 2009, Elsevier ; (f) Boulesteix R. *et al.*, *Mater. Lett.*, **2010**, 64, p. 1854, © 2010, Elsevier.

sont développées à partir d'agents nucléants et sont axées sur certaines applications bien définies (plaques de cuisson, prothèses dentaires...). Cependant, elles montrent une faible flexibilité en composition et leur fenêtre de transparence infrarouge est réduite ( $< 3 \mu\text{m}$ ). Elles peuvent également nécessiter de hautes températures d'élaboration qui engendrent un coût supplémentaire. Les oxyfluorures et les chalcogénures offrent une alternative intéressante mais montrent des problèmes de stabilité chimique et de toxicité qui limitent fortement leur développement et génèrent des surcoûts puisqu'ils nécessitent des procédés d'élaboration et de mise en forme complexes.

Pour faire face à ces limitations, nous avons mis au point des verres et des vitrocéramiques transparents dans le visible et l'infrarouge (jusqu'à  $6 \mu\text{m}$ ). Ces matériaux sont synthétisés par un procédé de fusion/trempe classique à partir de nouvelles compositions à base d'oxydes de gallium et de germanium (figure 3). L'oxyde de germanium peut être

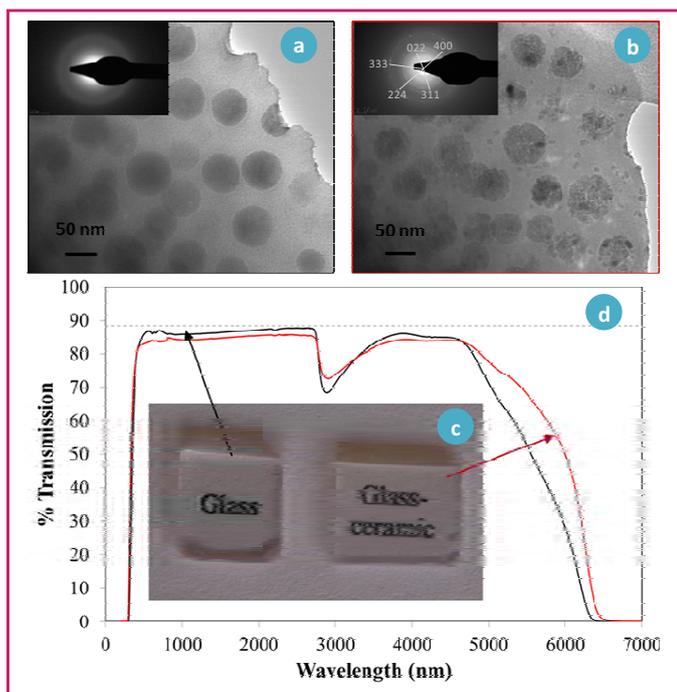


Figure 3 - Images MET de (a) verre et (b) vitrocéramique de gallogermanates nanostructurés ( $80\text{GeO}_2-10\text{ZnO}-10\text{Ga}_2\text{O}_3-2,5\text{Na}_2\text{O}$ ). (c) Photographie de ces matériaux et (d) spectres de transmittance montrant une haute transparence jusque dans l'infrarouge (échantillons de 2 mm d'épaisseur – la ligne en pointillés représente la transparence maximale théorique, 88 %, pour un indice de réfraction de 1,67). Reproduit avec autorisation de [13], © 2014, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

partiellement ou totalement substitué par de la silice et différents oxydes tels que les oxydes de métaux de transition ( $\text{ZnO}$ ,  $\text{Nb}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ ,  $\text{AgO}$ ,  $\text{NiO}$ ,  $\text{SnO}$ ...), d'alcalins ( $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ ) ou d'alcalino-terreux ( $\text{CaO}$ ,  $\text{MgO}$ ) peuvent être ajoutés [12]. Nos matériaux présentent une séparation de phase obtenue directement dans le verre lors de la synthèse (figure 3a et b), et dont la taille nanométrique est variable et ajustable selon la composition vitreuse nominale et la vitesse de refroidissement (figure 4). La transparence et la nanostructuration des verres peuvent être conservées lors d'un simple traitement thermique de cristallisation afin d'obtenir des vitrocéramiques nanocristallines transparentes dont l'arrangement des nanocristaux correspond aux nanodomains démixés du verre (figure 3b) [13]. Ces verres et vitrocéramiques possèdent des propriétés de transparence à la fois dans le domaine visible et dans l'infrarouge, ouvrant la voie à de nombreuses applications optiques (matériaux photoniques ou de télécommunications, lasers aléatoires, etc.) par dopage par des ions actifs.

Les verres parents sont élaborés par fusion dans un four (procédé industriel classique d'élaboration des verres) à des températures relativement basses ( $< 1\,300\text{ °C}$  dans le cas des matrices germanates). Les nanodomains démixés sont homogènes en composition et en taille et leur répartition est uniforme au sein de la matrice vitreuse (figure 3a). La céramisation, passage du verre à la vitrocéramique permettant d'améliorer les propriétés optiques et mécaniques, est obtenue par un traitement thermique à basse température ( $600-800\text{ °C}$ ). Cette température est déterminée d'après le thermogramme DSC du verre (figure 5a) qui montre lors du chauffage successivement la température de transition vitreuse du verre ( $T_g$ ), puis les

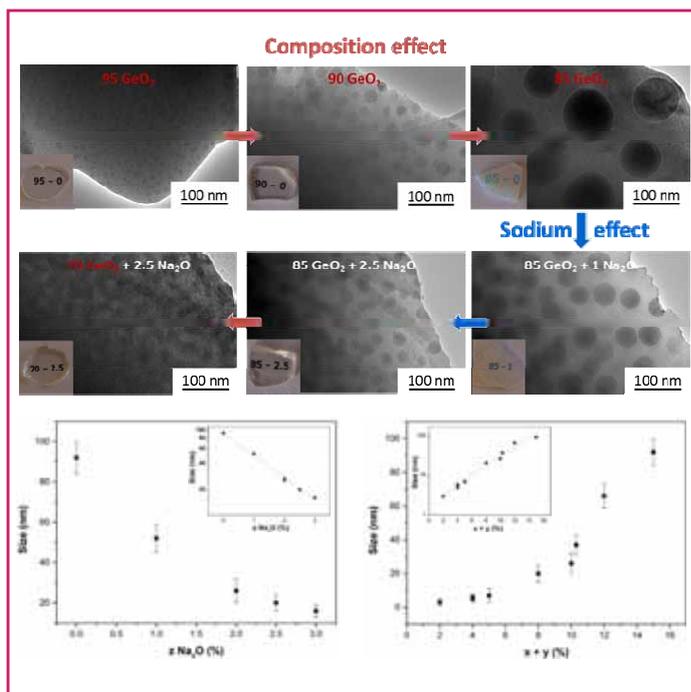


Figure 4 - Images MET (haut) et graphiques (bas) montrant l'évolution de la taille de la nanostructuration de verres de composition  $(100-x-y)\text{GeO}_2-x\text{ZnO}-y\text{Ga}_2\text{O}_3-z\text{Na}_2\text{O}$  en fonction de la composition et de l'ajout de  $\text{Na}_2\text{O}$ . Les photographies des matériaux témoignent de l'évolution de la transparence.

Reproduit avec autorisation de [13], © 2014, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

cristallisations des nodules ( $T_{x1}$ ) et de la matrice ( $T_{x2}$ ) avant la fusion de la matrice ( $T_{m1}$ ) et la fusion complète du matériau ( $T_{m2}$ ). Pour une température de cristallisation choisie entre  $T_{x1}$  et  $T_{x2}$ , la vitrocéramique obtenue conserve une nanostructuration semblable à celle du verre, et donc une haute transparence associée. De plus, elle montre de nombreux nanocristaux identifiables par de larges pics de diffraction aux rayons X (figure 5b).

Ces verres et vitrocéramiques à base de germanates combinent une haute transparence avec des propriétés de luminescence lorsqu'ils sont dopés par des terres rares ou des éléments de transition. Ils ont l'avantage de combiner les performances des cristaux, la transparence du verre et un procédé d'élaboration verrier relativement peu coûteux. Ils offrent ainsi de nombreuses applications photoniques comme « field-emission displays » (FED) et amplificateurs optiques à large bandes. Il est attendu que la flexibilité offerte par le large domaine de compositions possibles couplée à un procédé de fabrication relativement simple permette d'obtenir différents types de nanocristaux à propriétés spécifiques, ouvrant la voie vers de nouvelles vitrocéramiques technologiques à propriétés optiques modulables.

La matrice germanate des matériaux décrits précédemment peut être partiellement ou totalement substituée par de la silice. Bien que la vitrification soit alors réalisée depuis une plus haute température de fusion (environ  $1\,600\text{ °C}$ ), ce surcoût est largement compensé par des précurseurs moins onéreux. Dans le cas de matrices purement silicatées, il est également possible d'élaborer des vitrocéramiques nanostructurées hautement transparentes (figure 6) [14]. L'utilisation de la silice permet des températures de cristallisation sélective (cristallisation exclusive de la phase démixée et non

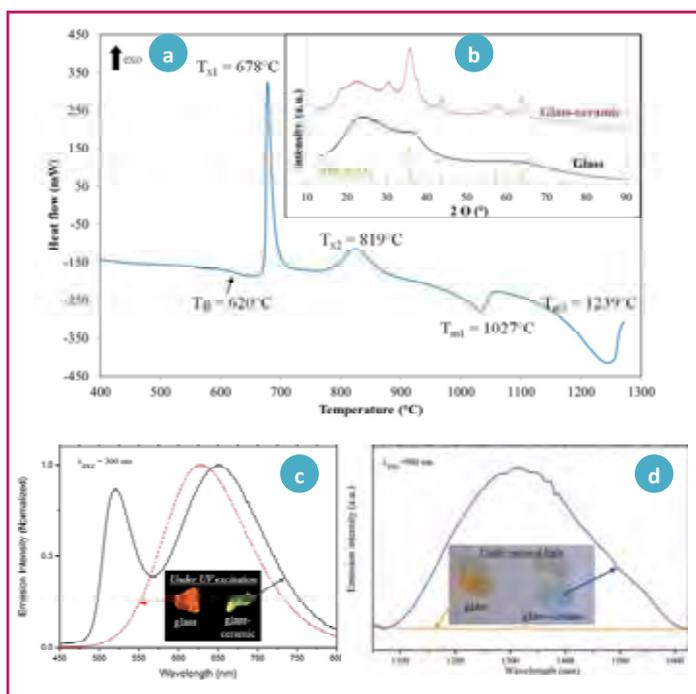


Figure 5 - (a) Thermogramme DSC du verre nanostructuré de composition  $70\text{GeO}_2\text{-}15\text{ZnO}\text{-}15\text{Ga}_2\text{O}_3\text{-}2,5\text{Na}_2\text{O}$ . (b) Diffractogramme RX du verre et de la vitrocéramique cristallisée à  $700\text{ }^\circ\text{C}$ . Spectres de luminescence du verre et de la vitrocéramique dans le cas d'un dopage (c)  $0,1\text{ }\%$   $\text{Mn}^{2+}$  montrant des émissions différentes dans le visible sous excitation à  $300\text{ nm}$  et (d)  $0,1\text{ }\%$   $\text{Ni}^{2+}$  montrant une émission dans l'infrarouge dans le cas de la vitrocéramique sous excitation à  $980\text{ nm}$ . Reproduit avec autorisation de [13], © 2014, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

avec une haute cristallinité (figure 6a et c). Un outil de pointe comme la microscopie électronique en transmission en mode balayage (METB) permet alors d'identifier la nature des phases cristallines et vitreuses mises en jeu et de cartographier chimiquement la vitrocéramique à l'échelle nanométrique (figure 6b). De manière remarquable, des propriétés de luminescence persistante sont observées dans ce matériau dopé avec du chrome. La transparence du matériau permet notamment une excitation et une émission en volume, contrairement à des céramiques classiques opaques seulement actives en surface (figure 6e).

Une étude couplant la diffraction des rayons X *in situ* avec la METB nous a également permis de détailler le processus de cristallisation dans des verres montrant une démixtion spinodale (figure 7). Le mécanisme consiste principalement en la diffusion des espèces démixées vers la matrice, menant à la formation de nanocristaux métastables dont la composition va progressivement évoluer vers la phase cristalline  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$ . En choisissant précisément la température et le temps de cristallisation, il est possible de stabiliser des matériaux hautement transparents montrant des tailles de cristallites relativement homogènes (figure 7d). À plus haute température, la croissance cristalline se poursuit par coalescence, ce qui finit par nuire à la transparence de la vitrocéramique (figures 6d et 7d).

Comme nous l'avons vu dans les exemples ci-dessus, les vitrocéramiques transparentes apparaissent comme des matériaux prometteurs pour de nombreuses applications optiques. Cependant, certaines de ces applications requièrent un très haut degré de cristallinité, ce qui ne peut être atteint qu'à haute température, traitement thermique malheureusement peu compatible avec une bonne transparence. D'autre part, il n'est pas toujours possible de conserver

de la matrice) plus hautes comparées à une matrice germanate, pouvant mener à une cristallinité plus élevée. Nous nous sommes ainsi intéressés à cristalliser sélectivement des nanocristaux de spinelle  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$ , qui sont connus pour émettre de remarquables propriétés de luminescence persistante rouge pendant des dizaines d'heures lorsqu'ils sont dopés au chrome [15-16]. Tout comme dans le cas des germanates, les matériaux vitreux de type  $\text{SiO}_2\text{-ZnO-Ga}_2\text{O}_3$  présentent une séparation de phase modulable en taille (les propriétés de transparence sont ainsi ici aussi ajustables). Cette démixtion est cependant de type spinodal pour des teneurs en silice autour de  $50\text{-}60\text{ }\%$  (figure 7a). Nous avons focalisé nos travaux sur la composition  $55\text{SiO}_2\text{-}5\text{Na}_2\text{O}\text{-}17\text{ZnO}\text{-}23\text{Ga}_2\text{O}_3$ , qui permet une synthèse vitreuse classique à  $1600\text{ }^\circ\text{C}$  et une cristallisation de la seule phase  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$ .

Nous avons ainsi pu élaborer une vitrocéramique hautement transparente par un simple traitement thermique de ce verre effectué à  $1000\text{ }^\circ\text{C}$  (figure 6a et d). La microstructure obtenue présente de nombreux nanocristaux de taille relativement monodisperse et

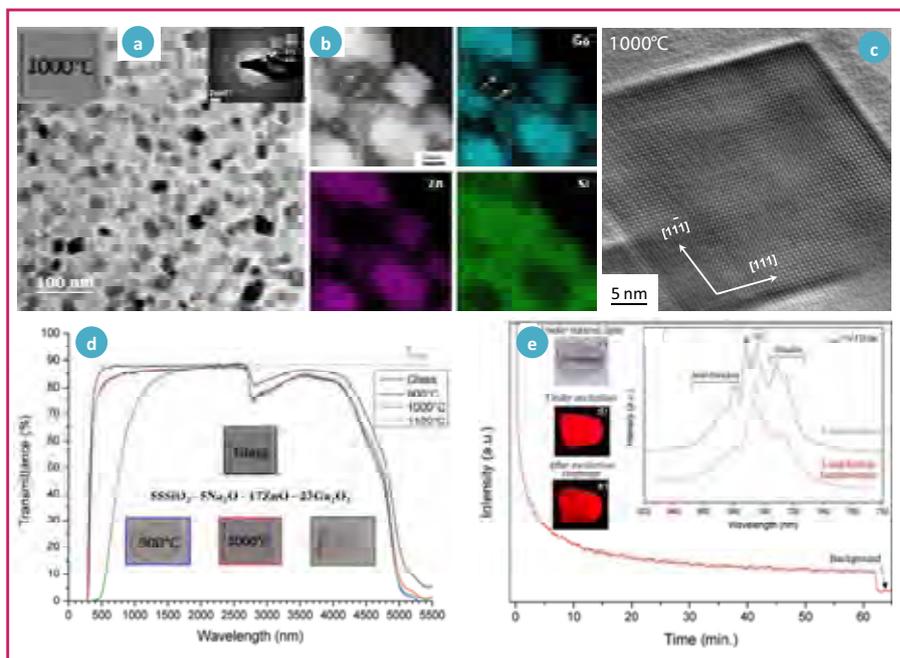


Figure 6 - (a) Image MET d'une vitrocéramique de  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$  obtenue par cristallisation à  $1000\text{ }^\circ\text{C}$  du verre de composition  $55\text{SiO}_2\text{-}5\text{Na}_2\text{O}\text{-}17\text{ZnO}\text{-}23\text{Ga}_2\text{O}_3$ . (b) Image de microscopie électronique à balayage par transmission de la vitrocéramique nanostructurée montrant la cartographie chimique à l'échelle nanométrique. (c) Image MET haute résolution montrant la haute cristallinité des nanocristaux de  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$  élaborés à  $1000\text{ }^\circ\text{C}$ . (d) Courbes de transmittance mesurées sur des échantillons de  $1,5\text{ mm}$ . (e) Une émission de luminescence persistante rouge est observée dans la vitrocéramique transparente dopée au chrome. Reproduit avec autorisation de [14], © 2014, The Royal Society of Chemistry.

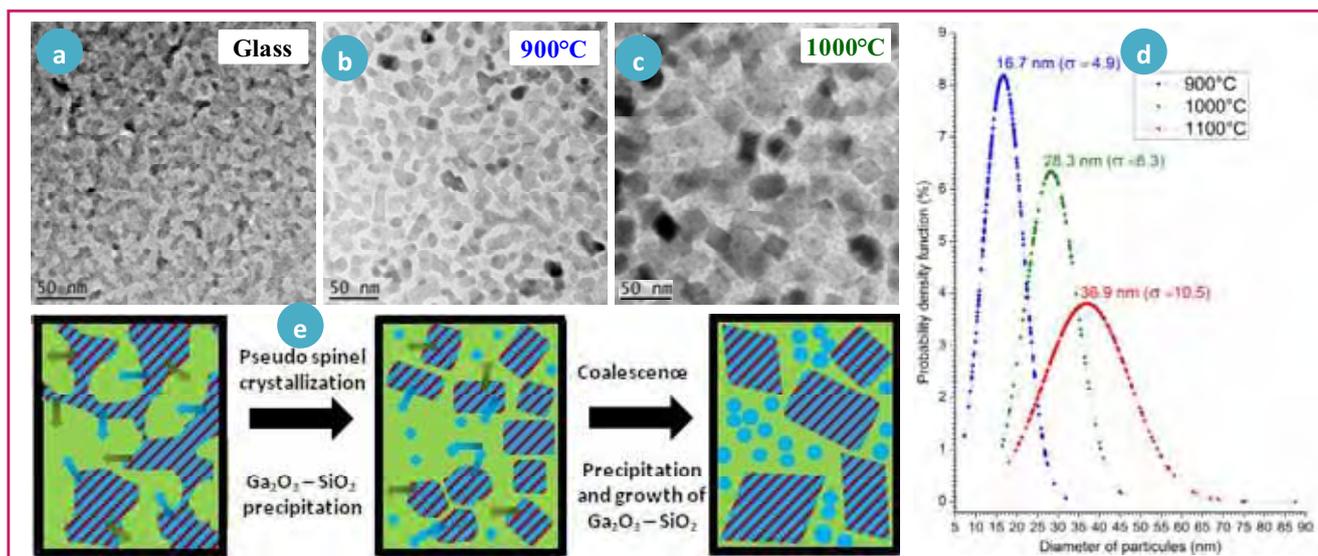


Figure 7 - Images MET (a) du verre et des vitrocéramiques cristallisées à (b) 900 °C et (c) 1 000 °C. (d) Distribution de la taille des domaines nanostructurés. (e) Schéma du mécanisme de cristallisation intervenant dans un verre à démixtion de phase de type spinodale.

Reproduit avec autorisation de [14], © 2014, The Royal Society of Chemistry.

la transparence lors de la cristallisation, certaines compositions de verre parent ne permettant pas un type de nucléation/croissance favorable. Enfin, le taux de cristallisation limité des vitrocéramiques reste un inconvénient majeur au niveau des propriétés optiques actives, notamment dans la compétition avec la technologie monocristal. Face à ces limitations, il nous est alors apparu prometteur de pouvoir pousser la cristallisation des vitrocéramiques transparentes afin de développer une nouvelle famille de matériaux : des céramiques polycristallines transparentes élaborées par cristallisation complète du verre.

## Nouvelles céramiques transparentes par cristallisation complète et congruente du verre

Comme nous l'avons abordé en début d'article, les céramiques polycristallines transparentes actuelles sont classiquement élaborées par frittage à haute température et à haute pression (SPS, HIP) de poudres nanométriques (figure 2e). Les matériaux développés sont quasi exclusivement cubiques (ou nanocristallins) pour éviter tout problème de biréfringence qui viendrait compromettre une transparence déjà difficilement atteignable à cause de la présence de porosité résiduelle difficile à éviter. L'utilisation d'un verre massif parfaitement dense comme précurseur apparaît donc comme une alternative intéressante. Cependant dans ce cas, la cristallisation totale du verre doit s'effectuer de manière congruente afin d'obtenir une céramique polycristalline monophasique (le verre à élaborer doit avoir une composition identique à la phase cristalline visée). Afin d'élargir l'éventail des compositions vitreuses accessibles, nous avons alors utilisé un procédé de synthèse vitreuse par lévitation aérodynamique couplée à un chauffage laser [17].

Nous avons ainsi pu démontrer qu'il est effectivement possible de synthétiser, par cristallisation complète d'un verre de même composition, des céramiques polycristallines transparentes malgré des cristaux de taille micrométrique et de symétrie non cubique (donc non isotrope) [7, 18-19]. Ce

travail a été réalisé dans le cas d'une composition d'aluminat de baryum BaAl<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. En partant d'une bille vitreuse synthétisée par chauffage laser et lévitation aérodynamique, nous avons pu réaliser une cristallisation complète par recuit autour de 1 000 °C pendant quelques heures, tout en conservant une très bonne transparence (figure 7a) [7]. La phase cristalline BaAl<sub>4</sub>O<sub>7</sub> ainsi élaborée existe sous la forme de deux polymorphes dont les structures cristallines ont été déterminées *ab initio* à partir de jeux de données de diffraction sur poudre synchrotron et neutron. De manière intéressante, ces nouvelles phases cristallines, stables jusqu'à 1 300 °C, ne peuvent être synthétisées que par cristallisation du verre. En effet, une synthèse par voie solide classique ne permet pas de les élaborer étant donnée la trop haute température de réaction nécessaire. Il est surprenant de noter que les deux polymorphes BaAl<sub>4</sub>O<sub>7</sub> sont de symétrie orthorhombique et montrent des tailles de cristallites micrométriques. Jusqu'à présent, il était admis qu'une symétrie cubique ou une taille nanométrique des cristallites était requise afin d'éviter toute diffusion de la lumière incidente qui conduit à une perte de transparence.

Afin de comprendre l'origine de la conservation de la transparence lors de la cristallisation du verre, nous avons observé la microstructure des céramiques BaAl<sub>4</sub>O<sub>7</sub> par MET. Outre une cristallisation totale, aucune porosité n'est détectée et les joints de grain apparaissent très minces. La cristallisation du verre, précurseur totalement dense, apparaît donc comme une méthode performante pour s'affranchir des problèmes de porosité qui sont une contrainte majeure dans le cas des céramiques élaborées classiquement. Suite à ces observations, nous avons déterminé la biréfringence de ces matériaux par calcul DFT<sup>(1)</sup> à partir des modèles structuraux établis par détermination structurale par diffraction sur poudre. De relativement faibles valeurs (~ 0,01) ont été obtenues pour les deux polymorphes (figure 8b).

La synthèse de ce nouvel aluminat de baryum BaAl<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, sous la forme de deux polymorphes orthorhombiques, démontre ainsi la possibilité d'élaborer des céramiques polycristallines transparentes avec des tailles de grain

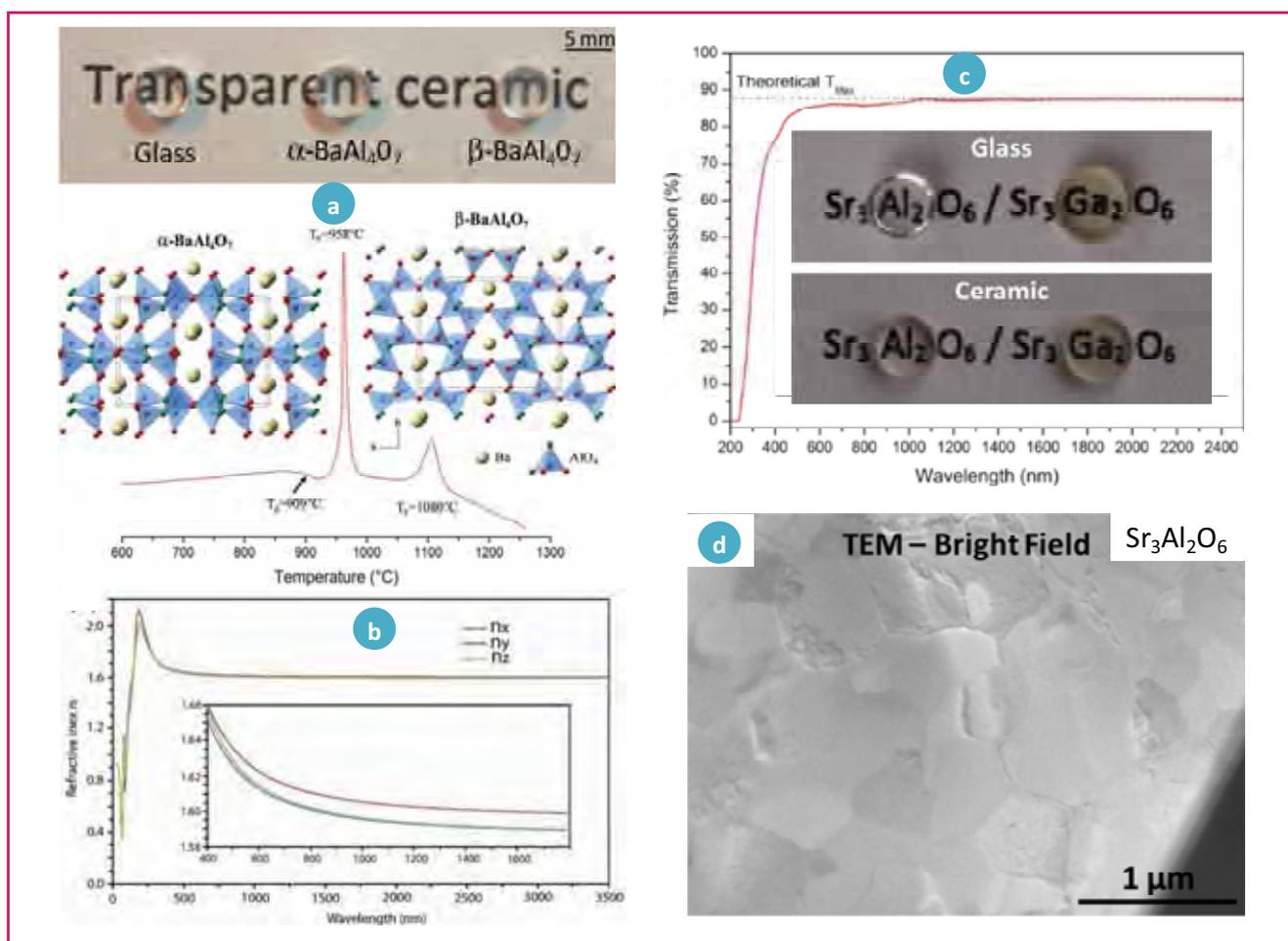


Figure 8 - (a) Verre et céramiques de BaAl<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. Les structures cristallines des deux polymorphes cristallisés sont représentées, ainsi que le thermogramme du verre. (b) Représentation des composantes des indices de réfraction calculées par DFT en fonction de la longueur d'onde. (c) Verres et céramiques de Sr<sub>3</sub>Al<sub>2</sub>O<sub>6</sub> et Sr<sub>3</sub>Ga<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. La courbe de transmittance correspond aux céramiques. (d) Image MET de la microstructure de ces céramiques polycristallines.

Figures reproduites avec autorisation : (a) et (b) de [7], © 2012, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim ; (c) et (d) de [21], © 2013, American Chemical Society.

micrométriques directement à partir de l'état vitreux. L'absence de porosité et la faible épaisseur des joints de grain, conséquences de ce mode de préparation original, permettent d'accommoder de faibles biréfringences et donc d'accéder à des céramiques transparentes de symétrie non cubique. L'éventail des possibilités ainsi offertes ouvre la voie à de nouvelles et nombreuses compositions. Le mode d'élaboration économique de ces matériaux, couplé à leur intérêt technologique, offre non seulement une alternative aux coûteux monocristaux, mais également une ouverture vers de nouvelles propriétés optiques, notamment de scintillation [20].

Afin de démontrer la possibilité d'obtenir de très hautes transparences, recherchées notamment pour des applications laser, nous avons alors cherché à transposer notre procédé innovant sur des matériaux isotropes optiquement (ne montrant pas de biréfringence). Nous nous sommes ainsi focalisés sur les compositions Sr<sub>3</sub>Al<sub>2</sub>O<sub>6</sub> et Sr<sub>3</sub>Ga<sub>2</sub>O<sub>6</sub> cristallisant dans une maille de symétrie cubique. La transparence des céramiques obtenues après cristallisation des billes de verres est effectivement quasiment parfaite depuis le domaine visible jusque dans l'infrarouge à 6 μm (figure 8c). La microstructure observée au MET est similaire à celle de BaAl<sub>4</sub>O<sub>7</sub> : cristallisation totale, absence de

porosité, taille de grains micronique et joints de grain très fins (figure 8d). L'isotropie structurale des compositions Sr<sub>3</sub>Al<sub>2</sub>O<sub>6</sub> et Sr<sub>3</sub>Ga<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (absence de biréfringence) permet ici de conserver la parfaite transparence du verre tout au long du processus de cristallisation, ouvrant la voie vers des applications photoniques [21].

Le principal frein au développement de ces céramiques transparentes réside dans la faible taille des matériaux élaborés. Notre procédé de laboratoire par lévitation aérodynamique couplée à un chauffage laser est l'outil idéal pour atteindre les hautes températures et vitesses de trempe nécessaires pour la vitrification de ces aluminates. Il ne permet cependant que l'élaboration de billes vitreuses de quelques millimètres de diamètre. Bien que des moyens industriels à grande échelle tels que des procédés de fusion à induction ou à arc électrique soient envisageables pour transposer cette étape de fusion/vitrification, il reste important de prouver la possibilité de synthétiser des céramiques polycristallines transparentes par cristallisation complète du verre sur des échantillons de grandes tailles via un procédé verrier conventionnel.

Pour ce faire, nous avons focalisé nos travaux sur des compositions à base de silice afin de faciliter l'étape de vitrification (abaissement de la température de fusion et de la

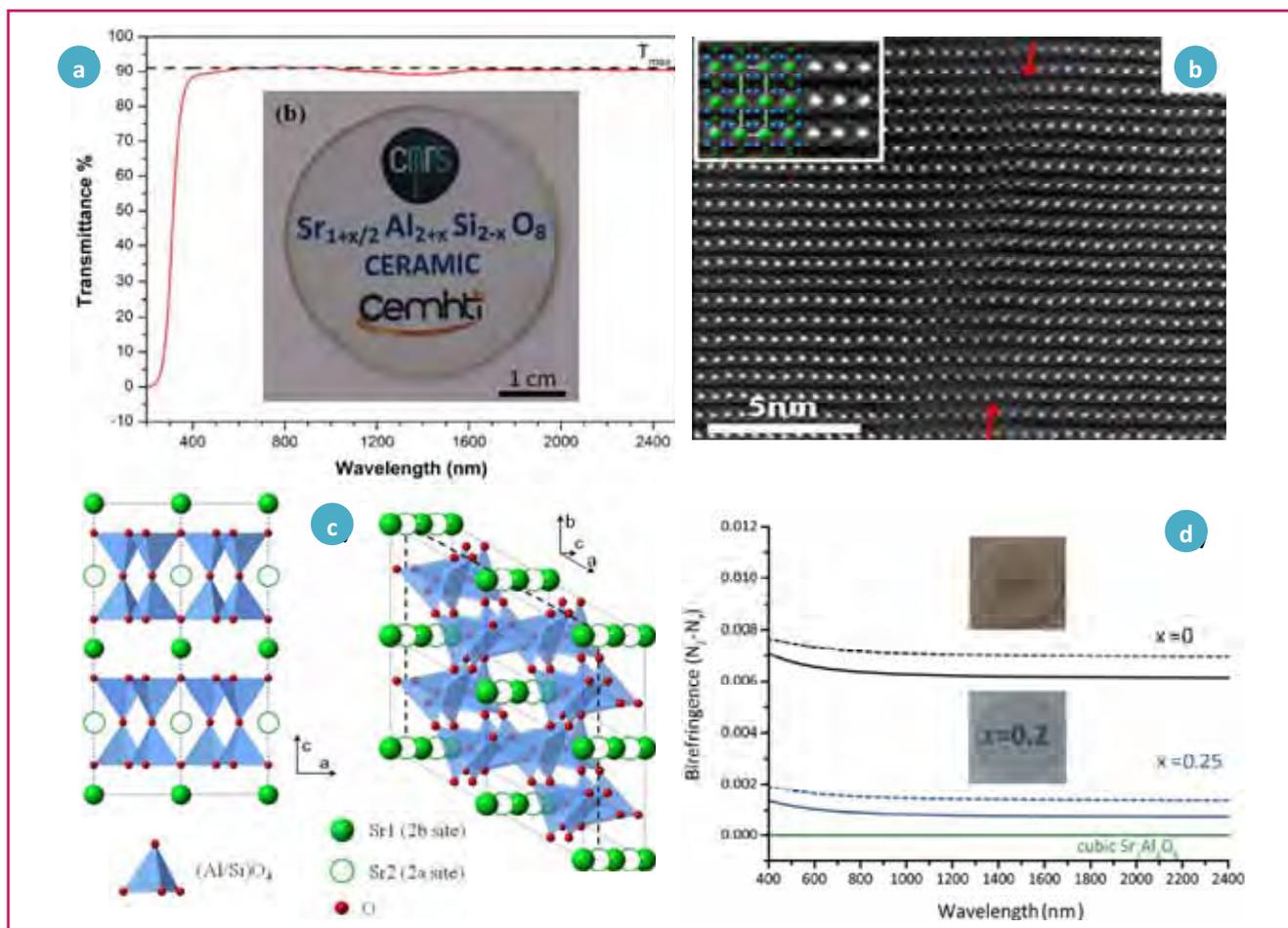


Figure 9 - (a) Photographie et courbe de transmittance des céramiques  $\text{Sr}_{1+x/2}\text{Al}_{2+x}\text{Si}_{2-x}\text{O}_8$ . (b) Image de microscopie électronique à balayage en transmission haute résolution d'un joint de grain. (c) Structure cristalline hexagonale de la solution solide. (d) Biréfringence calculée par DFT pour les compositions  $x = 0$  et  $x = 0,25$ .

Reproduit avec autorisation, © 2014, American Chemical Chemistry.

vitesse de trempe nécessaire). Nous avons ainsi pu mettre en évidence la possibilité d'élaborer des céramiques polycristallines à base d'aluminosilicates hautement transparentes et de taille conséquente (figure 9a) [8]. Des échantillons de plusieurs dizaines de grammes ont été réalisés au laboratoire, démontrant la possibilité de développements à grande échelle. Ces matériaux totalement cristallisés constituent une nouvelle solution solide,  $\text{Sr}_{1+x/2}\text{Al}_{2+x}\text{Si}_{2-x}\text{O}_8$  ( $0 < x \leq 0,4$ ), localisée sur le joint entre  $\text{SrAl}_2\text{Si}_2\text{O}_8$  et  $\text{SrAl}_2\text{O}_4$  dans le diagramme ternaire  $\text{SrO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2$ . Les valeurs de transmission de ces céramiques atteignent la limite théorique de 90 % dans les domaines visible et proche infrarouge, ce qui constitue un record pour des céramiques transparentes à base d'oxydes. La microstructure de ces céramiques montre des tailles de grains de quelques dizaines de microns et une absence totale de porosité due au procédé de cristallisation à partir du verre. Les joints de grain sont extrêmement fins, comme en témoigne l'image METB champ sombre annulaire aux grands angles (STEM-HAADF) haute résolution présentée figure 9b. La détermination structurale des phases cristallines  $\text{Sr}_{1+x/2}\text{Al}_{2+x}\text{Si}_{2-x}\text{O}_8$  ( $0 < x \leq 0,4$ ) réalisée à partir de jeux de données de diffraction sur poudre a abouti à une symétrie hexagonale (figure 9c). Cette anisotropie structurale est surprenante étant donné la transparence quasi parfaite et donc l'isotropie optique apparente de ces matériaux.

La structure cristalline de cette solution solide est cependant assez complexe. La substitution du silicium  $\text{Si}^{4+}$  par de l'aluminium  $\text{Al}^{3+}$  induit l'apparition d'un site cristallographique  $\text{Sr}^{2+}$  supplémentaire. Les méthodes de diffraction ne « voient » que des occupations mixtes  $\text{Si}^{4+}/\text{Al}^{3+}$  et une occupation statistique des sites  $\text{Sr}^{2+}$  supplémentaires, et ne peuvent donc décrire précisément les environnements locaux. L'apport d'une spectroscopie locale comme la RMN du solide est alors majeur. En couplant les résultats RMN donnant des informations sur les connectivités entre les polyèdres  $\text{AlO}_4$  et  $\text{SiO}_4$  avec des calculs DFT réalisés sur différents modèles structuraux possibles, nous avons pu mettre en évidence le rôle des désordres chimiques (substitution  $\text{Si}^{4+}/\text{Al}^{3+}$ ) et structuraux (localisation des  $\text{Sr}^{2+}$  supplémentaires) sur la biréfringence de nos matériaux (figure 9d). Il en résulte que le contrôle du désordre induit par la substitution  $\text{Si}^{4+}/\text{Al}^{3+}$  tout au long de la solution solide  $\text{Sr}_{1+x/2}\text{Al}_{2+x}\text{Si}_{2-x}\text{O}_8$  permet de minimiser la biréfringence dans ces matériaux de symétrie hexagonale, et ainsi de mener à une isotropie optique.

Cette dernière étude a ainsi permis de proposer un concept innovant qui consiste à insérer un désordre contrôlé dans des structures cristallines non isotropes afin de tendre vers l'isotropie optique et donc d'améliorer la transparence des matériaux visés. Cette nouvelle direction de recherche

devrait permettre de faciliter le développement de futures céramiques transparentes.

## Conclusions et perspectives

Au cours de cet article, nous avons démontré que la cristallisation dans les verres est une méthode de choix pour l'élaboration de matériaux cristallins transparents. Les différents exemples de vitrocéramiques et céramiques transparentes présentés révèlent l'étendue des possibilités offertes en termes d'élaboration de matériaux à applications optiques et photoniques. La compréhension fine des mécanismes de nucléation et de croissance nous a tout d'abord permis de contrôler précisément la microstructure et donc la transparence de vitrocéramiques nanostructurées. Ensuite, grâce à un choix de compositions vitreuses adéquates, nous avons pu mener à bien l'élaboration de céramiques polycristallines transparentes par cristallisation complète et congruente du verre, notamment dans le cas de nouvelles phases cristallines. Nous avons alors pu proposer un concept innovant et prometteur qui consiste à induire un désordre chimique et structural contrôlé au sein de composés non isotropes afin d'obtenir la transparence.

Le mode d'élaboration économique de ces matériaux, couplé à leur intérêt technologique, offre ainsi non seulement une alternative aux coûteux monocristaux, mais également une ouverture vers de nouvelles propriétés optiques et photoniques. Enfin, s'il est difficile de prévoir quels seront les développements futurs des matériaux transparents, les possibilités d'élaboration de nouvelles phases cristallines offertes par la technologie (vitro)céramique devraient permettre le développement de futures propriétés originales.

L'auteur souhaite associer à cet article les personnes qui ont contribué aux travaux et résultats présentés : Emmanuel Véron, Franck Fayon, Sébastien Chenu, Cécile Genevois, Kholoud Al-Saghir, Salaheddine Alahrache, Sandra Ory et Guy Matzen. Il remercie tous ses collègues du laboratoire CEMHTI, la direction passée et actuelle pour la liberté d'action, et tout particulièrement Guy Matzen qui lui a permis de rejoindre le laboratoire. Il remercie également l'ANR, le CRMD, METSA et enfin Dominique Massiot, l'Institut de chimie et le CNRS pour l'attribution de la Médaille de bronze.

## Note et références

- (1) Le principe de la détermination de la biréfringence par calcul DFT repose sur le calcul des parties réelles et imaginaires de la fonction diélectrique à partir du modèle de structural proposé. Ce calcul DFT est effectué sur un modèle optimisé. La biréfringence est alors obtenue par différence entre les composantes de l'indice de réfraction, elles-mêmes calculées à partir de la fonction diélectrique selon les axes cristallographiques de la structure. Pour plus de précisions, voir [7].
- [1] Ikesue A., Aung Y.L., Ceramic laser materials, *Nature Photonics*, **2008**, 2, p. 721.
- [2] Won R., View from... ASSP 2008: ceramic future, *Nature Photonics*, **2008**, 2, p. 216.
- [3] Allix M., Cormier L., Vitrocéramiques, *Techniques de l'Ingénieur, Matériaux à propriétés thermiques. Matériaux pour l'énergie*, **2013**, base documentaire TIB536DUO (article N4802).

- [4] Höland W., Beall G.H., *Glass-Ceramic Technology*, Wiley, **2012**.
- [5] *Du verre au cristal - Nucléation, croissance et démixtion, de la recherche aux applications*, D.R. Neuville, L. Cormier, D. Caurant, L. Montagne (dir.), EDP Sciences, **2013**.
- [6] Véron E., Garaga M.N., Pelloquin D., Cadars S., Suchomel M., Suard E., Massiot D., Montouillout V., Matzen G., Allix M., Synthesis and structure determination of  $\text{CaSi}_{1/3}\text{B}_{2/3}\text{O}_{8/3}$ : a new calcium borosilicate, *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, p. 4250.
- [7] Allix M., Alahrache S., Fayon F., Suchomel M., Porcher F., Cardinal T., Matzen G., Highly transparent  $\text{BaAl}_4\text{O}_7$  polycrystalline ceramic obtained by full crystallization from glass, *Adv. Mater.*, **2012**, 24, p. 5570.
- [8] Al Saghir K., Chenu S., Véron E., Fayon F., Suchomel M., Porcher F., Matzen G., Allix M., Record transparency in innovative and large scale polycrystalline oxide ceramics, *sumis*.
- [9] Strutt J., On the transmission of light through an atmosphere containing small particles in suspension, and on the origin of the blue of the sky, *Philosophical Magazine series 5*, **1899**, 47, p. 375.
- [10] Mortier M., Bensalah A., Dantelle G., Patriarche G., Vivien D., Rare-earth doped oxyfluoride glass-ceramics and fluoride ceramics: synthesis and optical properties, *Opt. Mater.*, **2007**, 29, p. 1263.
- [11] Calvez L., Transparent chalcogenide glass-ceramics, in *Chalcogenide Glasses*, Chap. 10, J.-L. Adam, X. Zhang (eds), Woodhead Publishing, **2014**, p. 310-343.
- [12] Chenu S., Allix M., Véron E., Matzen G., Cardinal T., *Verres et vitrocéramiques nanostructurés transparents dans le visible et l'infrarouge*, Brevet n° 1351795, **2013**.
- [13] Chenu S., Véron E., Genevois C., Matzen G., Cardinal T., Etienne A., Massiot D., Allix M., Tuneable nanostructuring of highly transparent zinc gallogermanate glasses and glass-ceramics, *Adv. Optic. Mater.*, **2014**, 2, p. 364.
- [14] Chenu S., Véron E., Genevois C., Garcia A., Matzen G., Allix M., Long-lasting luminescent  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}^{3+}$  transparent glass-ceramics, *J. Mater. Chem. C*, **2014**, 2, p. 10002.
- [15] Bessière A., Sharma S.K., Basavaraju N., Priolkar K.R., Binet L., Viana B., Bos A.J.J., Maldiney T., Richard C., Scherman D., Gourier D., Storage of visible light for long-lasting phosphorescence in chromium-doped zinc gallate, *Chem. Mater.*, **2014**, 26, p. 1365.
- [16] Allix M., Chenu S., Véron E., Poumeyrol T., Kouadri-Boudjelthia E.A., Alahrache S., Porcher F., Massiot D., Fayon F., Considerable improvement of long-persistent luminescence in germanium and tin substituted  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4$ , *Chem. Mater.*, **2013**, 25, p. 1600.
- [17] High temperature aerodynamic levitation, [www.cemhti.cnrs-orleans.fr/instruments/levitation.aspx](http://www.cemhti.cnrs-orleans.fr/instruments/levitation.aspx)
- [18] Allix M., De nouvelles céramiques transparentes par cristallisation complète du verre, « En direct des laboratoires de l'Institut de chimie », INC-CNRS, [www.cnrs.fr/inc/communication/direct\\_labos/allix.htm](http://www.cnrs.fr/inc/communication/direct_labos/allix.htm)
- [19] Alahrache S., Allix M., Matzen G., Millot F., Licheron M., Cardinal T., Garcia A., Al Saghir K., Verres, vitrocéramiques et céramiques d'aluminates transparents, Brevet WO 2013079707 A1, **2013**.
- [20] Patton G., Moretti F., Belsky A., Al Saghir K., Chenu S., Matzen G., Allix M., Dujardin C., Light yield sensitization by X-ray irradiation of the  $\text{BaAl}_4\text{O}_7:\text{Eu}^{2+}$  ceramic scintillator obtained by full crystallization of glass, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, 16, p. 24824.
- [21] Alahrache S., Al Saghir K., Chenu S., Veron E., Meneses D.D., Becerro A.I., Ocana M., Moretti F., Patton G., Dujardin C., Cusso F., Guin J.P., Nivard M., Sangleboeuf J.C., Matzen G., Allix M., Perfectly transparent  $\text{Sr}_3\text{Al}_2\text{O}_6$  polycrystalline ceramic elaborated from glass crystallization, *Chem. Mater.*, **2013**, 25, p. 4017.



