

le dossier

Chimie verte, santé et beauté

Dossier coordonné par Joël Barrault



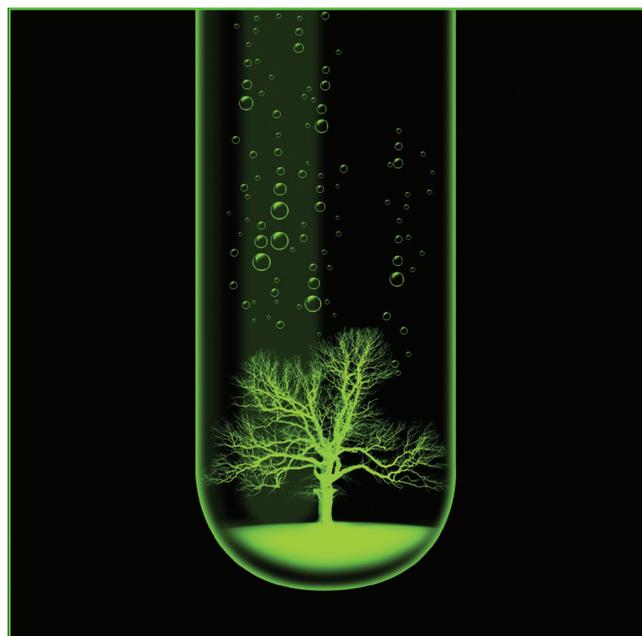
**l'actualité
chimique**

publié avec le n° 412 de L'Actualité Chimique, novembre 2016

Une chimie verte et durable

De l'innovation à l'industrie ?

Joël Barrault



© INFINITY - Fotolia.com

Avec l'impact environnemental croissant des activités humaines et l'épuisement des matières premières fossiles privilégiées jusque-là, le concept de développement durable revêt une importance majeure. Face à la raréfaction du pétrole, indépendamment des aspects géopolitiques et environnementaux, des solutions alternatives, souvent peu compétitives aujourd'hui, peuvent le devenir plus rapidement si la dimension écologique est prise en considération. La biomasse fournit des produits importants comme les molécules et macromolécules glucidiques (glucose, fructose, saccharose, amidon, cellulose, pectines, hémicelluloses, inuline, alginates, chitine, lactose...), et d'autres composés tels que les triglycérides et les terpènes. Parallèlement à leur utilisation dans le domaine prioritaire de l'alimentation, il existe tout un domaine de valorisation non alimentaire de ces ressources, en particulier de la fraction alimentaire non viable.

Des valorisations de la biomasse allant de grands intermédiaires pour des applications dans de nombreux secteurs industriels à des molécules à haute valeur ajoutée utilisées dans le domaine de la santé, en passant par la formulation de matériaux durables et l'obtention de biocarburants, se sont développées. Il reste beaucoup à faire et à titre d'exemple, dans les applications énergétiques, un produit (souvent le glucose) est très majoritairement extrait laissant de nombreux coproduits dont la valeur intrinsèque se trouve souvent altérée irrémédiablement par le procédé choisi.

Il nous faut donc continuer d'examiner l'opportunité de mettre au point de nouvelles approches de bioraffinerie pour

générer d'autres synthons, des fractions intermédiaires et, plus généralement, des produits et des matériaux nouveaux. Ces nouvelles approches doivent être à la fois écocompatibles et suffisamment robustes pour prendre en compte l'inévitable variabilité des agroressources. Cette évolution doit toujours se poursuivre sans générer une concurrence dangereuse aux usages alimentaires des surfaces agricoles. Pour trouver des solutions économiquement viables, il faut accroître le développement d'une chimie et d'une enzymologie du végétal intégrant, le plus en amont possible, la plante dans son intégralité et proposer des voies de transformations adaptées à la fois aux agroressources et aux cibles visées.

En effet, au sein de ces agroressources, les molécules et macromolécules d'intérêt sont présentes dans les tissus et organites sous forme d'assemblages complexes dont la structure et les mécanismes de formation ne sont pas complètement élucidés. Le fractionnement raisonné (bioraffinage) de ces assemblages, pour utiliser au mieux le potentiel de chaque constituant, nécessite à la fois une bonne connaissance de leur structure et l'utilisation couplée de méthodes physiques, enzymatiques et chimiques (plus généralement catalytiques) pour les désassembler. Les procédés en résultant doivent être optimisés dans le cadre d'une chimie plus respectueuse de l'environnement en utilisant le moins possible de solvants organiques, des réactifs ne présentant pas de danger pour l'environnement, et si possible des réactions en milieu condensé. L'utilisation d'activations physiques et la mise au point de réactions chimio-enzymatiques, encore peu développées, représentent des ruptures scientifique et technologique par rapport à l'état actuel des connaissances*.