### Mathieu Allix

est chargé de recherche au CNRS au laboratoire CEMHTI (Conditions extrêmes et matériaux : haut température et irradiation)\*.

**Il a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2013.**

\* Laboratoire CEMHTI, site HT, 1D avenue de la Recherche scientifique, CS 90055, F-45071 Orléans Cedex 2.  
Courriel : mathieu.allix@cnrs-orleans.fr



# Les chevaux de Troie : vers la compréhension du mode d'action de ces peptides vecteurs

Isabel D. Alves

**Résumé** Les peptides vecteurs, aussi nommés chevaux de Troie, sont des molécules capables de traverser la membrane cellulaire et de transporter vers l'intérieur de la cellule des cargaisons de nature et de taille variées, et ceci sans aucun risque pour la viabilité cellulaire. Ces peptides présentent ainsi un intérêt considérable aux niveaux thérapeutique et diagnostique. Cependant, leur mécanisme de transfert de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule est encore discuté. De plus, un des aspects qui reste à améliorer afin d'élargir leur application réside dans la nécessité d'apporter une certaine spécificité d'adressage au niveau du tissu, d'un type de cellule ou de l'organelle intracellulaire.

**Mots-clés** Peptides vecteurs, membrane cellulaire, interaction peptide/lipide, vectorisation, chevaux de Troie.

**Abstract** **Trojan horses: towards the understanding of the mechanism of these cell penetrating peptides**  
Cell penetrating peptides, also called Trojan horses, are molecules able to cross the cell membrane and transport cargos of variable nature and size into the cell interior, and this without any perturbation in cell viability. Therefore, these peptides present a major interest both at the therapeutic and diagnosis levels. However, their mechanism of action, more precisely how they cross the cellular membrane is not yet solved. Another aspect that remains to be improved in order to broaden their application consists in providing or increasing selectivity both in terms of the tissues, cell types and intracellular organelles they target.

**Keywords** Cell penetrating peptides, cellular membrane, peptide/lipid interaction, vectorization, Trojan horses.

## La membrane cellulaire : une barrière sélective protectrice de la cellule

Afin de rentrer à l'intérieur de la cellule, les peptides vecteurs, ou CPP (en anglais « cell penetrating peptides »), sont obligés de franchir la membrane cellulaire, première barrière qu'ils rencontrent.

Ainsi, une brève description de la membrane cellulaire est nécessaire : les membranes délimitent la cellule et jouent le rôle de barrière naturelle sélective ; elles sont composées essentiellement de lipides assemblés en bicouche, de protéines et de carbohydrates (*figure 1*).

Les lipides, assemblés en bicouche, créent un intérieur hydrophobe qui induit une perméabilité de la membrane vis-à-vis du milieu extérieur aqueux. La membrane est composée d'une grande variété de lipides, ce qui confère une grande adaptabilité et flexibilité de la structure à l'environnement. La composition de la membrane est différente selon qu'il s'agit du feuillet externe ou interne. Ainsi, les lipides composés de choline – phosphatidylcholine (PC) et sphingomyéline (SM) – se situent majoritairement sur le feuillet externe de la membrane, tandis que les lipides possédant une amine primaire – phosphatidyléthanolamine (PE) et phosphatidylsérine (PS) – sont localisés principalement sur le feuillet interne de la membrane. En termes de charge, le feuillet externe est plutôt neutre (zwitterionique), alors que le feuillet interne est anionique. Dans certains états de la cellule, comme l'apoptose (décrit plus bas), l'asymétrie membranaire est perturbée. Au niveau du feuillet externe, la distribution latérale des lipides n'est pas homogène. En 1997, Simons suggère la présence de « radeaux lipidiques » (en anglais « lipid rafts ») dans les membranes. Ces plateformes, enrichies en cholestérol et SM et appauvries en PC, « flottent » sur une matrice désordonnée de lipides et jouent un rôle important dans la signalisation cellulaire.

La membrane se présente aussi comme une matrice de support pour un grand nombre de protéines impliquées dans de nombreux processus cellulaires. Environ 20 à 35 % des protéines sont intégralement membranaires, et probablement la moitié des protéines restantes exercent

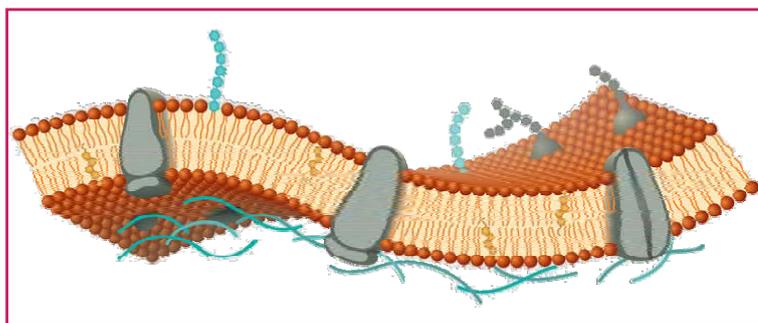


Figure 1 - Modèle de membrane composée de lipides (orange), cholestérol (jaune), protéines membranaires (gris) et carbohydrates liés à la membrane par des lipides (bleu) ou par des protéines (gris).

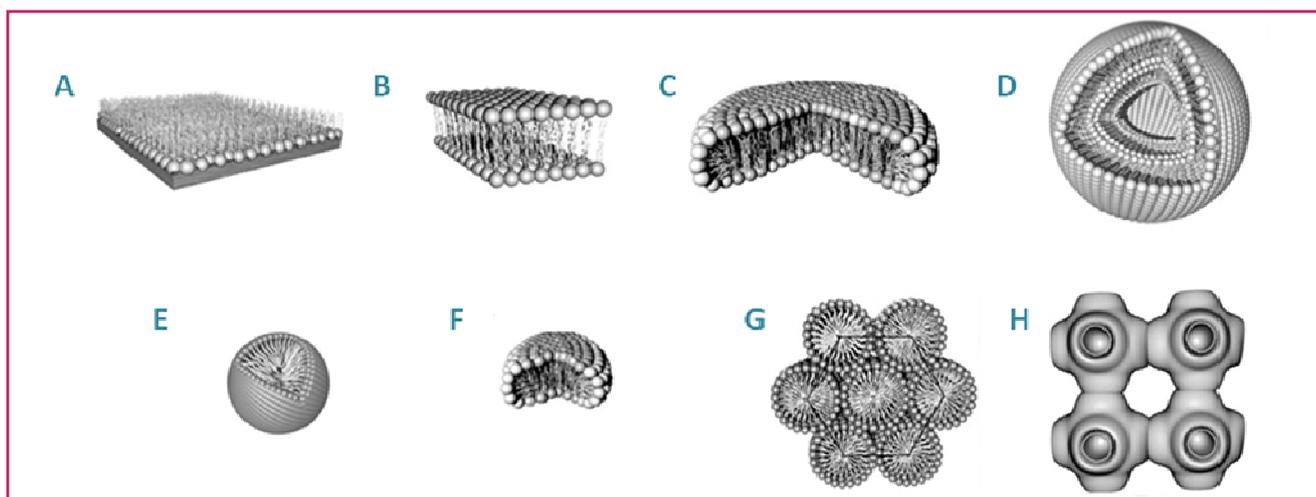


Figure 2 - Différentes géométries d'assemblage lipidique. A : monocouche de Langmuir à l'interface air-eau ; B : bicouche lipidique ; C : bicelle anisotrope ; D : liposomes multilamellaires ; E : micelle ; F : bicelle isotrope ; G : phase hexagonale H1 ; H : phase cubique Q229.

leur fonction à proximité de la surface membranaire. Ainsi, les propriétés physico-chimiques de la membrane affectent la plupart des processus cellulaires, ce qui donne aux lipides un rôle dynamique et fonctionnel dans la cellule, sans les limiter à une simple barrière statique.

Les carbohydrates constituent le troisième composant principal de la membrane cellulaire. Il s'agit de molécules hydrophiles présentes à la surface du feuillet externe de la membrane. Ils n'ont pas de rôle direct dans la cellule mais exercent une fonction indirecte comme la protection des protéines membranaires contre la protéolyse, leur stabilisation ou l'adhésion intracellulaire. Les carbohydrates confèrent un caractère plus anionique à la surface membranaire. Par ailleurs, leur quantité et leur type structural peuvent être modulés en fonction de l'état de la cellule (prolifération, angiogenèse, apoptose, etc.) et ainsi affecter des processus cellulaires comme l'adhésion, la mobilité ou la croissance cellulaire.

La composition très diverse de la membrane cellulaire et ses nombreuses fonctions compliquent la compréhension des phénomènes membranaires. Ainsi, afin de simplifier la membrane cellulaire, des modèles lipidiques ont été créés. Comme les lipides s'alignent spontanément de manière à ce que la tête polaire soit orientée vers la phase aqueuse et la partie hydrophobe protégée à l'intérieur de la bicouche excluant l'eau de cette partie, plusieurs organisations lipidiques sont possibles (figure 2).

Il est possible de réaliser des membranes plates, des monocouches (modèle le plus rudimentaire) ou des bicouches lipidiques, comme décrit par Mueller dans les années 1960. Des liposomes multilamellaires ou unilamellaires de tailles variées sont aussi très souvent utilisés ; leur formation est simple et ils s'avèrent être de bons modèles de la membrane cellulaire. Dans les modèles de plus petite taille, on trouve les micelles et les bicelles. Les micelles sont composées de détergents (molécule amphiphile utilisée comme mime de lipide) ; les bicelles sont constituées de deux types de lipides. Ces deux modèles sont souvent utilisés pour les études de résonance magnétique nucléaire (RMN) du fait de leur petite taille. Enfin, les phases hexagonales et cubiques sont formées quand certains types de lipides aux géométries particulières sont utilisés, telle la phosphatidyléthanolamine (PE), un lipide qui a tendance à induire une courbure négative de la membrane.

Ces modèles lipidiques constituent une représentation simplifiée de la membrane mais ils permettent cependant d'analyser les phénomènes mis en jeu, notamment à la surface externe, première étape dans la pénétration des peptides vecteurs. Le choix du modèle utilisé dépend de plusieurs facteurs, comme de la propriété qui est étudiée, mais aussi de la sensibilité et des contraintes de la technique utilisée pour l'étude.

### Chevaux de Troie : de quoi s'agit-il et quels sont-ils ?

Les peptides vecteurs (CPP) ont été découverts à la fin des années 1980, suite à l'observation que certaines protéines étaient capables de traverser la paroi cellulaire. Ce sont de petits peptides, constitués en général de moins de trente acides aminés. Ils sont dotés de la capacité à traverser la membrane cellulaire sans être détruits et ont ainsi été nommés chevaux de Troie. De plus, ces peptides sont capables de transporter des cargaisons de taille et de nature très variées comme des protéines, des anticorps, des acides nucléiques, des médicaments dérivés de peptides, etc. Ils peuvent aussi transporter des molécules utilisées pour l'imagerie comme des « quantum dots », des fluorophores, ainsi que des marqueurs radioactifs ou des agents de contraste. Comme les CPP ne sont pas cytotoxiques, ils représentent un énorme potentiel aux niveaux thérapeutique et diagnostique. Ils ont souvent un caractère cationique et certains possèdent aussi des résidus hydrophobes. Selon leur origine, ils sont classés en trois familles : peptides dérivés de protéines, peptides chimères et peptides synthétiques (voir tableau 1). Ils peuvent aussi être classés en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques : amphiphiles, hydrophobes ou cationiques.

Il a été observé par Frankel et Pabo que la protéine Tat (pour trans-activateur de la transcription) du virus VIH, impliquée dans la réplication de ce virus, était internalisée dans les cellules et pouvait atteindre le noyau et ainsi activer le promoteur du VIH [1]. La même année, plusieurs régions essentielles de la protéine, indispensables à sa liaison à l'ADN et à la trans-activation du promoteur du VIH, ont été identifiées [2]. Ces résultats ont soulevé de nombreuses questions et notamment celle du mode de transport de ces protéines. À cette époque, il semblait inconcevable qu'une protéine ou un peptide

Tableau I - Famille de peptides vecteurs (CPP) selon leur origine : exemples, origine, séquence et cargaison transportée.  
ODN : oligonucléotide ; PNA : acide nucléique peptidique ; siRNA : petits ARN interférents.

	CPP	Origines	Séquences	Cargaisons
Peptides dérivés de protéine	Tat	Protéine Tat du VIH-1	YGRKKRRQRRR	Protéine/peptide/ siRNA/ liposome/nanoparticule
	Pénétratine	Homéodomaine Drosophila Antennapedia	RQIKYFQNRRMKWKK	Protéine/peptide/PNA/ siRNA/liposome
	pVEc	Cadhérine (vasculaire endothéliale)	LLILRRRIRKQAHASK	Protéine/peptide/PNA
Peptides chimériques	Transportan	Galanine + Mastoparan	GWTLNSAGYLLG-K-INLKALAALAKKIL	Protéine/PNA/siRNA
	MPG	HIV Gp41 + SV40 NLS	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV	siRNA/ODN/plasmide
	Pep-1	Motif riche en Trp + SV40 NLS	KETWWETWWTEWSQPKKKRKV	Protéine/peptide
Peptides synthétiques	Oligoarginine	Dérivé de Tat	Rn : 6 < n < 12	Protéine/peptide/ siRNA/ODN
	CADY	Dérivé de ppTG1	Ac-GLWRALWRLRLSLWLLWRA-cystéamide	siRNA
	MAP	Peptide amphipatique modèle	KLALKLALKALKAAKLKLA-NH2	siRNA

puisse être transporté aussi rapidement et efficacement dans des cellules en raison de la faible perméabilité de la membrane cellulaire. Ce n'est qu'en 1997 que l'équipe de Lebleu a identifié la séquence minimale d'acides aminés responsable de l'internalisation de la protéine Tat [3].

En 1991, le groupe d'Alain Prochiantz avait découvert que l'homéodomaine de l'homéoprotéine Antennapedia *Drosophila* était également capable de traverser les membranes des cellules neuronales, d'atteindre leur noyau et d'activer leur différenciation morphologique [4]. Pour mieux identifier la région de la protéine impliquée dans ce phénomène, des fragments peptidiques ont été synthétisés. Le peptide de seize résidus (43-58) correspondant à la troisième hélice de l'homéodomaine, appelé pénétratine (pAntp), possède les mêmes propriétés d'internalisation que la protéine entière [5] (figure 3).

Cette propriété a été observée à la fois à 37 °C et à 4 °C, température à laquelle l'endocytose est inhibée, démontrant ainsi que l'internalisation est énergie-indépendante. De plus, il a été démontré que son internalisation n'impliquait pas de récepteurs membranaires [6].



Figure 3 - Structure de la protéine de l'homéodomaine de *Drosophila Antennapedia* (bleu) en complexe avec l'ADN (rose). L'hélice III correspondant aux résidus 43-58 est représentée en vert.

D'autres CPP peuvent être dérivés de protéines transmembranaires, par exemple le peptide pVec, composé de dix-huit acides aminés, dérivé d'une protéine d'adhésion cellulaire, la cadhérine. Au-delà de cette fonction, la cadhérine joue un rôle dans la transmission d'informations de l'extérieur à l'intérieur de la cellule et dans le contrôle de la perméabilité vasculaire et l'angiogenèse. L'internalisation de pVec et le transport de cargaisons de façon efficace, énergie- et récepteur-indépendante ont été observés dans plusieurs lignées cellulaires [7].

La présence d'un nombre important de résidus cationiques dans la séquence du peptide Tat (six arginines (Arg) et deux lysines (Lys) sur treize résidus) est déterminante dans la séquence des CPP. Les recherches menées au sein du groupe de Wender ont permis d'identifier le nombre optimal d'arginines nécessaire à l'internalisation cellulaire pour améliorer l'efficacité des CPP [8]. L'oligoarginine R9 a été proposé comme étant le meilleur compromis : coûts de synthèse, dégradation, toxicité du peptide. Lorsque le nombre d'arginines est supérieur à neuf, le taux d'internalisation cellulaire décline rapidement [9].

Un autre peptide synthétique amphiphile, composé de vingt résidus, dérivé du peptide chimérique PPTG1 et dénommé CADY, a été conçu de manière à augmenter i) l'interaction avec les petits ARN interférents (ou siRNA pour « small interfering RNA »), ainsi que ii) la capacité à interagir avec la partie hydrophobe de la membrane [10]. Sept résidus ont ainsi été mutés en arginine et en tryptophane (Trp), un groupement amide ajouté à l'extrémité C-terminale et le groupement de l'extrémité N-terminale a été acétylé, améliorant ainsi la capacité d'internalisation et sa stabilité lorsqu'il est complexé avec une cargaison de type siRNA.

Le peptide modèle amphiphile (MAP), composé de leucine, lysine et alanine, est synthétisé pour être entièrement amphiphile lorsqu'il est structuré en hélice  $\alpha$ . Il est internalisé par un mécanisme non endocytotique et dépendant de son amphiphilie, en accord avec les résultats de Derossi *et coll.* sur la pénétratine [11].

Enfin, la dernière famille concerne les peptides chimères qui résultent de la fusion de deux séquences de peptides naturels et/ou synthétiques. Un représentant important de cette famille de peptides, le transportan, a été décrit en 1996 par Langel *et coll.* [12]. C'est un CPP de 27 acides aminés composé des douze résidus à l'extrémité N-terminale du neuropeptide galanine liés par une lysine aux quatorze acides aminés du mastoparan issu du venin de guêpe. La partie

N-terminale du peptide est rendue plus hydrophobe pour améliorer les interactions avec la membrane. Le transport peut être internalisé en moins de cinq minutes dans des cellules de fibroblastes et transporter de larges cargaisons. Il a ainsi inspiré la synthèse de nombreux dérivés dont le plus efficace est le transportan 10 (TP10), largement étudié et utilisé en tant que peptide vecteur [13].

Un autre exemple de peptide chimère est le peptide amphiphile primaire Pep-1. Composé de 21 résidus, il est constitué de trois domaines : un domaine hydrophobe riche en résidus Trp, un domaine hydrophile riche en lysines et dérivant de la séquence de localisation nucléaire (NLS) de l'antigène-T SV40, et un domaine central liant les deux domaines précédents contenant une proline qui augmente la flexibilité et la stabilité du peptide [14]. Il a été démontré que Pep-1 est un peptide vecteur efficace dans le transport de protéines et de peptides, sans subir de dégradation endosomale [15].

Enfin, le peptide MPG est dérivé du peptide de fusion gp41 du VIH-1 et de la séquence de localisation nucléaire de l'antigène-T SV40. *In vitro*, il forme rapidement un complexe non covalent avec des oligonucléotides grâce à des interactions principalement électrostatiques, mettant en jeu les charges positives de la partie riche en lysines du peptide vecteur et les charges négatives des phosphates des acides nucléiques. Ce complexe est ensuite efficacement et rapidement internalisé (en moins d'une heure) dans les noyaux des cellules [16].

## Mode d'action des peptides vecteurs

Deux types de mécanismes ne dépendant pas de récepteurs membranaires sont envisagés pour l'internalisation des CPP : la translocation directe à travers la membrane qui ne dépend pas de l'activité enzymatique de la cellule, et l'endocytose qui est liée à l'activité enzymatique (par exemple kinase). C'est au phénomène de translocation directe des peptides, par l'utilisation de membranes lipidiques modèles, que nous nous sommes intéressés.

### Translocation directe des peptides à travers la membrane

La translocation directe est la première voie d'internalisation envisagée pour la pénétratine. La simple diffusion passive à travers la membrane plasmique est exclue pour des molécules de la taille de ces peptides, qui sont, de plus, fortement chargés. Le terme de translocation directe recouvre plusieurs mécanismes possibles, ayant tous un point commun : ils ne dépendent ni de l'énergie ni de la température. De nombreuses études sur cellules vivantes ont démontré que la translocation directe existait, même si l'endocytose demeure considérée comme la voie principale d'internalisation des peptides vecteurs. Des études sur la pénétratine, le Tat ou les oligoarginines ont prouvé que ces peptides peuvent être internalisés par translocation directe dans les cellules. De nombreuses études sur des modèles membranaires ont été réalisées afin de mieux comprendre le mécanisme de translocation à travers les membranes et notamment l'interaction peptide/membrane. La translocation directe permettrait de délivrer directement des cargaisons au niveau du cytoplasme et du noyau sans perturbation létale pour la membrane.

Des études de spectroscopie de fluorescence sur des liposomes ont révélé que le peptide Tat n'induit pas de

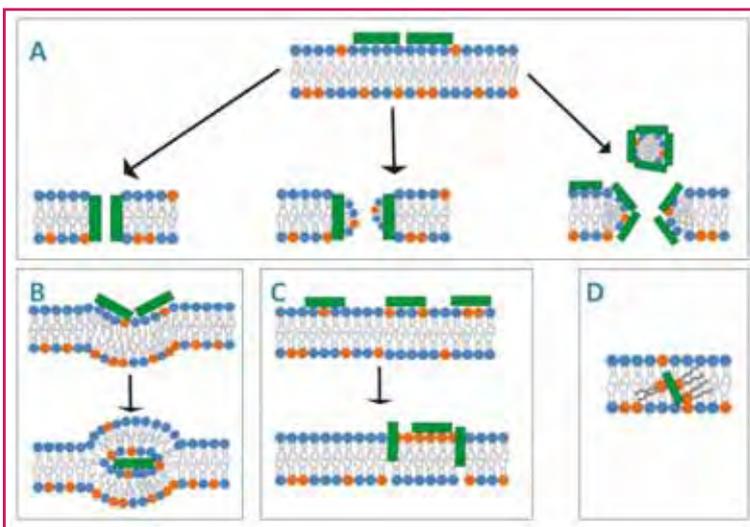


Figure 4 - Mécanismes employés par les peptides vecteurs pour traverser directement la membrane cellulaire. A : pore transitoire : en tonneau (gauche), toroïdale (centre) et tapis ou détergent (droite) ; B : micelle inverse ; C : domaines et défauts membranaires ; D : translocation adaptative.

Les peptides sont représentés en vert, les lipides neutres (zwitterioniques) en bleu et les anioniques en orange.

perturbation de la membrane et n'entraîne pas de fuite de fluorophore. Cependant, des études de simulation de dynamique moléculaire et de mesure du potentiel membranaire avec le peptide Tat et la pénétratine ont montré que ces peptides induisent des pores transitoires dans les membranes. Plusieurs mécanismes ont été avancés afin d'expliquer la translocation directe des CPP. Dès 1996, Derossi *et coll.* proposaient un mécanisme d'internalisation de la pénétratine reposant sur la déstabilisation de la membrane conduisant à la formation de structures hexagonales de type micelle inverse [6] (figure 4B). Plusieurs arguments sont invoqués par les auteurs pour appuyer ce mécanisme, en particulier le fait que les résidus Trp sont connus pour induire la formation de micelles inverses. De plus, des études de RMN du phosphore sur des phospholipides cérébraux montrent que la pénétratine induit l'apparition de phases HII alors que le peptide mutant où les résidus Trp sont remplacés par des résidus phényle (Phe) n'a pas d'effet. Enfin, quelques années plus tard, la calorimétrie différentielle à balayage (DSC pour « differential scanning calorimetry ») a corroboré cette hypothèse [17].

En 2003, Sakai et Matile montrent qu'en présence d'anions amphiphiles, le transfert d'hexaarginine d'une phase aqueuse vers une phase hydrophobe est possible, ce qui n'est pas le cas pour l'hexalysine. Cette différence peut s'expliquer par la capacité des groupements guanidinium à former des liaisons hydrogène bidentates avec les anions de type phosphate, carboxylate ou sulfate (figure 5A). Ils suggèrent que les oligoarginines peuvent donc avoir un caractère hydrophile ou hydrophobe selon les contre-ions associés (voir ci-après).

En 2004, l'équipe de Wender montre également que l'octaarginine peut être transférée de l'eau vers l'octanol en présence d'un acide gras. Lorsque les groupements guanidinium sont alkylés, cette propriété est perdue. Si cette compensation de charges peut expliquer l'insertion dans la membrane, les auteurs suggèrent que le potentiel membranaire est à l'origine de la traversée de la membrane. Le complexe peptide/contre-ions serait capable de migrer dans la membrane dans le sens imposé par le potentiel membranaire et se dissocierait au niveau du feuillet interne. Pour que le

potentiel membranaire puisse servir de force motrice au passage du peptide, il est nécessaire que l'espèce transportée reste globalement chargée positivement. Ceci signifie que tous les guanidiniums ne seraient pas liés à un contre-ion hydrophobe, ce qui peut être le cas si le nombre d'arginines sur le peptide est suffisamment important, et cela peut expliquer pourquoi il faut un nombre suffisant de résidus arginines dans les peptides de type oligoarginines pour observer une internalisation efficace. Afin de mettre en évidence l'importance du potentiel transmembranaire, l'entrée de R8 et Tat dans des cellules est étudiée après dépolarisation ou hyperpolarisation. L'internalisation est réduite dans le premier cas et augmentée dans le second. De même, l'internalisation du peptide amphiphile RW9 (RRWRRRWRR) est fortement diminuée lorsque les expériences sont réalisées en présence d'une forte concentration de  $K^+$  extracellulaire [18]. L'importance du potentiel transmembranaire avait déjà été mise en évidence en 2003 par Terrone *et coll.* en montrant que la pénétratine et l'hexaarginine pénétraient efficacement dans des vésicules lipidiques en présence d'un potentiel transmembranaire. De même en 2007, l'équipe de Nordén a montré que la pénétratine et des analogues peuvent passer d'une phase aqueuse à une phase hydrophobe (octanol) en présence de lipides. L'analogue de la pénétratine où tous les résidus basiques sont des arginines est transféré avec un maximum d'efficacité, suivi de la pénétratine, puis de l'analogue où tous les résidus basiques sont des lysines. Enfin en 2006, le groupe de Futaki a montré que la co-incubation de R8 et de butyrate de pyrène favorisait très nettement la translocation directe par rapport à l'endocytose. Les résidus arginines peuvent se lier *via* une liaison hydrogène bidentate au groupement carboxylate du butyrate de pyrène servant de contre-ion hydrophobe et permettant le passage direct du peptide chargé à travers la membrane (*figure 4D*).

Dans une même optique, Binder et Lindblom proposent un mécanisme de type électroporation pouvant expliquer comment la pénétratine peut traverser une membrane chargée négativement. La pénétratine s'associe avec le feuillet extérieur de la bicouche et, en s'accumulant, crée un champ électrique transmembranaire dû à la différence de charge entre les deux feuilletts. La membrane devient alors perméable, permettant au peptide de passer. On peut envisager ce type de mécanisme comme « intermédiaire » entre le passage par transfert de phase entraîné par le potentiel transmembranaire et la formation de pores présenté ci-après.

La formation de pores dans la membrane est un mécanisme classique invoqué pour expliquer l'action toxique de

certaines peptides antimicrobiens. CPP et peptides antimicrobiens partagent de nombreuses caractéristiques, et la possibilité de l'entrée des CPP par formation de pores transitoires est souvent évoquée. Trois types de pores sont décrits (*figure 4A*). Dans le modèle « tonneau », les peptides structurés en hélice amphiphile délimitent un canal, la partie hydrophile de l'hélice exposée vers l'intérieur du pore et la partie hydrophobe protégeant les chaînes grasses des lipides du milieu aqueux. Dans le modèle « toroïdal », un continuum se forme entre feuillet interne et feuillet externe de la membrane, stabilisé par les peptides structurés en hélice amphiphile. Enfin, dans le modèle « tapis », le peptide recouvre la membrane et a un effet détergent, entraînant une micellisation de la membrane. La formation de pores comme mécanisme de translocation directe des CPP est très discutée. De nombreuses études sur des membranes modèles tentent de mettre en évidence ce phénomène. Par exemple, la formation de pores a été observée par différentes techniques pour le peptide Tat et les peptides riches en arginines sur des membranes modèles. Les peptides amphiphiles primaires comme TP10, analogue du transporteur, ainsi que Pep-1 et MPG sont également capables de former des pores dans les membranes.

Par un mécanisme plus respectueux de l'intégrité membranaire, les CPP peuvent aussi, pour pouvoir entrer, profiter des zones de la membrane lipidique plus susceptibles d'être déstabilisées, comme les régions avec une tension de surface réduite, formées entre des domaines lipidiques. Cela peut être initié par l'interaction préférentielle du peptide avec des lipides anioniques de la membrane qui conduit ensuite à un recrutement de ces lipides et à la formation de domaines. Ce phénomène a été observé avec la pénétratine par notre laboratoire par des études de microcalorimétrie (DSC) (*figure 4C*). Une autre possibilité pour la formation de domaines implique l'action de la sphingomyélinase (ASMase), une enzyme qui est normalement présente sur le feuillet interne de la membrane mais qui peut traverser vers le feuillet externe par activation *via* un CPP, comme cela a été montré pour R9 par l'équipe de Brock. Cette enzyme peut alors hydrolyser la sphingomyéline en céramide, entraînant la formation de domaines membranaires riches en céramide pouvant se regrouper. À la frontière des domaines fluides et des domaines rigides riches en céramide, la membrane est plus perméable et les CPP pourraient entrer par cette « faille ». L'entrée des peptides amplifierait l'exposition de l'ASMase sur le feuillet externe, créant ainsi une sorte de boucle de rétroaction positive.

En 2007, l'équipe d'Ayala-Sanmartin a proposé un mécanisme d'entrée indépendant de l'énergie, baptisé « endocytose

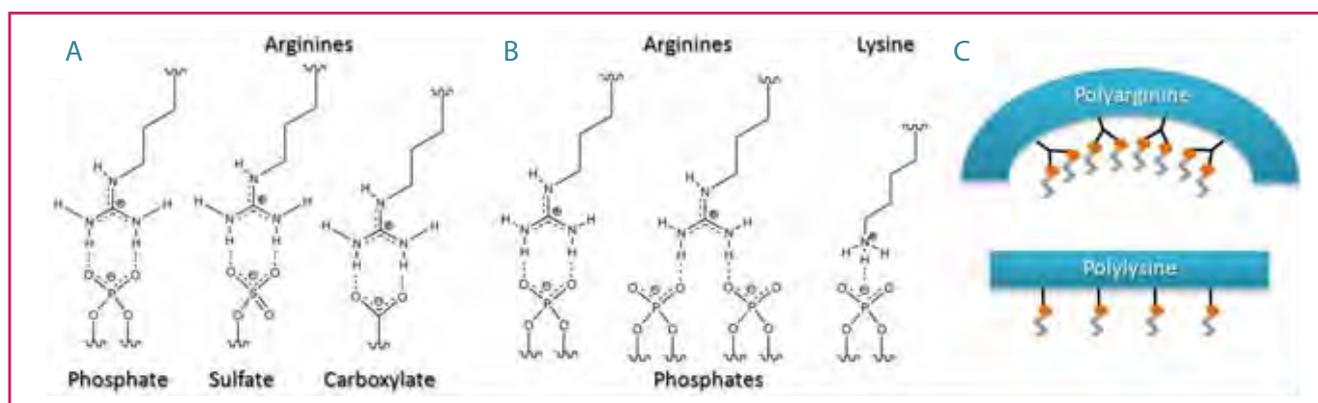


Figure 5 - A : différents types de récepteurs présents à la surface de la membrane ; B : interactions bidentates et monodentates avec les arginines et les lysines ; C : schéma de la courbure membranaire en présence de polyarginine ou de polylysine.

physique », à mi-chemin entre translocation directe et endocytose. Les auteurs ont montré que différents CPP entraînent de fortes déformations de vésicules géantes (tubulation et vésiculation), alors que deux autres peptides membranotropes et non pénétrants n'entraînent pas ce type de déformations. Ces tubes et vésicules seraient stabilisés par la faculté des peptides étudiés à agréger les membranes. La formation de ces structures de déformation pourrait favoriser l'entrée des CPP par voie vésiculaire, mais par un processus purement physique et ne dépendant pas de l'énergie, d'où le terme « endocytose physique ». Pour une description plus détaillée des différents mécanismes d'internalisation et incluant les références des études mentionnées en haut, le lecteur est invité à se référer au travail cité en référence [19].

### Interaction des peptides vecteurs avec la membrane : importance des interactions électrostatiques

Indépendamment du mécanisme d'internalisation employé par le peptide vecteur, endocytose ou translocation directe, la membrane cellulaire reste la première barrière à être rencontrée. Donc l'interaction initiale des peptides vecteurs avec les membranes est une étape cruciale et nous montrerons ci-après l'importance des interactions électrostatiques dans l'interaction peptide/lipide (P/L) et le rôle des résidus tryptophanes (Trp) dans la séquence des peptides vecteurs riches en arginines (Arg).

Pour cela, des approches biophysiques des interactions P/L ont été étudiées en utilisant divers systèmes lipidiques modèles, à la fois en termes de cinétique et de thermodynamique de l'interaction. La titration calorimétrique isotherme (ITC pour « isothermal titration calorimetry ») et la DSC ont été utilisées pour caractériser thermodynamiquement les interactions P/L. Des affinités de l'ordre du  $\mu\text{M}$  et même du  $\text{nM}$  ont été reportées par notre équipe et par d'autres laboratoires, souvent accompagnées d'une enthalpie favorable et d'une capacité calorifique positive mettant en évidence l'importance des interactions électrostatiques entre les peptides et les lipides. La présence de lipides anioniques est essentielle pour rendre les interactions P/L plus fortes, comme cela a été vérifié pour plusieurs peptides vecteurs (pénétratine, Tat, peptides riches en arginine). Des études de résonance plasmonique aux ondes guidées (PWR pour « plasmon waveguide resonance »), une technique développée et installée au laboratoire [20], ont indiqué une augmentation d'environ vingt à cent fois de l'affinité des peptides vecteurs pour les membranes en présence de lipides anioniques. Plusieurs peptides riches en Arg étudiés dans notre laboratoire par calorimétrie et PWR ont montré que dans certains cas, la présence de lipides anioniques était essentielle pour la reconnaissance P/L, et que dans d'autres, elle augmentait considérablement l'affinité (pour une revue sur le thème, voir [21]).

De nombreux CPP sont riches en résidus Arg et donc chargés positivement. L'interaction électrostatique entre lipides chargés négativement et peptide chargé positivement n'est pas la seule origine de la reconnaissance peptide/membrane. Les groupements guanidinium sont connus pour interagir fortement avec les phosphates *via* une liaison hydrogène bidentate (figure 4). Ainsi, Rothbard a montré que des peptides vecteurs riches en Arg étaient capables de se lier aux lipides zwitterioniques et anioniques par liaison bidentate. Ce type de reconnaissance très particulier entre phospholipides et guanidiniums pourrait expliquer en partie le rôle essentiel des arginines pour l'internalisation des CPP, parfois baptisés

« arginine magic ». Ceci induirait une courbure de la membrane et donc une perturbation pouvant conduire à son passage à travers la membrane (figure 5C). Cette interaction prend sans doute beaucoup d'importance au niveau du feuillet externe de la membrane plasmique qui compte peu de lipides chargés négativement.

### Importance des résidus Trp pour les peptides vecteurs riches en arginine

Les résidus hydrophobes présents dans les séquences des peptides vecteurs jouent un rôle majeur dans l'interaction avec la membrane et sont censés améliorer la translocation des peptides à travers la membrane. Par exemple, la mutation d'un seul résidu de la partie hydrophobe N-terminale du peptide pVec (LLILL) a conduit à une forte diminution de la capacité de ce peptide à s'internaliser. D'autre part, la fuite membranaire par la polyarginine R6 et le peptide Tat a été déclenchée lorsqu'un résidu hydrophobe ou une sonde fluorescente (aussi hydrophobe) ont été rajoutés aux peptides. Néanmoins, le caractère hydrophobe doit être traité avec précaution puisqu'une insertion plus profonde dans la membrane peut conduire à une plus faible capacité d'internalisation car les peptides resteront coincés dans le cœur hydrophobe de la membrane. C'est le cas du peptide RL9 (RLLRRLLRR) qui, comme l'a constaté Warrant, ne s'internalise ni dans les cellules ni dans les liposomes, contrairement au peptide RW9 (RRWWRRWR) [22]. Des études biophysiques approfondies de leur interaction, insertion et positionnement sur la membrane ont démontré, entre autres différences, que RL9 était plus enfoui que RW9 dans la membrane. Il a aussi été montré que lorsque les deux résidus Trp de la pénétратine étaient mutés par des phénylalanines Phe, cet analogue s'insérait aussi plus profondément dans le cœur hydrophobe des micelles anioniques que la pénétратine sauvage.

Parmi d'autres résidus hydrophobes, et au-delà de l'hydrophobie elle-même, les acides aminés aromatiques jouent un rôle particulier par interactions non covalentes des électrons  $\pi$ . Les résidus aromatiques, surtout la tyrosine et Trp, sont prédominants dans les protéines situées au niveau de la surface du feuillet externe de la membrane où elles s'insèrent avec une énergie favorable. Par ailleurs, les résidus Trp sont impliqués dans les processus de déstabilisation de la membrane et leur rôle est important dans l'interaction avec la membrane lipidique et l'internalisation des peptides vecteurs riches en Arg. Des études par RMN et modélisation moléculaire ont mis en évidence des interactions  $\pi$ -cations entre les résidus Trp et les arginines de certains CPP.

Des études plus récentes ont démontré le rôle du Trp dans le processus d'internalisation, rôle qui n'était pas très clair jusqu'à présent. L'équipe de Rydberg a montré qu'un nombre croissant de résidus Trp dans les séquences d'oligoarginines améliore l'internalisation elle-même alors que l'affinité pour les membranes n'est pas affectée. Nous avons révélé que le remplacement des résidus Trp par des Phe dans la séquence du peptide RW9 conduit à une forte diminution, voire une perte (quand tous les résidus sont remplacés) de la capacité d'internalisation cellulaire. Comme cela a aussi été démontré par Rydberg, les affinités pour les membranes sont du même ordre de grandeur pour tous les peptides, et cette absence de relation entre l'affinité du peptide vecteur pour la membrane et son efficacité d'internalisation a souvent été constatée par notre laboratoire (pour une revue, voir [19]). Bechara et Sagan ont réalisé une étude *in vitro* sur l'aspect thermodynamique de l'interaction P/L ainsi que l'internalisation cellulaire

de plusieurs peptides vecteurs contenant des Trp. Ces études indiquent une relation directe entre le nombre de résidus Trp, l'affinité pour les sucres – chondroïtine (CS) et héparane sulfate (HS) – et l'efficacité d'internalisation des peptides vecteurs basiques [23]. Ces peptides, en présence de ces sucres, adoptent une structure en feuillet bêta et forment de gros agrégats, qui jouent alors un rôle positif dans leur internalisation.

## Objectif : de la sélectivité vers la cible

Un des problèmes récurrent dans le système de libération de molécules par les CPP ainsi que d'autres méthodes de vectorisation demeure la spécificité de ciblage de tissus, de cellules ou d'organelles intracellulaires spécifiques dans le but d'optimiser leur efficacité, leur rapidité d'internalisation et de diminuer ainsi les effets secondaires. Afin d'adresser spécifiquement des molécules vers des cellules spécifiques comme les cellules tumorales, il est possible d'exploiter une interaction avec des récepteurs de surface spécifiques de ce type de cellules. Néanmoins, un mécanisme pour faciliter l'internalisation cellulaire reste nécessaire, ce que complique la nature et augmente la taille de la molécule à concevoir. Ainsi, les CPP ont un potentiel intéressant en tant qu'agents non invasifs pour la libération de molécules thérapeutiques ou diagnostiques dans les cellules. Ils ont un caractère cationique très prononcé et cela leur confère des propriétés d'interaction avec les charges négatives de la membrane avec une forte affinité, comme vu ci-dessus. Parmi les CPP susceptibles d'être utilisés à des fins thérapeutiques, le peptide Tat et la pénétratine ont prouvé leur efficacité lors de nombreuses études et sur différents types de cellules, mais sans une spécificité particulière. Kondo et coll. ont identifié en 2012 une série de CPP capable de cibler les cellules tumorales [24]. Ces CPP sont composés d'une forte proportion en acides aminés basiques. La polyarginine (R9) est capable de s'internaliser dans tous les types de cellules (prouvant sa non-spécificité), tandis que dans la série de peptides conçus par Kondo, certains CPP sont capables de s'internaliser dans des lignées cancéreuses spécifiques. On les appelle les « tumor-homing peptides », peptides ciblant spécifiquement les tumeurs. Notre laboratoire a développé un conjugué peptidique composé de la pénétratine lié par un pont disulfure à KLA ((KLAKLAK)<sub>2</sub>), un peptide apoptotique. Ce conjugué est efficace et sélectif pour diminuer la viabilité de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, comme l'a montré l'équipe de Diane Braguer. Il agit sur le réseau mitochondrial, conduisant à sa désorganisation et ceci seulement sur des cellules cancéreuses (figure 6) [25].

Des études biophysiques effectuées au sein du laboratoire sur des systèmes zwitterioniques et anioniques, dans le but de modéliser respectivement la membrane de cellules saines et cancéreuses, ont montré une interaction et une perturbation significative uniquement sur le modèle de cellule cancéreuse. Ceci suggère alors que le caractère anionique plus prononcé des cellules cancéreuses peut être une des causes de la sélectivité observée du conjugué.

La composition de la membrane joue un rôle particulier lors de l'internalisation cellulaire des CPP. Les lipides avec une tête polaire PS sont normalement présents en faible quantité du côté extracellulaire mais en quantité très élevée du côté intracellulaire de la membrane. Une redistribution de ce lipide sur la membrane plasmique a été cependant mise en évidence sur les cellules tumorales et apoptotiques. Ce lipide agirait comme une « alerte cellulaire » en passant du

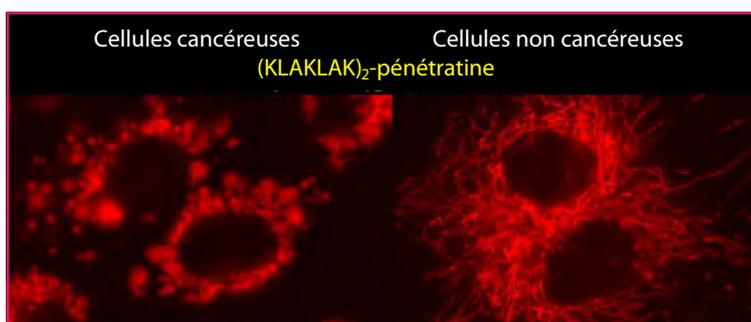


Figure 6 - Effet du peptide KLA-pénétratine sur le réseau mitochondrial de cellules saines et cancéreuses (d'après [25]).

côté interne au côté externe de la membrane des cellules et permettrait à la cellule d'être « repérée » par les phagocytes. Ce signal agirait comme un facteur efficace de reconnaissance une fois les phagocytes attirés près de la cellule. La PS, exprimée à la surface des cellules endothéliales prolifératives, est ainsi un marqueur pour les vaisseaux sanguins angiogènes. La PS est donc un élément important pour le diagnostic de cellules apoptotiques, mais aussi pour le ciblage de ces cellules. De plus, il a été démontré que l'expression d'HSPG (héparane sulfate protéoglycane, molécule de sucre complexe présente à la surface de certaines cellules) à la surface des cellules cancéreuses était plus prononcée. Il semble donc que les charges négatives s'accumulent à la surface d'une cellule malade ou en phase d'être détruite par l'organisme. Des études ont prouvé que les CPP présentent une affinité plus élevée pour les membranes chargées négativement, comme cela est décrit plus haut. Les arginines ont ainsi été mises en évidence comme résidus « magiques ». En effet, lorsque les résidus basiques des CPP sont des arginines, les CPP sont efficacement internalisés, tandis que le remplacement des arginines par des lysines abolit totalement l'internalisation des CPP (figure 6). De même, des cellules déficientes en certains carbohydrates comme les glycosaminoglycanes (GAG) à la surface de leurs membranes internalisent moins bien les CPP. Ainsi, le caractère anionique plus marqué du feuillet externe des cellules tumorales vis-à-vis de cellules saines peut être un point à exploiter pour une sélectivité de certains CPP vers des cellules tumorales.

Des études sont en cours afin de déterminer si effectivement des interactions électrostatiques plus prononcées entre les CPP ayant une activité sélective antitumorale et les membranes de cellules tumorales sont une propriété commune à ce type de chevaux de Troie.

*L'auteur remercie tous les membres de ses précédents (UMR 7203, Laboratoire des Biomolécules, Université Pierre et Marie Curie) et présent (UMR 5240, CBMN, Université de Bordeaux) laboratoires de leur confiance, leur inspiration et leur aide au quotidien pendant ces dernières années, et plus particulièrement Sandrine Sagan, Solange Lavielle, Gérard Chassaing, Étienne Harté et Sophie Lecomte. Elle remercie aussi les étudiants avec lesquels elle a eu le plaisir de travailler et qui ont partagé son enthousiasme pour la recherche (Astrid Walrant, Marie-Lise Jobin, Chen-Yu Jiao, Cherine Bechara et beaucoup d'autres), ainsi que les organismes qui ont financé ses activités de recherche : le CNRS, la Région Aquitaine, la Ligue contre le cancer et la société Biocodex. Un grand merci aussi au CNRS et à l'Institut de Chimie pour l'attribution de la Médaille de bronze.*

## Références

- [1] Frankel A.D., Pabo C.O., Cellular uptake of the tat protein from human immunodeficiency virus, *Cell*, **1988**, 55, p. 1189.
- [2] Green M., Loewenstein P.M., Autonomous functional domains of chemically synthesized human immunodeficiency virus tat trans-activator protein, *Cell*, **1988**, 55, p. 1179.
- [3] Vives E., Brodin P., Lebleu B., A truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus, *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, p. 16010.
- [4] Joliot A. *et al.*, Antennapedia homeobox peptide regulates neural morphogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991**, 88, p. 1864.
- [5] Derossi D. *et al.*, The third helix of the Antennapedia homeodomain translocates through biological membranes, *J. Biol. Chem.*, **1994**, 269, p. 10444.
- [6] Derossi D. *et al.*, Cell internalization of the third helix of the Antennapedia homeodomain is receptor-independent, *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, p. 18188.
- [7] Elmquist A. *et al.*, VE-cadherin-derived cell-penetrating peptide, pVEC, with carrier functions, *Exp. Cell. Res.*, **2001**, 269, p. 237.
- [8] Wender P.A. *et al.*, The design, synthesis, and evaluation of molecules that enable or enhance cellular uptake: peptidic molecular transporters, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, 97, p. 13003.
- [9] Futaki S. *et al.*, Arginine-rich peptides: an abundant source of membrane-permeable peptides having potential as carriers for intracellular protein delivery, *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276, p. 5836.
- [10] Crombez L. *et al.*, A new potent secondary amphipathic cell-penetrating peptide for siRNA delivery into mammalian cells, *Mol. Ther.*, **2009**, 17, p. 95.
- [11] Oehlke J. *et al.*, Cellular uptake of an alpha-helical amphipathic model peptide with the potential to deliver polar compounds into the cell interior non-endocytically, *Biochim. Biophys. Acta*, **1998**, 1414, p. 127.
- [12] Langel U. *et al.*, A galanin-mastoparan chimeric peptide activates the Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase and reverses its inhibition by ouabain, *Regul. Pept.*, **1996**, 62, p. 47.
- [13] Pooga M. *et al.*, Cell penetration by transportan, *FASEB J.*, **1998**, 12, p. 67.
- [14] Morris M.C. *et al.*, A peptide carrier for the delivery of biologically active proteins into mammalian cells, *Nat. Biotechnol.*, **2001**, 19, p. 1173.
- [15] Deshayes S. *et al.*, Insight into the mechanism of internalization of the cell-penetrating carrier peptide Pep-1 through conformational analysis, *Biochemistry*, **2004**, 43, p. 1449.
- [16] Morris M.C. *et al.*, Cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics, *Biol. Cell.*, **2008**, 100, p. 201.
- [17] Alves I.D., Goasdoué N., Correia I., Aubry S., Galanth C., Sagan S., Lavielle S., Chassaing G., Membrane interaction and perturbation mechanisms induced by two cationic cell penetrating peptides with distinct charge distribution, *Biochim. Biophys. Acta*, **2008**, 1780, p. 948.
- [18] Delaroché D., Ausseilat B., Aubry S., Chassaing G., Burlina F., Clodic G., Bolbach G., Lavielle S., Sagan S., Tracking a new cell-penetrating (W/R) nonapeptide, through an enzyme-stable mass spectrometry reporter tag, *Anal. Chem.*, **2007**, 79, p. 1932.
- [19] Alves I.D., Walrant A., Bechara C., Sagan S., Is there anybody in there? On the mechanisms of wall crossing of cell penetrating peptides, *Curr. Protein Pept. Sci.*, **2012**, 13, p. 658.
- [20] Harte E., Maalouli N., Shalabney A., Texier E., Berthelot K., Lecomte S., Alves I.D., Probing the kinetics of lipid membrane formation and the interaction of a nontoxic and a toxic amyloid with plasmon waveguide resonance, *Chem. Comm.*, **2014**, 50, p. 4168.
- [21] Jobin M.L., Alves I.D., On the importance of electrostatic interactions between cell penetrating peptides and membranes: a pathway toward tumor cell selectivity?, *Biochimie*, **2014**, S300-9084, p. 213.
- [22] Walrant A., Correia I., Jiao C.Y., Lequin O., Bent E.H., Goasdoué N., Lacombe C., Chassaing G., Sagan S., Alves I.D., Different membrane behaviour and cellular uptake of three basic arginine-rich peptides, *Biochim. Biophys. Acta*, **2011**, 1808, p. 382.
- [23] Bechara C., Pallerla M., Zaltsmar Y., Burlina F., Alves I.D., Lequin O., Sagan S., Tryptophan within basic peptide sequences triggers glycosaminoglycan-dependent endocytosis, *FASEB J.*, **2012**, 27, p. 738.
- [24] Kondo E. *et al.*, Tumour lineage-homing cell-penetrating peptides as anticancer molecular delivery systems, *Nat. Commun.*, **2012**, 3, p. 951.
- [25] Alves I.D., Carré M., Montero M-P., Castano S., Lecomte S., Marquant R., Lecorché P., Burlina F., Schatz C., Sagan S., Chassaing G., Braguer D., Lavielle S., A proapoptotic peptide conjugated to penetratin selectively inhibits tumor cell, *BBA Biom.*, **2014**, 1838, p. 2087.

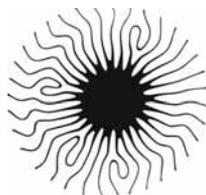


Isabel D. Alves

est chargée de recherche au CBMN (Institut de chimie et biologie des membranes et des nano-objets), Université de Bordeaux\*.

Elle a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2013.

\* CBMN, UMR 5248 CNRS, Université de Bordeaux, Bât. B14, Allée Geoffroy Saint-Hilaire, F-33600 Pessac. Courriel : i.alves@cblm.u-bordeaux.fr



## MATIÈRE et SYSTÈMES COMPLEXES UMR 7057



**Ouverture d'un poste d'ingénieur d'étude en Chimie par mobilité interne (NOEMI) pour le laboratoire MSC (UMR 7057 CNRS Université Paris Diderot)**

**Profil de poste : Ingénieur en techniques de synthèses chimiques BAP B** : Sciences chimiques et sciences des matériaux, nomenclature Referens MESR : B2D24

**Contexte.** Le laboratoire MSC (UMR 7057) est une unité mixte de recherche CNRS – Université Paris Diderot. Il est localisé sur le site de Paris Rive Gauche (Bâtiment Condorcet) et est composé de 140 personnes (dont une équipe technique d'une quinzaine de membres). Le laboratoire MSC est un laboratoire pluridisciplinaire menant des recherches aux interfaces de la physique, de la biologie, de la physico-chimie de la matière molle (polymères, nanoparticules) et de la science des matériaux, avec des applications en nanomédecine.

**Missions.** L'ingénieur(e) recruté(e) aura la responsabilité de la gestion et de la maintenance des laboratoires et des équipements de chimie de l'unité ainsi que du budget correspondant. Il ou elle travaillera en collaboration avec les chercheurs chimistes du laboratoire et sera l'interlocuteur des chercheurs amenés à utiliser les laboratoires de chimie pour des synthèses chimiques et des préparations dans le domaine des polymères, des nanoparticules, de la fonctionnalisation de surface, de l'élaboration de matériaux actifs et du marquage fluorescent. Il ou elle servira de référence en matière d'hygiène et sécurité chimique en relation avec l'assistant de prévention.

**Contact** : Loïc Auvray, Directeur, [loic.auvray@univ-paris-diderot.fr](mailto:loic.auvray@univ-paris-diderot.fr)

# Les acides boroniques et les boronates : des briques élémentaires pour la construction de matériaux

Danielle Laurencin

## Résumé

Les acides boroniques sont des molécules qui présentent de très nombreuses applications, allant de la synthèse organique à la chimie des matériaux. Dans cet article, différentes utilisations possibles de briques acide boronique pour la construction de matériaux moléculaires sont présentées. Après une brève revue bibliographique des matériaux formés à partir de la forme acide ( $R-B(OH)_2$ ), la synthèse et la caractérisation des premiers matériaux à base de boronates ( $R-B(OH)_3^-$ ) sont développées, en insistant sur les spécificités de ces anions pour la préparation de nouveaux matériaux.

## Mots-clés

**Acide boronique, boronate, matériau moléculaire, covalent organic framework (COF), polymère de coordination, matériau hybride, caractérisation structurale, modélisation, RMN du solide.**

## Abstract

### Boronic acids and boronates as building blocks for the construction of materials

Boronic acids are a family of molecules which find a very broad variety of applications, ranging from organic synthesis to materials chemistry. In this article, different ways of using boronic acids as building blocks for the construction of molecular materials are presented. A brief literature review of materials constructed on the acidic form  $R-B(OH)_2$  is provided, and recent studies on the synthesis and characterization of the first materials constructed using the basic form ( $R-B(OH)_3^-$ ) are presented, insisting on the specificities of these boronate anions for the elaboration of novel materials.

## Keywords

**Boronic acid, boronate, molecular material, covalent organic framework (COF), coordination polymer, hybrid material, structural characterization, modeling, solid state NMR.**

Les acides boroniques sont une famille de molécules de formule générale  $R-B(OH)_2$ , où R- représente une chaîne organique (figure 1) [1]. Bien que la synthèse du premier acide boronique ait été réalisée en 1860 par Frankland, ce n'est qu'un siècle plus tard que ces molécules ont refait surface en chimie organique, avec le développement de réactions de formation de liaisons carbone-carbone. La plus connue de ces réactions est le couplage de Suzuki, découvert en 1979 et couronné en 2010 par le prix Nobel de chimie, et qui a fait des

acides boroniques et de leurs dérivés des réactifs essentiels en synthèse organique. Cette réaction a par exemple permis de préparer des molécules d'intérêt thérapeutique comme la dragmacidine F (utilisée contre le virus de l'herpès) et le losartan (utilisé contre l'hypertension artérielle et les insuffisances cardiaques), ou encore des fongicides comme le Boscalid® commercialisé par BASF.

L'intérêt des acides boroniques ne se limite pas à la réaction de Suzuki. En effet, leur réactivité intrinsèque en fait des

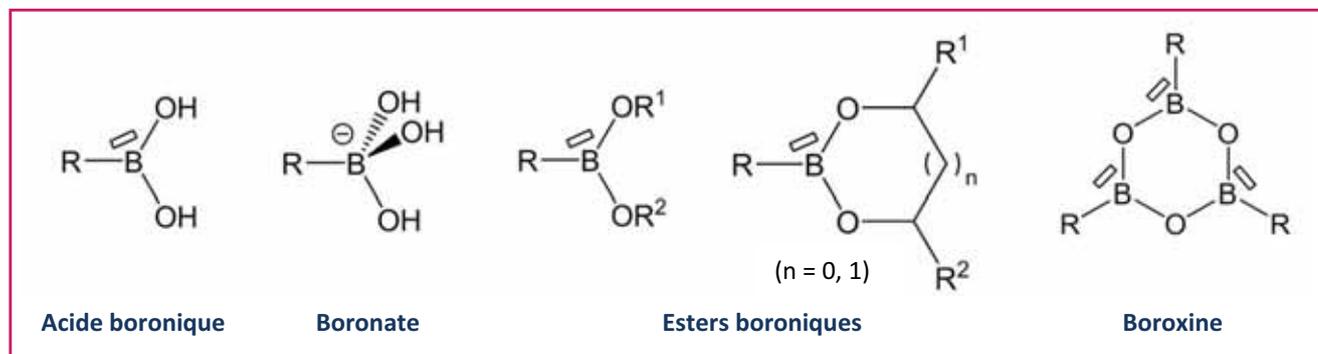


Figure 1 - Formules chimiques génériques d'un acide boronique, d'un ion boronate et de molécules organoborées apparentées, où R- représente une chaîne organique. Dans l'ensemble des figures de cet article, par souci de clarté, les doublets non liants sur les atomes d'oxygène ne sont pas indiqués.

molécules de choix pour de nombreuses autres applications. Ils peuvent être utilisés en catalyse, ou encore servir au développement de capteurs pour la détection de sucres, de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ou d'anions fluorure (F<sup>-</sup>) [1-2]. Ils peuvent aussi jouer le rôle d'inhibiteurs d'enzymes, et des principes actifs organoborés ont ainsi été développés, potentiellement intéressants comme anticancéreux, antifongiques ou antiviraux, pour ne citer que quelques exemples [3]. Une molécule anticancéreuse contenant la fonction acide boronique, commercialisée sous le nom de Velcade<sup>®</sup>, permet de traiter des myélomes multiples et a déjà été utilisée chez plus de 160 000 patients à travers le monde. Un nombre croissant d'applications sont aussi à mentionner en sciences des matériaux où, le plus souvent, c'est la réactivité de la fonction acide boronique qui est mise à profit pour conférer une propriété particulière au matériau. On peut citer en exemple le cas de polymères présentant des fonctions acide boronique pendantes et pouvant servir à la détection de dopamine [4], ou encore celui de nanomatériaux siliciques poreux, fonctionnalisés de telle sorte à exposer des fonctions acide boronique à leur surface et permettant la libération contrôlée d'insuline [5]. Une autre possibilité consiste à utiliser les acides boroniques eux-mêmes comme briques élémentaires pour la construction du matériau. C'est cette seconde voie, essentiellement développée au cours des dix dernières années, qui est présentée ici.

La première partie de cet article montre comment les acides boroniques, pris sous leur forme R-B(OH)<sub>2</sub>, peuvent être utilisés pour l'élaboration de matériaux fonctionnels organoborés, en prenant pour exemples des résultats récemment parus dans la littérature. Dans la seconde partie, nous décrivons certaines des études que nous avons commencées il y a un peu plus de quatre ans, dans lesquelles les ions boronate R-B(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup> sont utilisés pour la préparation de matériaux. Dans chaque partie, différents aspects de la réactivité des acides boroniques et des boronates sont d'abord présentés, afin de souligner les réactions et les interactions mises en jeu pour l'élaboration de ces matériaux.

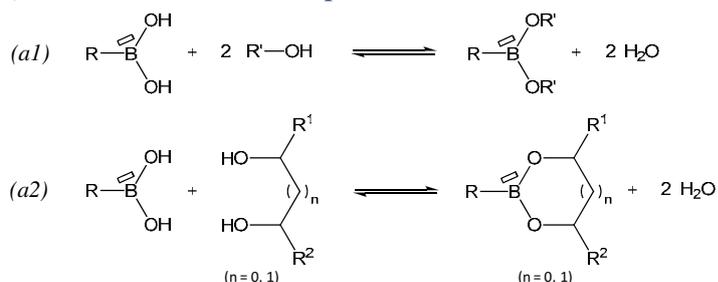
## Élaboration de matériaux à partir de briques acide boronique

### Aspects de réactivité des acides boroniques

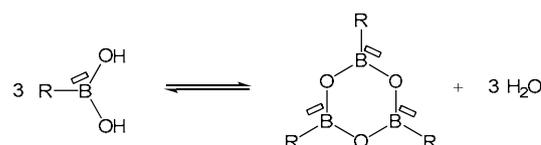
Dans les acides boroniques, le bore est dans un environnement trigonal plan (géométrie sp<sup>2</sup>) et possède une orbitale « p » vacante, représentée par une lacune électronique sur les formules de Lewis. Les principales réactions mettant en jeu des acides boroniques et utilisées à ce jour pour former des architectures supramoléculaires et préparer des matériaux organoborés sont représentées sur la figure 2 [1-2, 6].

Les acides boroniques réagissent avec les alcools et les diols pour former des esters boroniques (figure 2a) [1-2, 6]. Cette réactivité a initialement été mise en évidence en 1954, par addition d'acide phénylboronique à une solution saturée de mannitol (1,2,3,4,5,6-hexanehexol). La réaction est réversible, mais peut être rendue quantitative en éliminant l'eau, en procédant par exemple à une distillation azéotropique du milieu réactionnel au moyen d'un montage de Dean-Stark. En contrepartie, les esters boroniques formés sont généralement sensibles à l'humidité. La formation d'esters boroniques est

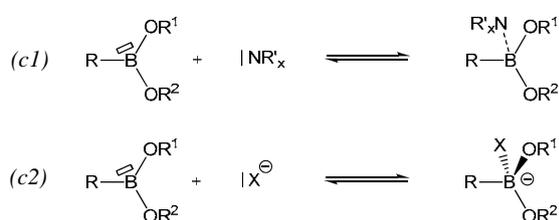
### (a) Formation d'esters boroniques



### (b) Formation de boroxines



### (c) Formation d'adduits ou d'anions avec des bases de Lewis



### (d) Association par liaison hydrogène

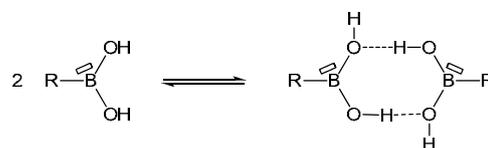


Figure 2 - Réactions impliquant les acides boroniques et utilisées pour construire/former des matériaux à base de ces molécules.

Les fragments R- représentent une chaîne organique. Pour une molécule/réaction donnée, ils peuvent être identiques ou différents.

plus favorable en présence de diols et cette réaction est largement exploitée à ce jour, notamment dans le domaine thérapeutique (libération contrôlée d'insuline), pour le développement de capteurs sensibles à la présence de sucres, ou encore dans des dispositifs pour la chromatographie. Une réaction apparentée à la formation d'esters boroniques consiste à faire réagir des acides boroniques avec des fonctions silanol (Si-OH) pour former des liaisons covalentes B-O-Si ; pour le moment, cette réactivité a surtout été exploitée pour la construction de matériaux organiques poreux.

La déshydratation d'acides boroniques conduit à des espèces cycliques, les boroxines (aussi appelées anhydrides boroniques) [7]. Elles se forment par condensation de trois acides boroniques (figure 2b), conduisant à un cycle plan B<sub>3</sub>O<sub>3</sub> formé d'une alternance de liaisons covalentes B-O. Le cycle boroxine formé a une symétrie d'ordre 3 et conduit à un positionnement des trois chaînes organiques R- dans une direction bien particulière, ce qui a son importance pour des applications en chimie des matériaux. Comme pour les esters boroniques, la réaction étant réversible, les boroxines formées sont sensibles à l'humidité ; la présence de chaînes organiques

encombrées peut aider à diminuer leur sensibilité à l'eau. La formation de boroxines a été exploitée pour la préparation de polymères composites à propriété de retardation de flamme, et d'autres exemples de leur utilisation seront donnés dans la suite de cet article.

Les acides boroniques étant des acides de Lewis, ils peuvent réagir avec des bases de Lewis. Deux types de réactions sont couramment rencontrés et exploités (figure 2c) [1-2] :

- Celles avec des amines, qui de par leur doublet non liant, conduisent à la formation d'adduits dans lesquels le bore se retrouve dans une géométrie tétraédrique. De telles réactions ont été largement exploitées pour la construction d'assemblages moléculaires et macromoléculaires, ainsi que pour la préparation de matériaux. Il est à noter que la pyridine et ses dérivés font partie des amines les plus utilisées dans ce but.

- Celles avec de petits anions tels que les hydroxydes (HO<sup>-</sup>) et les fluorures (F<sup>-</sup>), conduisant à la formation de liaisons covalentes et au basculement du bore dans une géométrie tétraédrique. Cette réactivité a été utilisée pour le développement de capteurs fluorescents, capables de détecter la présence d'ions fluorure, et plus récemment pour la préparation de matériaux, comme cela sera décrit dans la deuxième partie de l'article.

Il est à noter que dans le cas des esters boroniques et des boroxines, le bore a également des propriétés d'acide de Lewis, et les réactions décrites ci-dessus ont donc aussi largement été utilisées pour ces deux familles de molécules. D'ailleurs, la formation de boroxines par trimérisation d'acides boroniques peut aussi s'effectuer soit par élimination d'eau du milieu réactionnel, soit en travaillant dans des solvants aprotiques non coordinants, et en présence d'une base de Lewis azotée telle que la pyridine : dans ce deuxième cas, le produit formé est en réalité un adduit 1:1 entre la boroxine et la base de Lewis, par interaction du doublet non liant de l'azote avec l'un des atomes de bore de la boroxine [7].

Enfin, d'autres interactions plus faibles ont également été mises à profit pour la construction de matériaux à base d'acides boroniques, telles que les liaisons hydrogène (figure 2d). Ces dernières sont en effet souvent observées à l'état solide entre des molécules d'acide boronique ayant cristallisé. Des réseaux de liaisons hydrogène ont aussi été observés dans des structures cristallines formées d'acides boroniques et d'autres espèces comme des ions carboxylate (liaison O-H...O) ou des dérivés de la pyridine (liaison O-H...N).

Avant de présenter des exemples de matériaux élaborés à partir des réactions qui viennent d'être présentées, il est important de souligner les points suivants :

- Certaines de ces réactions conduisent à la formation de liaisons covalentes (liaisons B-O-C dans le cas des esters boroniques, liaisons B-O-B dans le cas des boroxines, liaisons B-O-Si dans le cas des borosilicates), alors que d'autres reposent sur des interactions plus faibles (liaison « dative » B...N par interaction avec des amines, liaisons hydrogène).

- Toutes les réactions mentionnées sur la figure 2 correspondent à des équilibres, ce qui pourra conduire à des mécanismes de « correction d'erreur » (« self-repair capability ») lors de la formation des matériaux.

### Matériaux fonctionnels construits à base d'unités acide boronique

L'un des intérêts principaux des briques acide boronique pour la construction de matériaux fonctionnels est apparu en 2005, avec la synthèse par l'équipe de Yaghi du premier « COF » (« covalent organic framework ») [8]. Les COF peuvent être vus comme des matériaux organiques poreux cristallisés, à structures bi- ou tridimensionnelles, et construits par assemblage de briques organiques *via* des liaisons covalentes. Le nombre de réactions effectivement utilisables pour obtenir une structure poreuse et cristalline, basée sur la formation de liaisons covalentes, est en réalité limité : à ce jour, seules six réactions principales, toutes réversibles, ont été identifiées pour la construction de COF [9]. Trois de ces réactions font intervenir des acides boroniques : la formation d'esters boroniques, de boroxines et de borosilicates.

Les deux premiers COF décrits ont été obtenus à partir de l'acide 1,4-phényldiboronique. La structure baptisée « COF-1 » résulte de la déshydratation de cette molécule pour constituer un réseau bidimensionnel autour de nœuds boroxine (figure 3a), alors que la structure « COF-5 » résulte

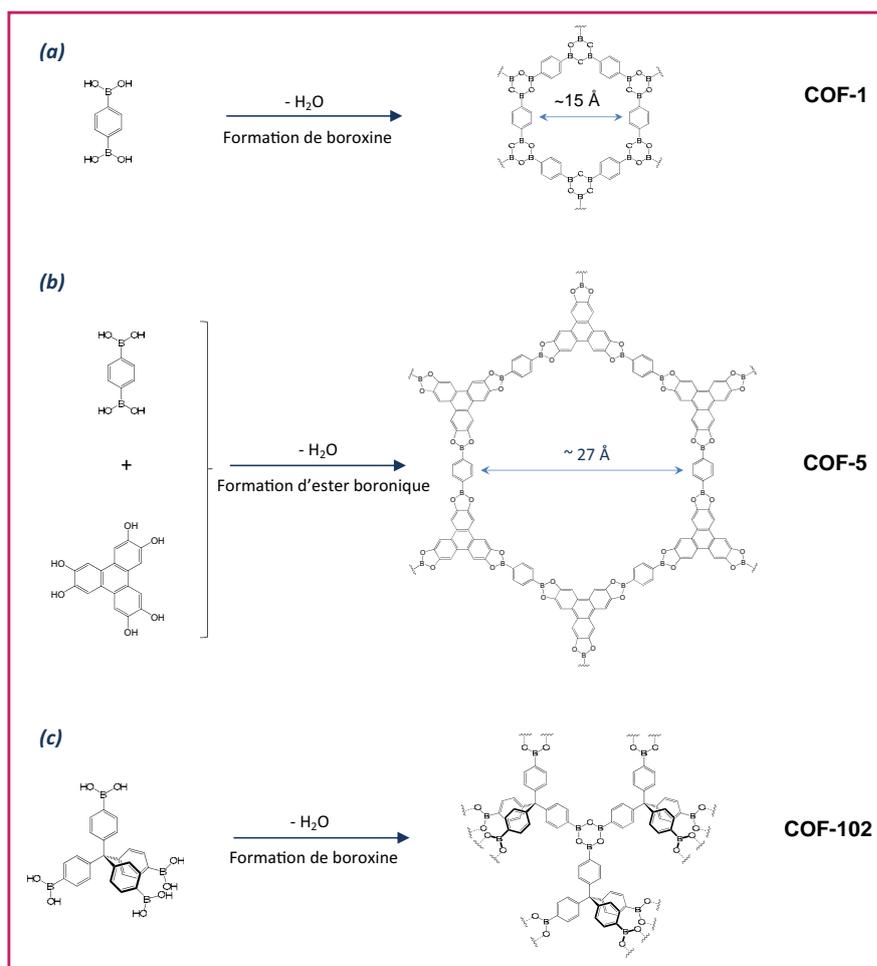


Figure 3 - Exemples d'acides boroniques conduisant à la formation de réseaux poreux covalents (ou COF, « covalent organic frameworks »).

Les structures formées peuvent avoir une organisation bidimensionnelle (cas (a) et (b)) ou tridimensionnelle (cas (c)) [8]. Par souci de clarté, les lacunes électroniques sur le bore ne sont pas représentées.

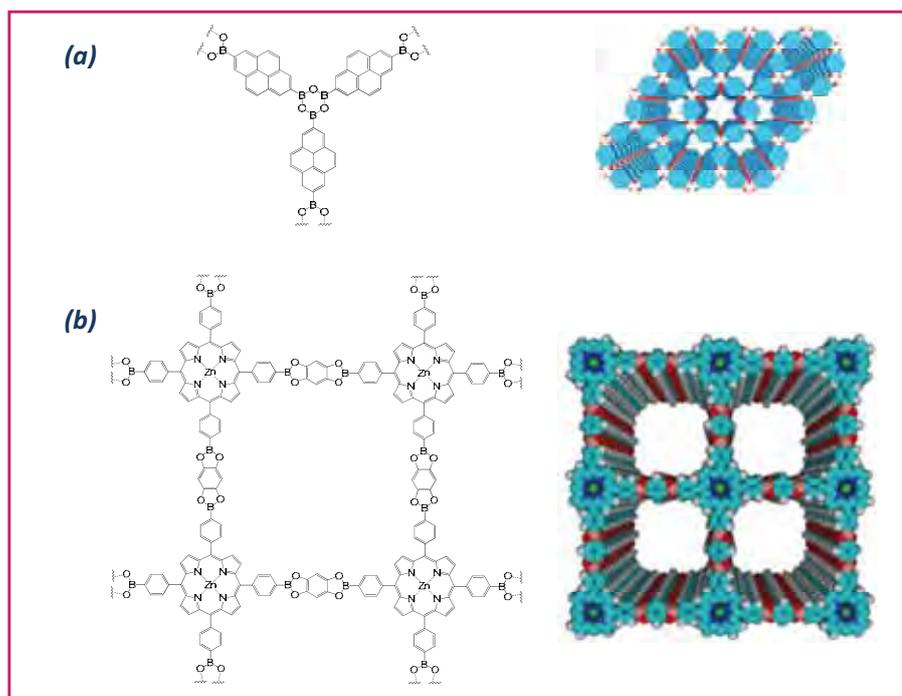


Figure 4 - Exemples de réseaux poreux covalents (COF) impliquant des précurseurs à base de pyrène (a) et de porphyrine (b) et présentant des propriétés semi-conductrices (a) et photoconductrices (b) [10].

La structure d'un feuillet est représentée sur la gauche et leur mode d'empilement schématisé à droite. Par souci de clarté, les lacunes électroniques sur le bore ne sont pas représentées. © Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGa, reproduit avec permission.

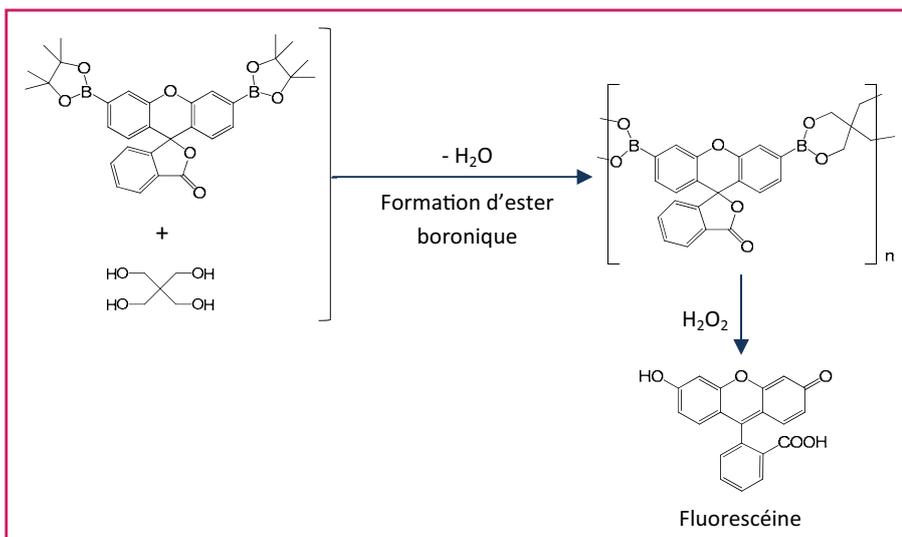


Figure 5 - Réseau poreux covalent (COF) devenant fluorescent en présence de  $H_2O_2$  [11]. Par souci de clarté, les lacunes électroniques sur le bore ne sont pas représentées.

de la formation d'esters boroniques avec l'hexahydroxytriphenylène (figure 3b). Les premiers réseaux tridimensionnels sont apparus en 2007, avec l'utilisation de précurseurs à symétrie tétraédrique tels que le tétra(4-dihydroxyborylphényl)méthane (figure 3c) [8]. Depuis, plus de trente structures différentes ont été publiées, et de nombreuses voies de synthèse de ces matériaux ont été explorées (conditions solvothermales, chauffage micro-onde...).

Les principaux atouts des COF organoborés sont leur très faible densité (masse volumique inférieure à  $0,2 \text{ g/cm}^3$  pour certaines des structures), leur porosité (diamètres de pores pouvant excéder  $30 \text{ \AA}$ , surface spécifique supérieure à

$4\,000 \text{ m}^2/\text{g}$  dans certains cas) et leur excellente stabilité thermique (parfois jusqu'à  $600 \text{ }^\circ\text{C}$ ). En termes de propriétés, ils ont donc principalement été étudiés pour le stockage de gaz, tels que le dihydrogène, le méthane, le dioxyde de carbone et l'ammoniac. En particulier, un COF organoboré, baptisé « COF-10 », a révélé des capacités de stockage de  $\text{NH}_3$  très importantes ( $15 \text{ mol/kg}$  à  $298 \text{ K}$ , sous  $1 \text{ bar}$ ), excédant les capacités de tous les autres matériaux poreux étudiés jusqu'alors (zéolites, résine Amberlyst...). Ceci a été attribué, en partie, à la capacité des esters boroniques à former des adduits avec des bases de Lewis telles que  $\text{NH}_3$ . Néanmoins, bien que certains COF permettent d'atteindre des capacités de stockage de gaz très intéressantes, tout en répondant aux critères imposés par le DoE (Department of Energy des États-Unis), des efforts restent à faire pour diminuer leur coût de production [9]. Par ailleurs, il est important de souligner que ces matériaux présentent un inconvénient majeur, à savoir leur sensibilité à l'humidité, du fait de la réversibilité des réactions conduisant à la formation de boroxines et d'esters boroniques.

Outre leur capacité à stocker des gaz, certains COF ont aussi trouvé d'autres applications de par le choix des briques élémentaires les constituant. Par exemple, en partant de molécules  $\pi$ -conjuguées comme l'acide pyrène-2,7-diboronique ou de porphyrines portant quatre fonctions acide boronique, des matériaux ayant des propriétés luminescentes et/ou photoélectriques intéressantes ont été obtenus [10]. Ces propriétés découlent de la structure tridimensionnelle des matériaux, qui sont formés d'empilements ordonnés de feuillets bidimensionnels (figure 4).

En marge de la préparation de COF, les réactions de déshydratation d'acides boroniques mentionnées précédemment (figures 2a et 2b) ont aussi été mises à profit pour la construction de polymères ne présentant pas l'ordre et la porosité des COF [2]. Par exemple, des matériaux polymères monodimensionnels ont été préparés par condensation entre un acide bis-boronique et le pentaérythritol (figure 5) [11]. Ces polymères, qui peuvent être déposés sous forme de film, deviennent fluorescents en présence

de peroxyde d'hydrogène (suite à la coupure oxydante des liaisons B-C qui libère de la fluorescéine) et pourraient donc servir à la détection sélective de  $H_2O_2$ . La possibilité d'utiliser la chimie des acides boroniques pour associer entre elles des chaînes de polymères portant des fonctions  $-\text{B}(\text{OH})_2$  a aussi été étudiée, les réactions mises en jeu pouvant être la formation de cycles boroxine [7], ou encore la formation d'adduits entre des esters boroniques et des bases de Lewis bifonctionnelles comme la bipyridine [6].

Pour ce qui est des interactions plus faibles, telles que la formation d'adduits avec des amines, ou encore de réseaux de liaisons hydrogène entre acides boroniques (figures 2c et 2d),

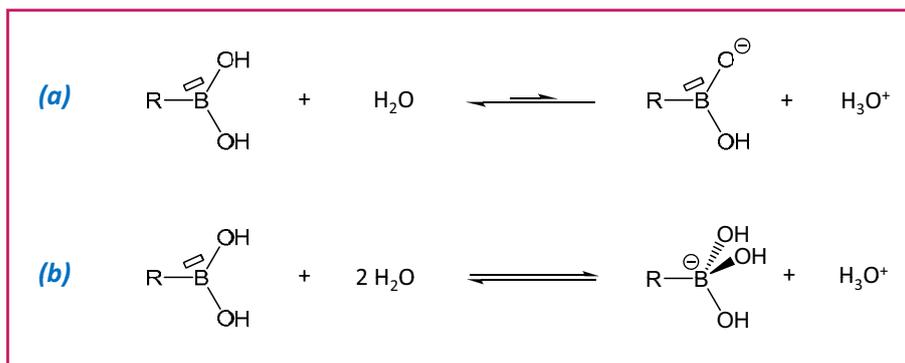


Figure 6 - Équilibres acido-basiques d'acides boroniques, traduisant le comportement comme acide de Brønsted (a) et de Lewis (b).

Dans l'eau, ce sont les propriétés d'acide de Lewis qui prédominent. Les fragments R- représentent une chaîne organique.

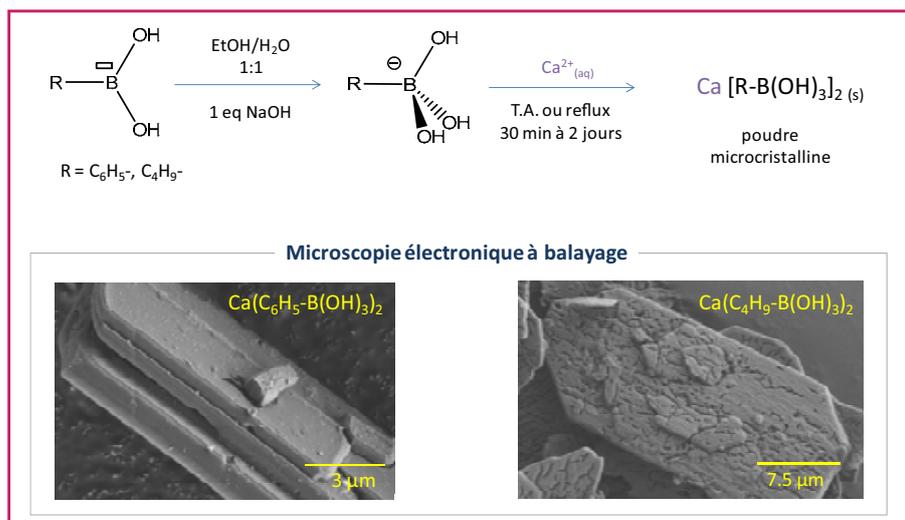


Figure 7 - Réaction de précipitation de boronates de calcium et clichés de microscopie électronique à balayage des poudres microcristallines formées [13-14].

Il est à noter que leur présence à l'état solide se manifeste surtout lors de la cristallisation des acides boroniques [1-2]. L'importance des réseaux de liaisons hydrogène et les moyens pouvant être mis en œuvre pour les caractériser seront davantage soulignés dans la section suivante.

Si l'intérêt d'utiliser des acides boroniques comme briques élémentaires pour la préparation de matériaux fonctionnels a largement été démontré (notamment *via* le développement des COF), certains aspects de leur réactivité n'avaient pas encore été exploités jusqu'à récemment. C'est le cas de la réaction représentée sur la *figure 2c2*, où l'acide boronique réagit avec un anion comme HO<sup>-</sup> pour former une espèce anionique dans laquelle le bore se retrouve dans une géométrie tétraédrique. Dans la deuxième partie de l'article, nous montrons comment nous avons utilisé cette réactivité pour élaborer de nouveaux matériaux moléculaires.

## Élaboration de matériaux à partir de briques boronate

### Aspects de réactivité des ions boronate

#### Propriétés acido-basiques des acides boroniques

Malgré la présence de deux groupements OH, la plupart des acides boroniques ne possèdent pas de caractère acide

de Brønsted (*figure 6a*). En effet, dans l'eau, la base conjuguée des acides boroniques est l'ion boronate, formé par réaction d'ions HO<sup>-</sup> sur le bore, du fait de son caractère acide de Lewis (*figure 6b*). La nature tétraédrique de l'anion boronate a été élucidée dès 1959, mais la première structure cristallographique d'un ion boronate, obtenu sous forme de sel de sodium, n'a été publiée qu'en 2006 [12].

Le pK<sub>a</sub> des acides boroniques est généralement élevé (> 8) [1]. Il dépend fortement de la nature de la chaîne organique liée au bore : par exemple, l'acide phénylboronique (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-B(OH)<sub>2</sub>) a un pK<sub>a</sub> ~ 8,9 (avoisinant donc celui de l'acide borique B(OH)<sub>3</sub>, qui est ~ 9,0), alors que l'acide méthylboronique (CH<sub>3</sub>-B(OH)<sub>2</sub>) a un pK<sub>a</sub> ~ 10,4. À ce titre, les acides boroniques se distinguent d'autres acides organiques comme les acides carboxyliques, phosphoniques et sulfoniques, qui ont des pK<sub>a</sub> beaucoup plus faibles dans l'eau : par exemple, l'acide acétique (CH<sub>3</sub>-COOH) a un pK<sub>a</sub> ~ 4,8, l'acide méthylphosphonique (CH<sub>3</sub>-PO(OH)<sub>2</sub>) des valeurs de pK<sub>a</sub> ~ 2,2 et 7,5, et pour l'acide méthylsulfonique (CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>(OH)), le pK<sub>a</sub> a été estimé à ~ -2.

#### Propriétés de coordination des boronates

La charge négative de l'anion boronate est délocalisée sur les atomes d'oxygène, le signe négatif apparaissant sur la formule de Lewis n'étant qu'une charge formelle. De ce fait, il est envisageable d'utiliser les ions boronate comme ligands, potentiellement tridentates, et capables de se lier à des cations métalliques. Cependant, jusqu'à il y a trois ans, aucune étude des propriétés de coordination des anions boronate n'avait été publiée. Ceci peut paraître surprenant au vu de l'étendue et de la diversité de matériaux fonctionnels déjà préparés avec des ligands carboxylate, phosphonate et sulfonate, et appartenant notamment à la famille des polymères de coordination et des MOF (« metal organic frameworks »).

Afin d'appréhender la chimie de coordination des anions boronate, en vue de les utiliser pour la construction de nouveaux matériaux moléculaires, nous nous sommes penchés sur la préparation de polymères de coordination entre anions boronate et cations alcalino-terreux. Ceux-ci ont été élaborés par simple précipitation d'une solution de boronate, par addition d'une solution aqueuse de cation métallique, comme illustré *figure 7* dans le cas du calcium [13-14]. La précipitation est quantitative et les matériaux formés sont parfaitement stables à l'air et dans des conditions humides. La structure des matériaux, obtenus pour la plupart sous forme de poudres microcristallines, a été résolue par diffraction des rayons X (DRX).

L'analyse des structures obtenues montre qu'une grande variété de modes de coordination existe pour les ligands boronate selon la nature du groupement R- lié au bore et du cation métallique impliqué. La *figure 8* présente les modes de coordination observés à ce jour dans les structures cristallographiques obtenues avec le Ca<sup>2+</sup>, en partant d'anions butyl- et

phénylboronate. Dans tous les cas, les boronates jouent le rôle de ligands pontants entre différents cations métalliques. De tels modes de coordination se prêtent bien à la construction de polymères de coordination.

Afin de démontrer l'intérêt qu'il peut y avoir à utiliser les ligands boronate pour préparer de nouveaux matériaux moléculaires, des phases phosphonate de calcium portant les mêmes chaînes organiques phényl- et butyl- ont été synthétisées et caractérisées par diffraction des rayons X [15]. Les phosphonates apparaissent en effet comme un bon point de comparaison car ils possèdent aussi trois atomes d'oxygène pouvant se lier à des cations métalliques et que leurs propriétés de coordination ont été largement étudiées. Comme cela apparaît sur la figure 8, pour une chaîne organique donnée, les modes de coordination des ligands boronate vis-à-vis du  $\text{Ca}^{2+}$  diffèrent de ceux des phosphonates, et ce quel que soit le degré de protonation de l'anion phosphonate. Des conclusions similaires découlent de la comparaison des phases phénylboronate et phénylphosphonate de strontium [13]. Globalement, ces comparaisons soulignent donc la différence et la complémentarité des ligands boronate par rapport à d'autres familles de ligands utilisés en chimie des matériaux (comme les phosphonates), et montrent *a fortiori* que les boronates devraient permettre d'accéder à une nouvelle variété de polymères de coordination. Une description plus détaillée des premières structures boronate obtenues et des outils spectroscopiques disponibles pour les caractériser est proposée ci-après.

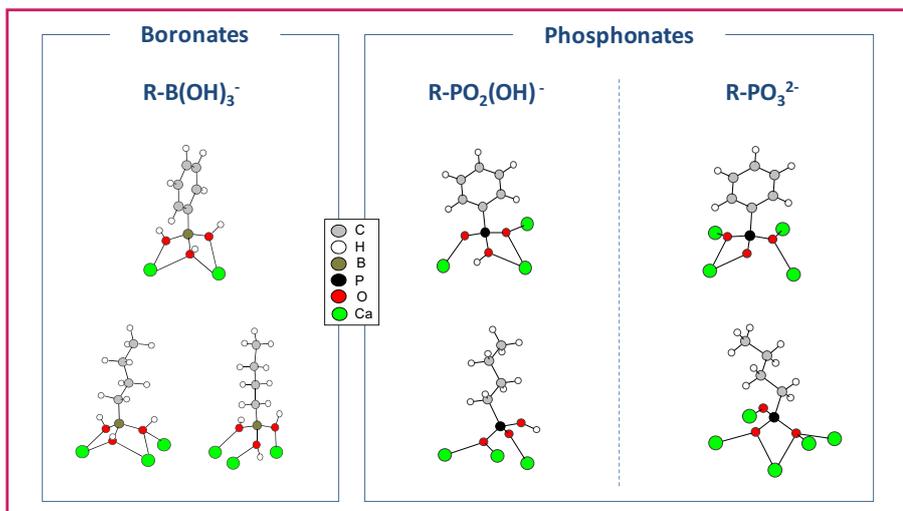


Figure 8 - Modes de coordination des ligands boronate ( $\text{R-B(OH)}_3^-$ ) et phosphonate ( $\text{R-PO}_3^{2-}$  et  $\text{R-PO}_2(\text{OH})^-$ ) vis-à-vis du calcium, à l'état solide [13-15]. Les groupements organiques R- sont soit des chaînes phényl- ( $\text{C}_6\text{H}_5-$ ), soit des chaînes butyl- ( $\text{C}_4\text{H}_9-$ ).