Parallèlement, dans un rapport du Commissariat général au développement durable, intitulé *Les filières industrielles stratégiques de l'économie verte*, le constat suivant était effectué : « Les filières de la croissance verte sont les conditions d'une nouvelle « économie verte », qui ne se limite pas à quelques filières et qui doit nous permettre d'adapter nos modes de vie pour que près de 10 milliards d'hommes puissent partager la même planète en 2050 dans des conditions acceptables pour tous, tant en termes de climat que de conditions de vie. Il s'agit donc de construire un système économique qui, à long terme, utilise moins ou mieux la ressource énergétique et les matières premières non renouvelables, une économie à la fois sobre et décarbonée :

- qui émet beaucoup moins de gaz à effet de serre ;
- qui privilégie les ecotechnologies : l'ensemble des technologies dont l'emploi est moins néfaste pour l'environnement que le recours aux techniques habituelles répondant aux mêmes besoins ;
- qui pratique la production et la consommation responsables, pense les productions en termes de cycle de vie** ;

- dans laquelle les transports sont raisonnés, les villes durables, les territoires pensés et gérés globalement selon un mode de développement durable ;
- qui protège et rétablit les services écosystémiques rendus par l'eau, les sols, la biodiversité ;
- qui évalue les effets des décisions sur les générations futures. »

Depuis ces constats, de nombreux programmes de recherche et de développement ont été mis en place dans les pays industrialisés, de nombreux congrès et de nombreuses discussions aux niveaux national et international – portant souvent sur des travaux réalisés dans des laboratoires de R & D pour évaluer de nouveaux concepts, de nouvelles techniques, de nouvelles réactions – ont été organisés, et des milliers de publications, parfois d'un intérêt discutable, ont été présentées...

Par contre, le transfert des résultats les plus pertinents n'a pas suivi pour des raisons scientifiques et économiques ; l'évaluation à l'échelle pilote d'études de laboratoire, de façon à mieux appréhender les aspects « procédés », et les réalisations industrielles ont été beaucoup moins présentées.

Organiser des symposiums plus techniques dans ces domaines en direction de la société est une démarche récente. Dans le cadre de ses missions d'animation culturelle, technique et scientifique, l'Espace Mendès France, CCSTI - Région Poitou-Charentes, en collaboration avec la division de Chimie industrielle de la Société Chimique de France et l'Union des Industries Chimiques PCL (Poitou-Charentes Limousin), ont organisé le 5 novembre 2015 à Poitiers, sous ma responsabilité scientifique, une journée d'entretiens sur la chimie verte et durable (voir encadré) qui a réuni plus de 200 participants.

Le principal objectif était de présenter à un large auditoire (étudiants d'IUT, de masters, doctorants, citoyens...) :

- les gisements de ressources connus (cultures dédiées, coproduits, déchets...);
- les principes du développement durable ;
- des applications industrielles dans différents secteurs comme la cosmétique, les matériaux, la santé, l'agriculture... ;
- certains aspects sociétaux.

Trois exemples de chimie verte et durable issus de cette journée vous sont présentés dans les pages de ce dossier.

* Joël Barrault et Alain Buléon, GdR CNRS-INRA BIOMATRO.

** L'analyse du cycle de vie (ACV) est l'outil le plus abouti en matière d'évaluation globale et multicritère des impacts environnementaux. Cette méthode normalisée permet de mesurer les effets quantifiables de produits ou de services sur l'environnement. Cette analyse recense et quantifie, tout au long de la vie des produits, les flux physiques de matière

Programme des conférences de la Journée d'entretiens sur la chimie verte et durable : de l'innovation à l'industrie ? (5 novembre 2015, Poitiers)

- Les principes de la chimie verte pour un développement durable : enjeux scientifiques, techniques et sociétaux, par Joël Barrault.
 - Les ressources renouvelables : les sources de données, les ressources existantes et les volumes supplémentaires disponibles, par Philippe Bonnard (chargé d'études Biomasse/environnement, FranceAgriMer).
 - Une industrie à l'interface de différents secteurs alimentaire, non alimentaire, énergie... : filières et débouchés, par Jean Pierre Barthole (directeur, société DuPont).
 - La création d'une société industrielle : les questions techniques et financières, par Antoine Piccirilli (directeur, Laboratoire Xeres).
 - Produits cosmétiques et produits de santé à partir de matières premières renouvelables : enjeux et perspectives, par Alain Milius (SEPPIC, directeur scientifique, Air Liquide, spécialités pour la santé).
 - Séparation des constituants de substances végétales ou recyclées (bois, pailles...), par Fabienne Perrona (direction, SAS Ecoethanol-Valagro).
 - Molécules actives pour la santé ou/et l'agriculture, issues de végétaux, par Jérôme Guillard (professeur, UFR Médecine Pharmacie).
 - La chimie dans son époque : environnement, chimie douce et chimie verte », par Pierre Teissier (maître de conférences en histoire des sciences et des techniques, Université de Nantes) et Laura Maxim (chargée de recherche, Institut des sciences de la communication du CNRS, Paris).
 - Et l'Europe dans tout ça ?, par Valentin Magord (chargé de mission, Pôle des Éco-Industries de Poitou-Charentes).
- Cette journée a été ponctuée de différents débats.