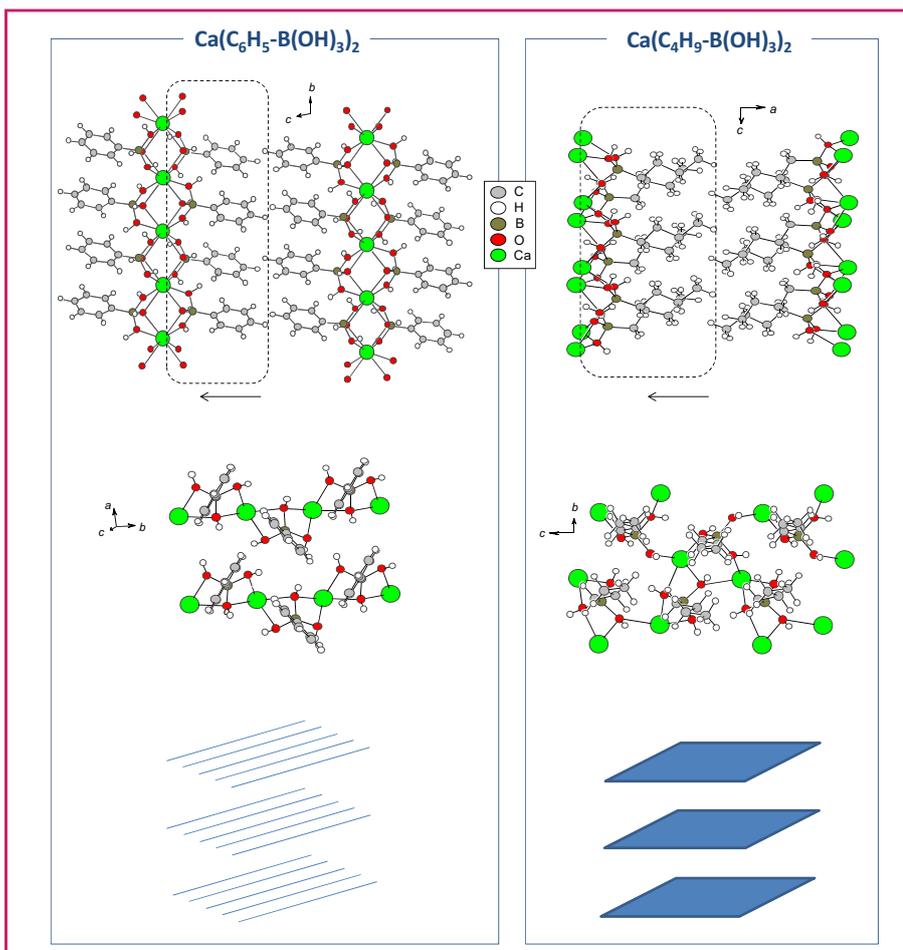


Figure 9 - **Haut** : représentation des structures cristallines des phases phényl- et butylboronate de calcium [13-14]. **Milieu** : représentation de la connectivité entre les ions boronate et calcium au sein d'un feuillet (visualisation, dans le sens de la flèche, de la partie entourée en pointillés). **Bas** : schématisation de l'organisation tridimensionnelle des deux structures. Sur ces structures, les atomes d'hydrogène ont été positionnés grâce à la modélisation.

### Polymères de coordination à base de boronates

#### Structure des polymères de coordination

Les structures des phases phényl et butylboronate de calcium ont toutes deux été résolues à partir de diffractogrammes sur poudre, enregistrés sur synchrotron [13-14]. La représentation de ces structures apparaît sur la figure 9. Dans les deux cas, les matériaux sont formés de plans de cations  $\text{Ca}^{2+}$ , interconnectés par des ligands boronate, les chaînes organiques se faisant face dans l'espace interfeuillet.

Une analyse plus précise de la structure au sein des feuillet révèle cependant des différences. Dans la phase butylboronate de calcium, tous les cations sont connectés entre eux, alors que pour la phase phénylboronate, le mode de coordination des ligands boronate conduit à la formation de chaînes de boronate de calcium, associées entre elles au sein d'un feuillet par des liaisons hydrogène. Une schématisation de ces deux modes d'organisation tridimensionnelle est proposée au bas de la figure 9. Il est à noter que la phase phénylboronate de strontium ( $\text{Sr(C}_6\text{H}_5\text{-B(OH)}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) présente un mode d'organisation semblable à  $\text{Ca(C}_6\text{H}_5\text{-B(OH)}_3)_2$  [13], malgré la présence d'une molécule d'eau dans la structure, celle-ci venant ponter les cations strontium au sein d'une même chaîne.

### Caractérisation spectroscopique et modélisation des matériaux

Au vu des structures présentées précédemment, il est clair que différentes interactions jouent un rôle dans la formation de matériaux à base de boronates : d'une part les interactions métal-ligand, entre anions boronate et cations métalliques, et d'autre part des interactions plus faibles, telles que les liaisons hydrogène. Or les données cristallographiques obtenues, issues pour la plupart d'enregistrements de diffractogrammes sur poudre, ne permettaient pas de positionner avec précision les atomes d'hydrogène. Une série de caractérisations supplémentaires couplées à de la modélisation ont donc été réalisées sur ces matériaux, dans le but de :

- positionner les atomes d'hydrogène, et ainsi mieux décrire le réseau de liaisons hydrogène au sein de ces structures ;
- développer des outils pour caractériser les anions boronate dans des matériaux, en vue de pouvoir étudier par la suite des phases faiblement cristallisées et/ou amorphes, pour lesquelles la diffraction des rayons X peut s'avérer peu informative. Ce deuxième point était important du fait qu'aucune étude systématique portant sur les signatures spectroscopiques d'anions boronate à l'état solide n'avait été publiée jusqu'alors.

Dans un premier temps, l'objectif a donc été de déterminer le positionnement des atomes d'hydrogène au sein des structures. Les protons des ligands organiques (qui ne sont pas impliqués dans les liaisons hydrogène) peuvent être positionnés sans ambiguïté. Par contre, pour ce qui est des protons des OH, plusieurs orientations des hydroxyles pouvaient *a priori* être proposées. La démarche adoptée pour les positionner a été la suivante :

- Les différents types d'OH présents dans les structures ont d'abord été mis en évidence par spectroscopie infrarouge (IR) et le nombre de liaisons hydrogène O-H...O « fortes » quantifié par résonance magnétique nucléaire (RMN)  $^1\text{H}$  à l'état solide.
- Les H impliqués des liaisons hydrogène « fortes » ont alors été positionnés dans les structures, là où les distances O...O entre anions boronate étaient les plus courtes ; pour les autres OH, des orientations raisonnables, mais ne mettant pas en jeu de liaison hydrogène, ont été adoptées ; à ce stade, il était parfois possible de proposer plusieurs configurations de départ.
- Les structures ont alors été relaxées au moyen de calculs *ab initio*, par des méthodes de fonctionnelle de la densité (DFT, « density functional theory »), adaptées à l'étude de systèmes périodiques (comme c'est le cas pour des structures cristallines). Après optimisation de géométrie, la structure obtenue a été analysée en détail pour vérifier qu'il n'y avait pas d'aberration.
- À partir de la géométrie optimisée, les paramètres RMN ont été calculés au moyen de la méthode GIPAW (« gauge including projector augmented wave ») [16]. Une simulation des spectres RMN solide  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  et  $^{43}\text{Ca}$  a alors été effectuée pour chaque modèle structural obtenu.
- Le modèle le plus représentatif de la structure expérimentale (à savoir celui pour lequel l'orientation des OH est la plus proche de la réalité) a été choisi par comparaison des données RMN solide [17] expérimentales et calculées, et en tenant compte aussi de l'énergie relative de chaque modèle.

Pour les phases phényl- et butylboronate de calcium, les spectres IR montrent clairement qu'il y a différents types de OH dans les structures, et en particulier des OH engagés dans des liaisons hydrogène assez fortes (zone rosée sur la

figure 10). Les spectres RMN  $^1\text{H}$  solide ont été obtenus avec une résolution suffisante pour pouvoir déduire, par intégration, le nombre de liaisons hydrogène « fortes » dans chaque structure, et ce, malgré la superposition de signaux  $^1\text{H}$  appartenant aux chaînes organiques. Ainsi, il a pu être établi que deux liaisons hydrogène O-H...O fortes sont présentes dans la structure phénylboronate de calcium, et une dans la structure butylboronate [13-14].

Au vu de ces informations, différents modèles ont été proposés pour ces deux phases, et pour chaque modèle, après optimisation de géométrie, les paramètres RMN ont été calculés. Concernant  $\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_5\text{-B}(\text{OH})_3)_2$  [13], des quatre structures proposées pour l'orientation des OH, celle présentant la meilleure adéquation avec les données expérimentales est le modèle M1 (figure 11). Il est à souligner que la RMN  $^{43}\text{Ca}$  apparaît particulièrement utile ici pour déterminer le meilleur modèle, car les données RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{11}\text{B}$  n'auraient pas permis à elles seules de choisir entre les structures M1, M3 et M4. Ceci souligne l'intérêt de recourir à cette technique d'analyse, malgré les difficultés liées à l'enregistrement de spectres RMN  $^{43}\text{Ca}$  à l'état solide (le calcium-43 étant un isotope de très faible abondance naturelle et de basse fréquence de résonance) [18]. L'analyse

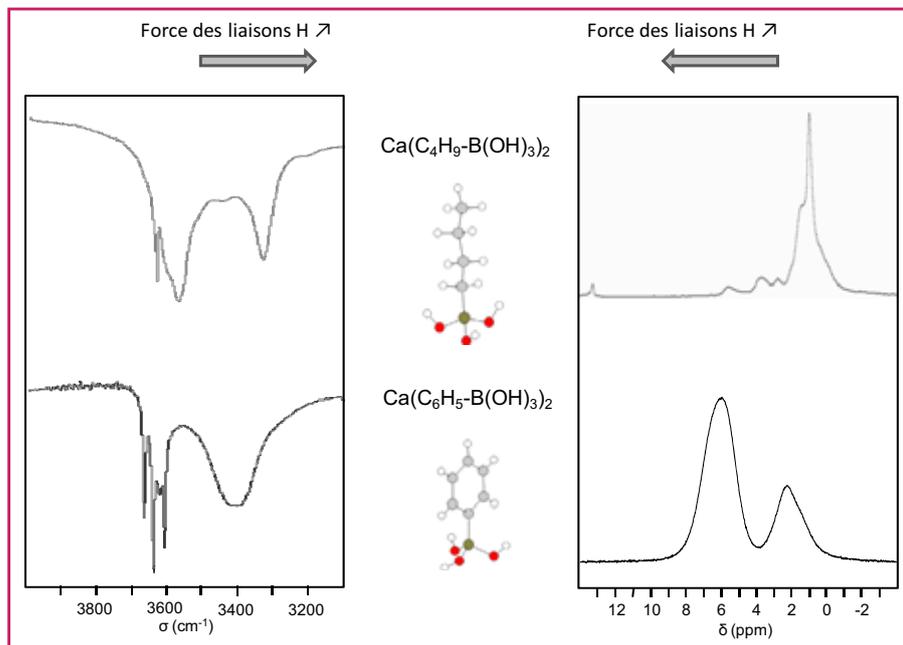


Figure 10 - Caractérisation des phases phényl- et butylboronate de calcium par spectroscopies IR et RMN  $^1\text{H}$  à l'état solide [13-14], avec mise en évidence de la région où apparaissent les liaisons hydrogène O-H...O les plus fortes (en rosé).

À gauche : spectres IR représentés dans la région des vibrations d'élongation O-H seulement. À droite : spectres RMN  $^1\text{H}$  solide haute résolution, enregistrés en rotation à l'angle magique. Pour la phase butylboronate, le spectre a été enregistré sur un spectromètre RMN 600 MHz, à 10 kHz de vitesse de rotation et en utilisant une séquence de découplage homonucléaire  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ; dans ce cas, il y a superposition de certains signaux  $^1\text{H}$  des hydroxyles et des butyles entre -1 et 4 ppm. Pour la phase phénylboronate, le spectre a été enregistré sur un spectromètre RMN 700 MHz, à 60 kHz de vitesse de rotation ; dans ce cas, il y a superposition de certains signaux  $^1\text{H}$  des hydroxyles et des phényles entre 4 et 9 ppm.

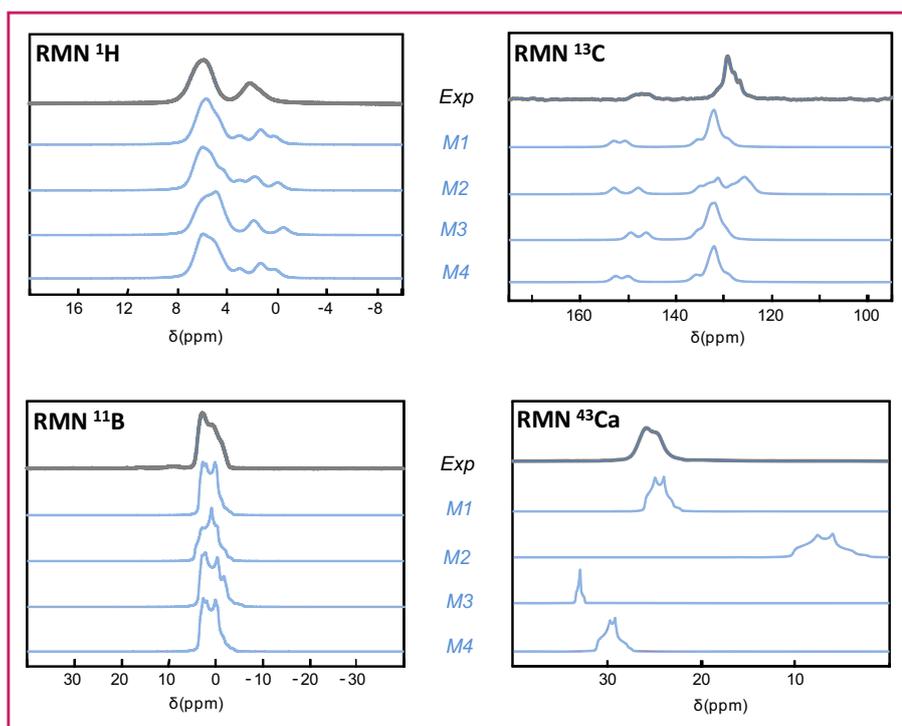


Figure 11 - Comparaison entre les spectres RMN solide  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  et  $^{43}\text{Ca}$  expérimentaux de la phase phénylboronate de calcium et ceux simulés à partir des calculs GIPAW réalisés sur quatre modèles structuraux (M1 à M4) de ce composé [13].

détaillée de la position des hydroxyles dans le modèle M1 confirme que des liaisons hydrogène assez fortes participent à la formation de la structure, en connectant entre elles les chaînes phénylboronate/ $\text{Ca}^{2+}$ , pour former les feuillets.

Dans le cas de la phase  $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_9\text{-B}(\text{OH})_3)_2$ , une démarche analogue a été adoptée pour positionner les OH [14]. Pour ce composé, c'est le RMN  $^{13}\text{C}$  qui s'est avérée la plus sensible. Cependant, même pour le meilleur modèle obtenu, l'adéquation entre données calculées et données expérimentales était médiocre. En particulier, l'ordre relatif des déplacements chimiques calculés pour les atomes de carbone au milieu de la chaîne butyle n'était pas en accord avec celui observé expérimentalement. L'hypothèse avancée a été que des effets de température étaient peut-être à prendre en compte : en effet, les expériences RMN avaient été effectuées à température ambiante, alors que les calculs de paramètres RMN, par la méthode GIPAW, sont faits à 0 K. Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ont donc été enregistrés à basse température, et il a pu alors être démontré, par extrapolation, qu'une inversion de la position relative des signaux  $^{13}\text{C}$  des atomes de milieu de chaîne devait s'opérer à très basse température. Ceci a permis non seulement de réconcilier valeurs expérimentales et calculées, mais aussi de souligner la prudence à conserver dans la comparaison de données expérimentales et de celles issues de calculs.

Une fois les « meilleurs » modèles des phases phényl- et butylboronate de calcium établis, les fréquences de vibration O-H de chaque hydroxyle ont été calculées, montrant une assez bonne adéquation avec les données expérimentales. Des corrélations ont alors été établies entre les déplacements chimiques  $^1\text{H}$ , les fréquences de vibration O-H et la distance O-H...O (distance entre l'atome d'hydrogène et l'oxygène « accepteur » de liaison hydrogène). De telles relations pourront s'avérer utiles pour proposer des modèles structuraux de

phases boronate de structure inconnue. Plus généralement, il est à noter que par delà la mise en évidence des réseaux de liaisons hydrogène, la méthodologie de caractérisation utilisée ici, mettant en jeu non seulement la spectroscopie IR, mais aussi la RMN solide multinucléaire, a permis d'établir les signatures spectroscopiques des ions boronate à l'état solide. Bien que l'ensemble des spectres ne sont pas commentés en détail ici, leur interprétation complète a été effectuée, notamment pour évaluer quels noyaux sont les plus pertinents/pratiques à analyser pour accéder à des informations structurales précises sur ces matériaux. De plus, une étude complète a également été menée sur les phases apparentées au strontium, qui a permis aussi d'avoir recours à des caractérisations encore « exotiques » en RMN du solide, avec des études RMN  $^{87}\text{Sr}$  [19-20].

## Conclusion

Les acides boroniques sont une famille de molécules présentant une très large gamme d'applications, en chimie moléculaire comme en chimie des matériaux. Jusqu'à récemment, les matériaux à base de briques acide boronique utilisaient surtout ces espèces sous leur forme acide

( $\text{R-B}(\text{OH})_2$ ), et les matériaux étaient formés par des réactions de déshydratation (formation d'esters boroniques ou de boroxines). Récemment, nous avons montré que les ions boronate ( $\text{R-B}(\text{OH})_3^-$ ) pouvaient tout aussi bien être utilisés comme briques élémentaires pour la construction de maté-

riaux. Si le nombre de matériaux impliquant des boronates est à ce jour encore limité, les études fondamentales décrites ici sur la préparation de polymères de coordination à base de ces anions marquent le point de départ de leur utilisation en chimie des matériaux. En effet, leur complémentarité à d'autres ligands plus couramment utilisés, les phosphonates, a été clairement établie, et leurs signatures spectroscopiques à l'état solide sont désormais connues. Il est à noter cependant que l'une des principales limitations qu'on peut prévoir pour cette nouvelle classe de ligands est leur  $\text{pK}_a$  élevé, qui va limiter le nombre de cations susceptibles de réagir (du moins dans l'eau) sans conduire à la formation préférentielle d'hydroxydes métalliques. Néanmoins, par delà la préparation de matériaux cristallisés tels que les polymères de coordination ou les MOF, on peut aussi s'attendre à ce que les boronates fassent leur entrée, plus généralement, dans la chimie des matériaux hybrides organique-inorganique, et nous avons commencé à faire des études dans ce sens.

*L'auteur remercie chaleureusement les différentes personnes qui ont été impliquées dans l'étude de ces premières phases boronate, et plus particulièrement Marc Reinholdt, Saad Sene, Christel Gervais, Guillaume Renaudin, Dorothee Berthomieu, Christian Bonhomme, Philippe Gaveau et Arie Van der Lee. L'ensemble de l'étude a aussi été rendu possible grâce aux soutiens financiers obtenus aux niveaux européen (projet Marie Curie ERG 239206) et national (projet ANR JCJC « BOROMAT »), ainsi qu'à l'accès à différents centres de calcul du CINES (projets C2012076866 et C2013076866) et de l'IDRIS (projet 091461).*

## Références

- [1] *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, 2d ed., D.G. Hall (ed.), Wiley-VCH, **2011**.
- [2] a) Nishiyabu R., Kubo Y., James T.D., Fossey J.S., Boronic acid building blocks: tools for sensing and separation, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, p. 1106; b) Nishiyabu R., Kubo Y., James T.D., Fossey J.S., Boronic acid building blocks: tools for self-assembly, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, p. 1124.
- [3] a) Smoum R., Rubinstein A., Dembitsky V.M., Srebnik M., Boron containing compounds as protease inhibitors, *Chem. Rev.*, **2012**, 112, p. 4156; b) Baker S.J., Tomsho J.W., Benkovic S.J., Boron-containing inhibitors of synthetases, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, p. 4279.
- [4] Cambre J.N., Sumerlin B.S., Biomedical applications of boronic acid polymers, *Polymer*, **2011**, 52, p. 4631.
- [5] Zhao Y., Trewyn B.G., Slowing I.I., Lin V.S.-Y., Mesoporous silica nanoparticle-based double drug delivery system for glucose-responsive controlled release of insulin and cyclic AMP, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 8398.
- [6] Severin K., Boronic acids as building blocks for molecular nanostructures and polymeric materials, *Dalton Trans.*, **2009**, p. 5254.
- [7] Korich A.L., Iovine P.M., Boroxine chemistry and applications: a perspective, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, p. 1423.
- [8] a) Côté A.P., Benin A.I., Ockwig N.W., O'Keeffe M., Matzger A.J., Yaghi O.M., Porous, crystalline, covalent organic frameworks, *Science*, **2005**, 310, p. 1166; b) El-Kaderi H.M., Hunt J.R., Mendoza-Cortés J.L., Côté A.P., Taylor R.E., O'Keeffe M., Yaghi O.M., Designed synthesis of 3D covalent organic frameworks, *Science*, **2007**, 316, p. 268.
- [9] Ding S.-Y., Wang W., Covalent organic frameworks (COFs): from design to applications, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, p. 548.
- [10] a) Wan S., Guo J., Kim J., Ihee H., Jiang D., A photoconductive covalent organic framework: self-condensed arene cubes composed of eclipsed 2D polypyrene sheets for photocurrent generation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, p. 5439; b) Feng X., Liu L., Honsho Y., Saeki A., Seki S., Irie S., Dong Y., Nagai A., Jiang D., High-rate charge-carrier transport in porphyrin covalent organic frameworks: switching from hole to electron to ambipolar conduction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 2618.
- [11] Sanchez J.C., Troglor W.C., Polymerization of a boronate-functionalized fluorophore by double transesterification: applications to fluorescence detection of hydrogen peroxide vapor, *J. Mater. Chem.*, **2008**, 18, p. 5134.
- [12] a) Lorand J.P., Edwards J.O., Polyol complexes and structure of the benzenboronate ion, *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, p. 769; b) Cammidge A.N., Goddard V.H.M., Gopee H., Harrison N.L., Hughes D.L., Schubert C.J., Sutton B.M., Watts G.L., Whitehead A.J., Aryl trihydroxyborates: easily isolated discrete species convenient for direct application in coupling reactions, *Org. Lett.*, **2006**, 8, p. 4071.
- [13] Reinholdt M., Croissant J., Di Carlo L., Granier D., Gaveau P., Bégu S., Devoisselle J.-M., Mutin H., Smith M.E., Bonhomme C., Gervais C., van der Lee A., Laurencin D., Synthesis and characterization of crystalline structures based on phenylboronate ligands bound to alkaline earth cations, *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, p. 7802.
- [14] Sene S., Reinholdt M., Renaudin G., Berthomieu D., Zicovich-Wilson C.M., Gervais C., Gaveau P., Bonhomme C., Filinchuk Y., Smith M.E., Nedelec J.-M., Bégu S., Mutin P.H., Laurencin D., Boronate ligands in materials: determining their local environment by using a combination of IR/solid-state NMR spectroscopies and DFT calculations, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, p. 880.
- [15] Sene S., Bouchevreau B., Martineau C., Gervais C., Bonhomme C., Gaveau P., Mauri F., Bégu S., Mutin P.H., Smith M.E., Laurencin D., Structural study of calcium phosphonates: a combined synchrotron powder diffraction, solid-state NMR and first-principle calculations approach, *Cryst. Eng. Comm.*, **2013**, 15, p. 8763.
- [16] a) Bonhomme C., Gervais C., Babonneau F., Coelho C., Pourpoint F., Azaïs T., Ashbrook S.E., Griffin J.M., Yates J.R., Mauri F., Pickard C.J., First-principles calculation of NMR parameters using the gauge including projector augmented wave method: a chemist's point of view, *Chem. Rev.*, **2012**, 112, p. 5733; b) Charpentier T., The PAW/GIPAW approach for computing NMR parameters: a new dimension added to NMR study of solids, *Solid St. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **2011**, 40, p. 1.
- [17] Babonneau F., Bonhomme C., Gervais C., Azaïs T., Laurent G., Lafon O., Montagne L., Trebosc J., Delevoye L., Tricot G., Amoureux J.-P., Charpentier T., Angeli F., Fayon F., Deschamps M., Cadars S., Florian P., Massiot D., Les spins nucléaires : des espions pour explorer la structure des matériaux, *L'Act. Chim.*, **2012**, 364-365, p. 73.
- [18] Laurencin D., Smith M.E., Development of <sup>43</sup>Ca solid state NMR spectroscopy as a probe of local structure in inorganic and molecular materials, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **2013**, 68, p. 1.
- [19] Bonhomme C., Gervais C., Folliet N., Pourpoint F., Coelho Diogo C., Lao J., Jallot E., Lacroix J., Nedelec J.-M., Iuga D., Hanna J.V., Smith M.E., Xiang Y., Du J., Laurencin D., <sup>87</sup>Sr solid-state NMR as a structurally sensitive tool for the investigation of materials: antiosteoporotic pharmaceuticals and bioactive glasses, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, p. 12611.
- [20] Berthomieu D., Gervais C., Renaudin G., Reinholdt M., Sene S., Smith M.E., Bonhomme C., Laurencin D., Coordination polymers based on alkylboronate ligands: synthesis, characterization, and computational modeling, *Eur. J. Inorg. Chem.*, doi: 10.1002/ejic.201402561, sous presse.



## Danielle Laurencin

est chargée de recherche au CNRS et membre de l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier\*.

**Elle a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2013.**

\* Institut Charles Gerhardt de Montpellier, UMR 5253, Université de Montpellier 2, Place E. Bataillon, CC1701, F-34095 Montpellier Cedex 05.  
Courriel : danielle.laurencin@univ-montp2.fr

depuis 1988,  
l'expérience  
au service  
de l'édition.

nous organisons  
votre communication  
• éditeur conseil  
• régie publicitaire  
• événements professionnels

RÉGISSEUR  
DE  
L'ACTUALITÉ  
CHIMIQUE

edif  
102 av Georges Clemenceau 34700 Mabiros-Afort  
TEL : 01 43 53 44 00 - FAX : 01 43 53 46 00  
edif@edif.fr - www.edif.fr

# L'évaporation microfluidique

## Un outil pour sonder les fluides complexes et fabriquer des matériaux

Jean-Baptiste Salmon et Jacques Leng

**Résumé** Cet article présente le principe du fonctionnement d'un outil microfluidique original, le microévaporateur, permettant de concentrer continûment un fluide complexe au sein d'un canal microfluidique de quelques nanolitres. La lecture du processus de concentration explorant le diagramme des phases du fluide mis en jeu permet de remonter finement à des informations quantitatives comme démontré ici pour le cas d'un système de copolymères auto-associatifs. Ce même outil permet aussi de fabriquer des matériaux (composites, cristaux colloïdaux...) de façon précise et contrôlée à partir de fluides complexes dilués. Ces possibilités sont illustrées par la fabrication de briques denses de nanoparticules à partir de dispersions colloïdales très diluées, qu'il serait difficile d'obtenir par des techniques classiques.

**Mots-clés** Microfluidique, pervaporation, matière molle, matériaux.

**Abstract** **Microfluidic evaporation: a tool for probing complex fluids and engineering materials**  
This article presents the basic functioning of an original microfluidic tool, referred to as a micro-evaporator, which makes it possible to concentrate continuously complex fluids within microfluidic channels with typical volumes in the nanolitre range. The monitoring of the concentration process exploring continuously the phase diagram of the complex fluids under study allows to estimate quantitative information as demonstrated in the following thanks to the case of a copolymer solution. The same microfluidic tool also makes it possible to fabricate materials (composites, colloidal crystals...) in a controlled and precise way. Such possibilities are illustrated with the fabrication of dense pieces of nanoparticles, starting from very dilute colloidal dispersions, which are difficult to obtain using standard tools.

**Keywords** Microfluidics, pervaporation, soft matter, materials.

La matière molle fait référence à une variété de fluides que l'on retrouve dans notre environnement quotidien : mousse à raser, pâte dentifrice, mayonnaise... Ces fluides, dits complexes, sont définis par leur réponse mécanique spécifique lorsqu'ils s'écoulent, par opposition à des fluides dits simples tels que l'eau. Cette complexité mécanique provient de la microstructure du fluide, généralement composée d'un solvant et de différents solutés (ou particules) de taille mésoscopique : bulles d'air dans le cas de la mousse à raser, polymères pour le dentifrice, gouttelettes d'huile dans la mayonnaise.

Les fluides complexes, ainsi que les problématiques associées, sont omniprésents dans l'industrie (polymères, peintures, etc.). Une des étapes clés dans de nombreux procédés industriels concerne l'évaporation du solvant de ces fluides complexes. Il peut s'agir notamment de la fabrication d'une poudre sèche à partir d'une dispersion liquide, ou encore de la formation d'un film sec de peinture. Lors de l'évaporation du solvant, les solutés non volatils du fluide complexe se concentrent et forment un matériau sec lorsque tout le solvant s'est évaporé. Le séchage d'un fluide complexe se révèle alors un outil puissant pour (i) explorer continûment les propriétés d'un fluide complexe en fonction de sa composition, et (ii) fabriquer des matériaux à partir de solutions/dispersions diluées.

L'expérience la plus simple pour étudier le séchage d'un fluide complexe consiste à déposer une goutte de ce dernier sur un substrat, puis à l'observer lors de l'évaporation du

solvant. Cette expérience a fait l'objet d'un très grand nombre de travaux scientifiques, depuis ceux de Deegan *et coll.* portant sur l'évaporation d'une goutte de café [1]. Ces expériences simples mènent au résultat bien connu de l'accumulation des grains de café sur le pourtour de la goutte initiale : on parle de l'effet tache de café. Ces phénomènes largement universels (les mêmes résultats sont obtenus par exemple avec une goutte de vin rouge) sont désormais bien compris : l'évaporation de l'eau induit un écoulement au sein de la goutte qui concentre les solutés au voisinage de la ligne de contact.

Malgré la simplicité de ces expériences, il reste cependant difficile de relier ces observations à des informations fondamentales, ou de fabriquer des matériaux de façon contrôlée par cette technique, même si l'enjeu est majeur avec l'avènement des technologies d'impression par jet d'encre. En effet, les phénomènes entrant en jeu lors de l'évaporation d'une goutte sont complexes (par exemple la présence d'une ligne triple, c'est-à-dire la ligne où se rejoignent le gaz, le solide et la goutte liquide, et d'une surface libre), rendant notamment les modélisations ardues (singularité de la ligne triple, géométrie évoluant dans le temps...). Par ailleurs, la géométrie de la goutte complique les mesures expérimentales, et il est difficile de contrôler finement et surmonter les conditions d'évaporation.

Pour surmonter ces difficultés inhérentes liées au séchage de gouttes, nous avons mis au point une expérience originale, basée sur les outils microfluidiques, pour sonder le

séchage d'un fluide complexe de façon très contrôlée. La microfluidique fait référence à une palette d'outils permettant de manipuler des fluides dans des réseaux de canaux usinés dont les dimensions varient typiquement de 5 à 500  $\mu\text{m}$  [2]. Ces outils récents sont désormais largement utilisés dans de nombreux domaines, allant de la biologie structurale à la physique des arbres [3-4]. La microfluidique permet entre autres de « cribler » divers phénomènes, à l'échelle du nanolitre, et donc avec un contrôle inégalé des conditions expérimentales [5].

## L'« évaporateur microfluidique »

### Pompage passif

Le dispositif que nous avons réalisé, appelé microévaporateur [6-7], est un canal microfluidique avec une seule entrée, dont les dimensions typiques sont 10  $\mu\text{m}$  x 100  $\mu\text{m}$  x 1 cm (hauteur, largeur, longueur) (voir figure 1). Ce canal est moulé dans une matrice polymère transparente de polydiméthylsiloxane (PDMS) et connecté à un réservoir contenant le fluide complexe étudié.

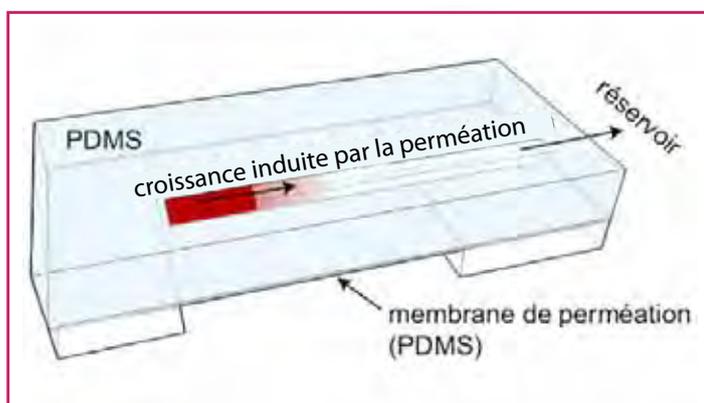


Figure 1 - **Microévaporateur schématique.** Le microcanal (10  $\mu\text{m}$  x 100  $\mu\text{m}$  x 1 cm) est relié à un réservoir de quelques  $\mu\text{L}$ . La pervaporation de l'eau à travers la membrane de polydiméthylsiloxane (PDMS) concentre les solutés au bout du canal jusqu'à la croissance d'un état dense (rouge).

Le canal est scellé par une membrane fine (environ 20  $\mu\text{m}$ ) de PDMS sur une des faces, et ce sur une longueur  $L_0$ . Le PDMS, malgré son caractère hydrophobe, présente la particularité d'être perméable à l'eau (ainsi qu'à de nombreux autres solvants et à l'air). Ce mécanisme, dit de pervaporation, est largement utilisé pour la séparation liquide/liquide par des membranes de PDMS, mais est cependant très souvent négligé dans de nombreuses applications microfluidiques, car les taux de pervaporation (c'est-à-dire le débit d'eau qui traverse la membrane) sont très faibles – typiquement  $v_e \approx 20$  nm/s à travers une membrane d'épaisseur  $e \approx 10\text{-}30$   $\mu\text{m}$ . Dans le cas du dispositif de la figure 1, la pervaporation le long du canal de longueur  $L_0$  mène à un débit volumique donné par la relation  $(wh)v_0 = (wL_0)v_e$ , soit  $v_0 = (L_0/h)v_e$ . On voit ainsi l'importance du format microfluidique : même si  $v_e$  est petit, les débits d'entrée peuvent être non négligeables car le rapport  $L_0/h$  atteint aisément 1 000, soit  $v_0 \approx 20$   $\mu\text{m}/\text{s}$ , c'est-à-dire un débit volumique  $(wh)v_0$  de l'ordre de quelques nanolitres par heure. Ce mécanisme de pompage passif est très similaire à celui de la circulation primaire de la sève dans les arbres. Les analogies sont si nombreuses que différents groupes ont

utilisé ces mêmes dispositifs en PDMS pour mimer le fonctionnement des feuilles [3-4].

### Concentration passive

Dans le cas où le microévaporateur est relié à un réservoir contenant un fluide complexe donné, ce mécanisme de pompage passif transporte aussi par convection les solutés non volatils jusqu'au bout du canal, où ils se concentrent continuellement. Le microévaporateur présente alors de fortes analogies avec l'évaporation d'une goutte, qui concentre les solutés jusqu'à la ligne triple, menant ainsi à la tache de café. Le dispositif de microévaporation présente en revanche de nombreux atouts majeurs : la géométrie est contrôlée et fixe, le processus de concentration est continu, et il n'y a pas de ligne triple ni de surface libre.

Pour estimer plus quantitativement le taux de concentration dans le microévaporateur, il faut connaître précisément la compétition entre la convection liée à la pervaporation qui convoie les solutés au bout du canal, et la diffusion des solutés qui tend à s'opposer à cette concentration. Le long du canal microfluidique, le profil de vitesse suit simplement la loi  $v(x) = v_0x/L_0 = x/t_e$ , où  $t_e$  correspond au temps de vidange du canal. Cette décroissance du débit le long du canal d'évaporation induit l'existence d'une distance  $p$  pour laquelle la convection domine pour  $x \gg p$ , alors que la diffusion domine pour  $x \ll p$ . L'analyse simple des flux mis en jeu, flux diffusif  $-Dc/p$  vs. flux convectif  $c/p/t_e$ , montre simplement que  $p^2 = D t_e$ , où  $D$  est le coefficient de diffusion du soluté ( $\text{m}^2/\text{s}$ ), et  $c$  la concentration en soluté.

Le processus de concentration peut ensuite se comprendre de la façon suivante : (i) le débit d'entrée dans le canal d'évaporation est simplement donné par  $j_0 = (hw)c_0v_0$  ; (ii) les solutés sont ensuite transportés par convection au bout du canal, dans une « boîte » de taille  $p$ , où la concentration est homogénéisée par la diffusion. La conservation de la masse implique alors que le taux de concentration dans cette boîte suit simplement  $(pwh)\Delta c = j_0\Delta t$ , soit :  $\Delta c/\Delta t = c_0v_0/p$ .

Le taux de concentration en soluté est donc directement contrôlé par des paramètres géométriques ( $L_0$ ,  $h$ ), la pervaporation (via l'épaisseur de la membrane  $e$  et l'humidité de l'air) et la nature du soluté ( $D$ ,  $c_0$ ). La possibilité de contrôler finement ce taux de concentration, voire même de cribler facilement ce dernier via la microfabrication de canaux de longueurs et hauteurs différentes, fait de cette technique un outil puissant pour explorer le diagramme de phase de fluides complexes à différentes vitesses.

Au bout du canal, la concentration en soluté augmente continuellement, et jusqu'à atteindre éventuellement des états concentrés en solutés. L'analyse présentée ci-dessus peut alors être raffinée en prenant en compte l'évolution du débit d'évaporation du fluide complexe avec la concentration (une solution concentrée de polymère, par exemple, s'évapore moins vite que de l'eau pure), mais aussi en prenant en compte l'évolution des mécanismes de diffusion avec la concentration qui prennent un caractère collectif [8].

Nous illustrons ci-après deux applications de ce dispositif : la première pour sonder le diagramme de phase d'un composé dissous dans l'eau, et ce à l'échelle du nanolitre ; la seconde exploite la même idée mais focalisée sur les zones les plus concentrées du diagramme de phase, dans une « perspective matériaux », lorsque les solutés concentrés forment des phases extrêmement denses, cristallines ou non.

## Diagramme de phase à l'échelle du nanolitre

L'un des intérêts les plus évidents de ce dispositif de microévaporation est de pouvoir porter hors d'équilibre un système quelconque de la matière molle. La concentration en bout de capillaire augmente continûment, de façon très simple dans les régimes dilués, puis complexe mais prévisible dans les régimes concentrés (sur la base de données physico-chimiques du système). Nous pouvons également inverser la problématique et tenter d'extraire des données physico-chimiques des profils de concentration « lus » dans les microcanaux. Néanmoins, le caractère hors d'équilibre peut sembler paradoxal pour extraire des informations thermodynamiques (e.g. diagramme de phase) et nous le contourons de deux façons : soit en concentrant extrêmement doucement le soluté, de sorte à être en situation de quasi-équilibre [9], soit de façon plus originale en générant un gradient de concentration stationnaire [10].

Cette dernière idée est très simple à mettre en œuvre : nous remplissons le réservoir et le microsystème avec une solution d'intérêt, diluée, attendons un temps déterminé que le soluté se concentre, puis remplaçons la solution dans le réservoir par de l'eau pure. Comme la pervaporation perdure, l'eau est drainée dans le microcanal et une quantité finie de soluté se retrouve piégée en bout de canal où la compétition convection-diffusion opère et génère un gradient stationnaire de concentration. L'étendue en concentration et spatiale du gradient dépend du système, du temps d'accumulation, de la vitesse d'évaporation, etc., mais reste similaire si les conditions extérieures ne changent pas.

Ainsi, le gradient peut être généré puis étudié par différentes techniques. Sur le cas d'un système modèle, un polymère à blocs commercial (Pluronic P104), nous avons utilisé la microscopie optique pour observer les textures des phases en présence, la microspectroscopie Raman pour mesurer leur concentration, et la diffusion des rayons X aux petits angles pour quantifier la nature des phases [10]. Ces observations sont rassemblées dans la *figure 2*. Le point le plus remarquable est une succession stationnaire de textures observées en microscopie optique (*figure 2A*), depuis la gauche du capillaire microfluidique, la zone la plus concentrée, vers la droite, la zone la plus diluée. Ces textures sont ici clairement visibles, car le microscope est muni de polariseurs et les textures en question correspondent à des phases optiquement anisotropes (biréfringentes). C'est une caractéristique habituelle des phases des systèmes auto-associatifs tels les tensioactifs ou le cas présent de polymères à blocs auto-associatifs. La nature même des textures biréfringentes est une aide précieuse à la détermination de la nature exacte des phases en question, mais reste en pratique un exercice de spécialiste.

De manière tout aussi remarquable, la microspectroscopie Raman nous permet de mesurer en tout point du microcanal la concentration en soluté (*figure 2B*). L'encart montre très clairement que le gradient de concentration s'étend d'environ 100 % en soluté en bout de canal ( $x = 0$ ) à 0 % en

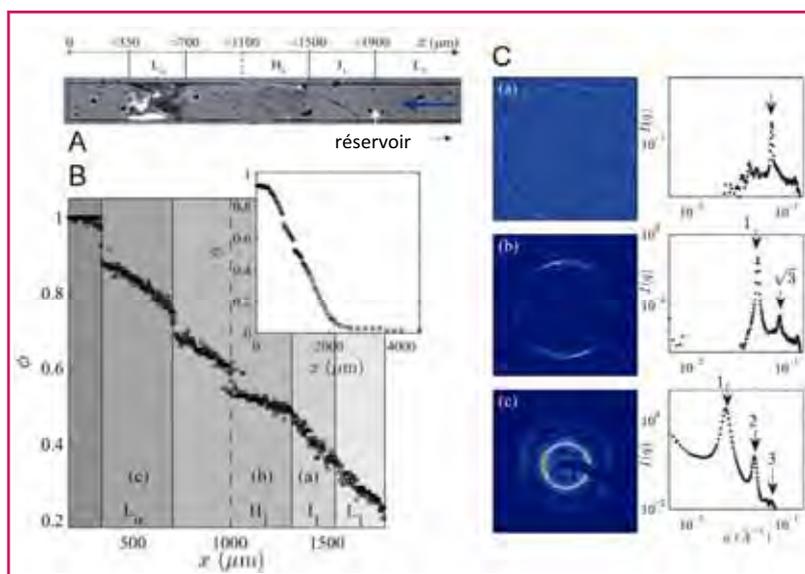


Figure 2 - A : image de microscopie sous polariseurs et analyseurs croisés du diagramme de phase hors équilibre au sein d'un microévaporateur (largeur du canal : 250  $\mu\text{m}$ ) ; B : profil de concentration, où  $\phi$  est la fraction volumique en copolymère. Le long du diagramme, les lignes indiquent les transitions de textures observées ; C : clichés de diffraction des rayons X typiques obtenus sur le même gradient stationnaire. Les recouvrements angulaires mettent en évidence les pics caractéristiques des phases en présence.

Reproduit d'après [10] avec la permission de The Royal Society of Chemistry.

soluté après environ 2 mm. Par simple conservation de la masse, la quantité de matière totale contenue dans le microcanal (l'intégrale sur l'espace de ce profil de concentration) correspond exactement à  $j_0 S \Delta t$ , où  $j_0$  est le flux d'entrée en soluté (c'est-à-dire la quantité de soluté qui entre dans le microévaporateur par unité de temps et de surface),  $S = hw$  la section du canal et  $\Delta t$  le temps d'attente correspondant au temps où l'on a laissé la solution dans le réservoir avant de la remplacer par de l'eau pure. Ainsi, les paramètres opérationnels nous permettent de contrôler en partie l'étendue du gradient, mais la physico-chimie opère également par elle-même ! La *figure 2B* met en évidence des sauts de concentration à des positions précises, qui correspondent aux fronts de transition entre des textures successives (la zone de coexistence entre différentes phases).

Enfin, la diffusion des rayons X aux petits angles (réalisée sur la ligne SWING du synchrotron SOLEIL) permet de quantifier la nature exacte des phases. Encore une fois, en sondant point par point le canal et en collectant des clichés de diffraction en ces points, des anneaux ou des taches de diffraction sur ces clichés (*figure 2C*) offrent une signature dans L'ensemble de ces informations permet donc de reconstituer avec précision et continûment le diagramme de phase de ce polymère à blocs, sur un volume de l'ordre de la dizaine de nL, et la démonstration est faite ici sur un système connu pour valider la méthodologie. Dans des études actuelles, nous utilisons cette technique pour étudier le diagramme de phase de tensioactifs synthétisés à façon et dont les faibles quantités disponibles justifient le recours à une technique microfluidique. Enfin, gardons à l'esprit que le système n'est pas à l'équilibre thermodynamique mais réellement hors d'équilibre, traversé par un écoulement d'eau induit par l'évaporation, et que certains effets cinétiques peuvent également rendre l'analyse moins directe.