* <http://emf.fr/21524/la-chimie-verte-et-durable-de-linnovation-%E2%80%A8a-lindustrie>

et d'énergie associés aux activités humaines. Elle en évalue les impacts potentiels puis interprète les résultats obtenus en fonction de ses objectifs initiaux (source : Ademe).

Qu'il s'agisse d'un bien, d'un service, voire d'un procédé, toutes les étapes du cycle de vie d'un produit devraient être prises en compte pour l'inventaire des flux, « du berceau à la tombe » : extraction des matières premières énergétiques et non énergétiques nécessaires à la fabrication du produit, distribution, utilisation, collecte et élimination vers les filières de fin de vie, ainsi que toutes les phases de transport.



Joël Barrault

est directeur de recherche émérite CNRS, président de Valagro Recherche, et secrétaire de la division Chimie industrielle de la Société Chimique de France.

* Courriels : Joel.barrault@univ-poitiers.fr ; Jbarrault@valagro-rd.com

Retrouvez-nous en ligne !

l'actualité chimique
LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...

Aérosol-thérapie et sevrage tabagique

Application de la chimie verte à la santé

Antoine Piccirilli, Vincent Bonnarme, Philippe Bertrand et Philippe Ayrault

Résumé Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le tabagisme constitue un péril sanitaire majeur. Alors que les substituts nicotiques classiques n'ont pas réussi à endiguer la forte mortalité induite par le tabac, la cigarette électronique apparaît aux yeux de nombreux professionnels de santé comme une des solutions possibles. Cependant, cette technologie nécessite des améliorations certaines en termes de sécurité et d'efficacité. Dans cet objectif, le propan-1,3-diol (PDO), composé issu de la chimie verte, apparaît comme une alternative intéressante au propylène glycol d'origine pétrochimique, principal constituant des formulations actuelles.

Mots-clés Chimie verte, sevrage tabagique, aérosol-thérapie, propan-1,3-diol.

Abstract **Health application of green chemistry: aerosol therapy and tobacco cessation** According to the World Health Organization, the tobacco epidemic is one of the biggest public health threats the world has ever faced. Regarding the low efficiency of tobacco substitutes such as the conventional nicotine replacement therapies, the electronic nicotine delivery systems (e.g. electronic cigarette) appear to some health experts like a possible solution to reduce tobacco use. However, this technology needs a lot of improvements in terms of safety and efficiency. In this context, 1,3 propanediol, a biobased glycol issued from the green chemistry, appears like an interesting alternative to the synthetic propylene glycol which is used as a carrier of nicotine in the current formulations.

Keywords Green chemistry, tobacco cessation, aerosol therapy, 1,3 propanediol.

Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « la consommation de tabac est l'une des plus graves menaces ayant jamais pesé sur la santé publique mondiale. »

Les constats de l'Organisation sont en effet édifiants [1] :

- le tabac tue la moitié de ceux qui en consomment ;
- l'épidémie de tabagisme tue près de 6 millions de personnes chaque année (une personne environ meurt toutes les six secondes du fait de ce fléau, ce qui représente un décès d'adulte sur dix) ;
- en l'état actuel des choses, le tabac sera responsable du décès prématuré de 600 millions de personnes au XXI^e siècle.

Il est donc indispensable pour lutter efficacement contre le tabagisme de mener conjointement des politiques anti-tabac ambitieuses et restrictives – notamment pour protéger les jeunes adultes – et de mettre au point des thérapies de sevrage tabagique enfin efficaces.

Alors que les substituts nicotiques actuels – gommes, comprimés, patchs nicotinés, couplés ou non à des antidé-

presseurs – affichent de très faibles taux de réussite (< 8 %), l'aérosol-thérapie nicotinée, plus proche de l'univers du fumeur – aspiration d'une vapeur, effets sensoriels en gorge, délivrance de la nicotine plus efficace et pas si éloignée de la cigarette tabac –, apparaît pour les plus grands experts de la lutte contre le tabagisme comme une technologie véritablement capable d'inverser la morbidité liée au tabagisme [2].

On entend par aérosol-thérapie l'administration de molécules médicamenteuses par voie inhalée, en particulier, les molécules actives devant agir au niveau des voies respiratoires et/ou du cerveau (*figure 1*). Aussi, ce mode d'administration est aujourd'hui revisité par l'industrie pharmaceutique, et ce pour de multiples raisons :

- une meilleure tolérance des traitements car moins toxiques : en effet, une moindre toxicité des molécules administrées est observée car celles-ci, en transitant par les voies aériennes (poumons), évitent les organes les plus sensibles (tube digestif, estomac, intestin, foie, pancréas) pour atteindre

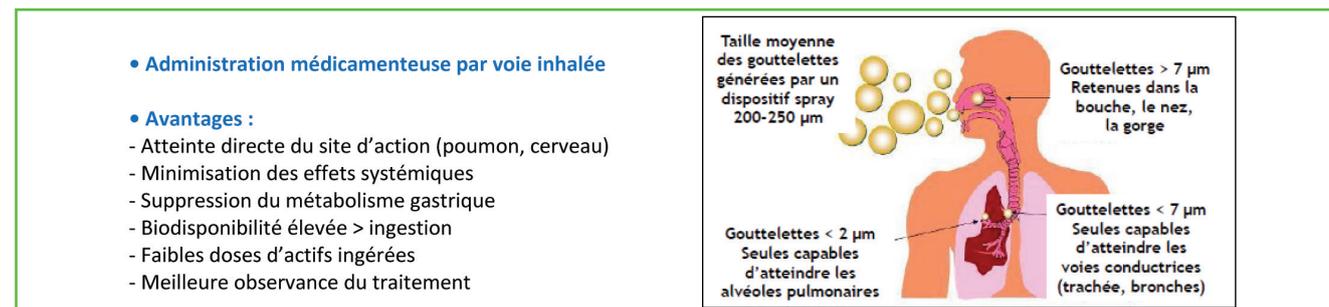


Figure 1 - Apports de l'aérosol-thérapie.

directement les organes sur lesquels elles sont censées agir (cerveau et voies aériennes) ;

- une moindre toxicité car les doses administrées sont plus faibles que par voie orale ;
- un plus grand confort pour le patient (spray portatif) qui se traduit par une meilleure observance du traitement. On sait en effet que l'observance du traitement par le patient conditionne en grande partie son efficacité, en particulier chez le sujet âgé.

C'est dans ce contexte qu'est apparue la cigarette électronique, avec un développement exponentiel ces cinq dernières années. Aussi, sans parler de sevrage tabagique, la cigarette électronique n'est autre qu'un dispositif d'aérosol-thérapie puisque sa fonction est de délivrer de la nicotine à un fumeur souhaitant substituer ce dispositif à la cigarette tabac, cette étape de substitution étant jugée comme fondamentale dans toute démarche de sevrage.

La cigarette électronique moins toxique que le tabac, oui mais...

De l'avis de certaines agences sanitaires et de certains instituts de recherche comme l'Institut Cochrane aux États-Unis [3], la cigarette électronique présente peu ou pas de risque sanitaire pour le fumeur déjà exposé à des milliers de molécules toxiques, dont nombre d'entre elles sont cancérogènes.

Cependant, de fortes interrogations demeurent quant à l'utilisation de certaines molécules dans les formulations des cigarettes électroniques :

- le propylène glycol et la glycérine, dont la décomposition thermique dans certaines conditions d'utilisation peut conduire à la formation de composés toxiques ; l'exposition au propylène glycol – molécule irritante des voies respiratoires – s'avère supérieure aux seuils fixés par les autorités sanitaires [4] ;
- l'éthanol, lequel par voie inhalée est potentiellement toxique pour le système nerveux central [5] ;
- des arômes alimentaires utilisés à des concentrations supérieures aux quantités autorisées dans les aliments et pour lesquels il existe très peu de données toxicologiques par voie inhalée [6].

Inhaler n'est pas un geste anodin

Les problématiques sanitaires liées à l'inhalation de la fumée du tabac, de poussières d'amiante ou la pollution en particules de l'air des grandes agglomérations rappellent que l'inhalation est une voie insidieuse d'exposition aux molécules toxiques. Dans le cas de la cigarette électronique, limiter le nombre de molécules inhalées et évaluer leur potentiel toxicologique par inhalation devient primordial. Les autorités sanitaires recommandent ce dispositif exclusivement aux fumeurs pour lesquels les substituts nicotiques se sont avérés inopérants. Aussi, la future directive européenne en charge d'encadrer la cigarette électronique exigera en 2016 une évaluation précise du risque toxicologique de chaque constituant des compositions mises sur le marché [7].