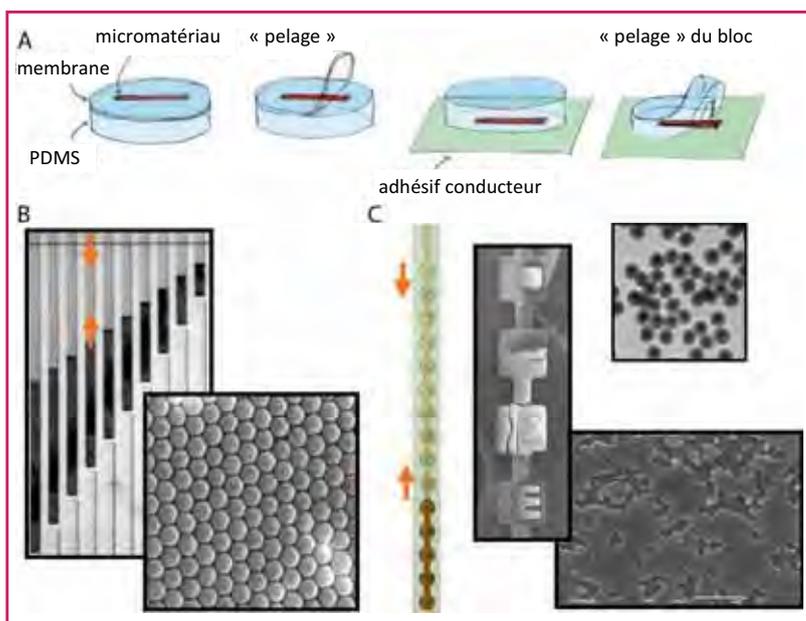


Figure 3 - A : procédure pour extraire le micromatériau d'un microévaporateur afin de l'observer sous un microscope électronique à balayage (MEB). B : mise en forme de cristaux colloïdaux. La largeur des canaux est de 50 μm, le diamètre des colloïdes 500 nm (voir l'image MEB de la surface d'un cristal). C : mise en forme de briques denses à partir de nanoparticules cœur-écorce (Ag@SiO<sub>2</sub>, diamètre 100 nm, voir image en microscopie électronique à transmission). Les autres clichés MEB illustrent la mise en forme originale du micromatériau au sein d'un évaporateur tridimensionnel (largeur minimale 40 μm), ainsi que la compacité des briques réalisées.

## Genèse de micromatériaux

L'exemple précédent montre que la technique de microévaporation permet de concentrer des solutés jusqu'à 100 % (selon le soluté et les conditions extérieures). Nous exploitons maintenant cette capacité pour mettre en forme des matériaux au format microfluidique. On peut légitimement se poser la question de la pertinence de fabriquer des matériaux à l'échelle du μm<sup>3</sup>; loin d'être un moyen de production, nous voyons l'outil microfluidique comme un moyen atypique pour générer des matériaux dans des conditions difficiles à obtenir autrement. À petite échelle, la turbulence et la gravité peuvent souvent être négligées et en évaporation microfluidique, le soluté se concentre de manière très « douce », où seule la diffusion vient contrecarrer le transport induit par l'évaporation. Ainsi, l'assemblage progressif des composants d'un matériau peut être mis en œuvre et observé *in situ*.

Nous avons initialement utilisé la microévaporation pour faire croître des opales synthétiques (cristaux colloïdaux) où la brique de base est une particule sphérique de taille de l'ordre du micromètre; la microévaporation induit le transport des particules qui s'auto-assemblent sous forme cristalline à haute concentration [11]. La structure résultante est un cristal avec une modulation de densité à l'échelle du micromètre qui produit des iridescences spectaculaires (figure 3B). Cependant, la croissance d'opales n'est pas un réel défi technologique ou scientifique car de nombreuses techniques ont démontré leur potentiel en la matière.

De manière plus originale, nous avons reproduit la même expérience avec des nanoparticules métalliques de petit diamètre (~15-100 nm, figure 3C) [12-13]. Cette fois-ci, nous exploitons pleinement l'évaporation microfluidique

pour l'équivalence temps-concentration: plus nous attendons, plus le système se concentre, et pour des systèmes très dilués, il suffit d'attendre plus longtemps pour obtenir les mêmes effets que pour des systèmes concentrés. Or, les dispersions de nanoparticules métalliques sont souvent extrêmement diluées, ce qui rend inadaptées les méthodes utilisées pour générer des opales. Faire croître des solides de grandes dimensions formés de nanoparticules est donc un enjeu réel; la microévaporation permet de relever ce défi.

## Références

- [1] Deegan R.D., Bakajin O., Dupont T.F., Huber G., Nagel S.R., Witten T.A., Contact line deposits in an evaporating drop, *Phys. Rev. E*, **2000**, 62, p. 756.
- [2] Whitesides G.M., The origins and the future of microfluidics, *Nature*, **2006**, 442, p. 368.
- [3] Noblin X., Mahadevan L., Coomaraswamy I.A., Weitz D.A., Holbrook N.M., Zwiernicki M.A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, 105, p. 9140.
- [4] Wheeler T.D., Stroock A.D., The transpiration of water at negative pressures in a synthetic tree, *Nature*, **2009**, 445, p. 208.
- [5] Squires T.M., Quake S.R., Microfluidics: fluid physics at the nanoliter scale, *Rev. Mod. Phys.*, **2005**, 77, p. 977.
- [6] Leng J., Lonetti B., Tabeling P., Joanicot M., Ajdari A., Microevaporators for kinetic exploration of phase diagram, *Phys. Rev. Lett.*, **2006**, 96, p. 08450.
- [7] Salmon J.B., Leng J., Application of microevaporators to dynamic exploration of the phase diagram, *J. Appl. Phys.*, **2010**, 107, p. 084905.
- [8] Schindler M., Ajdari A., Modeling phase behavior for quantifying micro-pervaporation experiments, *Eur. Phys. J. E*, **2009**, 28, p. 27.
- [9] Moreau P., Dehmoune J., Salmon J.B., Leng J., Microevaporators with accumulators for the screening of phase diagrams of aqueous solutions, *Appl. Phys. Lett.*, **2009**, 95, p. 033108.
- [10] Daubersies J., Leng J., Salmon J.B., Steady and out-of-equilibrium phase diagram of a complex fluid at the nanoliter scale: combining microevaporation, confocal Raman imaging and small angle X-ray scattering, *Lab Chip*, **2013**, 13, p. 910.
- [11] Merlin A., Salmon J.B., Leng J., Microfluidic-assisted growth of colloidal crystals, *Soft Matter*, **2012**, 8, p. 3526.
- [12] Massé P., Mornet S., Duguet E., Tréguer-Delapierre M., Ravaine S., Iazzolino A., Salmon J.B., Leng J., Synthesis of size-monodisperse spherical Ag@SiO<sub>2</sub> nanoparticles and 3-D assembly assisted by microfluidics, *Langmuir*, **2013**, 29, p. 1790.
- [13] Angly J., Iazzolino A., Salmon J.B., Leng J., Chandran S.P., Ponsinet V., Desert A., Le Beulze A., Mornet S., Tréguer-Delapierre M., Correa-Duarte M.A., Microfluidic-induced growth and shape-up of three-dimensional extended arrays of densely packed nanoparticles, *ACS Nano*, **2013**, 7, p. 6465.



J.-B. Salmon

Jean-Baptiste Salmon et Jacques Leng sont chargés de recherche, Laboratoire du Futur (LOF), UMR 5258, Unité mixte de recherche Solvay/Universités de Bordeaux/CNRS\*.

Jean-Baptiste Salmon a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2013.



J. Leng

\* LOF, UMR 5258, Unité mixte de recherche Solvay/Universités de Bordeaux/CNRS, 178 avenue Schweitzer, F-33608 Pessac. Courriels : jean-baptiste.salmon-exterieur@solvay.com ; jacques.leng-exterieur@solvay.com

### Lancement de l'Année de la lumière



L'ONU a proclamé 2015 « Année internationale de la lumière et des techniques utilisant la lumière », reconnaissant ainsi la capacité des techniques utilisant la lumière à apporter des solutions aux grands défis contemporains que

sont le développement durable, l'énergie, l'éducation, l'agriculture et la santé. La cérémonie d'ouverture aura lieu le 8 janvier à Paris.

En France, un comité national organisé sous la houlette du CNOP, le Comité national d'optique et photonique, s'est chargé de coordonner, valoriser et labéliser les manifestations qui y seront organisées.

De notre côté, nous vous concoctons un numéro spécial pour mi-2015.

[www.lumiere2015.fr](http://www.lumiere2015.fr)

### Nominations et distinctions

#### Bernard Meunier, président de l'Académie des sciences



Le 18 novembre dernier, Bernard Meunier a été élu président pour 2015-2016, plus de quinze ans après Guy Ourisson, le précédent chimiste à occuper cette position.

Directeur de recherche émérite de classe exceptionnelle au CNRS, au Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse, Bernard Meunier est un spécialiste de la chimie de l'oxydation. Il a étudié les transferts d'atomes d'oxygène ou d'électrons induits par des métaux de transition et a trouvé des applications à ses recherches fondamentales, notamment en pharmacologie<sup>(1)</sup> (nouvelles molécules antipaludiques actives sur des souches chloroquino-résistantes et chélateurs spécifiques du cuivre à visée thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer, son cheval de bataille depuis 2012).

À l'Académie des sciences, il a plaidé

#### L'Actualité Chimique s'invite de nouveau sur Futura-Sciences !

La troisième collaboration entre *L'Actualité Chimique* et Futura-Sciences – le « magazine online de la découverte, de la science et de l'innovation » qui édite des magazines d'information à visée grand public sur les sciences, l'environnement, la santé et l'informatique, et compte parmi les plus visités – est en ligne !

Après « Le végétal, une alternative au pétrole ? » et « RMN, tout sur la résonance magnétique nucléaire », c'est au tour du dossier « Les déchets plastiques en mer : un 7<sup>ème</sup> continent ? »\*, adapté de l'article de Roselyne Messal paru dans le numéro de juin dernier. Il a été mis en ligne mi-octobre et sa publication a été largement commentée et relayée sur les réseaux sociaux. À suivre...

\* [www.futura-sciences.com/magazines/environnement/infos/dossiers/d/environnement-dechets-plastiques-mer-7eme-continent-1898](http://www.futura-sciences.com/magazines/environnement/infos/dossiers/d/environnement-dechets-plastiques-mer-7eme-continent-1898)

activement pour un meilleur financement de la recherche et des laboratoires, notamment ceux qui accueillent des projets « à risque ». C'est aussi l'axe qu'il a choisi pour son programme d'enseignement au Collège de France, « **Innovations thérapeutiques : évolutions et tendances** »<sup>(2)</sup>. Bernard Meunier a en effet été invité sur la **chaire Innovation technologique Liliane Bettencourt du Collège de France** pour 2014-2015 et a donné sa leçon inaugurale le 6 novembre dernier<sup>(3)</sup>. Un colloque, « **Innovations thérapeutiques : quelles stratégies pour dynamiser la mise au point de nouveaux médicaments ?** », se tiendra le 2 février 2015.

Une année à venir quelque peu chargée, que nous lui souhaitons très réussie !

(1) Voir son article « Quel futur pour la chimie dans l'innovation thérapeutique ? » (*L'Act. Chim.*, 2011, 353-354, p. 83).

(2) Programme et accès aux cours : [www.college-de-france.fr/site/bernard-meunier/course-2014-2015.htm](http://www.college-de-france.fr/site/bernard-meunier/course-2014-2015.htm)

(3) Écouter la leçon inaugurale du 6 novembre : [www.college-de-france.fr/site/bernard-meunier/inaugural-lecture-2014-11-06-18h00.htm](http://www.college-de-france.fr/site/bernard-meunier/inaugural-lecture-2014-11-06-18h00.htm)

#### Hélène Olivier-Bourbigou, Femme scientifique de l'année



Le Prix Joliot-Curie\*, dans la catégorie Femme scientifique de l'année\*\*, a été attribué à Hélène Olivier-Bourbigou, responsable des recherches dans le domaine de la catalyse moléculaire à IFP Énergies nouvelles (IFPEN) à Lyon, présidente de la division Catalyse de la Société Chimique de France. Après avoir débuté sa carrière aux côtés d'Yves Chauvin (prix Nobel de chimie 2005), son directeur de thèse, elle conduit des recherches à IFPEN sur la catalyse moléculaire pour des applications dans le domaine de la chimie, à travers une double approche académique et industrielle. Dans la perspective d'une chimie plus durable, ses recherches visent à développer des procédés qui permettent de transformer des matières premières fossiles en molécules, à plus haute valeur ajoutée, utilisées par l'industrie chimique (plastifiants, polymères, etc.). Au cœur de ces procédés de transformation de la matière, le catalyseur joue un rôle central.

Reconnue parmi les meilleurs experts mondiaux dans sa discipline, elle a à cœur de contribuer au rayonnement de la catalyse française au niveau international.

\* Créé en 2001 par le Ministère chargé de l'Enseignement supérieur et de la Recherche afin de promouvoir la place des femmes dans la recherche et la technologie en France, le Prix Joliot-Curie comporte trois catégories : « Femme scientifique de l'année », « Jeune Femme scientifique » et « Parcours Femme entreprise ». Depuis 2011, l'Académie des sciences et l'Académie des technologies sont chargées de constituer le jury.

\*\* Portrait réalisé à l'occasion de ce prix : <https://www.youtube.com/watch?v=ujSnz7v6T-4>

#### Patrick Couvreur, Ludwik Leibler et Thomas Lecuit entrent à l'Académie des sciences

La même assemblée de l'Académie des sciences du 18 novembre a élu dix nouveaux membres, parmi lesquels deux noms bien connus de notre communauté : - **Patrick Couvreur**, membre senior de l'Institut universitaire de France, professeur de classe exceptionnelle de pharmacotechnie et biopharmacie à l'Université Paris-Sud, Châtenay-Malabry, en « Nanomédecine, nanomédicaments », à l'interface des sections *Chimie* et *Biologie humaine et sciences médicales* ;

- **Ludwik Leibler**, directeur de recherche de classe exceptionnelle au CNRS, professeur associé et directeur du Laboratoire Matière Molle et Chimie à l'ESPCI ParisTech, en « Chimie et physique des polymères », à l'interface des sections *Chimie* et *Physique*.

Notons également l'élection à un poste « junior » en « Chimie physique biologique » (à l'interface des sections *Physique*, *Chimie*, *Biologie intégrative* et *Biologie moléculaire et cellulaire, génomique*) de **Thomas Lecuit**, directeur de recherche au CNRS, responsable de l'équipe « Architecture et dynamique des tissus épithéliaux » à l'Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM), directeur du LABEX Information Flow and ORganization at the Membrane (INFORM, Université Aix-Marseille/CNRS/Inserm) et du laboratoire international associé du CNRS entre le National Center for Biological Sciences de Bangalore (Inde) et l'Institut de Biologie du Développement de Marseille.

#### Jean-Pierre Clamadieu, nouveau porte-parole de l'industrie chimique à Bruxelles



© Didier Vandembosch-Solvay photoLibrary

Le Français Jean-Pierre Clamadieu, PDG du groupe Solvay, a été nommé vendredi 17 octobre dernier pour deux ans à la tête des Fédérations européennes des industries chimiques (the European Chemical Industry Council, Cefic\*). Il succède à Kurt Bock, le patron du géant de la chimie BASF.

Il représentera ainsi les quelques 29 000 petites, moyennes et grandes entreprises réunies dans cette confédération, et qui emploient environ 1,2 million de personnes dans l'Union européenne.

Dans un contexte de croissance modérée pour la chimie européenne – le Cefic vient de revoir à la baisse ses prévisions de croissance pour 2014 à + 1,5 % –, deux de ses principaux objectifs seront de plaider pour une véritable politique énergétique coordonnée et compétitive au sein de l'Union européenne et de continuer à stimuler l'innovation.

\* [www.cefic.org](http://www.cefic.org)

## Livres



**Le beau livre des remèdes  
et des médicaments**  
**Des plantes médicinales  
aux thérapies géniques**

M.C. Gerald  
528 p., 29 €  
Dunod, 2014

Pour cette fin d'année, Dunod nous offre un livre superbement illustré écrit par l'Américain Michaël C. Gerald, professeur émérite de la Faculté de pharmacie de l'Université du Connecticut. Outre un choix d'illustrations particulièrement judicieux et éclectique, l'ouvrage évoque chronologiquement les découvertes et réalisations depuis 60 000 ans av. J.-C. jusqu'à 2020 (mais si !) avec le Viagra® féminin (pour 2015), la thérapie génique et les médicaments contre le vieillissement...

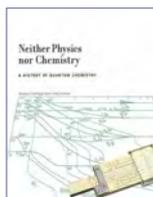
Une page de texte et en face à face des images, parfois directement liées au texte (récepteurs, inventeurs, publicité d'époque...) ou plus surprenantes. Par exemple, le Napoléon traversant les Alpes (par Jean-Louis David) illustre l'acide valproïque, dont les propriétés anti-convulsions furent découvertes par un doctorant lyonnais qui cherchait un solvant universel (exemple de sérendipité peu connu). À cette occasion, nous apprenons que Napoléon « souffrait de crises psychogènes liées au stress et de crises épileptiques dues à une urémie chronique associée à une gonorrhée », le saviez-vous ? On retrouve aussi le Gardasil® dont un récent numéro de *L'Actualité Chimique*\* vous parlait...

Ainsi, malgré des contraintes éditoriales fortes (une page par sujet), cet ouvrage, dédié aux petites filles de l'auteur, regorge d'informations toujours intéressantes, scientifiques ou plus anecdotiques. De quoi, sans goujaterie, meubler intelligemment les conversations autour de la table familiale ou du restaurant.

Un regret cependant : aucune formule chimique dans ces pages. Seraient-elles plus rébarbatives que les noms des produits et des médicaments eux-mêmes ?

**Rose Agnès Jacquesy**

\*Monneret C., Les nouveaux anticoagulants oraux et le Gardasil® sur le banc des accusés, *L'Act. Chim.*, 2014, 384, p. 6.



**Neither physics nor chemistry**  
**A history of quantum chemistry**

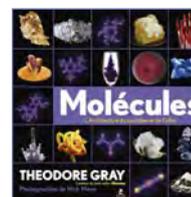
K. Gavroglu, A. Simões  
351 p., 42 \$  
MIT Press, 2012

Dans cet ouvrage d'histoire de la chimie quantique, Kostas Gavroglu et Ana Simões étudient minutieusement les contributions des physiciens allemands (Heitler & London, Hückel, Hellmann, Hund), des chimistes américains (Lewis, Pauling, Mulliken, Wheland, Slater), et des chercheurs britanniques en physique et mathématiques appliquées (Coulson, Lennard-Jones, Dirac, Fowler, Hartree). Ils analysent ensuite les transformations institutionnelle et conceptuelle consécutives aux innovations informatiques et au développement d'un nouveau type de laboratoire. Pour finir, ils proposent une réflexion sur le rôle de la théorie en chimie.

Le livre éclaire remarquablement l'opposition entre partisans des approches *ab initio* et semi-empiriques en identifiant certaines hypothèses sous-jacentes. Il apporte en outre une contribution décisive sur le rôle des rencontres internationales dans la transformation de la discipline. De façon inédite, il explique comment et pourquoi les orbitales gaussiennes (Boys, Parr, Pariser, Pople, Ransil, Roothaan et Rüdenberg) et les matrices de densité réduites (groupes de Löwdin et Slater) ont été introduites et développées. Il explique par ailleurs l'accueil défavorable de toute explication quantique de la liaison chimique en France, et montre comment Raymond Daudel et Alberte Pullman, ont proposé une extension de la chimie quantique aux molécules à intérêt biologique, en collaborant principalement avec des physiciens et des médecins. Il établit enfin que les méthodes et concepts proposés pour contourner l'impossibilité de mener à terme un calcul analytique complet ont largement veillé à rendre le langage classique de la chimie structurale compatible avec celui de la chimie quantique. Il propose à cet égard un parallèle fort intéressant avec l'intégration de la thermodynamique en chimie.

Nous recommandons très vivement la lecture de ce livre qui est l'exemple même de ce qu'une recherche faisant interagir histoire, épistémologie et historiographie peut apporter de plus positif à l'étude des évolutions des domaines scientifiques hybrides et de leurs dynamiques relationnelles.

**Jean-Pierre Llored**



**Molécules**  
**L'architecture du quotidien  
et de l'infini**

T.W. Gray  
Photos : N. Mann  
240 p., 19,95 €  
Éditions Place des Victoires, 2014

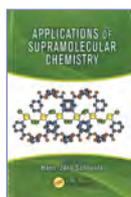
Après le magnifique *Atomes - Une exploration visuelle de tous les éléments connus dans l'univers* (2010), version française de *The Elements*, best-seller\* de Theodore Gray\*\* qui nous emmenait explorer le tableau périodique à l'aide d'un texte croustillant et de très belles photos sur fond noir, l'auteur récidive en nous proposant un nouveau très beau livre. Il s'agit cette fois de montrer le résultat de la combinaison de ces éléments. Après nous avoir présenté quelques familles de composés (sels, acides, cétones...) et être revenu sur certaines notions (organique/inorganique, huile minérale/végétale...), il nous emmène, toujours à l'aide de quelques 500 splendides illustrations, d'un texte pédagogique et d'anecdotes, découvrir les structures chimiques qui nous entourent comme nous ne les avons encore jamais vues. Un livre à mettre entre toutes les mains – il devrait faire comprendre et apprécier la chimie dans toute sa diversité, même aux cas les plus désespérés... – et à (s')offrir sans hésitation en cette fin d'année !

À noter, un troisième volume sur les réactions est en préparation...

**Séverine Bléneau-Serdel**

\*Plus de 20 000 exemplaires vendus et une application star sur iPad (malheureusement pas testée mais totalement addictive à ce que l'on peut lire sur Internet à son sujet).

\*\*Connu notamment pour sa rubrique « Grey Matter » dans le mensuel américain de vulgarisation scientifique *Popular Science*, et pour son site [periodictable.com](http://periodictable.com)



### Applications of supramolecular chemistry

H.-J. Schneider (ed.)  
453 p., 63,99 £  
CRC Press, 2012

Plus de vingt-cinq ans après l'obtention du prix Nobel par Jean-Marie Lehn, Charles Pedersen et Donald J. Cram, les concepts de la chimie supramoléculaire ont enrichi l'ensemble des domaines de la chimie et de son interface avec la biologie et la physique. Il est donc naturel de faire le point et de se demander dans quelle mesure ces avancées scientifiques ont généré des applications concrètes ; ce livre est donc particulièrement opportun.

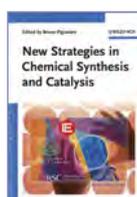
Cet ouvrage rassemble les contributions d'une vingtaine de spécialistes et couvre des domaines extrêmement variés allant des capteurs à l'alimentaire en passant par la séparation, l'électronique organique ou le biomédical. En particulier, plusieurs chapitres sont consacrés à des thèmes centraux de la science des polymères tels que les hydrogels, les polymères à empreinte moléculaire, les membranes, les matériaux permettant de transformer un stimulus chimique en action mécanique ou les polymères supramoléculaires.

Il est évidemment impossible de couvrir de façon exhaustive et approfondie l'ensemble de ces thématiques en environ 400 pages ; l'intérêt de ce livre par rapport aux articles de revue existant sur les différentes facettes de la chimie supramoléculaire est donc de fournir dans le même ouvrage un panorama général (mais forcément moins détaillé) des potentialités offertes par ce domaine.

Par ailleurs, le terme « application » est assez subjectif et mérite donc quelques précisions. En effet, certaines applications de la chimie supramoléculaire dans la vie de tous les jours (comme l'utilisation de cyclodextrines dans les déodorants ou de complexes de gadolinium comme agents de contraste pour l'imagerie médicale) sont effectivement décrites. Pourtant, à côté de ces applications majeures, les auteurs ont fait le choix de décrire sur le même plan les propriétés de systèmes développés plus récemment et qui représentent donc uniquement des applications potentielles.

En résumé, ce livre offre un panorama très intéressant du domaine de la chimie supramoléculaire et de ses applications potentielles. Le lecteur ne sera pas déçu à condition qu'il ne s'attende pas à une description approfondie des applications existantes.

Laurent Bouteiller



### New strategies in chemical synthesis and catalysis

B. Pignataro (ed.)  
406 p., 105,60 €  
Wiley, 2012

Cet ouvrage rassemble les contributions de jeunes chimistes ayant participé à l'« European Young Chemist Award 2010 » pendant le 3<sup>rd</sup> EuCheMS Chemistry Congress (« The Creative Force », Nuremberg, 2010). Il présente des résultats récents de la recherche, principalement dans le domaine de la chimie organique, mais aussi en chimie inorganique et en catalyse. Ces interventions ont été regroupées en trois sections.

La partie « Méthodes de synthèses » couvre des domaines variés qui vont de l'étude des espèces réactives par spectrométrie de masse à l'utilisation de synthétiseurs automatiques pour préparer des molécules d'origine naturelle, en passant par la synthèse et la réactivité des ozonides ou la réduction chimiosélective des amidés et imides.

La partie « Catalyse » aborde l'utilisation de la catalyse sous différents aspects tels que l'organocatalyse par les dérivés de thiourées chirales, la catalyse par l'ADN pour préparer des biomolécules, la préparation de catalyseurs hétérogènes

ou l'analyse microcinétique de procédés chimiques sur des surfaces.

« Chimie combinatoire et biologique » comporte trois chapitres couvrant différentes approches pour préparer des bibliothèques de composés à but pharmaceutique.

En conclusion, ce livre couvre des domaines variés de la recherche actuelle, aussi bien du point de vue fondamental que de celui des applications possibles. Il dresse un état de l'art des différents domaines tout en donnant des indications sur les directions futures de ces recherches ; il intéressera donc une large audience de chercheurs.

Jean-Marc Paris

### À signaler



#### Mon histoire de cuisine

H. This  
384 p., 29,90 €  
Belin, 2014



#### Note by note cooking - The future of food

H. This  
272 p., 19 \$  
Columbia University Press, 2014

Notre collègue et actif membre du Comité de rédaction, Hervé This, publie un nouvel ouvrage aux éditions Belin au titre alléchant : *Mon histoire de cuisine*. Il nous y offre une exploration de la cuisine sous tous ses aspects : historiques, géographiques, chimiques, physiques et biologiques, et livre des analyses qui conduisent à acquérir toutes les clés pour la réalisation d'une cuisine réussie à la fois techniquement, artistiquement et socialement.

Autre actualité de notre chargé de la rubrique « Chimie des aliments et du goût » : la parution début octobre d'un ouvrage en anglais sur la cuisine « note à note », *Note-by-note cooking: The future of food*, chez Columbia University Press !

### 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° 967 (octobre 2014)

- Effet de la température sur la solubilité des gaz non polaires, par J. Rivas-Enterrios.
- Expériences de spectrophotométrie illustrant l'étude d'un indicateur coloré acido-basique, par M. Ficheux.



#### N° 968 (novembre 2014)

- L'ozone, cet ennemi qui vous veut du bien, par R. Richelmi.
- Quelques idées pour se lancer dans l'enseignement de la physique-chimie en tant que DNL, par D. Noisette.
- Comment évaluer la maturité d'une pomme avec des outils de chimie ?, par J. Piard, G. Mazeas, F. Maisonneuve.

Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur [www.udppc.asso.fr](http://www.udppc.asso.fr)

13 janvier 2015



## *International workshop on human errors and quality of chemical analytical results*

Tel Aviv (Israel)

• <http://bioforumconf.com/workshop2015>

22-23 janvier 2015



## *Instrumenter et innover en chimie physique pour préparer l'avenir*

Paris

• [www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/flyerinstrumenter1.pdf](http://www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/flyerinstrumenter1.pdf)

25-28 janvier 2015



## *Euro-Asia zeolite conference 2015*

Nice

Organisée par la section régionale  
Normandie.

• [www.euroasia2015.org/index.php/ea/2015](http://www.euroasia2015.org/index.php/ea/2015)

26-27 janvier 2015



## *Journées Analyse industrielle*

Lyon

• [elodie.devers@axelera.org](mailto:elodie.devers@axelera.org)

28-29 janvier 2015

## *Rendez-vous*

### *R & D Chimie Matériaux*

Bordeaux

• [www.chimie-materiaux.com](http://www.chimie-materiaux.com)

4-6 février 2015



## *JJC 2015*

### *22<sup>e</sup> Journées Jeunes chercheurs*

Paris

Thème : Biology and chemistry: a permanent dialogue.

• [www2.sct-asso.fr/form.php?langue=french&cle\\_\\_menu=1187970162](http://www2.sct-asso.fr/form.php?langue=french&cle__menu=1187970162)

5 février 2015



## *29<sup>e</sup> Forum Horizon Chimie*

Paris

• [www.horizon-chimie.fr](http://www.horizon-chimie.fr)

6-7 février 2015



## *Village de la chimie 2015*

Paris

• [www.villagedelachimie.org](http://www.villagedelachimie.org)

11 février 2015



## *Chimie et expertise*

### *Santé et environnement*

Paris

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

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

16-19 mars 2015

## *CBRN - Research & innovation*

### *1<sup>st</sup> International conference*

Antibes - Juan-les-Pins

Thème : New trends and technical challenges on CRBN (hazardous chemical, radiological, biological and nuclear agents).

• [www.cbrn-conference.com](http://www.cbrn-conference.com)

17-18 mars 2015



## *Recycling 2015*

### *A challenge for chemistry*

Metz

• [www.ffc-asso.fr/colloques/recycling-2015](http://www.ffc-asso.fr/colloques/recycling-2015)

17-20 mars 2015



## *XXXI<sup>e</sup> JIREC*

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

Poitiers

Thème : Formuler en chimie.

• [JC.Mougenel@uha.fr](mailto:JC.Mougenel@uha.fr)

24-26 mars 2015

## *Intersol'2015*

### *Congrès-exposition international sur les sols, les sédiments et l'eau*

Paris

• [www.intersol.fr](http://www.intersol.fr)

31 mars-2 avril 2015

## *Forum Labo & Biotech*

Paris

• [www.forumlabo.com](http://www.forumlabo.com)

31 mars-2 avril 2015

## *SEP 2015*

### *11<sup>e</sup> congrès de l'Association Franco- phone des Sciences Séparatives (AFSEP)*

Paris

• [www.forumlabo.com/SEP2015/#/SEP2015/index.php](http://www.forumlabo.com/SEP2015/#/SEP2015/index.php)

8 avril 2015



## *SCT spring one-day thematic symposium*

Paris

Thème : Chemical biology: bioorthogonal chemistry contributing to molecular therapeutic innovation.

• [www.sct-asso.fr](http://www.sct-asso.fr)

13-14 avril 2015

## *Drug delivery*

### *1<sup>st</sup> European conference on pharmaceuticals*

Reims

• [www.apgi.org/Reims2015.htm](http://www.apgi.org/Reims2015.htm)

20-22 avril 2015

## *Nanoparticles synthesis and assembly*

### *Faraday discussion*

Chicago (États-Unis)

• [www.rsc.org/conferencesandevents/rscconferences/fd/nanoparticle-fd2015/index.asp](http://www.rsc.org/conferencesandevents/rscconferences/fd/nanoparticle-fd2015/index.asp)

3-7 mai 2015

## *ISGC 2015*

### *3<sup>rd</sup> International symposium on green chemistry*

La Rochelle

• [www.isgc2015.com](http://www.isgc2015.com)

11-12 mai 2015



## *JEDNC*

### *Journée de l'École doctorale normande de chimie*

Rouen

• [pierre-yves.renard@univ-rouen.fr](mailto:pierre-yves.renard@univ-rouen.fr)

25-29 mai 2015



## *TAN 15*

### *5<sup>th</sup> International conference on the chemistry and physics of the transactinide elements*

Fukushima (Japon)

• <http://asrc.jaea.go.jp/conference/TAN15>

26-29 mai 2015



## *GECat 2015*

### *Réunion du Groupe d'étude en catalyse*

Obernai

• [www.gecat.fr/spip.php?rubrique47](http://www.gecat.fr/spip.php?rubrique47)

4-9 juillet 2015



## *SCF'15*

### *« Chimie et transition énergétique »*

Lille

• [www.societechimiquedefrance.fr/congres/scf-15](http://www.societechimiquedefrance.fr/congres/scf-15)

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : [www.societechimiquedefrance.fr](http://www.societechimiquedefrance.fr), rubrique **Manifestations**.

## Prix des divisions 2014

### Chimie de coordination

• Sylviane Sabo-Etienne



Entrée au CNRS au LCC (Laboratoire de chimie de coordination, Toulouse) dans l'équipe de Danièle Gervais, Sylviane Sabo-Etienne a rejoint l'équipe d'Hervé des Abbayes à Brest. Après un an à Chapel Hill dans l'équipe

de Maurice Brookhart, elle est revenue au LCC dans l'équipe de Bruno Chaudret, puis a fondé une équipe indépendante en 2006. Son domaine de prédilection se situe à l'interface de la chimie organométallique, de la chimie de coordination et de la catalyse, avec une synergie importante entre expérience et théorie et en combinant recherche fondamentale et valorisation. Plusieurs « premiers » dans le domaine des complexes  $\sigma$  dihydrogène, silane et borane, en activation C-H et en catalyse ont conduit à sa reconnaissance internationale. L'ensemble de ses études sur la chimie des complexes  $\sigma$  a permis d'identifier le rôle majeur des interactions secondaires et de proposer pour les métaux de transition tardifs un mécanisme général ( $\sigma$ -CAM) qui complète les mécanismes généralement invoqués. Définir au mieux la nature des liaisons chimiques créées et décortiquer des cycles catalytiques par des études mécanistiques détaillées constituent la « marque de fabrique » de son équipe et sont une composante essentielle de son parcours. Elle est co-auteur de plus de 140 publications et de quatre brevets, et sa reconnaissance internationale est attestée par des invitations à des congrès internationaux aussi bien généralistes que de spécialités. Elle est membre de l'Advisory Board de différents journaux et a été pendant plusieurs années membre de l'Editorial Board de *Dalton Trans*. Elle a reçu en 2010 le prix Frankland de la RSC et a été nommée

Seaborg lecturer à l'Université de Californie à Berkeley.

Directrice de recherche, elle s'implique également dans des responsabilités collectives de management de la recherche, d'expertise dans différents cadres (nationaux, européens et internationaux), ainsi que dans la diffusion de la culture scientifique.

### Chimie du solide

Prix Jeune chercheur

• Samuel Bernard



Docteur en chimie inorganique de l'Université de Lyon (2002) suite à ses travaux sur les fibres céramiques de nitrure de bore (BN), il intègre le Max-Planck Institut für Metalforschung de Stuttgart (Allemagne) en 2003. Dans le département de F. Aldinger, son objectif a consisté à mettre en œuvre la voie dite des polymères précéramiques (« polymer-derived ceramics ») pour élaborer des fibres céramiques de carbonitrure de silicium et de bore (Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>/C/N) destinées à des applications thermostructurales. En 2004, il est recruté en tant que chargé de recherche CNRS au Laboratoire des matériaux et interfaces (UMR 5615 CNRS/UCBL) de l'Université de Lyon. Ses travaux sur les polymères précéramiques ont notamment permis d'étendre l'activité « fibres » du laboratoire vers d'autres compositions et formes de matériaux. Depuis 2010, il développe son activité de recherche à l'Institut européen des membranes (IEM, Montpellier). Sa thématique de recherche porte aujourd'hui sur la synthèse de polymères précéramiques et leur mise en œuvre pour élaborer des céramiques non-oxydes à base de bore et de silicium. Il s'intéresse en particulier au nitrure de bore et au carbure de silicium sous forme de fibres, membranes, poreux et nanocomposites pour les structures, l'énergie et l'environnement.

Habilité à diriger des recherches depuis

2012, il est actuellement co-animateur de l'axe transversal « membranes du futur » de l'IEM. Il est co-auteur de 56 articles à comité de lecture (facteur h = 19, 810 citations), 6 brevets internationaux et 13 séminaires sur invitation.

Il s'est vu décerner le Prix chercheur 2011 par la Société chinoise de céramique.

• Cédric Boissière



Docteur es sciences de l'Université de Montpellier 2, Cédric Boissière a soutenu une thèse en chimie des matériaux (2001) pour l'application des matériaux inorganiques mésostructurés à la réalisation de membranes d'ultrafiltration à haute performance sous la direction d'Éric Prouzet. Après un stage postdoctoral au sein du groupe de S. Mann (Bristol, R.-U.) pendant lequel il a travaillé sur la synthèse de nanophosphates de calcium biostructurés, il rentre au CNRS en 2002 au sein du groupe Matériaux hybrides du Laboratoire Chimie de la matière condensée de Paris sous la direction de C. Sanchez (Université Paris 6). Depuis lors, il travaille sur la synthèse de matériaux hiérarchiques hybrides ou inorganiques par couplage de la chimie douce et de procédés d'évaporation. Les principaux matériaux explorés concernent les films fonctionnels et les particules préparées par voie aérosol qui trouvent de nombreuses applications en optique, catalyse hétérogène et nanomédecine.

Il est co-auteur de plus de 140 publications et 28 brevets, et a été lauréat du prix de la Société européenne de membrane (2006) et Médaille Jean Rist de la SF2M (2007).

### Prix de thèse

• Delphine Toulemon



Delphine Toulemon a soutenu sa thèse en chimie du solide intitulée « Stratégies d'assemblage par chimie « click » de nanoparticules magnétiques sur des surfaces fonctionnalisées » en novembre 2013. Ce travail a été effectué à l'Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS) sous la direction du professeur Sylvie Bégin, co-encadré par Benoit Pichon et cofinancé par la Direction générale de l'Armement (DGA) et la région Alsace. Elle a commencé en septembre dernier un stage postdoctoral au laboratoire ITODYS de l'Université Paris Diderot, sous la direction de Fayna Mammeri (équipe du professeur Souad Ammar), portant sur les nouvelles stratégies d'assemblage de nanoparticules pour la conception de réseaux magnétiques étendus.

### À propos des journaux de ChemPubSoc Europe

Le nombre total de citations des journaux de ChemPubSoc Europe (CPSE) publiés par Wiley-VCH, dont la SCF est copropriétaire des titres, a de nouveau enregistré une croissance à deux chiffres (12,2 %). Tous les journaux ont augmenté leur nombre total de citations, les progressions étant naturellement très fortes pour *ChemSusChem* (36,7 %) et *ChemCatChem* (57,1 %) par leur introduction récente. Les premiers facteurs d'impact pour *ChemPlusChem* et *ChemistryOpen* sont très prometteurs : respectivement 3,242 et 2,938. *ChemistryOpen* est maintenant la principale revue « Gold OA » en chimie.

N'oubliez pas non plus que *ChemViews Magazine\** accueille dans ses colonnes des informations en provenance des laboratoires d'Europe continentale. Ce magazine électronique mis à disposition de ChemPubSoc Europe par Wiley-VCH semble être très apprécié de nos collègues asiatiques et nord-américains qui constituent près des deux tiers de son lectorat !

**Les facteurs d'impact 2013** traduisent globalement un léger retrait (chiffres 2012 entre parenthèses), malgré une constante progression du nombre total de citations, qui a crû ces cinq dernières années de plus de 100 % : *ChemSusChem* : 7,117 (7,475) ; *Chemistry, Eur. J.* : 5,693 (5,831) ; *ChemCatChem* : 5,044 (5,207) ; *ChemBioChem* : 3,060 (3,740) ; *ChemPhysChem* : 3,360 (3,349) ; *Eur. J. Org. Chem.* : 3,154 (3,344) ; *ChemMedChem* : 3,046 (2,835) ; *Eur. J. Inorg. Chem.* : 2,695 (3,120). Et les premiers facteurs d'impact de *ChemPlusChem* et *ChemistryOpen* récemment introduits dans le portefeuille de ChemPubSoc Europe viennent d'être publiés : *ChemPlusChem* reçoit un excellent premier facteur d'impact de 3,242, qui confirme sa haute qualité et son importance au sein de la communauté des chimistes. Un examen rigoureux par les pairs et des délais de publication rapides fidélisent les auteurs qui soumettent de nouveaux manuscrits. *ChemPlusChem* semble en passe de devenir un journal phare pour la recherche multidisciplinaire au plus haut niveau.

*ChemistryOpen* a reçu son premier facteur d'impact de 2,938, ce qui en fait le journal de chimie générale en accès libre (open access) le mieux classé dans la catégorie chimie multidisciplinaire du *Journal Citation Report* 2013. Pour marquer ce beau succès, les publications dans *ChemistryOpen* seront gratuites jusqu'en juin 2015\*\*.

\*Contact : [ChemistryViews@Wiley-VCH.de](mailto:ChemistryViews@Wiley-VCH.de) \*\*Pour plus de détails : [www.chemistryopen.org/charges](http://www.chemistryopen.org/charges)

### La nouvelle année approche...

**Pensez dès maintenant à votre adhésion à la SCF et à votre réabonnement à L'Actualité Chimique.**

Quelques thèmes à venir dans nos colonnes : « La chimie organique », « Chimie et lumière », la chimie en régions...

• [www.societechimiquedefrance.fr/fr/adhesion-et-renouvellement.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/fr/adhesion-et-renouvellement.html)

# le dossier

## Les armes chimiques

L'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC)

Prix Nobel de la paix 2013



*« The Norwegian Nobel Committee has decided that the Nobel Peace Prize for 2013 is to be awarded to the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW) for its extensive efforts to eliminate chemical weapons. »*

**l'actualité  
chimique**

# Sommaire

Introduction : se souvenir et comprendre pour mieux interdire et éliminer, par <b>M. Verdaguer</b>	p. III
Il y a cent ans : la guerre chimique, par <b>J. Fournier</b>	p. IV
De l'emploi des armes chimiques lors de conflits à la Convention sur l'interdiction des armes chimiques et l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques, par <b>J.-C. Tabet</b>	p. VII
• <i>Table A</i> : Sélection d'armes chimiques parmi les plus utilisées : formules, appellations, effets physiologiques et modes d'actions	p. IX
• <i>Encadré 1</i> : Armes chimiques : définitions	p. IX
• <i>Encadré 2</i> : Les contraintes de la Convention sur les industries chimiques, par <b>F. Rocquet</b>	p. X
• <i>Encadré 3</i> : Le Centre d'Études du Bouchet (CEB), un partenaire actif de l'OIAC	p. XII
De l'arme chimique à l'agent thérapeutique : deux exemples, par <b>A. Marquet</b>	p. XIII
La destruction des toxiques de guerre, par <b>A. Lattes</b>	p. XIX
• <i>Encadré 4</i> : Le devenir des armes chimiques stockées en Europe de l'Ouest pendant la Seconde Guerre mondiale	p. XX
• <i>Encadré 5</i> : Décontamination des toxiques de guerre	p. XXI
• <i>Encadré 6</i> : La destruction des armes et munitions chimiques syriennes	p. XXI
Conclusion : que pouvons-nous faire ?, par <b>A. Marquet, J.-C. Tabet</b> et <b>M. Verdaguer</b>	p. XXIII

## 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 !**

# Introduction

## Se souvenir et comprendre pour mieux interdire et éliminer

Michel Verdaguer

L'année 2013 restera dans les annales comme l'année où la chimie a été distinguée par quatre prix Nobel : le prix Nobel de chimie attribué à Martin Karplus, Michael Lewitt et Arieh Warshell [1], et le prix Nobel de la paix attribué à l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC), ou Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW) [2]. Ce dernier prix prend une résonance particulière puisque « *La chimie a été la science la plus importante dans le travail d'Alfred Nobel. Le développement de ses inventions autant que les procédés industriels qu'il a utilisés étaient fondés sur le savoir chimique* » [3]. Son travail sur la nitroglycérine et la dynamite, son activité d'industriel de l'armement sont porteurs de cette contradiction que la chimie puisse être utilisée à des fins de destruction ou comme un extraordinaire vecteur de progrès [4]. L'idée de ce dossier est née de conversations entre collègues de l'UPMC puis de discussions au sein de la commission Chimie et Société et du comité de rédaction de *L'Actualité Chimique*. Trois raisons nous y ont conduits. D'abord, il est important que les chimistes se saisissent eux-mêmes des questions que soulève leur discipline dans l'espace et dans le débat publics. Il ne nous est pas indifférent que dans un conflit contemporain, où la guerre conventionnelle tue par dizaines de milliers la population civile, le seul mot « chimique » (dans « utilisation des armes chimiques ») puisse justifier politiquement la décision de grandes puissances d'intervenir, ou non, dans ce conflit [5].

Il y a cent ans, la Première Guerre mondiale les utilisait massivement, comme le décrit Josette Fournier dans son article. Aujourd'hui, pour les interdire et les détruire, il existe une Organisation internationale pour l'interdiction des armes chimiques, l'OIAC, qui s'appuie sur une Convention internationale sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC) [6]. Il ne s'agit pas seulement de condamner l'utilisation de telles armes. Il convient aussi d'empêcher leur production et de les éliminer de manière efficace. C'est l'histoire et le fonctionnement de cette organisation que décrit Jean-Claude Tabet. À côté des aspects politiques et diplomatiques, il s'agit d'une histoire scientifique et technologique : il est décisif de détecter les armes chimiques, de les caractériser, de les analyser et d'accumuler un savoir sûr pour mieux les détruire dans le respect des populations et de l'environnement. François Roquet illustre le caractère contraignant de la Convention sur l'industrie chimique dans l'*encadré 2* (p. X).

*L'Actualité Chimique* et la Société Chimique de France ont déjà montré l'importance de la chimie dans ce contexte, que les armes soient entre les mains d'États ou de groupes terroristes [7-9]. L'*encadré 3* (p. XII) sur le Centre d'Études du Bouchet et la contribution d'Armand Lattes sur la destruction des produits toxiques, armes chimiques ou analogues apportent des éléments d'actualité.

La troisième motivation de ce dossier est d'apporter les explications utiles à ce que sont les armes chimiques (*encadré 1* p. IX) et à la compréhension du mode d'action des molécules toxiques au niveau de l'organisme. Les scientifiques peuvent (i) expliquer les mécanismes d'action de ces toxiques par la modification des cycles catalytiques dans les organismes biologiques, et (ii) proposer les moyens

### Glossaire-Abréviations

**CIAB** : Convention sur l'interdiction des armes biologiques.

**CIAC** : Convention sur l'interdiction des armes chimiques.

**CWC** : Chemical Weapons Convention.

**EP** : État partie, État ayant ratifié la Convention CIAC.

**NRBC** (risques) : risques nucléaire, radioactif, chimique, biologique.

**OIAC** : Organisation pour l'interdiction des armes chimiques.

**OPCW** : Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons.

d'y remédier. Ce sont ces aspects qu'aborde l'article d'Andrée Marquet. On y constate que la structure moléculaire et les mécanismes d'interaction d'une « arme chimique » peuvent être proches de ceux de composés phytosanitaires d'utilisation courante ou de médicaments. La frontière est tenue entre usage utile ou criminel de certaines substances, qu'elles soient naturelles ou synthétiques. Nous abordons en conclusion la dimension éthique qui confronte le chimiste à sa responsabilité.

### Références

- [1] (a) [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2013](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013) ; (b) Assfeld X., De la modélisation vers la simulation : le prix Nobel de chimie 2013, *L'Act. Chim.*, **2013**, 380, p. 6 ; (c) Numéro spécial « Modéliser et simuler la chimie : le défi de la chimie théorique », *L'Act. Chim.*, **2014**, 382-383.
- [2] [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/peace/laureates/2013](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/peace/laureates/2013)
- [3] [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry)
- [4] [www.nobelprize.org/alfred\\_nobel](http://www.nobelprize.org/alfred_nobel)
- [5] Bernier J.-C., De la difficulté d'éliminer les « armes chimiques » en Syrie, *L'Act. Chim.*, **2014**, 384, p. 4.
- [6] [www.opcw.org](http://www.opcw.org)
- [7] Clavaguera S., Toure M., Carella A., Simonato J.-P., Déjouer le terrorisme chimique : l'apport des nanotechnologies et des détecteurs de gaz toxiques, *L'Act. Chim.*, **2011**, 350, p. 10.
- [8] Bellier B., Bégos A., Juillet Y., Taysse L., Identification d'agents toxiques de guerre et de leurs signatures. Scénarios, moyens et stratégie, *L'Act. Chim.*, **2004**, 276, p. 19.
- [9] (a) [www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/GuerreTerro1.pdf](http://www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/GuerreTerro1.pdf) : Lattes A., Guerre et terrorisme chimiques ; (b) [www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/CHEMICALBIOLterrorism.pdf](http://www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/CHEMICALBIOLterrorism.pdf) : Lattes A., The risk of chemical and biological terrorism: discussing chemical disarmament in relation with the risk.



**Michel Verdaguer\***

est professeur émérite de l'Université Pierre et Marie Curie à Paris, membre du bureau national de la commission Chimie et Société et membre de l'Academia Europaea.

\* IPCM, Case 42, UPMC, 4 place Jussieu, F-75252 Paris Cedex 05.  
Courriel : michel.verdaguer@upmc.fr

# Il y a cent ans : la guerre chimique

Josette Fournier

<b>Résumé</b>	On date de 1915 le premier usage de gaz de combat par l'Allemagne. Ce bref article rappelle que l'arsenal d'armes chimiques était déjà bien fourni et partagé par les nations belligérantes.
<b>Mots-clés</b>	<b>Droit des gens, armes chimiques, ypérite, vagues dérivantes.</b>
<b>Abstract</b>	<b>A hundred years ago: the chemical war</b> A number and variety of chemical weapons were already known and used by the belligerent nations during the First World War.
<b>Keywords</b>	<b>Jus gentium, chemical weapons, mustard gas, drifting waves.</b>

## L'arme chimique

Jusqu'à la thèse soutenue par Olivier Lepick [1] et la parution du livre qu'il en a extrait [2], préfacé par l'historien Pierre Chaunu, l'arme chimique, étroitement associée à la Grande Guerre, n'avait pas fait l'objet d'une étude historique exhaustive.

Par l'acte final de la deuxième Conférence internationale de la Paix, signé à La Haye le 18 octobre 1907, reprenant les actes du 29 juillet 1899, 44 pays avaient souscrit ou renouvelé leur adhésion aux quatorze conventions du Droit des gens, véritable code des Lois de la guerre [3] ; les pays signataires s'interdisaient de « *lancer des projectiles et des explosifs du haut de ballons [...] ayant pour but unique de répandre des gaz asphyxiants ou délétères.* » L'arme chimique désigne en outre des substances solides ou liquides pulvérisées dans l'air. La définition actuelle complète est donnée par l'article II de la Convention des Armes chimiques [4]. Nous retenons ici la définition concise de l'*US Department of Defense Dictionary of Military and Associated Terms* : « *arme libérant une substance chimique qui, lors d'une opération militaire, a pour effet de tuer, de blesser ou d'incapaciter temporairement un homme par les effets physiologiques qu'elle provoque.* »

De par son mode de diffusion en atmosphère ouverte, un tel produit doit être efficace à très faibles doses, être stable au stockage, à la dispersion et à l'exposition aux agents météorologiques ; il doit pouvoir être disponible en quantités et concentrations efficaces. Sa détection et les moyens de se protéger contre lui et de se soigner après atteinte ne doivent pas être trop évidents. On attend des produits dits « incapacitants » qu'ils aient des effets réversibles ; par conséquent, la dose toxique doit être mille fois supérieure à la dose incapacitante et ils doivent pouvoir être dispersés par des moyens non dangereux.

On peut aussi distinguer les armes chimiques d'après leurs effets en produits irritants (lacrymogènes, sternutatoires, urticants), vésicants, suffocants et/ou toxiques (table A p. IX). Parmi les lacrymogènes utilisés pendant la Grande Guerre, Olivier Lepick cite les bromacétone, chloracétone et iodacétone, les bromures, chlorures et iodures de benzyle et de xylyle, la bromométhyl éthyl cétone, le bromoacétate d'éthyle, le cyanure de bromobenzyle, les iodacétates d'éthyle et de méthyle, le chlorure de cacodyle, le

chlorure de benzyle orthonitré, l'acroléine (qui est aussi un suffocant), les chlorosulfates d'éthyle et de méthyle. Dans les sternutatoires, il relève les cyanure et chlorure de diphénylarsine, le dichlorure et le dibromure d'éthylarsine (qui sont aussi vésicants), le dichlorure et le dibromure de phénylarsine et le sulfate de diméthyle – des grenades de capsaïcine sternutatoire associée au dioxyde de soufre (asphyxiant) ou au disulfure de carbone (asphyxiant et incendiaire) furent utilisées par les Anglais en mai 1915. Parmi les vésicants, l'ypérite (sulfure de dichloroéthyle) tient la première place [5]. Les principaux suffocants ont été le (di)chlore et le phosgène, et les principaux toxiques, l'acide cyanhydrique et les halogénures de cyanogène.

La crainte des armes chimiques est bien antérieure au premier conflit mondial, comme en témoignent ces extraits des *Lettres persanes* de Montesquieu [6] : « *Je tremble toujours qu'on ne parvienne à la fin à découvrir quelque secret qui fournisse une voie plus abrégée pour faire périr les hommes, détruire les peuples et les nations entières.* » « *Il n'y a pas longtemps que je suis en Europe, mais j'ai ouï parler à des gens sensés des ravages de la chimie : il semble que ce soit un quatrième fléau qui ruine les hommes et les détruit en détail, mais continuellement ; tandis que la guerre, la peste, la famine, les détruisent en gros, mais par intervalles.* »

Il en est de même des tentatives d'emploi d'armes chimiques à des fins militaires [7] : certaines sont cocasses, comme la confection de pétards puants contre les armées vendéennes par Joachim Proust (1751-1819), qui est le frère de l'auteur de la loi des proportions définies (Joseph Louis Proust, 1754-1826). D'autres ont laissé de sinistres et douloureux souvenirs, comme les enfumades de tribus dans les grottes du Dahra par les colonels Pélissier et de Saint-Arnaud pendant la conquête de l'Algérie (1845).

## Les objectifs de la guerre des gaz

Les stratèges français de 1914, comme leurs adversaires, escomptaient une guerre brève. Les premiers croyaient parvenir à la victoire en cultivant l'offensive résolue et vigoureuse. Les seconds aussi, en privilégiant des opérations d'enveloppement. Dès octobre 1914, au lieu d'une guerre mobile, ces tactiques conduisaient à une guerre de siège meurtrière et les deux armées s'enterraient dans des tranchées [8]. La guerre des gaz est la conséquence de la



Vue aérienne d'une attaque par vagues gazeuses dérivantes, 16 juillet 1916.  
*Collier's New Photographic History of the World's War*, P.F. Collier & Son, New York, 1918.

guerre de tranchées. Les protagonistes cherchaient un moyen de mettre un terme à l'immobilisation, les gaz paraissaient aptes à déloger l'adversaire de positions inatteignables par les armes conventionnelles. De ce point de vue, toutes les attaques chimiques furent des échecs.

Dans deux conférences données au laboratoire d'Albin Haller en 1920, R. Cornubert [9a] et D. Florentin [9b] débattent de l'antériorité, allemande ou française, dans l'usage d'armes chimiques. Dès les premiers jours du conflit, les Français disposaient de cartouches suffocantes remplies de bromacétate d'éthyle liquide, remplacé partiellement, faute d'approvisionnement suffisant, par la chloracétone dès novembre. Dès février 1915, l'armée française utilisait aussi des grenades suffocantes chargées des mêmes produits.

La tradition veut qu'on ait adopté leurs conclusions : « C'est le 22 avril 1915 qu'au mépris des engagements internationaux de La Haye, les Allemands employèrent pour la première fois, sur une grande échelle, dans la région d'Ypres, les gaz de combat sous forme de nappes » (150 tonnes de chlore depuis 5 830 cylindres-réservoirs sur un front de 6 km). Néanmoins, les documents attestent que des recherches et des essais d'armes chimiques existaient tant en France qu'en Grande-Bretagne avant l'attaque allemande du 22 avril.

## Vagues dérivantes et projectiles

L'originalité de Fritz Haber (1868-1934) fut de proposer la diffusion des gaz, non pas au moyen d'obus et autres projectiles, mais directement, depuis des réservoirs cylindriques pressurisés placés dans des tranchées, et de laisser le nuage se propager au gré du vent vers les lignes ennemies. Par ses propriétés, le chlore se prêtait parfaitement à ce type de dispersion. La première utilisation du phosgène, plus toxique, aux effets différés, incolore et inodore, sur le front occidental eut lieu le 19 octobre 1915 au sud de Reims sur un front de 12 km en mélange (environ 10 %) avec le chlore. Seuls le chlore et le phosgène ont été utilisés à l'état de gaz en vagues dérivantes. La dernière attaque eut lieu le 25 septembre 1917 près de Béthune dans des galeries de mines de charbon, avec un mélange de chlore et de chloropicrine.

Olivier Lepick dénombre 409 émissions en vagues dérivantes entre 1915 et 1918 (301 pour la Grande-Bretagne, 51 pour la France, 50 pour l'Allemagne, six pour la Russie et une pour l'Autriche-Hongrie). Dès 1915, les Allemands et les

Français ont privilégié un autre mode de dispersion d'agents chimiques, par projectiles et explosifs.

Les premiers projectiles chimiques furent des obus sternutatoires (Neuve-Chapelle, 27 octobre 1914). L'agent lacrymogène le plus utilisé fut la bromacétone (plus de mille tonnes), devant le bromure de xylyle ; le plus actif apparu du côté français à la fin des combats fut le cyanure de bromobenzyle. Les « arsines » sternutatoires solides apparurent en juillet 1917 (Nieupoort, 10 juillet 1917).

Le premier bombardement avec des obus chargés d'ypérite par l'artillerie allemande eut lieu près d'Ypres dans la nuit du 12 au 13 juillet 1917. Ce produit, très persistant, peu volatil, agit par contact, tandis que les vésicants utilisés avant lui agissaient par inhalation. Le terrain contaminé ne peut être réoccupé rapidement. On estime que l'ypérite fit huit fois plus de victimes que tous les autres produits toxiques utilisés par les Allemands. Les Alliés ne réussirent à en disposer qu'en juin 1918.

Cornubert distingue deux périodes : du 22 avril 1915 à juillet 1917, puis de juillet 1917 à l'armistice. En juillet 1917, la protection contre les gaz était devenue suffisante. Il fallait donc trouver un moyen d'éliminer cette protection. C'est ainsi que des vésicants et sternutatoires (ypérite, inodore quand il est pur, à l'effet vésicant non immédiat mais persistant, puis arsines sternutatoires destinées à contraindre les soldats à ôter leurs masques) furent ajoutés aux lacrymogènes, suffocants et toxiques.

Cornubert et Florentin dressent un tableau des dates et des lieux des attaques allemandes et françaises, des substances utilisées, de leurs formules, de leur état physique et de leur classement (lacrymogènes, suffocants...). Ils exposent les dispositifs d'échantillonnage et d'analyse rapidement adoptés par les alliés. Les chimistes français qui ont attaché leur nom à l'étude des gaz de combat français sont cités.

Florentin recense les propriétés qui influent sur leur permanence : tension de vapeur, aptitude à s'hydrolyser, densité qui les rend aptes à être entraînés par le vent tout en restant à la surface du sol. Il indique les doses mesurées toxiques, la composition des mélanges. Le chlore et le phosgène existaient en stocks dans les industries des matières colorantes allemandes, les autres furent fabriqués par ces mêmes industries qui disposaient des équipements et du savoir-faire. Ainsi, BASF fabriquait à Ludwigshafen le phosgène et l'acide diphénylarsinique, l'oxyde d'éthylarsine et le

thiodiglycol servant à préparer les arsines et l'ypérite. Florentin décrit les procédés et les capacités de BASF, Hoechst, Bayer et Kalle, ainsi que la constitution et le chargement des projectiles.

## Les protections

Dès le 23 avril 1915, on savait grâce aux analyses d'André Kling (1872-1947), directeur du laboratoire municipal de Paris, que les Allemands avaient recours contre le chlore à des tampons de coton qu'il fallait imbiber d'une solution aqueuse glycinée de thiosulfate et de carbonate de sodium.

Les chimistes anglais préconisèrent de respirer à travers un tampon de tissus imprégnés d'urine ou d'une bouteille sans culot remplie de terre humide. Le 29 juillet 1915, Lebeau faisait ajouter un tampon de gaze imprégné à l'avance d'huile de ricin et de ricinate de sodium capable de fixer le chlore et le bromure de benzyle.

Le 16 août 1915, on ajoutait une couche imprégnée de sulfanilate de sodium et d'hexamine contre le phosgène. Le 31 août 1915, on retenait la proposition de Plantefol qui avait remarqué que l'acétate basique de nickel était un bon fixateur de l'acide cyanhydrique. Degrez *et coll.* mirent au point un appareil contre le monoxyde de carbone ; celui-ci était oxydé par l'anhydride iodique en dioxyde de carbone qui était fixé par de l'oxylithe. Il fallait protéger les voies respiratoires et les yeux. Cornubert expose les améliorations apportées à ces compresses et les dispositifs adaptés à divers modèles de masques, dont l'inconfort dissuadait les combattants de les porter.

Les noms des chimistes français et alliés engagés dans ces recherches et les produits dont le potentiel militaire fut inventorié figurent dans ces deux sources.

Vinet [10], chef du bureau des Services chimiques, donne l'organigramme des services français. La genèse de leur mise en place ainsi que les tâtonnements de l'organisation britannique se trouvent dans l'ouvrage d'Olivier Lepick.

## L'approvisionnement

Pour sa fourniture en chlore, la France se dotait de sept usines électrochimiques en 1915 et 1916, auxquelles vinrent s'ajouter quatre autres usines pour le Service des Poudres après avril 1918. Situé loin du front et disposant de l'hydroélectricité des Alpes, du sel marin de la Méditerranée et du mistral pour purifier l'atmosphère, le site de Saint-Auban (Basses-Alpes) était tout indiqué pour cette production. Le premier atelier de chlore y fut construit en trois mois par la Compagnie des produits chimiques d'Alais et de la Camargue [11]. Les centres de production les plus importants furent ceux de Pont-de-Claix, Saint-Auban et Plombières en Savoie. L'usine de Zarzis en Tunisie mise en chantier en avril 1916 fournit bientôt le brome en quantités suffisantes pour les besoins de la France (gaz de combat et industries) et d'une partie de nos alliés européens.

## L'élimination

Après l'armistice, il fallait se défaire des stocks, décontaminer les sites et déconditionner les munitions. Jusqu'en 1933, on a procédé à la détonation en plein air, provoquée et parfois mal contrôlée, puis on a privilégié l'enterrement. La France a immergé une partie de ses obus, enfermés ou non dans du béton, en haute mer ou dans des lacs.

## Et la suite... dans les autres articles de ce dossier

Les recherches d'agents de plus en plus nocifs et de moyens de dissémination de mieux en mieux ciblés ne se sont jamais éteintes. En décembre 1936, Gerhard Schrader (1903-1990) découvrait les propriétés insecticides neurotoxiques d'organophosphorés [12] (*table A* p. IX et *figure 3* p. XIV).

L'ypérite fut encore l'agent le plus utilisé entre 1980 et 1988 pendant la guerre entre l'Iran et l'Irak.

## Références

- [1] Lepick O., *Une guerre dans la guerre. Aspects tactiques et stratégiques du conflit chimique, 1914-1918*, Thèse de doctorat, Institut des hautes études internationales, Université de Genève, 1998.
- [2] Lepick O., *La Grande Guerre chimique 1914-1918*, PUF, Histoires, 1998.
- [3] de Dampierre J., *L'Allemagne et le Droit des gens*, Berger-Levrault, 1915.
- [4] *US Department of Defense Dictionary of Military and Associated Terms*, Arco, 1988, p. 65 ; [www.un.org/fr/disarmament/wmd/chemical/glossary.shtml](http://www.un.org/fr/disarmament/wmd/chemical/glossary.shtml)
- [5] Jacques J., Les premières victimes de l'ypérite, *New J. Chem.*, 1991, 15, p. 3.
- [6] Montesquieu, *Lettres persanes*, t. 2, lettre CVI, 1721, <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k2080781/f36.highres> et <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k2080781/f37.image>
- [7] Godement R., *Les origines des armes chimiques*, 1989, <http://michel.delord.free.fr/godement-chimie1989.pdf>
- [8] <http://rosalielebel75.franceserv.com/guerre-des-tranchees-gaz-de-combat.html>
- [9] a) Cornubert R., La guerre des gaz. Généralités. L'œuvre française, *Revue générale des sciences pures et appliquées*, 1920, 31, p. 45, <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k17095c/f51.image.r=Revue%20g%C3%A9n%C3%A9rale%20des%20sciences%201920.langFR> ; b) Florentin D., La guerre des gaz. L'Allemagne et la guerre des gaz, *ibid.*, p. 237 ; <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k17095c/f243.image.r=Revue%20g%C3%A9n%C3%A9rale%20des%20sciences%201920.langFR>
- [10] Vinet E., La guerre des gaz et les travaux des services chimiques français, *Chimie et Industrie*, 1919, 2, p. 1377.
- [11] Fournier J., L'usine de Saint-Auban d'Elf Atochem, *L'Act. Chim.*, 1999, 225, p. 34.
- [12] Fournier J., *Chimie des Pesticides*, 5<sup>e</sup> partie, Techniques et Cultures, Agence de Coopération Culturelle et Technique, Paris, 1988.



**Josette Fournier\***

est professeur hors cadre des universités.

\* 21 parc Germalain, F-49080 Bouchemaine.  
Courriel : [josette.fournier4@orange.fr](mailto:josette.fournier4@orange.fr)



New trends and technical challenges on hazardous chemical, radiological, biological and nuclear agents (CRBN).

Main topics: Environmental depollution, Detection, Human (external) decontamination, Surface decontamination, Protection, Emergency therapeutics & large spectrum prophylaxis.

• [www.cbrn-conference.com](http://www.cbrn-conference.com)

# De l'emploi des armes chimiques lors de conflits à la Convention sur l'interdiction des armes chimiques et l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques

Jean-Claude Tabet

**Résumé**      Devant la recrudescence de l'emploi d'armes chimiques, considérées comme armes de destruction massive par l'ONU, il est montré comment des règles sur leur interdiction totale de production et d'utilisation ainsi que sur la destruction de leurs stocks (encore partielle à ce jour) ont été dictées en 1993 à Paris par la Convention sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC) (appliquée dès 1996). Pour les 190 pays sur 196 ayant signé et ratifié la CIAC, un régime contraignant est institué pour l'industrie chimique des États parties, et ce sous l'égide de l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC). Des vérifications sont faites par les inspecteurs de l'OIAC, les mêmes qui partent sur les sites de belligérance en cas d'allégation d'utilisation d'armes chimiques, afin de recueillir et vérifier des échantillons, comme récemment en Syrie. Ces derniers sont transférés pour confirmation dans une vingtaine de laboratoires des États parties désignés par l'OIAC (dont le Centre du Bouchet pour la France). Le travail important mené par l'OIAC, bien que restant dans l'ombre, a été récompensé par l'attribution du prix Nobel de la paix en 2013.

**Mots-clés**      **Armes chimiques, Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC), États parties, Conseil scientifique consultatif, inspecteurs de l'OIAC, laboratoires désignés, universalité, prix Nobel de la paix.**

**Abstract**      **From the use of chemical weapons during conflicts to the Convention for the Prohibition of Chemical Weapons and the Organization for the Prohibition of Chemical Weapons**

Given the outbreak of the use of chemical weapons, considered by UN as mass destruction weapons, it is shown how rules for the global prohibition of their production and use as well for the destruction of their stocks (still incomplete nowadays) have been produced by the Convention for the Prohibition of Chemical Weapons (CPCW), in Paris in 1993 (applied since 1996). For the 190 countries (among 196) having signed and ratified the CPCW, a binding regime has been established for the chemical industry of the States Parties under the control of the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW). Checks are undertaken by OIAC' inspectors, the same who are visiting the places of belligerency in case of assertion of chemical weapons' use, to collect and check samples, as recently in Syria. The samples are transferred for confirmation in about twenty laboratories of the States Parties designated by OPCW (including the French Centre du Bouchet). The important job performed by OPCW, even in the shadow, has been awarded the Nobel Peace Prize in 2013.

**Keywords**      **Chemical weapons, Organization for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW), States Parties, scientific advisory board, OPCW inspectors, designated laboratories, universality, Nobel Peace Prize.**

La chimie, aussi noble soit-elle dans ses contributions, peut être utilisée pour atteindre des objectifs plus funestes, allant de la production d'armes chimiques (AC) antipersonnel aux armes chimiques de destruction massive. Déjà au XVII<sup>e</sup> siècle, la Prusse et la France, dans l'Accord de Strasbourg de 1675, interdisaient l'emploi de balles empoisonnées. Avec l'évolution de la chimie au XIX<sup>e</sup> siècle, la production d'armes chimiques à grande échelle devint un risque croissant. En 1874, une quinzaine d'États réagirent à cette menace en dégageant des règles « *sur les lois et coutumes de la guerre* » (Convention de Bruxelles, jamais ratifiée).

Ce n'est que vingt-cinq ans plus tard que la Convention de La Haye interdit clairement les AC, en particulier les gaz asphyxiants au sein de projectiles. Bien qu'à cette époque, les États belligérants aient pris conscience des risques de

l'emploi de ces armes, leur interdiction restera lettre morte. Cette situation s'aggrava dramatiquement durant la Grande Guerre (appelée en 1917 la « grande guerre chimique ») [1]. À la fin de la guerre, le Traité de Versailles prévoit des interdictions très contraignantes pour l'Allemagne, concernant la préparation ou l'importation des AC.

En 1922, la Conférence de Washington sur la limitation des armements maritimes stipule l'interdiction d'utilisation de gaz toxiques. Elle est suivie du Protocole de Genève de 1925 (dont la France est dépositaire), qui introduit la prohibition de gaz « asphyxiants », « toxiques » (notion variable selon l'époque) ou « similaires ». Le protocole, s'il prohibe l'emploi des AC n'interdit pas pour autant leur stockage et leur emploi en riposte par les États. De plus, l'industrie chimique n'est pas soumise au contrôle et à la

surveillance de leur production. Ces réserves juridiques et l'absence de contraintes rendent inefficace ce protocole. Par conséquent, les AC continuent à se développer entre les deux guerres mondiales, et de « nouvelles armes » apparaissent. C'est ainsi que les synthèses des gaz neurotoxiques comme le tabun (GA) ou le gaz sarin (GB), plus toxiques, sont mises au point. À l'exception du Zyklon B, ces AC ne sont pas employées durant la Seconde Guerre mondiale. Utilisées pendant la guerre sino-japonaise, leurs stocks seront dispersés, abandonnés dans les sous-sols et dans la mer.

Au cours de l'année du procès de chefs nazis à Nuremberg, quelques mois après la Conférence de San-Francisco (décidée lors de la Conférence de Yalta), l'ONU se constitue à New York, fondée sur l'alliance de 51 États et la Charte des Nations unies. Soulignons que l'ONU introduit pour la première fois, la **notion d'armes de destruction massive pour les AC**. La guerre froide, qui résulte des choix de systèmes politiques opposés, divise le monde en deux camps retranchés, autour des États-Unis et de l'URSS. Cela conduit les deux blocs à la course pour la production de nouvelles AC, plus meurtrières et de synthèses plus sophistiquées. Il s'agit en particulier des agents V (appelés VX et VR), plus stables et plus toxiques que le sarin. Ces armes sont stockées et il faudra un jour les détruire. Au sein de l'OTAN comme du Pacte de Varsovie, on se prépare à la guerre chimique. Cela devient un danger majeur, même si l'arme nucléaire, autre arme de destruction massive nouvellement apparue, devient la base de la politique dite « de dissuasion ». La dangerosité de la situation politique créée par la guerre froide est accrue par l'apparition d'un troisième bloc, celui des pays non alignés – qui peuvent eux aussi s'équiper, produire ou importer des AC.

C'est dans ce contexte, grâce à la mutation des esprits dans les années 1968-71, que le Comité sur le désarmement constitué par dix-huit puissances fait des propositions pour une Convention sur l'interdiction des armes biologiques qui émergent à leur tour. Tous ces États devaient s'engager à ouvrir des discussions sur un traité universel interdisant aussi les AC. La contrainte que constitue la vérification intrusive des sites industriels de production dans chaque État a entravé les bonnes intentions affichées [2]. Plus de dix ans après, en pleine guerre menée par l'Irak contre l'Iran (1981-1988), un an après l'emploi des AC par l'Irak, un accord bilatéral entre l'URSS et les États-Unis initie en 1984 de nouvelles discussions et les prémises d'un traité préliminaire. En 1985, devant la prolifération des AC au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est, il se crée un groupe informel dit « Australie » pour un meilleur contrôle des exportations de produits chimiques potentiels précurseurs d'AC, de produits biologiques (toxines et agents pathogènes) et de certains équipements de production. Deux ans plus tard, **les représentants de l'industrie chimique de chaque État acceptent de participer aux négociations**. Le « verrou » empêchant les contrôles sur sites industriels est ainsi levé. Cette avancée essentielle facilite l'évolution des idées sur l'interdiction de l'emploi des AC. Cela n'empêche pas l'Irak de bombarder la ville kurde d'Halabja au gaz moutarde en mars 1988, attaque qui fait 5 000 victimes !

Devant l'horreur révélée principalement par les médias, car des images « terrifiantes » circulent, informant les populations civiles du monde entier, les négociations et initiatives entre États s'accélérent. Un an après, à la Conférence de Paris, au plus haut niveau politique des États,

la Conférence sur le désarmement relance la Convention sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC). Un accord se dégage rapidement. La signature d'un accord pour la réduction de la production et pour la destruction des AC intervient entre les États-Unis et l'URSS à Washington en 1990. D'autres initiatives sont prises au niveau des pays et plus globalement, sur la base des grandes régions mondiales. Ces différents accords font bouger les positions idéologiques des blocs opposés. En 1991, la guerre du Golfe éclate, le bloc du Pacte de Varsovie est ébranlé par l'effondrement du système soviétique. Le groupe « Australie » propose alors une déclaration simplifiée pour l'interdiction des AC.

## Émergence de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC)

Dès septembre 1992, le texte de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques, la CIAC, est proposé à la Conférence sur le désarmement. Il est fondé sur l'objectif de la non-prolifération des AC et introduit des mesures d'inspection et de vérification des sites sensibles ou d'allégation d'utilisation d'AC. Il met en œuvre : (i) le contrôle du stockage, la destruction des stocks et des capacités de fabrication d'AC (dont l'interdiction de la mise au point de nouveaux composés) ; (ii) l'assistance à la destruction et la protection des États parties (EP), signataires de la Convention contre les armes chimiques ; et (iii) la coopération internationale sur les utilisations pacifiques de la chimie, en liaison avec l'IUPAC. Un texte acceptable pour les différents blocs émerge fin 1992. Il est soumis à l'Assemblée générale de l'ONU. Pour la première fois, l'esprit de la Convention, fondé sur l'instauration de la confiance entre les EP, peut s'appliquer.

En janvier 1993, la CIAC est ouverte à la signature pour être transmise au siège de l'ONU à New York. Elle comporte un préambule, 24 articles et trois annexes (produits chimiques, vérification et confidentialité). Le préambule illustre son esprit : « [...] *résolus, dans l'intérêt de l'humanité tout entière, à exclure complètement la possibilité de l'emploi des armes chimiques, grâce à l'application des dispositions de la présente Convention* [...] ». Les 24 articles et les trois annexes verrouillent les risques de violation de la Convention.

L'*encadré 1* rappelle les définitions données par l'OIAC et la classification des armes en trois tableaux selon une hiérarchie dictée par l'utilisation des composés. Ces tableaux déterminent les contraintes pour les vérifications sur les sites de production. L'*encadré 2* illustre cet aspect de la convention.

La CIAC est entrée en vigueur fin 1996 après ratification par 87 EP. Elle est devenue applicable pour l'ensemble des pays signataires à partir de fin avril 1997. Aujourd'hui, l'objectif d'universalité est presque atteint : (i) au 14 octobre 2013, 190 EP sur les 196 ont signé et ratifié la CIAC ; (ii) les EP représentent 98 % de la population mondiale et 98 % de l'industrie chimique mondiale ; (iii) deux états signataires doivent encore la ratifier (Israël et Myanmar). Seuls quatre États ne l'ont ni signée ni ratifiée (Angola, Égypte, République Populaire Démocratique de Corée, Somalie). Parmi les EP ayant ratifié la Convention, treize ont déclaré leurs installations (Bosnie-Herzégovine, Chine, États-Unis, Fédération de Russie, Japon, Inde, Libye, Iran, France, Grande-Bretagne, Irlande du Nord, Serbie, plus un EP non nommé).

## Encadré 1

## Armes chimiques : définitions

Les armes chimiques (AC) (« chemical weapons », CW) sont strictement définies par la Convention d'interdiction des armes chimiques (CIAC, ou CWC) [2] de l'Organisation d'interdiction des armes chimiques (OIAC, ou OPCW) [3]. Nous n'indiquons ici que l'essentiel [4].

1. La Convention entend par « armes chimiques » :

a) les produits chimiques toxiques et leurs précurseurs ;  
b) les munitions et dispositifs spécifiquement conçus pour provoquer la mort ou d'autres dommages par l'action toxique des produits chimiques toxiques.

2. La Convention entend par « produit chimique toxique » :

tout produit chimique qui, par son action chimique sur des processus biologiques, peut provoquer chez les êtres humains ou les animaux la mort, une incapacité temporaire ou des dommages permanents.

3. La Convention entend par « précurseur » :

tout réactif chimique qui entre à un stade quelconque dans la fabrication d'un produit chimique toxique, quel que soit le procédé utilisé.

La Convention définit trois catégories de produits, regroupés dans **trois tableaux**. Ceci doit permettre leur déclaration, leur contrôle, les restrictions de leur production et leur élimination. Une annexe sur les produits chimiques regroupe les principes directeurs utilisés pour l'établissement des tableaux (p. 47-48) et les tableaux eux-mêmes (p. 49-52) (partie A pour les produits, partie B pour leurs précurseurs). Les annexes sur la vérification (VIIA et VIIB) définissent les contraintes sur les déclarations et le contrôle des produits.

Le **tableau 1** comporte les produits chimiques et précurseurs étant ou pouvant être employés comme armes chimiques et très rarement susceptibles d'être employés à des fins pacifiques (cf. *table A et encadré 2*).

Le **tableau 2** implique les produits chimiques qui sont des armes chimiques ou des précurseurs (ou pouvant être employés comme tels), produits en faible tonnage pour d'autres applications commerciales (exemples dans l'*encadré 2*).

Le **tableau 3** présente des produits chimiques qui sont des armes chimiques ou des précurseurs et utilisés à d'autres fins en fort tonnage (exemples dans l'*encadré 2*).

## Création de l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC)

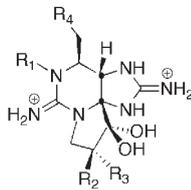
L'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (localisée à La Haye) a été créée pour : (i) réaliser l'objet et atteindre le but de la CIAC ; (ii) veiller à la mise en œuvre des dispositions de la Convention ; et (iii) servir de tribune pour les consultations et la coopération entre les EP (*figure 1*).

L'OIAC est constituée par :

- *La Conférence des États parties* : elle représente tous les États membres, et c'est l'organe directeur de l'OIAC. Elle se réunit une fois par an, avec une conférence dite d'examen tous les cinq ans. Elle nomme le directeur général et les membres du Conseil exécutif. Elle examine et approuve à sa première session les documents élaborés par une « commission préparatoire » ; elle crée à sa première session le fonds de contributions volontaires pour l'assistance aux EP (notamment sur la destruction des unités de production et le stockage des AC), et les organes subsidiaires estimés nécessaires pour l'exercice de ses fonctions. Elle prend les mesures nécessaires pour assurer le respect de la CIAC.

- *Le Conseil exécutif* : c'est l'organe exécutif de l'OIAC, qui supervise et conduit les opérations de l'OIAC. Il se réunit quatre ou cinq fois par an et est composé de 41 membres : neuf pour l'Afrique, neuf pour l'Asie, cinq pour l'Europe

**Table A - Sélection d'armes chimiques parmi les plus utilisées<sup>(1)</sup> :** formules, appellations, effets physiologiques et modes d'action.

Famille/formule générique	Effet physiologique	Mode d'action principal																				
<b>Moutardes au soufre</b> $\begin{array}{c} \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\   \\ (\text{CH}_2)_n \\   \\ \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$ $n = 1, 2, 3, 4$	vésicants <sup>(2)</sup>	agents alkylants																				
Gaz moutarde $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$																						
<b>Moutardes à l'azote</b> $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\   \\ \text{R-N} \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$ $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$	vésicants	agents alkylants																				
<b>Lewisites</b> $\text{Cl}_n\text{-As}-(\text{CH}=\text{CHCl})_{3-n}$ $n = 0, 1, 2$	vésicants	bloquant de certaines enzymes																				
<b>Organophosphorés<sup>(3)</sup></b> $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}_2\text{O}-\text{P}-\text{X} \\   \\ \text{R}_1 \end{array}$	neurotoxiques (détresse respiratoire, paralysie)	inhibiteurs de l'acétylcholine estérase																				
<table border="0"> <tr> <td>X</td> <td>R<sub>1</sub></td> <td>R<sub>2</sub></td> <td></td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>CH<sub>3</sub></td> <td>iPr</td> <td>Sarin</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>CH<sub>3</sub></td> <td>CH(CH<sub>3</sub>)tBu</td> <td>Soman</td> </tr> <tr> <td>CN</td> <td>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></td> <td>iPr</td> <td>Tabun</td> </tr> <tr> <td>(iPr)<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S</td> <td>CH<sub>3</sub></td> <td>Et</td> <td>VX</td> </tr> </table>	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		F	CH <sub>3</sub>	iPr	Sarin	F	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )tBu	Soman	CN	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	iPr	Tabun	(iPr) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	CH <sub>3</sub>	Et	VX		
X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>																				
F	CH <sub>3</sub>	iPr	Sarin																			
F	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )tBu	Soman																			
CN	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	iPr	Tabun																			
(iPr) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	CH <sub>3</sub>	Et	VX																			
<b>Toxines<sup>(4)</sup></b>	neurotoxiques																					
<b>Saxitoxines</b> 	(détresse respiratoire, paralysie)	bloquants des canaux Na <sup>+</sup> dans les neurones																				
<b>Ricine</b> 	(détresse respiratoire, gastro-entérite)	bloquants de la synthèse des protéines																				

<sup>1</sup>Tous ces composés sont inscrits au tableau 1 de la CIAC.

<sup>2</sup>Vésicant : qui irrite de manière irréversible peau, yeux, muqueuses et voies respiratoires.

<sup>3</sup>La géométrie du phosphore des composés orthophosphorés est tétraédrique. Par simplicité, nous avons donc adopté une forme de représentation plane autour du phosphore et nous n'avons pas précisé les énantiomères.

<sup>4</sup>Saxitoxines et ricine sont des toxines d'origine biologique. Après de longues discussions au sein du Comité scientifique consultatif de l'OIAC, ces composés figurent historiquement dans le tableau 1 des armes chimiques. On notera que la production autorisée de saxitoxines, notamment par le Canada, est utile à la surveillance des risques de pollution des fruits de mer par les laboratoires d'États comme ceux de l'IFREMER en France, et donc à la sécurité des consommateurs.

orientale, sept pour l'Amérique latine et les Caraïbes, dix pour l'Europe occidentale et autres États, et un par rotation entre l'Asie et l'Amérique latine.

- *Le Secrétariat technique* : il assiste la Conférence, le Conseil exécutif et les EP. Il comprend le directeur et son administration, distribuée dans différents bureaux. Ceux-ci s'occupent respectivement des relations extérieures, de l'inspection et

des vérifications, de la coopération internationale et de l'assistance, du contrôle interne, du conseil juridique, et des projets spéciaux. Ainsi, le Secrétariat technique met en œuvre la CIAC, les mesures de vérification, prépare le budget-programme, négocie les accords et administre les fonds. Les 500 à 600 fonctionnaires (y compris 200 inspecteurs) sont des ressortissants des EP, *i.e.* 70 nationalités (six langues officielles, le français et l'anglais prédominant).

- *Le Directeur général* : il est nommé par la Conférence des EP pour quatre ans avec un seul renouvellement possible. C'est lui qui porte la responsabilité de l'OIAC ; il nomme en particulier les membres du *Conseil scientifique consultatif (CSC)* (figure 2).

Ce dernier conseil fait partie des organes subsidiaires créés par la Conférence conformément à la CIAC. Il est composé de 25 experts indépendants (dont un Français)

## Encadré 2

### Les contraintes de la Convention sur les industries chimiques

La Convention d'interdiction des armes chimiques (CIAC) est le double résultat de la prise de conscience internationale des méfaits de ces armes et des risques liés à leurs précurseurs [1, 5] et de l'acceptation par l'industrie chimique des États signataires du caractère obligatoire et intrusif des contrôles institués par la Convention [4]. La mise au point de la Convention s'est faite avec la participation active des industriels concernés, garantissant leur concours au régime de vérification. La France y a joué un rôle important.

Nous évoquons ci-après un peu d'histoire et quelques exemples de contraintes techniques souvent méconnues imposées par la Convention aux États et à l'industrie.

#### Peu de contraintes jusqu'à la fin du XX<sup>e</sup> siècle

Aux contraintes éthiques ou politiques d'interdiction d'expériences, de poisons ou de produits (arsenic, plomb...) apparues au cours des siècles, la Convention substitue des mesures précises de contrôle de la production industrielle. Si l'on s'en tient au XX<sup>e</sup> siècle, jusqu'en 1997, la production industrielle de produits chimiques est libre. Les fabrications s'installent loin des frontières. Pour la France, ce sont les Alpes (Grenoble, Saint-Arnoult), où l'on trouve les ressources électriques pour l'électrolyse du chlorure de sodium (chlore, Cl<sub>2</sub>). Pour l'Allemagne, c'est à Lenna (Leipzig). Les armes chimiques et leurs précurseurs sont fabriqués loin du front, sans contrainte : chlore, phosgène (COCl<sub>2</sub>), ypérite (S(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl)<sub>2</sub>), acide cyanhydrique (HCN), bromure de benzyle (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Br), bromométhyléthylcétone (1-bromo-2-butanone). Toute une série de produits toxiques, lacrymogènes ou suffocants sont développés. Ainsi du côté de Grenoble, dans la vallée du Drac, la Société du Chlore Liquide produit industriellement le chlore et ses dérivés pour la fabrication d'armes chimiques pendant la Première Guerre mondiale [1]. Les produits dénommés armes chimiques sont fabriqués par des sociétés d'État (SNPE par exemple [6]) ou par l'armée à partir de produits chimiques de base. Les choses changent en 1997 avec la Convention.

#### Les contraintes techniques depuis 1997

La Convention classe les produits en trois catégories définies dans l'encadré 1. Dans le **tableau 1** de l'OIAC figurent les armes chimiques elles-mêmes et leurs précurseurs, non utilisés à d'autres fabrications. Ces composés sont interdits. S'ils servent à des fins de recherche ou de protection, la quantité fabriquée ou échangée doit être inférieure à une tonne par an pour les États parties ayant une licence pour l'exportation. Peu d'industries produisent ou utilisent de tels composés et leurs intermédiaires.

Le **tableau 2** comporte les armes chimiques et précurseurs, utilisés en faible tonnage, soit pour d'autres applications commerciales (résines, encres et teintures, ignifugeants, insecticides, herbicides, lubrifiants), soit comme matières premières de produits pharmaceutiques (par exemple, le thiodiglycol (S(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)<sub>2</sub>), précurseur de l'ypérite). Les déclarations sont requises pour des quantités allant d'un kilogramme à une tonne selon les produits.

Dans le **tableau 3** sont rangés les armes chimiques et précurseurs qui peuvent être employés dans des utilisations commerciales de fort tonnage. Ils entrent dans la composition de résines, ignifugeants, encres, teintures, insecticides, herbicides, lubrifiants, produits pharmaceutiques, plastiques, etc. On trouve dans cette catégorie le phosgène COCl<sub>2</sub> et le cyanure d'hydrogène HCN, qui sont des armes chimiques et qui sont également utilisés à la fabrication des résines de polycarbonates et des plastiques polyuréthanes. La triéthanolamine (N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)<sub>3</sub>), précurseur de l'ypérite, entre dans la composition de nombreux détergents. Les installations de fabrication de ces produits chimiques sont assujetties par la Convention à des obligations de déclarations annuelles et de vérifications par inspection si leur production globale excède 200 t/an ou plus de 30 tonnes si ces produits contiennent du phosphore, du soufre ou du fluor. Ce sont des milliers de sites d'usines qui sont ainsi déclarés au Secrétariat technique de l'OIAC [2]. Pour les précurseurs, les déclarations annuelles sont faites par pays à partir des données des sites industriels qui fabriquent plus de 30 tonnes de ces produits. Le Secrétariat technique de l'OIAC peut transmettre ces informations aux États qui en font la demande. Les vérifications sont effectuées sur place lors de l'inspection des sites des usines déclarées. Ces sites sont choisis de façon aléatoire et dans une répartition géographique équitable. L'inspection vise également à vérifier l'absence de tout produit chimique figurant dans les tableaux 1 et 2 de l'OIAC. L'équipe d'inspection a accès à toutes les données techniques et aux échantillonnages.

Exemple de difficultés : le chlorure de soufre S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est utilisé par tonnes dans les lubrifiants ou pour la vulcanisation du caoutchouc. La vérification des fabrications et les stocks, au kilogramme près, n'est pas chose aisée. Pourtant ceci est nécessaire pour les déclarations et pour les vérifications sur place. À l'exportation, la France a mis en place un contrôle des produits à double usage. Mais est-il facile de bloquer sur le port de Marseille trois fûts de pentachlorure de phosphore PCl<sub>5</sub> destiné à un pays africain pour une entreprise allemande qui l'utilise dans une « fabrication civile » ?