Des consommateurs à rassurer...

En 2014, des études alertant sur les risques de la cigarette électronique ont semé le trouble chez les consommateurs. Parfois controversées pour de justes raisons méthodologiques, ces études ont cependant mis l'accent sur la formation de substances toxiques produites par la

décomposition à haute température du propylène glycol et de la glycérine, deux composés majoritaires des formulations actuelles des cigarettes électroniques. Selon une étude TNS Sofrès réalisée en février 2015, plus de 73 % des utilisateurs de la cigarette électronique considèrent qu'elle présente des risques [8]. Aux États-Unis, les instances en charge de l'autorisation des arômes alimentaires se sont clairement positionnées, rappelant que les arômes utilisés dans la cigarette électronique sont détournés de leur usage et qu'il est totalement mensonger de revendiquer leur innocuité sous forme inhalée [9].

Une approche sécurisée des formulations consisterait donc :

- à utiliser des molécules et des dispositifs ne formant pas de substances toxiques ;
- à proscrire l'éthanol dans les formulations ;
- à limiter significativement les quantités d'arômes ;
- à sélectionner rigoureusement les molécules aromatiques sans risque toxicologique avéré par inhalation et diminuer significativement leur quantité dans les formulations.

Quand la cigarette électronique détrône les substituts nicotiques

La revue *Challenges* rapportait en 2014 une baisse de 35 % des ventes des substituts nicotiques, baisse corrélée à l'explosion des ventes de cigarettes électroniques [10]. Une tendance identique est observée aux États-Unis. Pour explication, Mitch Zeller, expert de la FDA (Food and Drug Administration) et spécialiste des produits du tabac, explique que la cigarette électronique délivre la nicotine de façon plus rapide que les patchs [11].

Six millions d'Européens déjà sevrés grâce à la cigarette électronique, oui mais...

D'après la Commission européenne, six millions de fumeurs en Europe se sont détournés du tabac grâce à la cigarette électronique [12]. Ces résultats prometteurs restent cependant à tempérer : selon le baromètre santé de l'INPES, sur douze millions de Français qui ont essayé la cigarette électronique, trois millions l'ont adoptée [13] et seuls 400 000 d'entre eux ont arrêté de fumer. Ce taux d'abandon de la cigarette électronique interpelle sur l'efficacité de cette technologie dont la délivrance en nicotine doit être impérativement optimisée. Si les dispositifs de cigarette électronique ont fortement progressé en matière de délivrance de nicotine, ils demeurent encore sept fois moins efficaces qu'une cigarette tabac [7]. Des études récentes ont montré par ailleurs que 40 % de la nicotine des formulations actuelles était absente dans la vapeur inhalée [14].

La délivrance de la nicotine : une priorité

Mitch Zeller rappelle que « *les gens fument pour la nicotine mais meurent du goudron.* » Une observation qui a conditionné l'ensemble des stratégies thérapeutiques de réduction du risque tabagique en faisant de la délivrance de nicotine une priorité. Pour le cardiologue Konstantin Farsalinos, un des plus grands spécialistes de la cigarette électronique, l'avenir de cette technologie repose sur une amélioration des formulations afin d'assurer non seulement la sécurité, mais aussi une meilleure délivrance de la nicotine [15].

Pour se défaire du tabac et faire de la cigarette électronique une technologie de sevrage tabagique, le couple matériel/formulation liquide doit impérativement apporter au fumeur sa dose de nicotine utile et efficace.

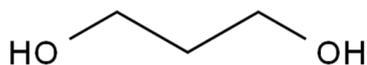


Figure 2 - Le propan-1,3-diol (bio-PDO).

Le propan-1,3-diol : une alternative efficace au propylène glycol et à la glycérine

D'origine exclusivement végétale, le propan-1,3-diol (ou PDO) (figure 2) est obtenu selon un procédé de biofermentation de la glycérine [16] ou du glucose ex-amidon [17]. Il est utilisé comme support d'arôme pour l'alimentaire et comme substitut non irritant du propylène glycol en cosmétique.

Le PDO est considéré comme sans danger (GRAS, « generally recognized as safe ») par la FDA pour un usage alimentaire [18]. Il est par ailleurs enregistré à la pharmacopée américaine sous la dénomination propanediol (USP NF 33, May 1, 2015). Sur le plan de sa toxicité et contrairement au propylène glycol, le PDO n'est pas un irritant cutané ou des voies respiratoires [18].

Un biosolvant stable à haute température

Testé par analyse thermique et thermogravimétrie différentielle (ATD-ATG) au sein des laboratoires de l'Institut CNRS IC2MP de l'Université de Poitiers, le PDO présente l'avantage de se vaporiser en présence d'air sans conduire à la formation de composés toxiques volatils (figure 3, [19]), contrairement au propylène glycol et au glycérol, lesquels dans les conditions de mésusage de la cigarette électronique ($T > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$) se décomposent en acroléine, formaldéhyde et acétaldéhyde [20].