#### Conclusion

Depuis 1997, des contraintes techniques importantes ont été introduites pour un grand nombre de produits chimiques :

- phosgène (COCl<sub>2</sub>), chlorure de cyanogène (Cl-CN), chloropicrine (CCl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) ;
- oxychlorure, trichlorure et pentachlorure de phosphore (POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>) ;
- phosphite de triméthyle, de triéthyle (P(OR)<sub>3</sub>, R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), phosphite de diméthyle et de diéthyle (HPO(OR)<sub>2</sub>, R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) ;
- monochlorure et dichlorure de soufre (S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, SCl<sub>2</sub>) ;
- chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>) ;
- méthylidi-, éthylidi-, triéthanolamine (N(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)<sub>3</sub>).

Pour faire face aux nombreux besoins de formation dans ce domaine (inspecteurs internationaux de l'OIAC, personnels des ministères et des organismes...), le Centre français de formation pour l'interdiction des armes chimiques (CEFFIAC) a été créé en 1993 [7].

#### François Rocquet

est délégué général de la Fédération Française pour les sciences de la Chimie (FFC)\*.

\* FFC, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris.  
Courriel : f.rocquet@wanadoo.fr



Figure 1 - Siège de l'OIAC à La Haye (© OIAC).

choisis parmi ceux des 190 EP. C'est le Directeur général qui oriente leurs travaux et discussions et suggère les thèmes des travaux à mener. Le CSC, au cours de sessions annuelles (ou bisannuelles) donne son avis, par exemple sur :

- toute modification utile aux trois tableaux de produits chimiques de la CIAC ;
- toute amélioration possible des méthodes et protocoles analytiques employés par les inspecteurs ainsi que leur instrumentation – portable/embarqué comme des spectromètres de masse (GC/MS) et en laboratoire comme des LC/MS et/ou des RMN, FT/IR ou UV. Pour cela, des groupes temporaires de travail (« Temporary Working Groups », TWG) sont organisés par le CSC, avec la participation de certains de ses spécialistes. Les résultats des discussions éclairent le Conseil pour répondre aux demandes du Directeur général ;
- les retombées possibles des progrès scientifiques et technologiques (nanotechnologies, microréacteurs...) sur la production d'AC, leur transport, leur dissémination et leur détection. Pour cela, le CSC fait appel à des experts de renommée internationale, membres ou non du CSC.

Après chaque session, le CSC fait un rapport des travaux au Directeur général en répondant aux questions qu'il a suggérées pour informer la Conférence des États parties et surtout la Conférence d'examen. Indépendant, le CSC a une vocation scientifique alors que les autres organes sont plus sensibles aux intérêts des régions et des EP qu'ils représentent.

### Un exemple de travaux menés par l'OIAC pour les États parties : l'aide à la vérification sur site par les inspecteurs

L'OIAC a mis au point une base de données unique, certifiée par elle, de 3 400 composés liés aux armes chimiques avec leurs caractéristiques et leurs propriétés spécifiques. C'est un outil indispensable aux inspecteurs de l'OIAC. Son accès est autorisé aux EP. Les inspecteurs travaillent dans les laboratoires de l'OIAC pour mettre au point des protocoles de plus en plus sensibles et spécifiques, avec des instruments de plus en plus performants. Sur les sites où il y a allégation d'utilisation d'AC, ils font les premières analyses chimiques sur place et prélèvent des échantillons pour les analyser dans leurs laboratoires et dans ceux désignés par les EP. Pour maintenir le niveau exigé, sont



Figure 2 - Le Conseil scientifique consultatif (CSC), avec en premier plan au centre, Ahmet Üzümcü, Directeur général de l'OIAC (© OIAC).



Figure 3 - Les membres de la mission commune ONU-OIAC lors du chargement sur le navire danois Ark Futura des dernières armes déclarées en Syrie (23 juin 2014). La mission s'est achevée le 30 septembre 2014. L'OIAC a désormais mandat pour poursuivre le travail de destruction de toutes les armes (© OIAC).

organisés des exercices inter-laboratoires « en aveugle » (« round Robin ») de détection d'agents chimiques dispersés dans des milieux environnementaux. Les résultats obtenus lors de ces exercices doivent démontrer la présence de ces composés, plus ou moins décomposés ou hydrolysés, introduits à dessein dans un milieu complexe (terre ou eau polluée) à l'aide d'au moins deux méthodes complémentaires. Ces exercices permettent de valider la capacité d'une vingtaine de ces laboratoires performants des EP à produire rapidement des résultats fiables. Ces laboratoires abritent des experts de l'analyse chimique des AC (RMN et spectrométrie de masse). Par exemple, en France, il s'agit des laboratoires de chimie analytique du Centre d'Études du Bouchet à Vert-le-Petit (voir encadré 3).

À l'aide de matériel d'analyse transportable, les inspecteurs interviennent systématiquement sur les sites sensibles déclarés à l'OIAC par les EP et lors d'inspections par mise en demeure. Il s'agit d'un dispositif intrusif au sein de l'industrie chimique prévu par la CIAC. Les sites sont inspectés au moins une fois. Ce travail entraîne les inspecteurs, non sans risque, sur des terrains d'opération où les AC peuvent avoir été employées. En Syrie, en août 2013, les inspections ont eu lieu sur les sites de belligérance et sur d'autres sites d'allégation d'utilisation afin de mettre les installations hors d'état de produire des AC. Ces travaux ont été commandités par le Conseil de sécurité de l'ONU (figure 3).

Les médias ont mis en valeur ces interventions et leurs résultats et révélé l'importance de l'OIAC, jusque là méconnue du public. Il a fallu plus de mille morts par armes chimiques en Syrie pour arriver à ce réveil des esprits. Certains pensent que cette prise de conscience, la découverte du travail fourni par ces inspecteurs et

## Encadré 3

## Le Centre d'Études du Bouchet (CEB), un partenaire actif de l'OIAC

Créé en 1922, le Centre d'Études du Bouchet (CEB, à Vert-le-Petit dans l'Essonne) a eu divers rôles et missions qui ont beaucoup évolué. Aujourd'hui, il est lié à la DGA (Direction générale de l'armement) [8]. Ses larges compétences lui permettent de participer aux évaluations et au suivi des méthodes et techniques de détection, de protection individuelle ou collective et de décontamination destinés à équiper les forces ou les entités en charge de la sécurité de l'État, surtout dans le domaine des armes nucléaire, radiologique, biologique et chimique (NRBC). Ainsi le CEB est consulté pour l'amélioration et l'acquisition de matériel de défense NRBC en termes de détection et de protection. Ses missions doivent répondre (i) aux besoins de prévention, de gestion et de restauration de conditions garantissant la sécurité lors d'actions utilisant des armes NRBC, et (ii) au maintien de l'hygiène et de la sécurité lors d'opérations. Toutes ces raisons font que le CEB joue un rôle d'expert national dans ce domaine pour la Défense nationale française, et en particulier dans le contrôle des risques pour les armées lors d'utilisation volontaire ou non d'agents NRBC. Sa qualification lui permet aussi d'agir au niveau de la constitution de preuves pour des questions juridiques aux niveaux national et international.

Pour répondre à ces besoins, et à côté d'une infrastructure administrative et de sécurité, le CEB est composé d'une large plateforme dotée de matériel moderne permettant des expérimentations sur des champs d'opération avec des moyens d'essais au sein de laboratoires adéquats (constitués d'une soufflerie basse vitesse lors d'expérimentations dynamiques et de grandes chambres de confinement). À côté de ces lourdes unités, et en plus de laboratoires biologiques de très haute sécurité, sont implantés au CEB des laboratoires de hautes technicités comme ceux : (i) de mesures physiques et d'évaluation de contrainte imposée au personnel portant les vêtements de protection dans un environnement soumis aux conditions NRBC ; et (ii) d'analyses chimiques et biologiques dans les domaines C et B.

Des techniciens et ingénieurs recrutés au sein des universités (niveau master ou doctorat) ou d'écoles d'ingénieurs constituent la majeure partie du personnel de ces laboratoires. Leur formation scientifique leur assure compétences et savoir-faire. Ils gèrent la chaîne analytique allant de l'extraction de l'échantillon à l'analyse, suivie de l'interprétation des résultats. Les échantillons reçus et distribués au sein du laboratoire d'analyse chimique proviennent soit de sites de belligérance à l'étranger, où il y a eu allégation d'utilisation d'armes chimiques, soit de sites pollués par des agents anciens non détruits ou de toxiques chimiques industriels libérés lors d'accidents. Les techniques analytiques implantées dans ce laboratoire sont principalement la RMN et la spectrométrie de masse (MS). Pour faciliter l'analyse de mélanges complexes, cette dernière est couplée aux méthodes séparatives par chromatographie gazeuse (GC/MS) ou par chromatographie liquide (LC/MS). Ces couplages sont particulièrement performants puisqu'à chaque temps de rétention est associé un spectre de masse caractérisé (i) soit par un grand nombre de fragmentations de l'ion moléculaire (le spectre obtenu représente une empreinte digitale comparable à celle enregistrée dans une banque de données), (ii) soit par l'espèce moléculaire chargée, intacte ou solvatée avec un nombre limité de fragmentations. L'une ou l'autre des approches conduit généralement à une caractérisation non ambiguë des agents chimiques à détecter.

La spectrométrie de masse en tandem avec faisceau d'ions ou par piégeage permet des analyses en mode MS/MS ou MS<sup>n</sup> afin de lever des ambiguïtés et de confirmer les structures proposées. Dans tous les cas, la RMN conduit à des informations complémentaires incontournables. Cette plateforme très efficace permet après extraction d'échantillon, la détection de quantités infimes d'agents chimiques allant de la dizaine à la centaine de picomoles par microlitre d'échantillon analysé. Ces méthodes sont comparables à celles employées dans les laboratoires de l'OIAC aux Pays-Bas. Pour maintenir son niveau d'expertise, le laboratoire d'analyse du CEB participe annuellement aux exercices internationaux dits « en aveugle » (« round Robin ») de détection d'agents chimiques dispersés dans des milieux environnementaux. Ses résultats d'analyse le situent, à notre connaissance, parmi les cinq meilleurs laboratoires de la vingtaine choisis par l'OIAC dans les 192 pays ayant ratifié la CIAC pour l'analyse d'échantillons d'armes chimiques authentiques. Ces essais officiels d'aptitude demandent des technicités de plus en plus grandes pour améliorer la spécificité et la sensibilité des méthodes, afin de limiter le nombre de faux négatifs ou positifs.

Pour renforcer la potentialité analytique de ces équipes et favoriser une évolution des méthodes, la DGA et l'ANR à l'aide de programmes variés soutiennent les liens avec des laboratoires renommés d'universités et de grandes écoles, et avec les organismes nationaux de recherches d'État (CNRS, CEA...). Ces coopérations impliquent des recherches amont très fondamentales mais aussi des recherches plus finalisées pouvant aller jusqu'à la sous-traitance de projets. Le CEB collabore, plus largement, avec différents Ministères (Affaires étrangères, Intérieur, Santé, Transports, Environnement, Justice) et avec l'industrie, que ce soit des grands groupes ou des PME impliquées dans le domaine NRBC [9]. Le CEB participe à l'aide aux États parties de l'OIAC à leur demande et collabore avec eux pour échanger des informations. De plus, ouvert aux coopérations avec l'Europe, le Centre s'implique dans les opérations menées par l'Agence européenne de défense (AED) et par l'OTAN. Ces laboratoires publient une partie de leurs travaux dans des journaux spécialisés, par exemple en chimie analytique, souvent à fort facteur d'impact. C'est ainsi que grâce à son activité, le CEB a acquis une renommée qui lui a permis de devenir une référence au niveau international dans le domaine NRBC.

l'ensemble de l'OIAC pourraient être à l'origine du prix Nobel de la paix qui lui a été attribué fin octobre 2013. D'autres soulignent que cela fait vingt ans que les inspecteurs de l'ombre prennent les mêmes risques, que l'OIAC mène ces mêmes travaux et que ce prix aurait pu être attribué lors de l'Année internationale de la chimie en 2011.

Ce fragment du discours pour l'attribution du prix Nobel de la paix, présenté par le Directeur général Ahmet Üzümcü, montre à quel point la situation concernant la destruction des armes chimiques reste encore à l'ordre du jour : « [...] *but it has not all been successes. The OPCW was unable to observe the deadline, which was April 2012, for the destruction of declared chemical weapons. Some 20 per cent, chiefly American and Russian weapons, have not yet been destroyed. It is of course not acceptable that two leading powers, themselves so eager to see others destroying their stores as quickly as possible, have not yet themselves managed to do the same. Please, speed up the process!* [...] »

Quand les quelques pays en dehors de ces règles auront signé et ratifié la Convention pour l'interdiction des armes chimiques, l'un des objectifs de la CIAC, l'universalité, sera atteint. Quand les AC déclarées, ou non, seront détruites et les installations neutralisées, le monde ne sera pas pour autant protégé de cette menace, puisque des groupes terroristes pourront toujours en préparer et les utiliser contre des populations. C'est alors que les EP devront prendre leurs responsabilités en surveillant leurs sites les plus sensibles. La

coopération entre EP facilitera ce travail et l'efficacité de l'OIAC partout dans le monde sera rendu possible. La promulgation de règles d'éthique concernant les applications de la chimie devrait réduire les risques de réapparition de ces armes de destruction massive de population.

## Notes et références

- [1] Fournier J., Il y a cent ans : la guerre chimique, *L'Act. Chim.*, **2014**, 391, p. 1V.
- [2] Pour télécharger la Convention en français : [www.opcw.org/fr/convention-sur-linterdiction-des-armes-chimiques/la-convention](http://www.opcw.org/fr/convention-sur-linterdiction-des-armes-chimiques/la-convention)
- [3] [www.opcw.org/fr](http://www.opcw.org/fr)
- [4] Article II de la Convention, définitions et critères, p. 2-6
- [5] La Grande Guerre, la guerre Iran-Irak, l'utilisation de défoliants au Vietnam par l'armée américaine (agent orange) sont quelques étapes importantes dans cette prise de conscience.
- [6] Poisson R., SNPE, l'histoire s'achève fin 2013, *Infos Chimie Magazine*, **2013**, 522, p. 8.
- [7] [www.ihedn.fr/?q=content/centre-francais-de-formation-pour-linterdiction-des-armes-chimiques](http://www.ihedn.fr/?q=content/centre-francais-de-formation-pour-linterdiction-des-armes-chimiques)
- [8] [www.defense.gouv.fr/dga/actualite/laurent-collet-billon-presente-le-bilan-d-activites-2013-de-la-dga-%28language%29/fr-FR#SearchText=bilan%20d%27activite%3%A9s#xtcr=1](http://www.defense.gouv.fr/dga/actualite/laurent-collet-billon-presente-le-bilan-d-activites-2013-de-la-dga-%28language%29/fr-FR#SearchText=bilan%20d%27activite%3%A9s#xtcr=1)
- [9] [www.defense.gouv.fr/ministre/prises-de-parole-du-ministre/prises-de-parole-de-m-jean-yves-le-drian/visite-au-centre-maitrise-nrbc-de-la-dga](http://www.defense.gouv.fr/ministre/prises-de-parole-du-ministre/prises-de-parole-de-m-jean-yves-le-drian/visite-au-centre-maitrise-nrbc-de-la-dga)



Jean-Claude Tabet

est professeur émérite à l'UPMC\*, ancien membre du Conseil scientifique consultatif de l'OIAC à La Haye.

\* Institut Parisien de Chimie Moléculaire (Chimie Structurale Organique et Biologique), UMR 8232, UPMC, Sorbonne Universités, 4 place Jussieu, F-75252 Paris Cedex 05. Courriel : [jean-claude.tabet@courriel.upmc.fr](mailto:jean-claude.tabet@courriel.upmc.fr)

# De l'arme chimique à l'agent thérapeutique : deux exemples

Andrée Marquet

- Résumé** L'origine des effets toxiques et létaux de deux classes importantes d'armes chimiques a été bien étudiée sur le plan biochimique. Ce sont ces mécanismes qui sont explicités dans cet article. Les gaz moutarde sont des agents alkylants ayant pour cible principale l'ADN, pour lesquels on ne dispose pas d'antidotes spécifiques. Les organophosphorés, le sarin par exemple, sont des inhibiteurs de l'acétylcholine estérase. La compréhension de leur mode d'action a permis de développer divers antidotes efficaces. Il est montré également comment l'observation et la rationalisation de l'effet biologique de ces composés ont conduit à la conception d'agents thérapeutiques, respectivement en chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- Mots-clés** **Gaz moutarde, agents alkylants, chimiothérapie, organophosphorés, sarin, inhibiteurs d'acétylcholine estérase, Alzheimer.**
- Abstract** **From chemical weapons to therapeutic agents: two examples**  
The biochemical origin of the toxicity and lethality of two classes of chemical weapons has been well studied. Their mechanisms of action are discussed in this article. The mustard gas are alkylating agents with DNA as main target. The organophosphorous compounds, sarin for instance, are inhibitors of acetylcholine esterase. In that case, the elucidation of their mode of action has allowed the development of efficient antidotes. The observation and the rationalisation of the biological effects of these two classes of chemicals have resulted in the use of some related molecules as therapeutic agents, respectively for cancer chemotherapy and Alzheimer disease treatment.
- Keywords** **Mustard gas, alkylating agents, chemotherapy, organophosphorous, sarin, acetylcholine esterase inhibitors, Alzheimer.**

Parmi les diverses familles d'armes chimiques, dont une sélection est présentée dans la *table A* (p.IX de ce dossier), nous avons choisi de nous intéresser à deux d'entre elles : les gaz moutarde et les organophosphorés. Nous les envisagerons successivement en détaillant leurs modes d'action et nous présenterons les moyens de défense qui ont été développés.

Nous montrerons ensuite que ces molécules sont capables du pire et du meilleur selon les modulations que l'on fait subir à leur structure et selon l'usage que l'on en fait : leur action sur la même cible peut en effet être létale (armes chimiques), ou présenter une toxicité sélective (pesticides), mais aussi conduire à un médicament. Il va sans dire, mais cela va encore mieux en le disant, que montrer le déroulement historique qui a conduit de l'arme chimique à l'agent thérapeutique ne constitue en aucun cas une justification de la recherche sur les armes chimiques. Il existe certes d'autres stratégies pour produire un nouveau médicament !

## Les gaz moutarde : de l'ypérite à la chimiothérapie du cancer

### Les gaz moutarde, agents alkylants

Historiquement, dans cette famille, c'est le gaz moutarde<sup>(1)</sup> ou ypérite (*table A* p. IX) qui fut d'abord utilisé par l'artillerie allemande en 1917 avec les ravages que l'on sait [1].

C'est un agent alkylant comme le laisse prévoir sa structure, selon un mécanisme explicité *figure 1*. De nombreux autres composés de cette famille ont été synthétisés, rassemblés sous le vocable « moutarde » (*table A* p. IX), parmi lesquels les « moutardes à l'azote », où l'atome de soufre est remplacé par un azote. Leur mécanisme d'action est identique.

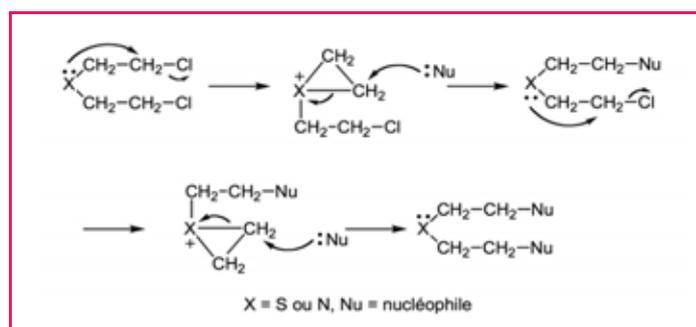


Figure 1 - Mécanisme de l'alkylation par les gaz moutarde (X = S : ypérite ; X = N : moutarde à l'azote).

La présence dans la même molécule d'un azote ou d'un soufre, bons nucléophiles, et d'un groupe partant, le chlore, permet une réaction intramoléculaire donnant une espèce chargée positivement, ammonium ou sulfonium, elle-même très électrophile. C'est l'espèce alkylante qui peut réagir avec les nombreux nucléophiles présents dans les molécules biologiques, en particulier les protéines et acides nucléiques.

À côté de nombreux effets immédiats (brûlures, inflammation des yeux, des voies respiratoires...), ces composés ont des effets à long terme, mutagènes et cytotoxiques. On a constaté que leur cible principale était la double hélice d'ADN (figure 2). Les mécanismes de réparation d'un ADN qui a subi certaines de ces transformations sont inopérants, ce qui induit ces effets à long terme (voir ci-après).

Il n'existe pas de protection efficace contre l'ypérite, qui peut pénétrer dans l'organisme en moins de cinq minutes via les voies respiratoires ou par contact avec la peau. On ne peut qu'empêcher le contact, grâce aux masques à gaz et aux vêtements étanches. Les soins après l'exposition sont peu spécifiques. Toutes sortes de préparations à base d'hypochlorite de calcium mélangé à un solide inerte (poudres, pommades...) ont été proposées. Un autre oxydant, la chloramine B, fait également partie des kits de décontamination [2]. À défaut, lavages au savon ou à grande eau sont recommandés, mais on ne fait que se débarrasser des toxiques rémanents : on ne régénère pas les molécules qui ont été alkylées.

### La première chimiothérapie anticancéreuse

Les premières études reposent sur des observations faites pendant la Première Guerre mondiale [3]. Une forte diminution du nombre de globules blancs dans le sang des soldats intoxiqués par l'ypérite avait été observée [4], d'où l'idée de tester ce type de molécules pour combattre les lymphomes<sup>(2)</sup>. Les études se sont poursuivies, y compris pendant la Seconde Guerre mondiale. D'autres composés de la même famille furent étudiés, en particulier les moutardes à l'azote<sup>(3)</sup>, qui se sont avérées moins toxiques et cependant efficaces contre les lymphomes. Ces résultats tenus secrets pendant la guerre n'ont été publiés qu'en 1946. C'est en 1949 que le premier agent alkylant, la méchloréthamine (figure 3), a été mis sur le marché. Jusque là, on avait recours seulement à la chirurgie et à la radiothérapie.

Ce sont bien sûr ces recherches à visée thérapeutique qui ont suscité le plus de travaux de biochimie fondamentale [5].

De très nombreux agents alkylants appartenant à diverses familles chimiques (nitroso-urées, éthylène imines...) ont ensuite été découverts et employés. Bien que l'utilisation de cette famille thérapeutique soit en retrait par rapport à d'autres anticancéreux, ils restent de premier plan pour certaines indications, comme les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et le myélome multiple (MM). Ils sont aussi très utilisés dans les chimiothérapies intensives de conditionnement d'autogreffe ou d'allogreffe de LNH, de MM, ou bien encore de leucémies aiguës tant myéloïdes (LAM) que lymphoïdes. Ils sont également employés en association avec des antitumoraux plus récents. Le cyclophosphamide (figure 3) est un des agents alkylants les plus utilisés, mais cette classe de composés peut provoquer à long terme des pathologies hématologiques graves. De nouvelles molécules issues de substances naturelles sont en cours d'étude et pourraient constituer des pistes intéressantes. On trouvera une documentation très complète sur l'ensemble de la famille dans la référence [5].

### Les organophosphorés : du sarin au traitement de la maladie d'Alzheimer

Les organophosphorés (table A p. IX) ont été développés dans les années 1930 par les chercheurs d'IG Farben qui cherchaient de nouveaux pesticides. Quand on a découvert

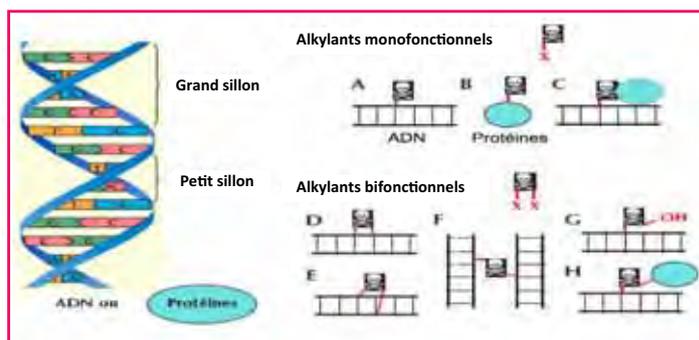


Figure 2 - Les produits d'alkylation par les agents mono- et bifonctionnels.

X (en rouge) : espèce réactive alkylante ; bulle bleue : protéines ; A, B, C, G : produits de monoalkylation ; D, E, F, H : produits de dialkylation. L'ADN est alkylé majoritairement dans le grand sillon. Adapté de [5].

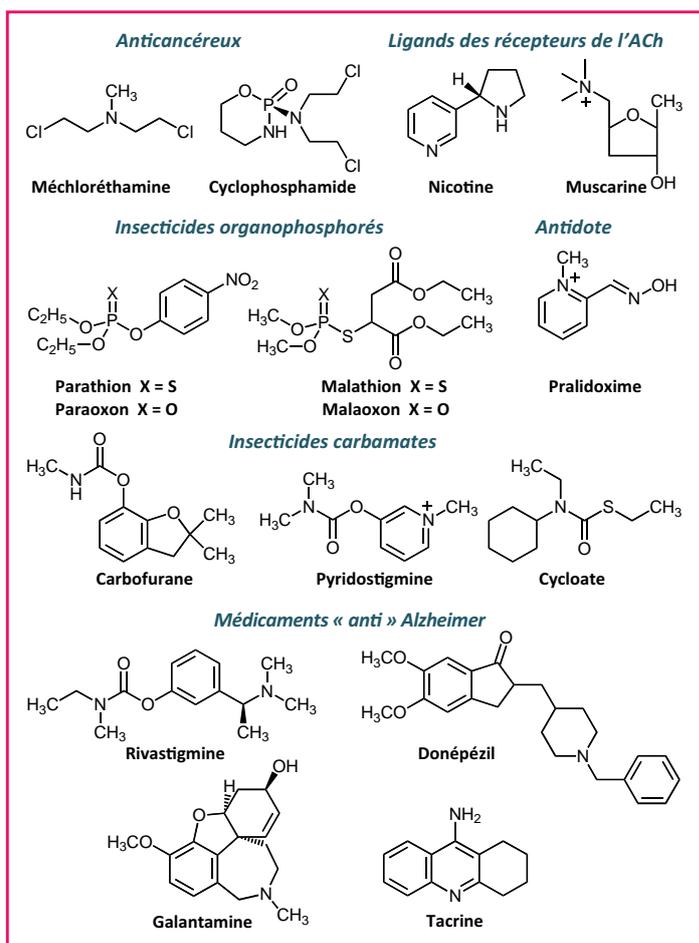


Figure 3 - Formules de composés cités dans le texte (ACh : acétylcholine).

qu'ils étaient très toxiques pour l'homme, il a été envisagé de les utiliser comme armes chimiques. Ce sont des neurotoxiques dont l'action peut être létale en l'absence de traitement rapide. Les premiers symptômes – nausées, vomissements, déficience respiratoire, convulsions – apparaissent très rapidement mais ils ont également des effets à long terme. Un groupe d'experts a récemment proposé que le syndrome de la guerre du Golfe observé chez les militaires américains était dû au contact avec le sarin et autres organophosphorés [6].

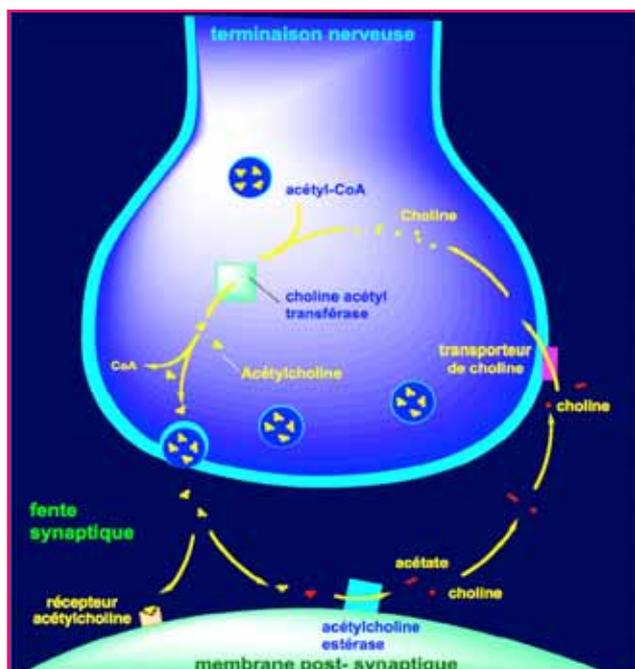


Figure 4 - Fonctionnement des neurones cholinergiques, DR.

Ils interfèrent avec la voie cholinergique de transmission de l'influx nerveux (figure 4).

### Fonctionnement des neurones cholinergiques

Le neurotransmetteur qui intervient dans la transmission nerveuse impliquant les neurones cholinergiques est l'acétylcholine (ACh). Elle est synthétisée dans le corps cellulaire du neurone à partir de choline et d'acétyl-coenzyme A (CH<sub>3</sub>-CO-SCoA), réaction catalysée par la choline acétyltransférase (figure 5). Elle est ensuite stockée dans des vésicules qui migrent vers la terminaison nerveuse. Au déclenchement d'un signal (entrée d'ions calcium provoquée par le déclenchement d'un potentiel d'action<sup>(4)</sup>), l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique et va se lier à ses récepteurs, situés sur la membrane post-synaptique (corps cellulaire d'un autre neurone ou cellule musculaire) (figure 4).

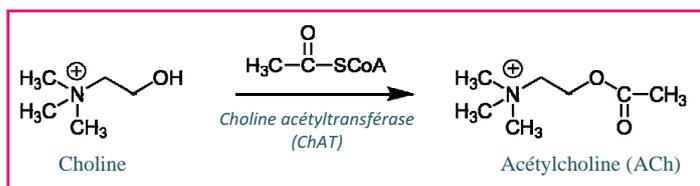


Figure 5 - Synthèse de l'acétylcholine.

Il existe deux familles de récepteurs de l'acétylcholine, nicotiques (N1 et N2) et muscariniques (M1 à M5), ainsi nommés du fait de l'affinité qu'ils possèdent pour deux molécules exogènes, respectivement la nicotine et la muscarine (figure 3).

Les récepteurs N1 sont abondants dans le cerveau, la moelle épinière et les ganglions, et les récepteurs N2 à la jonction neuromusculaire. Ils sont formés de cinq sous-unités. La fixation de l'ACh sur deux de ces sous-unités provoque l'ouverture d'un canal qui permet l'entrée d'ions sodium et la dépolarisation de la membrane post-synaptique qui génère un potentiel d'action.

Tant que l'acétylcholine reste fixée sur le récepteur ainsi excité, le canal reste ouvert. Pour que l'excitation cesse complètement, il faut que l'ACh soit « expulsée ».

Les récepteurs N2 sont présents principalement à la jonction neuromusculaire ; leur activation se traduit *in fine* par la libération d'ions calcium qui provoquent la contraction musculaire.

Les récepteurs muscariniques appartiennent à une autre grande famille, celle des récepteurs dits « à sept hélices transmembranaires » couplés aux protéines G, au fonctionnement trop complexe pour être évoqué ici [7].

Dans les deux familles, quelle que soit la nature des événements ultérieurs, l'activation par l'acétylcholine cesse lorsque le complexe ACh-récepteur se dissocie. C'est l'hydrolyse de l'acétylcholine, en choline et acétate, catalysée par l'acétylcholinestérase (AChE) qui le permet. La choline est ensuite recaptée par le neurone présynaptique, où elle sera à nouveau transformée en ACh grâce à la choline acétyltransférase (figure 4).

### Acétylcholinestérase (AChE)

L'acétylcholinestérase est présente sur la membrane post-synaptique, à proximité des récepteurs de l'acétylcholine. Elle compte parmi les enzymes les plus efficaces, avec une vitesse de réaction voisine de la vitesse de diffusion des réactifs. Une molécule d'AChE hydrolyse 25 000 molécules d'ACh par seconde.

Elle appartient à la grande famille des sérines hydrolases, qui comprend également un très grand nombre de protéases, parmi lesquelles les enzymes de la digestion (trypsine, chymotrypsine...) ou celles de la coagulation sanguine (thrombine...). Le mécanisme d'action de ces enzymes a été très étudié. Elles contiennent toutes dans leur site actif une « triade catalytique » glutamate ou aspartate, histidine, sérine (ici Glu-327, His-440, Ser-200), triade qui rend la sérine particulièrement nucléophile (figure 6).

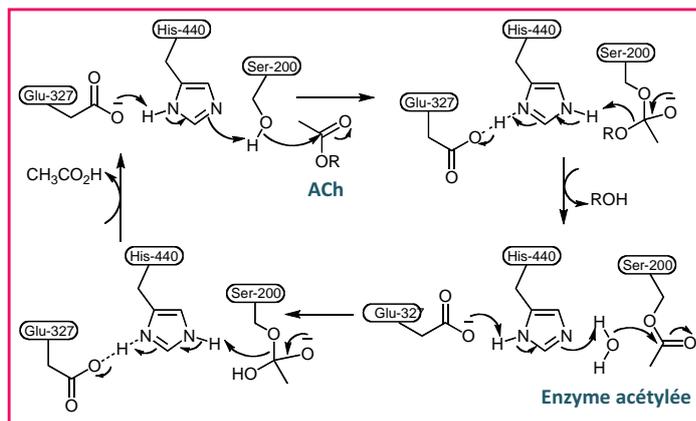


Figure 6 - Mécanisme de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (adapté de [9]).

La réaction se déroule en deux étapes. Après fixation de l'acétylcholine dans le site actif, le carbonyle de l'ester est attaqué par cette sérine, selon le mécanisme classique de transestérification des esters organiques. La choline est libérée tandis que le groupe acétate reste lié à la sérine de l'enzyme. Dans une deuxième étape, cette acétylenzyme est hydrolysée, la nucléophilie de la molécule d'eau étant de la même manière augmentée par la triade catalytique. L'enzyme peut alors entamer un autre cycle catalytique.

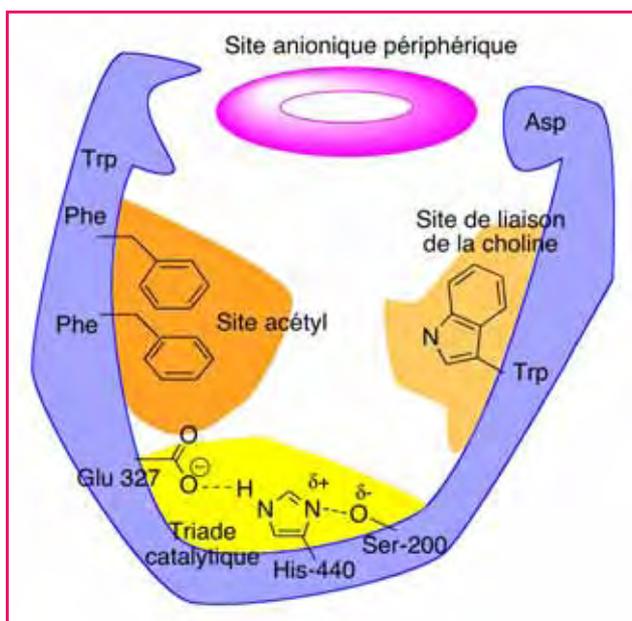


Figure 7 - Représentation schématique des sites de liaison de l'AChE (Trp : tryptophane ; Phe : phénylalanine) (d'après [9]).

La structure de l'AChE a été établie en 1991 [8] ; la figure 7 en donne une représentation schématique.

La triade catalytique se trouve au fond d'une gorge profonde. Dans les publications antérieures à la résolution de la structure, le site de liaison de la partie choline du substrat était décrit comme site « anionique » car on pensait (logiquement) que des charges négatives sur la protéine devaient être présentes pour lier l'ammonium quaternaire de la choline. La structure a révélé qu'il s'agissait en fait d'interactions hydrophobes, la gorge du site actif étant tapissée de noyaux aromatiques. Une autre caractéristique importante est la présence d'un site anionique périphérique qui peut interagir avec des inhibiteurs non compétitifs, en particulier ceux possédant un groupe chargé positivement.

### Inhibition de l'AChE par les organophosphorés

En ce qui concerne l'inhibition de l'AChE et ses applications, on se référera avec profit à la revue de M.B. Colovic [9], où les propriétés de nombreuses molécules non mentionnées ici sont décrites.

Les organophosphorés ont un élément essentiel commun dans leur structure, la présence d'un groupe partant X lié à l'atome de phosphore. Ce groupe va être substitué sur le phosphore par la sérine de l'enzyme (AChE) pour donner un analogue phosphoré de l'acétylenzyme. Mais contrairement à cette dernière espèce, elle n'est pas hydrolysée, la liaison covalente O—P est stable dans ces conditions et l'enzyme est bloquée de manière irréversible (figure 8).

La figure 9, détail d'une structure par diffraction des rayons X de l'AChE [10], montre la triade catalytique avec la sérine phosphorylée.

### Les antidotes

On a bien sûr cherché des antidotes aux organophosphorés, en anticipant les attaques par les neurotoxiques, et également pour combattre les intoxications par les pesticides.

Il faut cependant bien distinguer la décontamination, c'est-à-dire l'élimination des résidus de toxiques persistants

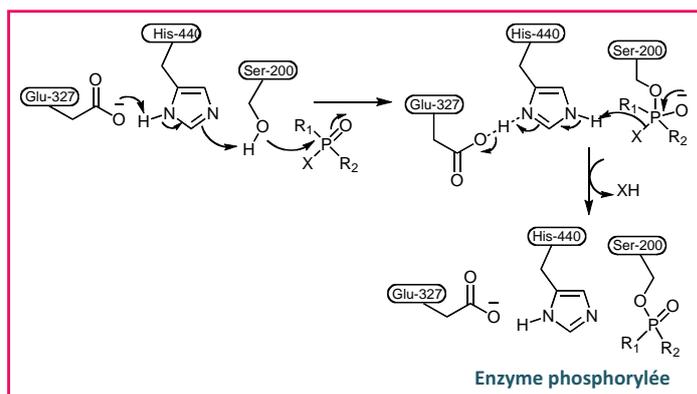


Figure 8 - Blocage du site actif de l'AChE par les organophosphorés (adapté de [9]).

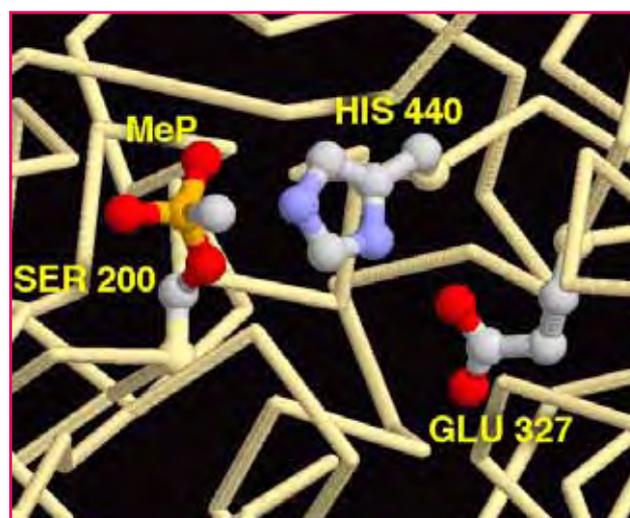


Figure 9 - La triade catalytique de l'AChE après réaction avec le sarin [10]. Code de couleur : C : gris ; N : bleu clair ; O : rouge ; P : orange. Il s'agit d'une enzyme « âgée »<sup>(6)</sup>.

après l'exposition, qui peut se faire par traitement alcalin [2], et les antidotes agissant au niveau des cibles à titre soit curatif, soit préventif.

Une première voie consiste à régénérer l'AChE qui a été bloquée. Le principe en est simple : l'eau, même activée par la triade catalytique, n'étant pas suffisamment nucléophile pour couper la liaison P-O, il faut employer un nucléophile plus puissant. La chimie organique nous enseigne que tel est le cas pour les oximes et les hydrazines<sup>(6)</sup>. Ce sont effectivement des oximes qui ont été étudiées, la pralidoxime (figure 3) étant la première d'entre elles. Là encore, des études de relation structure-activité ont été conduites et de nouvelles molécules plus performantes ont été mises sur le marché [9].

On peut aussi protéger l'enzyme de l'action des organophosphorés par des carbamates (voir ci-après).

Une autre approche consiste à utiliser des antagonistes<sup>(7)</sup> de l'ACh au niveau des récepteurs, qui vont occuper ces récepteurs à la place de l'ACh, mais sans produire les mêmes effets. Même si l'AChE est inactivée, ce qui augmente la concentration d'ACh dans la synapse, il y a compétition entre l'ACh et l'antagoniste pour l'occupation du récepteur, d'où une diminution de son effet ; c'est le cas de l'atropine par exemple<sup>(8)</sup>.

On a aussi utilisé un cocktail de ces différents antidotes – atropine, pralidoxime – auxquels on peut adjoindre du diazépam pour prévenir les convulsions.

### Utilisation comme insecticides

Comme nous venons de le voir, ce sont les recherches sur les insecticides organophosphorés qui ont déclenché leur développement comme armes chimiques, mais leur usage comme pesticides s'est développé également, surtout depuis les années 1970 après l'interdiction du DDT. Deux exemples, parathion et malathion, sont représentés dans la *figure 3*. Ils peuvent se dégrader naturellement dans l'environnement, beaucoup plus rapidement que les organochlorés, mais ils présentent cependant une sérieuse toxicité sur l'homme, à la fois aiguë et chronique (perte d'appétit, nausées, perte de mémoire, dépression, Parkinson...). Il faut noter que les dérivés soufrés (P=S) se transforment dans l'organisme en dérivés oxygénés (P=O), plus toxiques. Or cette transformation se fait très préférentiellement chez les animaux à sang froid, d'où une toxicité sélective pour les insectes par rapport aux animaux supérieurs. Les deux molécules restent cependant dangereuses et ont été interdites en France, respectivement en 2001 et 2008.

## Autres types d'inhibiteurs de l'AChE

### Les carbamates

Les carbamates sont des inhibiteurs irréversibles dans la mesure où ils bloquent le site actif de l'enzyme, par acylation de la sérine (*figure 10*), mais la durée de vie de l'enzyme carbamoylée est faible, une hydrolyse spontanée se produit en 30 à 40 minutes. C'est la raison pour laquelle on a pu les utiliser (la pyridostigmine par exemple) de manière prophylactique pour lutter contre les organophosphorés, puisqu'ils vont retarder le blocage vraiment irréversible par ces derniers.

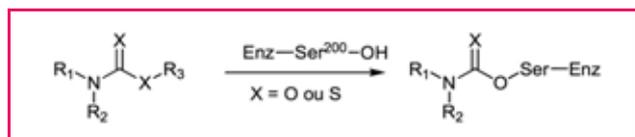


Figure 10 - Acylation de la sérine 200 par les carbamates.

Ils sont utilisés comme fongicides, insecticides et herbicides et présentent une toxicité moindre que celle des organophosphorés, malgré un certain nombre d'effets secondaires. Des exemples sont également donnés dans la *figure 3*. Ils sont aussi utilisés en médecine humaine (voir ci-après).

### Les inhibiteurs réversibles

Les inhibiteurs réversibles sont de deux types :  
 - *compétitifs*, s'ils se fixent dans le site actif, en empêchant la fixation du substrat ACh ;  
 - *non compétitifs*, s'ils se fixent sur le site anionique périphérique (*figure 7*). Dans ce cas, ils n'occupent pas le site actif de l'enzyme, mais diminuent son efficacité, en modifiant la conformation de la protéine. Quelques exemples sont discutés ci-après.

## Utilisation des inhibiteurs d'AChE à des fins thérapeutiques

Alors que les armes chimiques ou les pesticides les plus efficaces bloquent l'enzyme de manière irréversible, on s'oriente pour les besoins thérapeutiques vers les inhibiteurs réversibles, dont l'effet est plus facile à moduler.

Comme nous l'avons vu ci-dessus, l'ACh agit comme neurotransmetteur dans de nombreuses structures du système nerveux, en particulier celles qui interviennent dans la mémoire et dans différents processus cognitifs, ainsi qu'à la jonction neuromusculaire.

Un certain nombre de pathologies ont pour origine, au moins partielle, une trop faible concentration en ACh ; c'est le cas par exemple de la maladie d'Alzheimer, du glaucome ou des myasthénies [9].

Deux stratégies de lutte apparaissent à l'évidence : mettre à profit les inhibiteurs de l'AChE qui vont augmenter la concentration d'ACh dans la synapse, ou utiliser des agonistes de l'ACh au niveau de ses récepteurs<sup>(7)</sup>.

Le mécanisme du déclenchement et du développement de la maladie d'Alzheimer est complexe et les points de dysfonctionnement multiples. Le déficit en ACh figure parmi les causes vraisemblables les plus étudiées, à côté de la formation dans les neurones de plaques amyloïdes. L'inhibition de l'AChE est la voie la plus anciennement explorée, et la seule qui pour le moment ait conduit à des médicaments mis sur le marché. D'autres stratégies qui font l'objet de nouveaux développements sortent du cadre de cet article.

C'est ainsi que quatre molécules ont été ou sont utilisées comme traitements (*figure 3*) : (i) la tacrine, maintenant abandonnée à cause d'effets secondaires trop importants ; (ii) le donépézil, qui se lie au site anionique périphérique ; (iii) la galantamine, alcaloïde naturel, inhibiteur compétitif réversible – elle est de plus un modulateur allostérique du récepteur nicotinique – ; (iv) la rivastigmine, un carbamate inhibiteur irréversible bloquant le site estérasique, mais comme nous l'avons vu, seulement de manière transitoire. Ces inhibiteurs ne sont pas non plus exempts d'effets secondaires. Il faut aussi souligner qu'ils traitent les symptômes et non les causes, et que s'ils améliorent certaines capacités dans les atteintes faibles ou modérées, ils n'ont, selon [9], pas d'efficacité à long terme et ne ralentissent pas la progression de la maladie.

Ces molécules sont aussi étudiées dans le contexte d'autres maladies. C'est ainsi que la physostigmine est utilisée contre la myasthénie. Des organophosphorés (échothiophate, diisopropylphosphofluoridate) ont été également employés contre le glaucome.

## Conclusion

Ce bref exposé, forcément lacunaire face à un problème aussi vaste, vise à donner quelques bases pour comprendre les mécanismes d'action de certaines armes chimiques. Il espère aussi montrer concrètement, sur quelques exemples, le déroulement historique des avancées scientifiques et les interactions entre des domaines *a priori* tout à fait étrangers l'un à l'autre. Ces exemples illustrent aussi le côté Janus de la chimie, capable du meilleur et du pire, les choix engageant la responsabilité des scientifiques et des politiques.

L'auteure remercie Armand Lattes et Josée Brienne-Jacques pour de fructueux échanges scientifiques.

## Notes et références

- (1) Le *gaz moutarde* est ainsi nommé à cause de l'odeur du produit impur utilisé ; le produit pur est inodore.
- (2) *Lymphome* : cancer du système lymphatique, prolifération cellulaire aux dépens des globules blancs, agents de la défense immunitaire.
- (3) Bien que les armes chimiques discutées ici n'aient pas été utilisées délibérément pendant la Seconde Guerre mondiale, un événement considérable s'est produit en 1943 à Bari en Italie. Une flotte de guerre abritée dans le port de Bari a été victime d'une attaque aérienne allemande. Un des navires, transportant « incognito » des tonnes de bombes contenant des moutardes azotées, fut détruit et tous ses occupants tués. L'examen des survivants des navires voisins a confirmé les observations faites en 1919 par Krumbhaar [4], à savoir une diminution importante du nombre de globules blancs [3].
- (4) *Potentiel d'action* : brève augmentation du potentiel de membrane provoqué par un flux d'ions à travers un canal ionique, qui renverse localement le potentiel de membrane (de -60 mV à +30 mV par exemple, pour une durée de l'ordre de la milliseconde) (Koolman J., Röhm K.-H., *Atlas de poche de biochimie*, Flammarion, 1999, p. 332).
- (5) Avec le temps, on observe un vieillissement de l'enzyme phosphorylée : le résidu P(O)O<sub>i</sub>Pr du sarin est déalkylé, avec perte du groupe iPr, et transformé en P(O)O<sup>-</sup>.
- (6) Ces molécules présentent « l'effet alpha » qui exprime la nucléophilicité accrue du nucléophile qui réagit quand il est adjacent à un autre atome porteur d'un doublet libre (Jencks W.P., Carriuolo J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, p. 1778). À noter que le traitement par ce type d'antidotes doit être appliqué rapidement, car une fois l'enzyme « âgée », le phosphore n'est plus susceptible d'attaquer nucléophile, même par les oximes.
- (7) Un *agoniste* est une substance qui se fixe sur le récepteur en produisant le même effet que le ligand endogène. Un *antagoniste* est une substance qui bloque le récepteur et empêche la fixation du ligand endogène et donc supprime son effet.
- (8) L'*atropine* a été pendant longtemps le seul produit utilisé. On distribuait aux militaires des syrettes d'atropine avec conseil de se piquer très vite à travers le pantalon en cas de besoin.
- [1] Fournier J., Il y a 100 ans : la guerre chimique, *L'Act. Chim.*, 2014, 391, p. IV.
- [2] Lattes A., La destruction des toxiques de guerre, *L'Act. Chim.*, 2014, 391, p. XIX.
- [3] Hirsch J., An anniversary for cancer chemotherapy, *JAMA*, 2006, 296, p. 1518.
- [4] Krumbhaar E.B., Role of the blood and the bone marrow in certain form of gas poisoning, *JAMA*, 1919, 72, p. 39.
- [5] Fourquier P., Agents alkylants, *Bull. Cancer.*, 2011, 98, p. 1237.
- [6] Golomb B.A., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008, 105(11), p. 4295 et (47), p. E94.
- [7] Brill A., Récepteurs couplés aux protéines G, *Médecine/sciences*, n° thématique, 2012, 28, n° 10.
- [8] Sussman J.L., Harel M., Frolow F., Oefner C., Goldman A., Tokar L., Silman I., Atomic structure of acetylcholinesterase from Torpedo californica: a prototypic acetylcholine-binding protein, *Science*, 1991, 253, p. 872.
- [9] Colovic M.B., Krstic D.Z., Lazarevic-Pasti T.D., Bondzic A.M., Vasic V.M., Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology, *Current Neuropharmacology*, 2013, 11, p. 315.
- [10] a) Millard C.B., Kryger G., Ordentlich A., Greenblatt H.M., Harel M., Raves M.L., Segall Y., Barak D., Shafferman A., Silman I., Sussman J.L., Crystal structures of aged phosphorylated acetylcholinesterase: nerve agent products at the atomic level, *Biochemistry*, 1999, 38, p. 7032 ; b) www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=54.



Andrée Marquet\*

est professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie (UMR 7203 UPMC/CNRS/ENS).

\* Courriel : andree.marquet@upmc.fr

## Collection L'Actualité Chimique-Livres



Commandez-les sur [edition-sciences.com](http://edition-sciences.com)

# La destruction des toxiques de guerre

Armand Lattes

<b>Résumé</b>	Les méthodes de destruction des munitions, des armes chimiques et de leurs précurseurs sont présentées dans cet article : traitements thermiques ou chimiques (incinération ou neutralisation – hydrolyse et oxydation). La mise en œuvre des différentes méthodes est illustrée par les exemples de la destruction des armes chimiques en Europe, en France et en Syrie, et les mesures de décontamination sont précisées.
<b>Mots-clés</b>	<b>Toxiques de guerre, armes chimiques, précurseurs, destruction, incinération, neutralisation, hydrolyse, oxydation, SECOIA, Syrie.</b>
<b>Abstract</b>	<b>Destruction of chemical warfare</b> The destruction methods of ammunitions, chemical weapons and their precursors are presented in this article: thermal or chemical treatments (incineration or neutralization – hydrolysis and oxidation). The implementation of the different methods is illustrated by the examples of the chemical weapons destruction in Europe, France and Syria. Precisions are given on the decontamination processes.
<b>Keywords</b>	<b>War toxics, chemical weapons, precursors, destruction, incineration, neutralization, hydrolysis, oxidation, SECOIA, Syria.</b>

La plupart des stocks importants d'armes chimiques et de leurs munitions ont été constitués par les États-Unis et l'Union soviétique ; nous nous attacherons donc essentiellement à ceux-ci. Au moment de l'entrée en vigueur de la Convention d'interdiction des armes chimiques en 1997, l'Union soviétique disposait d'environ 40 000 tonnes et les États-Unis de 28 600 tonnes de ces composés toxiques utilisables comme armes de guerre (*table A*, p. IX de ce dossier). Pour les États-Unis, il s'agissait surtout de gaz moutarde, de neurotoxiques et de VX (neurotoxiques très hydrophobes, extrêmement dangereux) distribués dans huit dépôts dispersés dans le pays. Pour l'Union soviétique, on comptait 32 300 t de neurotoxiques, 7 700 t de vésicants (ypérite et lewisite) et 5 t de phosgène, localisés dans sept dépôts, répartis là encore dans différents endroits.

La Convention stipule que les états signataires s'engagent à la destruction des armes chimiques détenues sur leur territoire ou abandonnées sur le territoire d'autres États et à la destruction des installations destinées à leur fabrication. Il était clair que ces armes ne devaient pas quitter le pays où elles se trouvaient et que leur destruction devait avoir lieu au plus près de leur site de stockage. Cette clause devait entraîner des difficultés dans deux cas : celui des armes chimiques stockées en Allemagne par les Américains à l'époque de la guerre froide (voir *encadré 4* p. XX), et plus récemment, la destruction des stocks détenus par la Syrie (voir *encadré 6* p. XXI). La connaissance des stocks de l'URSS et des États satellites est trop fragmentaire pour qu'une étude précise soit possible. Il en va de même des éventuels stocks possédés par la Chine, par exemple.

## Les méthodes de destruction des stocks d'armes chimiques et de leurs munitions

Jusqu'au début des années 1960, les autorités américaines, dont l'activité en la matière a pu être suivie de

manière précise, se débarrassaient des toxiques par des méthodes peu écologiques : combustion à l'air libre, simple enfouissement ou immersion dans les mers et les océans ! Par la suite, et jusqu'aux années 1980, l'incinération fut privilégiée, mais là aussi sans précaution particulière, ce qui entraînait d'autres risques.

Actuellement, les méthodes de destruction sont conçues de façon à assurer la sécurité la plus grande tant au plan toxicologie qu'au plan écotoxicologie. La nature des produits et celle du stock déterminent le choix de la méthode. On distingue ainsi les précurseurs d'armes binaires (par exemple : alcool isopropylique et isopropylphosphonate de sodium), les toxiques eux-mêmes (essentiellement yperite et dérivés neurotoxiques), en vrac ou en munition.

### Le traitement des munitions

Le traitement des munitions (cartouches, obus, bombes, roquettes, atomiseurs, etc.) est compliqué par la présence d'explosifs et d'un accès au toxique généralement difficile. Deux solutions peuvent être retenues :

- soit faire exploser la munition dans une chambre de détonation étanche et à l'épreuve des explosions ; chauffée à haute température, la munition explose et le contenu chimique est dégradé *in situ* par décomposition thermique ;
- soit, après extraction physique de l'explosif, drainer l'agent chimique, qui est alors incinéré ou neutralisé chimiquement.

Dans les deux cas, les opérations s'effectuent avec traitement des gaz, tandis que les métaux et les déchets résiduels sont décontaminés thermiquement puis mis à la ferraille.

### Les traitements thermiques

Les *incinérateurs* utilisés travaillant à haute température (1 400 °C), la méthode est universelle, sauf pour ce qui concerne la lewisite dont l'incinération conduirait à des dérivés

volatils toxiques de l'arsenic. Les traitements thermiques par torche à plasma, également utilisés, permettent la destruction de la lewisite. L'incinération doit être contrôlée tout au long de la chaîne : le sarin, par exemple, conduit à un mélange de résidus carbonés et d'eau, mais aussi à du

#### Encadré 4

### Le devenir des armes chimiques stockées en Europe de l'Ouest pendant la Seconde Guerre mondiale

Les armes chimiques stockées en Europe de l'Ouest se trouvaient concentrées dans un dépôt militaire en Rhénanie Palatinat, au cœur même de l'Europe. Il était, en conséquence, impossible de les détruire sur place. Leur déplacement fut décidé, travail remarquable connu sous le nom de « Opération Golden Python » ou « Operation Steel Box » : 100 000 projectiles remplis de neurotoxiques et de VX furent transportés à partir du 26 juillet 1990, par la route jusqu'au Miesau Army Depot, puis par train jusqu'au port de Nordenham, en mer du Nord, d'où les munitions furent embarquées sur deux bateaux, et enfin déposées le 18 novembre 1990 sur l'atoll Johnston, dans le Pacifique, pour y être traitées.

Pourquoi ce choix ? Le Johnston Atoll Chemical Agent Disposal System (JACADS) s'est imposé aux États-Unis pour au moins trois raisons : (i) les mouvements et associations américaines se refusaient à accepter sur le territoire américain des toxiques en provenance d'autres territoires et les protestations des populations avoisinant l'atoll ont été moins entendues ; (ii) l'atoll est situé à 1 328 km d'Honolulu, loin de lieux habités ; (iii) l'atoll a été équipé par l'armée américaine pour réaliser des explosions nucléaires atmosphériques dès les années cinquante et avait déjà accueilli depuis 1971 des armes chimiques, en particulier celles en provenance d'Okinawa dans le cadre de l'opération RedHat.

La destruction des toxiques se fit par incinération. Achevée en 2002, elle fut suivie par la démolition du site d'août à octobre 2003, puis l'atoll retourna à la vie sauvage.

pentoxyde de phosphore et à de l'acide fluorhydrique, exigeant un lavage des gaz, par exemple par barbotage dans une solution de soude suivi d'un passage par des filtres à particules. Cinq sites américains ont retenu en priorité ce procédé : l'Atoll Johnston (voir encadré 4), Tooele, Anniston, Umatilla et Pine Bluff.

La **neutralisation** est une méthode plus spécifique que l'incinération. Elle procède essentiellement par hydrolyse ou oxydation :

- **L'hydrolyse** est essentiellement utilisée pour neutraliser les dérivés organophosphorés par une solution basique, solution de soude ou de monoéthanolamine (figure 1).

Dans le cas d'un VX, l'hydrolyse fournit l'acide O-éthyl méthylphosphonique (EMPA, non toxique), l'acide O-éthyl méthylphosphonothioïque (EMPTA, en petites quantités), seul EA-2192 qui résulte de la coupure de la liaison P-O est hautement toxique (figure 2).

La réaction est catalysée, donc accélérée, en présence d'hypochlorite, de sels métalliques ou d'acide 2-iodosobenzoïque [1].

- **L'oxydation** est réalisable avec divers oxydants, hypochlorites de sodium et de calcium, ou peracides du type oxone<sup>(1)</sup>, monoperoxyphthalate de magnésium. Appliquée à l'ypérite, cette méthode exige une grande sélectivité : en effet, l'oxydation doit s'arrêter à la formation du sulfoxyde en évitant la formation de sulfone, elle-même toxique (figure 3) !

Par oxydation dans des milieux organisés [2], une bonne sélectivité est atteinte, même dans le cas de munitions comportant, outre l'ypérite, un gel polymère [3]. La décontamination par oxydation a été retenue par deux sites américains : Newport et Edgewood (Aberdeen).

Pour une élimination totale des agents chimiques, les autorités américaines ont prévu de décontaminer les résidus de neutralisation (p. XX voir encadré 5) et ont choisi pour ce faire d'utiliser deux techniques originales :

- sur le site de Pueblo Army Depot (Colorado), la neutralisation est suivie d'une biodégradation dans un bioréacteur à cellules immobilisées ;
- sur le site de Lexington-Blue Grass Army Depot (Kentucky), elle est suivie d'une oxydation en milieu eau supercritique.

De façon générale, la méthode par neutralisation, quoique sûre, présente cependant quelques inconvénients, dont la manipulation de grandes quantités d'eau : le volume des effluents est cinq fois plus important que celui des liquides toxiques, et ils doivent être éliminés ainsi que d'autres déchets. En traitement ultime, ces déchets peuvent être mélangés avec du bitume (« bitumés »), ce qui permet leur utilisation ultérieure (goudronnage, etc.).

### Le cas particulier des précurseurs chimiques

Une grande partie des réserves connues sont constituées de précurseurs des organophosphorés. Rappelons en effet que ces composés, moins toxiques que les armes chimiques elles-mêmes, peuvent être utilisés dans les armes binaires où ils sont transformés au moment précis de l'utilisation de la munition : les réactifs sont distribués dans deux compartiments séparés par une membrane, qui se déchire au départ de l'obus ; les deux réactifs se mélangent, il y a réaction complète avant que la cible soit atteinte. Deux exemples sont présentés ci-après :

- dans les obus de 155 mm, on peut ainsi préparer du sarin, suivant la réaction donnée sur la figure 4 [4] ;

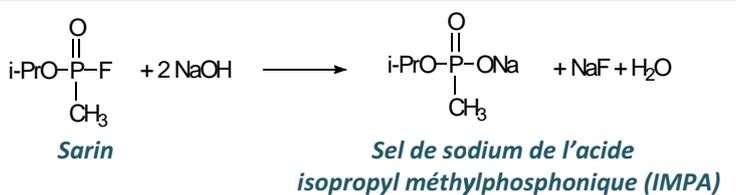


Figure 1.

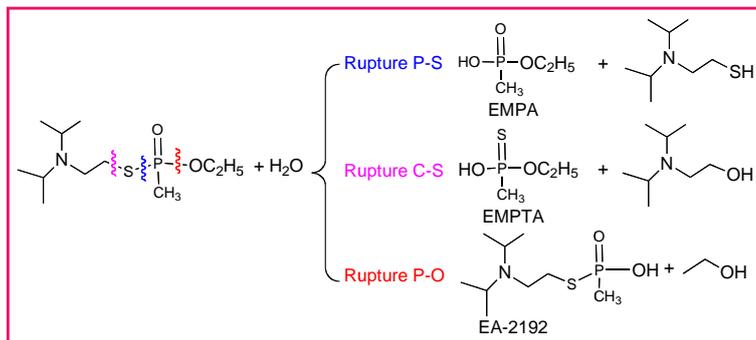


Figure 2.

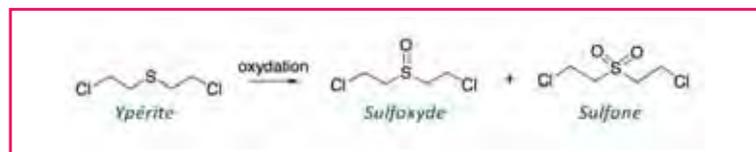


Figure 3.

## Encadré 5

## Décontamination des toxiques de guerre

Les questions liées à la décontamination et à la destruction des armes chimiques doivent être examinées en fonction de trois paramètres : le moment, la localisation, et la nature des produits (déterminée ou non).

Lors d'une attaque chimique (guerre ou acte de terrorisme), il faut opérer **sur place**, ou à proximité du site contaminé, et procéder le plus rapidement possible à la décontamination :

- les traces de toxiques visibles **sur les personnes** atteintes peuvent être enlevées grâce à des décontaminants biocompatibles ;
- **les matériels** doivent être lavés, au moins à l'eau, chaude de préférence, ou sous pression (Karcher). Des produits polyvalents peuvent être utilisés, de même que de nombreux mélanges et émulsions.

Une **décontamination plus approfondie** peut avoir lieu ensuite, le plus souvent par hydrolyse alcaline.

La recherche de **produits de décontamination polyvalents** est importante en l'absence de renseignements sur la nature exacte du toxique [6]. Rappelons que lors de l'attaque du métro de Tokyo en 1995, les patients ont été traités tout d'abord en suivant les procédures utilisées pour les intoxications par les dérivés de l'acide cyanhydrique ! Ce n'est qu'à l'énoncé des symptômes qu'un universitaire a prévenu les équipes médicales qu'il s'agissait plus vraisemblablement du gaz sarin !

Quelques mots à propos des **dérivés arsenicaux** qui ne sont pas discutés par ailleurs dans ce dossier. La lewisite (table A p. IX) a été trouvée dans des stocks d'armes chimiques en Russie et fait donc encore l'objet d'une surveillance. Vésicant, comme l'ypérite, mais encore plus dangereux, ce produit peut être neutralisé par un antidote, le dimercaprol (2,3-dimercaptopropanol, [6]), ou « British Anti Lewisite » (BAL), un chélateur de métaux lourds qui se fixe sur l'arsenic en donnant un complexe soluble dans l'eau.

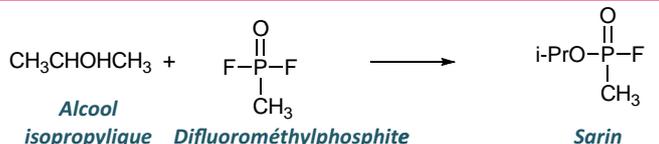


Figure 4.

- dans les obus de 203 mm contenant des précurseurs de VX, on obtient la réaction décrite sur la figure 5 [4].

Les armes dites binaires présentent plusieurs avantages dont un stockage plus sûr. Les composés initiaux ayant d'autres utilisations possibles, leur fabrication, achat ou stockage en vue de fabriquer des armes chimiques peuvent être cachés des observateurs, entraînant une difficulté accrue du contrôle des sites industriels. Mais c'est aussi ce qui a permis à la Libye d'adresser une requête en 2004 auprès de l'OIAC pour être autorisée à transformer une usine d'armes en usine de produits pharmaceutiques. En effet, l'acide méthylphosphonique peut être utilisé dans l'industrie des pesticides ou dans celle des textiles ; l'alcool isopropylique est aussi très largement valorisé dans l'industrie.

## Qu'en est-il de la France ?

La France possède environ 270 tonnes d'armes chimiques, obus et bombes toxiques allemands datant de la Première Guerre mondiale, ramassés sur les champs de bataille et stockés près de l'endroit où ils ont été trouvés. Ce stock s'enrichit chaque année de 10 à 20 t supplémentaires de munitions trouvées lors de travaux agricoles ou de

## Encadré 6

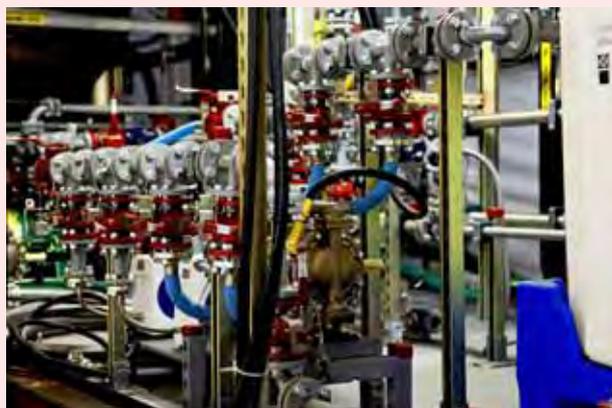
## La destruction des armes et munitions chimiques syriennes

Le cas particulier des armes chimiques syriennes a été récemment traité sous un autre angle dans un précédent numéro de *L'Actualité Chimique* [7].

Les différentes étapes de leur élimination illustrent nos propos. Au moment où les autorités syriennes ont accepté de faire disparaître leurs stocks, elles ont déclaré 1 033 t de gaz moutarde (prêt à l'usage), 300 t de sarin et de VX, essentiellement sous forme de précurseurs, ainsi que d'autres éléments chimiques liquides, aucune arme n'étant sous forme de munitions.

Les produits étaient stockés dans des tonneaux, des conteneurs et des bidons. Compte tenu de la situation de conflit interne, il ne pouvait être question de procéder à leur destruction sur place, d'autant que les toxiques étaient dispersés sur plusieurs sites (12 à 23 suivant les sources). Plusieurs pays contactés pour les accueillir ayant refusé, il a été décidé de les détruire en mer. Cela supposait une organisation et des règles de sécurité très strictes, comme cela a été évoqué précédemment.

Avant leur transport jusqu'au port méditerranéen de Lattaquié (suivi de leur transfert sur l'*ArkFutura* danois et le *Taiko* norvégien à destination du port italien de Gioia Tauro), deux catégories de produits avaient été définies, ceux de « Priority 1 » (les plus dangereux) et ceux de « Priority 2 » (moins dangereux). Au port italien, les substances prioritaires 1 ont été embarquées sur le navire américain *Cape Ray*, équipé d'une plate-forme autonome de traitement, le « Field Deployable Hydrolysis System » (FDHS), conçu pour procéder à la destruction par hydrolyse.



Le Cape Ray : installations d'hydrolyse.

Le système comprend un réacteur en titane d'un volume de 8 m<sup>3</sup>, une réserve d'eau chaude d'environ 15 m<sup>3</sup>, des pompes et des réactifs : soude et hypochlorite de sodium. Un laboratoire d'analyse des effluents assure le suivi du processus. Jusqu'à 500 litres de gaz moutarde à la fois en 2 heures, soit jusqu'à 50 t par jour, sont ainsi traités en mer, uniquement hors de toute eau territoriale. Tous les effluents produits ont été stockés à bord du *Cape Ray*.



Le Cape Ray : stockage des effluents.

L'ensemble des produits et des effluents a été dirigé vers différents pays (Finlande, Royaume-Uni, Irlande et États-Unis) pour y être détruits, traités ou mis au rebut. À la suite d'un appel à projets de l'OIAC, des contrats ont été passés avec des compagnies spécialisées, comme Ekoken (Finlande), Veolia (États-Unis), qui se chargent des opérations. À titre d'exemple, on peut citer la destruction des résidus de gaz moutarde, dont 12 à 15 conteneurs, soit 370 t, seront confiés à la Société fédérale pour le traitement des armes et des résidus d'armes chimiques, la GEKA, située à Munster en Basse Saxe sur le site historique où ont été développées les recherches allemandes dans ce domaine pendant la Première Guerre mondiale. Une déclaration de l'OIAC en date du 23 juin 2014 a annoncé le dernier envoi par bateau des armes chimiques de Syrie [8]. Les 600 tonnes de composés « Priority 1 » ont été transbordées sur le *Cape Ray* avec succès le 2 juillet [9a]. Leur destruction a été annoncée le 28 août ainsi que celle de 133 t d'alcool isopropylique précurseur, traitées sur place [9b]. Les substances « Priority 2 » seront traitées en Finlande, Grande-Bretagne et aux États-Unis.

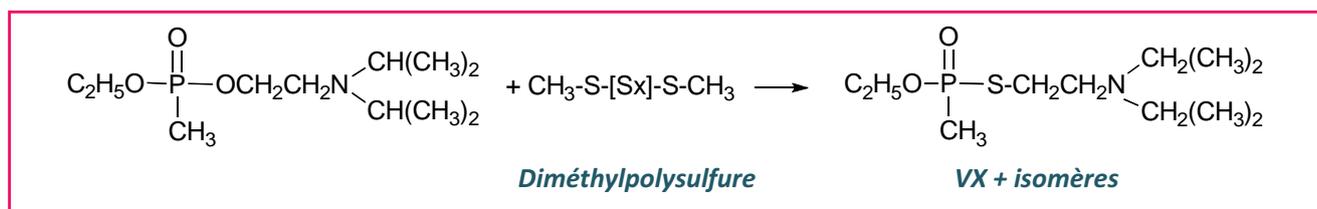


Figure 5.

terrassément [5]. Jusque vers 1990, ces munitions étaient « pétardées » en baie de Somme !

Localisés à différents endroits (on se souvient des 55 t de Vimy dans le Pas-de-Calais déplacés sur 238 km), ces stocks sont maintenant rassemblés au camp militaire de Suippes (Marne), où il est prévu de les détruire dans le cadre d'une opération appelée SECOIA, acronyme de « Site d'Élimination des Chargements d'Objets Identifiés Anciens ». Ce programme prévoit la construction d'une usine dans le secteur Zoulou du camp militaire de Mailly-le-Camp (Aube). Il s'agit de munitions essentiellement remplies d'ypérite et non de produits en vrac, ce qui complique *a priori* leur maniement et leur destruction. L'usine sera donc entièrement automatisée et les manipulations téléopérées depuis une zone de sécurité, avec un personnel réduit, de dix à vingt personnes. Sa construction coûtera environ 100 M€, avec un fonctionnement prévu se montant à 10 M€/an. Elle devrait être opérationnelle dès 2015. Au départ, les munitions seront détruites par explosion dans une chambre blindée étanche, sous très haute pression et très haute température. Par la suite, les déchets solides et gazeux seront récupérés, conditionnés et dirigés vers un site d'élimination agréé, un des quatre centres de l'entreprise Tredi.

Rappelons enfin que la France n'a pas de terrain d'essais sur son territoire car, de 1935 à 1978, les essais étaient effectués en Algérie, dans une base secrète dite B2 Namous, dans la région de Béni Ounif : c'était le plus grand terrain d'essais au monde après ceux de l'URSS. En décembre 2012, le président Hollande, en visite d'État en Algérie, a signé un accord en vue de la dépollution du site, sous le contrôle de la DGA et avec l'expertise des équipes du Centre d'Études du Bouchet (voir encadré 3 p. XII).

### Note et références

- (1) Oxone : hydrogénopersulfate de potassium.
- [1] Mackay R.A., Longo F.R., Knier B.L., Dupont-Durst H., *J. Phys. Chem.*, **1987**, *91*, p. 861.
- [2] Gonzaga F., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., The role of lipophilicity in oxidation of mustard gas analogues from micellar solutions, *Langmuir*, **1999**, *15*, p. 8328.
- [3] Gonzaga F., Perez E., Rico-Lattes I., Lattes A., New microemulsions for oxidative decontamination of mustard gas analogues and polymer-thickened half-mustard, *New J. Chem.*, **2001**, *25*, p. 151.
- [4] Iagolnitzer D., Koch-Miramond L., Rivasseau V., *La Science et la Guerre - La Responsabilité des scientifiques*, L'Harmattan, **2006**.
- [5] Fournier J., Il y a cent ans : la guerre chimique, *L'Act. Chim.*, **2014**, *391*, p. IV.
- [6] Marquet A., De l'arme chimique à l'agent thérapeutique : deux exemples, *L'Act. Chim.*, **2014**, *391*, p. xx.
- [7] Bernier J.-C., De la difficulté d'éliminer les « armes chimiques » en Syrie, *L'Act. Chim.*, **2014**, *384*, p. 4.
- [8] Déclaration du 23 juin 2014 du Directeur général de l'OIAC, [www.opcw.org/news/article/announcement-to-media-on-last-consignment-of-chemicals-leaving-syria](http://www.opcw.org/news/article/announcement-to-media-on-last-consignment-of-chemicals-leaving-syria)
- [9] a) Communiqué de l'OIAC du 2 juillet 2014, [www.opcw.org/news/article/transloading-of-syrian-chemicals-onto-the-cape-ray-completed-without-incident-at-port-of-gioia-tauro](http://www.opcw.org/news/article/transloading-of-syrian-chemicals-onto-the-cape-ray-completed-without-incident-at-port-of-gioia-tauro) ; b) OIAC, communiqué de presse du 28 août 2014, <https://www.opcw.org/news/article/opcw-all-category-1-chemicals-declared-by-syria-now-destroyed>



#### Armand Lattes

est professeur émérite à l'Université Paul Sabatier\*.

\* Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 9.  
Courriel : lattes@chimie.ups-tlse.fr

La SCF et L'Actualité Chimique sur Facebook, vous aimez ?

Parlez-en autour de vous,  
et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !

https://www.facebook.com/SocieteChimiquedeFrance

# Conclusion

## Que pouvons-nous faire ?

Andrée Marquet, Jean-Claude Tabet et Michel Verdaguer

Ce dossier a essayé d'apporter quelques informations sur les armes chimiques, leur nature, leur mode d'action au niveau moléculaire et sur leur destruction, ainsi que sur le rôle, souvent méconnu, de l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC), prix Nobel de la paix 2013. Nous présentons ici quelques réflexions pour élargir le débat.

Le passif dû aux armes chimiques est extrêmement lourd à porter pour l'humanité en ce début de XXI<sup>e</sup> siècle. Il y a bien entendu le souvenir et les conséquences de leur utilisation massive pendant la Première Guerre mondiale, comme nous l'avons vu dans ce dossier [1-2]. Il y a l'emploi par les nazis de gaz toxiques détournés de leur objectif initial, la lutte contre les poux et les ravageurs de récoltes. Sous forme de Zyklon B, le gaz a été employé dans les camps de concentration pour gazer et assassiner plusieurs millions de personnes déportées, juifs d'Europe, tsiganes... Ces assassinats collectifs ont été considérés comme « crime contre l'humanité » au procès de Nuremberg en 1945. Il y a enfin l'utilisation très récente d'armes chimiques au Moyen-Orient [2].

L'élimination des armes chimiques, comme celles des autres armes de destruction massive – nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques (NRBC) – est donc un impératif urgent. Cela coûte et coûtera cher. La destruction des stocks actuels est loin d'être achevée [2]. L'attention portée à la sécurité des personnes et au respect de l'environnement implique de nouveaux procédés plus sophistiqués de destruction [2] et la mise en œuvre à l'échelle internationale de moyens civils et militaires extrêmement lourds, comme en Syrie. L'impératif d'éradication demeure : l'exemple de la Syrie montre qu'un pays peut décider d'adhérer à la Convention (en septembre 2013) sans déclarer l'ensemble de ses sites de production et de stockage, voire même sans renoncer à l'utilisation de ses armes (voir encadré 6 p. XXI).

La deuxième réflexion est que l'arsenal déployé pour mettre fin aux risques NRBC doit être non seulement entretenu mais adapté grâce à la coopération entre États parties. Nous avons choisi de ne pas évoquer la Convention d'interdiction des armes biologiques (CIAB, ou « Biological Weapons Convention », BWC) [3]. Mais l'une des préoccupations de l'ONU et de l'OIAC est (i) de suivre et devancer les progrès technologiques d'élaboration de nouvelles armes potentielles (par exemple l'utilisation de microréacteurs et de nano- et biotechnologies pour la synthèse d'armes chimiques ou biologiques), et (ii) d'élaborer les procédures

dans ces domaines non couverts par les Conventions. La veille scientifique sur ce que l'OIAC appelle la « convergence chimie-biologie » est menée à bien au sein du Conseil scientifique de l'OIAC [4a-b]. Elle est nourrie par les sociétés savantes (ACS, RSC, IUPAC...) lors de séminaires internationaux [4c-d]. Les raisons politiques d'une vigilance accrue sont devenues quotidiennes : les risques NRBC, déjà considérables entre les mains des États, notamment les quatre qui n'ont pas signé la Convention CIAC, peuvent rapidement devenir incontrôlables si leur dissémination n'est pas empêchée au sein de ce que l'ONU appelle des « acteurs non étatiques » dans sa résolution 1540 [5], en clair des organisations terroristes. Ce point a été abordé précédemment par la Société Chimique de France (SCF) [6].

Il importe enfin de souligner l'importance des aspects éthiques : éthique du chimiste, académique ou industriel ; éthique des hommes de pouvoir qui ont à décider de l'utilisation néfaste ou utile des molécules nouvelles. Les progrès de la synthèse et des techniques d'analyse offrent au chimiste un champ d'exploration immense, pour le meilleur (le plus souvent), et parfois pour le pire. L'exemple récurrent est celui de Fritz Haber, prix Nobel de chimie en 1918 pour avoir été capable de produire de l'ammoniac et des engrais à partir du diazote de l'air (« bread from air », « du pain à partir de l'air »), et en même temps concepteur et organisateur de la guerre des gaz moderne (« death from air », « la mort à partir de l'air ») [1]. C'est aussi dans son Institut que, dans les années 1920-26, fut conçue et brevetée la stabilisation du cyanure d'hydrogène sous la forme des Zyklons. Pour éviter d'être manichéens, nous renvoyons à quelques importantes contributions scientifiques, biographiques et littéraires [7-8]. Le texte de R. Hoffmann et P. Laszlo en particulier [7d] est une étude de la littérature sur Haber (Harrison, Hochhuth, Malraux...). Répondant à la question « Que pouvons-nous faire ? », et évoquant Einstein, ils concluent qu'en tant qu'êtres humains, nous avons l'obligation d'être impliqués, de prendre position. Car la frontière est étroite entre la molécule toxique pour l'homme (arme chimique) et la même molécule massivement utilisée à d'autres fins dans un contexte pacifique (désherbants, insecticides, pesticides...). Il est donc important pour le chimiste de laboratoire, public comme privé, et pour la société d'éviter les sérieux problèmes à venir quand ces composés sont utilisés de manière perverse.

La définition d'un produit toxique (quelle que soit son utilisation) par la Convention d'interdiction des armes chimiques et les règles d'éthique imposent à chacun une utilisation responsable : contrôler l'usage aval des molécules,

informer et éduquer le citoyen sur les utilisations vertueuses de la science et sur ses possibles dérives. La formation de spécialistes [9a], les publications scientifiques [9b], les recommandations du Comité d'éthique du CNRS à propos des substances chimiques dans le contexte de REACH [9c], les campagnes d'informations communes de l'OIAC et de l'IUPAC destinées à dépasser le seul cercle des spécialistes [10] devraient y aider. Il est important que l'opinion se saisisse mieux de ces questions et pèse utilement sur les décisions des États. Nous ne signalons que les plus récentes initiatives éducatives [10], notamment sur la sensibilisation à propos des produits Janus à usages multiples [10c].

La dernière réflexion est évidemment pleine d'espoir. La chimie a connu dans le domaine des toxiques d'impressionnants développements :

- l'analyse et l'identification sûre et rapide des molécules, y compris à l'état de traces ;
- la compréhension approfondie des mécanismes moléculaires de l'action biologique des toxiques ;
- le développement des traitements pour faire face aux atteintes toxicologiques.

La chimie peut donc contribuer grandement à relever le défi des armes chimiques et de leur destruction.

Nous avons essayé d'éclairer la réalité des armes chimiques et NRBC dans un environnement de plus en plus complexe par des informations sûres et nuancées. Il est important que *L'Actualité Chimique* et la SCF, comme d'autres revues et sociétés savantes, contribuent aux côtés de l'OIAC, prix Nobel de la paix 2013, à l'effort universel pour l'éradication définitive des armes, chimiques et autres, et montrent comment la chimie y participe.

## Références

- [1] Fournier J., Il y a cent ans : la guerre chimique, *L'Act. Chim.*, **2014**, 391, p. IV.
- [2] a) Lattes A., La destruction des toxiques de guerre, *L'Act. Chim.*, **2014**, 391, p. XIX ; b) Tabet J.-C., De l'emploi des armes chimiques lors de conflits à la Convention sur l'interdiction des armes chimiques et l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques, *L'Act. Chim.*, **2014**, 391, p. VII.
- [3] Convention sur l'interdiction des armes bactériologiques (biologiques) ou à toxines : a) [www.unog.ch](http://www.unog.ch) ; b) [www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/FAE599236E2A9DA9C125718800485329/\\$file/BWC-text-French.pdf](http://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/FAE599236E2A9DA9C125718800485329/$file/BWC-text-French.pdf)
- [4] a) Rapport de la 21<sup>e</sup> session du Comité scientifique, 27 juin **2014**, [www.opcw.org/index.php?eID=dam\\_frontend\\_push&docID=17528](http://www.opcw.org/index.php?eID=dam_frontend_push&docID=17528) ; b) Réponse du 7 sept. **2014**, [www.opcw.org/index.php?eID=dam\\_frontend\\_push&docID=17603](http://www.opcw.org/index.php?eID=dam_frontend_push&docID=17603) ; c) IUPAC workshop: *Trends in Science and Technology Relevant to the Chemical Weapons Convention*, Spiez Laboratory, 20-23 février **2012** ; d) Smallwood K., Trapp R., Mathews R., Schmidt B., Sydnies L.K., Impact of scientific developments on the Chemical Weapons Convention (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.*, **2013**, 85, p. 851.
- [5] Résolution 1540 de l'ONU (**2004**) : a) [www.un.org/fr/sc/1540](http://www.un.org/fr/sc/1540) ; b) [www.un.org/fr/documents/view\\_doc.asp?symbol=S/RES/1540\(2004\)&TYPE=&referer=](http://www.un.org/fr/documents/view_doc.asp?symbol=S/RES/1540(2004)&TYPE=&referer=) ; c) <http://cits.uga.edu/1540compass>
- [6] a) Lattes A., Guerre et terrorisme chimique, [www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/GuerreTerro1.pdf](http://www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/GuerreTerro1.pdf) ; b) Lattes A., The risk of chemical and biological terrorism: discussing chemical disarmament in relation with the risk, [www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/CHEMICALBIOL.Terrorism.pdf](http://www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/CHEMICALBIOL.Terrorism.pdf) ; c) Clavaguera S., Toure M., Carella A., Simonato J.-P., Déjouer le terrorisme chimique : l'apport des nanotechnologies et des détecteurs de gaz toxiques, *L'Act. Chim.*, **2011**, 350, p. 10.
- [7] a) Stoltzenberg D., *Fritz Haber: Chemiker, Nobelpreisträger, Deutscher, Jude*, Wiley-VCH, **1994** ; b) Szöllösi-Janze M., *Fritz Haber 1868-1934. Eine Biographie*, Beck, **1998** ; c) Perutz M.F., Le cabinet du docteur Fritz Haber, *La Recherche*, **1997**, 297, p. 78 ; d) Hoffmann R., Laszlo P., Coping with Fritz Haber's somber literary shadow, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, p. 4599 ; e) Dunikowska M., Turko L., Fritz Haber: the damned scientist, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 10050 ; f) Stern F., Fritz Haber: flawed greatness of person and country, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 50.
- [8] a) Harrison T., *Square Rounds*, Faber and Faber, **1992** ; b) Cohen C., *Le nuage vert*, Les éditions Ovadia, **2010** ; c) Pièce de théâtre de Claude Cohen : « Qui es-tu Fritz Haber ? », [www.theatredepoche-montparnasse.com/project/qui-es-tu-fritz-haber](http://www.theatredepoche-montparnasse.com/project/qui-es-tu-fritz-haber)
- [9] Voir par exemple : a) « Risques sanitaires NRBC », Master 2 Pro, formation de l'UPMC en partenariat avec le Service de Santé des Armées (École du Val-de-Grâce), le Commissariat à l'Énergie Atomique et la participation du Ministère de l'Intérieur (Direction de la Santé civile) et du Ministère de la Santé (Direction générale de la Santé), [www.ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr/les-formations/les-masters-csbtxptx/master-nrbc](http://www.ecole-valdegrace.sante.defense.gouv.fr/les-formations/les-masters-csbtxptx/master-nrbc) ; b) *Analytical & Bioanalytical Chemistry*, **2014**, 406(21), Numéro spécial « Analysis of Chemicals Relevant to the Chemical Weapons Convention » ; c) Comité d'éthique du CNRS (COMETS), Recommandations : Le rôle de la communauté scientifique dans le débat sur les substances chimiques, [www.cnrs.fr/comets/IMG/pdf/04-reach2009.pdf](http://www.cnrs.fr/comets/IMG/pdf/04-reach2009.pdf)
- [10] a) Journal de l'OIAC, [www.opcw.org/documents-reports/opcw-today](http://www.opcw.org/documents-reports/opcw-today) ; b) Mahaffy P. et al., IUPAC and OPCW working toward responsible science, *Chemistry Int.*, **2014**, 36, p. 9 ; c) [www.opcw.org/fr/nos-activites/education](http://www.opcw.org/fr/nos-activites/education) ; d) [www.iupac.org/multiple-uses-of-chemicals](http://www.iupac.org/multiple-uses-of-chemicals)



## 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](mailto:redaction@lactualitechimique.org)

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

## Abonnement 2015 (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"/> 102 €	<input type="checkbox"/> 107 €	<input type="checkbox"/> 55 €	(pour les lycées et les institutions)			
Lycées	<input type="checkbox"/> 115 €	<input type="checkbox"/> 135 €	<input type="checkbox"/> 70 €				<input type="checkbox"/> 410 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 202 €	<input type="checkbox"/> 215 €	<input type="checkbox"/> 155 €				<input type="checkbox"/> 410 €

\* 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](http://www.lactualitechimique.org)

**Numéros spéciaux** également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

- La chimie et la ville de demain. Colloque Recherche de la Fédération Gay-Lussac (nov. 2014) : 24 €
- 2014, Année internationale de la cristallographie (juil.-août-sept.-oct. 2014) : 32 €
- Modéliser et simuler la chimie (fév.-mars 2014) : 32 €
- La chimie mène l'enquête, saison 2 (oct.-nov. 2013) : 32 €
- Biotechnologies et chimie : nouveaux développements (juin-juil.-août 2013) : 32 €
- CO<sub>2</sub>, 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<sup>e</sup> 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 €
- Électrochimie & 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<sup>e</sup> siècle (oct.-nov. 2006) : 15 €
- Les matériaux carbonés (mars-avril 2006) : 15 €

Retrouvez tous les numéros thématiques sur [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

### 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 technologies de l'information (sept. 2014) : 25 €
- La chimie et l'alimentation (oct. 2010) : 24 €
- Chimie et transports (janvier 2014) : 24 €
- La chimie et l'art (juin 2010) : 24 €
- Chimie et enjeux énergétiques (sept. 2013) : 24 €
- La chimie et la santé (janv. 2010) : 19 €
- La chimie et la nature (oct. 2012) : 24 €
- La chimie et la mer (sept. 2009) : 24 €
- La chimie et l'habitat (oct. 2011) : 24 €
- Radiation chemistry (mai 2008) : 59 €
- La chimie et le sport (janv. 2011) : 24 €

À commander  
chez votre libraire  
ou directement sur  
[www.edition-sciences.com](http://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](http://www.lactualitechimique.org)**

# "Made in Europe for the World" Oui, mais avec vos contributions !

Analytical  
and  
Bioanalytical Chemistry



Springer

the language of science



WILEY-VCH



ChemPubSoc  
Europe

Les journaux de ChemPubSoc\*

\* ChemPubSoc regroupe 14 sociétés de chimie européennes, dont la SCF

- Chemistry, a European Journal
- European Journal of Inorganic Chemistry
- European Journal of Organic Chemistry
- ChemBioChem
- ChemCatChem
- ChemElectroChem
- ChemMedChem
- ChemPhysChem
- ChemPlusChem
- ChemSusChem
- ChemViews
- ChemistryOPEN

L'Actualité Chimique



Société Chimique de France



Pour montrer la vitalité de la chimie française,  
toutes ces revues attendent vos communications