À très haute température et par opposition au propylène glycol et à la glycérine, en mélange à 40 % dans le glycérol, il inhibe aussi la formation de produits lourds de condensation observés lorsqu'on chauffe dans les mêmes conditions le couple propylène glycol-glycérol [19].

Le PDO stabilise la nicotine sous forme native la plus assimilable

En milieu protique et à pH acide, la nicotine conduit à des formes mono- et diprotonées (figure 4). Or ces formes protonées sont nettement moins vaporisables que la forme native nicotine base [21]. Par conséquent, pour être efficacement

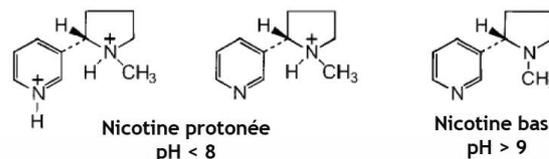


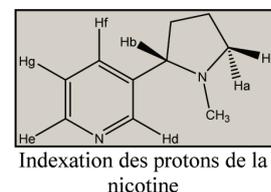
Figure 4 - Formes protonées de la nicotine.

délivrée, il est préférable que la nicotine soit présente sous sa forme native non protonée.

Ainsi, il a été mis en évidence par RMN du proton que le PDO stabilise la nicotine base car il est très peu acide par comparaison au propylène glycol et à la glycérine (tableau 1, étude réalisée au sein de l'Institut CNRS IC2MP de l'Université de Poitiers).

Tableau I - Déplacements chimiques des protons de la nicotine à 1,8 % dans le PDO et dans des solutions tamponnées de référence et de pH variable.

Déplacements chimiques des protons de la nicotine							
Ha	Hb	Hc	HMe	Hd	He	Hg	Hh
1,8 % nicotine dans le propan-1,3-diol							
3,12	3,02	2,26	2,00	8,34	8,34	7,73	7,33
Nicotine dans solution tampon à pH 7							
3,65	3,29	2,66	2,26	8,42	8,39	7,80	7,38
Nicotine dans solution tampon à pH 8							
3,39	3,14	2,44	2,11	8,37	8,35	7,75	7,35
Nicotine dans solution tampon à pH 10							
3,17	3,02	2,26	1,99	8,34	8,31	7,72	7,33



On constate que la formulation à base de PDO conduit à des déplacements chimiques les plus proches de ceux obtenus en condition tampon pH 10, démontrant que les solutions de PDO et de nicotine ont un caractère basique marqué. Dans ces conditions, la nicotine est uniquement présente dans une formulation de PDO sous la forme nicotine base.

Le PDO tend à accroître la délivrance *in vivo* de la nicotine : un test d'usage réalisé par les Laboratoires Xérès, au cours duquel a été mesurée l'augmentation du rythme cardiaque induite par la bio-assimilation de la nicotine, indique que dans la minute qui suit l'inhalation d'une solution à 15 mg de nicotine/mL de PDO, l'évolution du pouls se rapproche de celle d'une cigarette tabac (donnée de la littérature, figure 5) ; le PDO non nicotiné conduisant lui-même à une très légère augmentation du rythme cardiaque, induite par le stress physiologique lié à l'action d'inhaler une vapeur.

Cette observation est à corréliser avec un ressenti du picotement en gorge plus important qu'en présence du trio propylène glycol-glycérine-nicotine [22].

Ces résultats feront prochainement l'objet d'une étude de pharmacocinétique réalisée en milieu hospitalier sur un

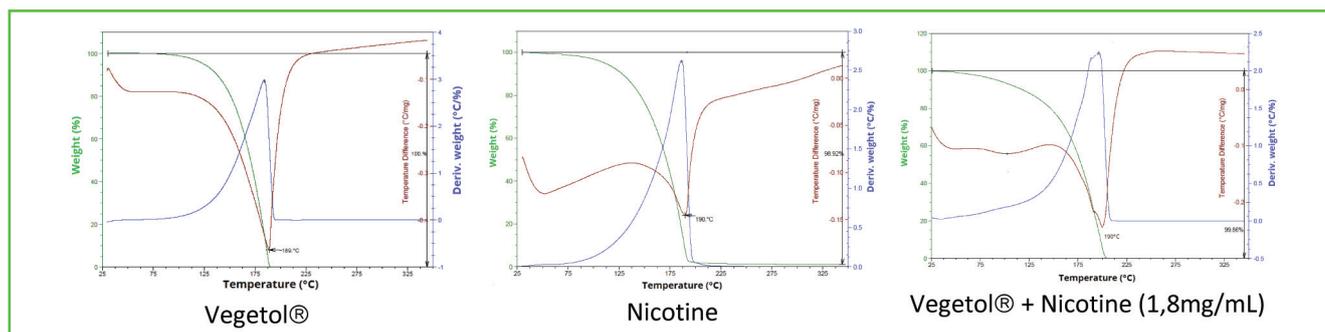


Figure 3 - ATD-ATG du PDO (noté Vegetol®), de la nicotine et d'une solution de nicotine dans le PDO (1,8 mg de nicotine/mL) [19].

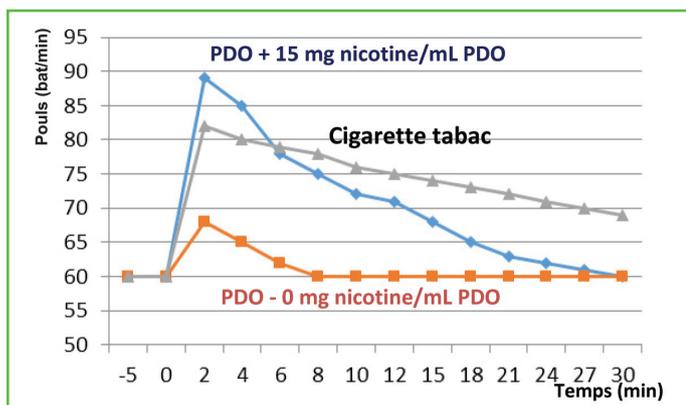


Figure 5 - Évolution du rythme cardiaque induite par l'inhalation d'une solution de nicotine (15 mg/mL) dans le PDO (test interne réalisé sur quatre sujets).

panel de vingt volontaires. Une confirmation de l'excellente bio-assimilation de la nicotine en présence de PDO ferait de ce couple un excellent substitut à la cigarette tabac afin de faire décrocher le fumeur, pour l'installer par la suite dans une véritable démarche de sevrage tabagique.

Enfin, autre avantage du PDO : c'est un puissant exhausteur d'arôme qui permet de réduire d'un facteur 2 à 5 les concentrations en molécules aromatiques dans les formulations, ce qui en fait un atout certain en matière de sécurité par voie inhalée.

Conclusion

Le PDO apparaît comme un excellent substitut des glycols, glycérol et propylène glycol, usuellement mis en œuvre dans les vaporisateurs personnels. Il est en effet supérieur en termes de sécurité – absence de décomposition thermique, non irritant des voies respiratoires, exhausteur des arômes – et d'efficacité – stabilisation de la nicotine sous sa forme la plus assimilable, bio-assimilation accrue, ressenti élevé des stimuli induit par la nicotine en gorge. Sécurité et efficacité : les deux challenges que doit relever l'aérosol-thérapie pour devenir rapidement un outil indispensable de lutte contre le tabagisme.

Les Laboratoires Xérès remercient pour leur support financier la Région Poitou-Charentes et la Banque Publique d'Innovation (BPI).

Références

- [1] Tabagisme. Aide-mémoire n° 339, juillet 2015, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/fr.
- [2] Hartmann-Boyce J. *et al.*, Can electronic cigarettes help people stop smoking, and are they safe to use for this purpose?, 2016, www.cochrane.org/CD010216/TOBACCO_can-electronic-cigarettes-help-people-stop-smoking-and-are-they-safe-use-purpose
- [3] McNeill A. *et al.*, Public Health England 2015, E-cigarettes: an evidence update. A report commissioned by Public Health England, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/E-cigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf; Blaser J., Cornuz J., Experts' consensus on use of electronic cigarettes: a Delphi survey from

Switzerland, *BJM Open*, 2015, <http://bmjopen.bmj.com/content/5/4/e007197.full.pdf+html>

- [4] Hahn J. *et coll.*, Electronic cigarettes: overview of chemical composition and exposure estimation, *Tobacco Induced Diseases*, 2014, 12(23), www.tobaccoinduceddiseases.com/content/pdf/s12971-014-0023-6.pdf
- [5] ANSES, Évaluation des risques liés à une exposition par inhalation de vapeur d'éthanol et/ou par contact avec la peau, <https://www.anses.fr/fr/content/evaluation-des-risques-lies-a-l-ethanol>
- [6] Rapport de l'Office Français de Prévention du Tabagisme, 2014, www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/134000328.pdf
- [7] Directive européenne des produits du tabac, 2014, http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/dir_201440_en.pdf
- [8] Étude TNS Sofrès, 2015, www.buralistes.fr/sites/default/files/20150204_cp_ecig2.pdf
- [9] FEMA, 2013-2016, <https://tobacco.ucsf.edu/sites/tobacco.ucsf.edu/files/u9/FEMAGRAS%20Ecig%20030315.pdf>
- [10] Husson L.-E., Tabac: comment l'e-cigarette est en train de tuer les patches, *Challenges*, 2014, www.challenges.fr/economie/20140122.CHA9471/tabac-comment-l-e-cigarette-est-en-train-de-tuer-les-patches.html
- [11] Nocera J., Smoking, vaping and nicotine, *The New York Times*, 2015, www.nytimes.com/2015/05/26/opinion/joe-nocera-smoking-vaping-and-nicotine.html?_r=3
- [12] Commission européenne, 2015, http://europa.eu/rapid/press-release_IP-15-5028_fr.htm
- [13] INPES, 2015, www.inpes.sante.fr/70000/dp/15/dp150224-def.pdf
- [14] Goniewicz M.L. *et coll.*, Nicotine levels in electronic cigarettes, *Nicotine Tob. Res.*, 2013, 15(1), p. 158, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529223
- [15] *e-cig magazine*, mars 2015.
- [16] Brevet Tsinghua University EP 1892300.
- [17] Brevet DuPont US 2008/0176302.
- [18] GRAS Notice 1,3 propanediol, www.accessdata.fda.gov/scripts/fdccc/?set=GRASNotices&id=302
- [19] Ayrault P. *et coll.*, 3rd International symposium of green chemistry (ISGC), 3-7 mai 2015, La Rochelle, www.isgc2015.com/program/abstracts/stability-of-various-components-of-e-cigarettes-tested-by-thermal-analysis-tda-tga-664.html
- [20] Bekki K. *et coll.*, Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2014, 11(11), p. 11192, www.mdpi.com/1660-4601/11/11/11192/pdf
- [21] How tobacco smoke causes disease - The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease - A report of the surgeon general, US Department of Health Diseases and Public Services, 2010, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/pdf/Bookshelf_NBK53017.pdf
- [22] Brevet des Laboratoires Xérès, PCT/FR 2015/050599.



A. Piccirilli

V. Bonnarne

P. Bertrand

P. Ayrault

Antoine Piccirilli est directeur scientifique et Vincent Bonnarne, directeur R & D, des Laboratoires Xérès*.

Philippe Bertrand est maître de conférences, et Philippe Ayrault, ingénieur d'études, à l'Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers (IC2MP), Université de Poitiers**. Philippe Ayrault est le vice-président de la subdivision Chimie analytique de la division Chimie-physique de la SCF.

* Laboratoires Xérès, 18 chemin de Tison, F-86000 Poitiers.
Courriel : a-piccirilli@laboxeres.com

** UMR 7285, IC2MP, Université de Poitiers, 40 avenue du Recteur Pineau, F-86000 Poitiers.
Courriels : philippe.bertrand@univ-poitiers.fr ; philippe.ayrault@univ-poitiers.fr

Les tensioactifs biosourcés pour la cosmétique

Ou comment allier naturalité et performance

Hervé Rolland et Alain Milius

Résumé	Parmi les produits utilisés en cosmétique, les tensioactifs sont très utiles pour accéder à des combinaisons stables d'ingrédients parfois antagonistes en termes de solubilité, et le marché cosmétique n'échappe pas au souhait toujours plus marqué de disposer de solutions naturelles et néanmoins performantes. Cet article développe l'offre actuelle en tensioactifs 100 % biosourcés et constitue une mise au point sur les problématiques limitant encore leur développement.
Mots-clés	Cosmétiques, tensioactifs, biosourcés, alkylpolyglycosides.
Abstract	Biobased surfactants for cosmetic, or how to combine naturalness and performance Cosmetic products are made of complex associations of ingredients which are expected to act efficiently in the final formula. Among those, the role of surfactants is a key step in order to target stable and ready-to-use formulations made with ingredients with an opposite solubility. The cosmetic market is deeply impacted with a demand asking for as much natural as possible while highly performing products. This article discloses the updated offer in 100% biobased surfactants and gives an insight view upon some limits which could slow down the expansion of this range of products.
Keywords	Cosmetics, surfactants, biobased, alkylpolyglycosides.

Les exigences de la formulation cosmétique

Il convient de distinguer les formulations cosmétiques destinées à l'hygiène de celles destinées au soin. Dans le premier cas, il s'agit de constituer des formules valorisées pour leurs propriétés moussantes et nettoyantes, typiquement les shampoings et les gels douches. Dans ce domaine de l'hygiène, les ingrédients impliqués, sauf cas très particuliers, sont tenus de présenter une excellente solubilité dans l'eau. Cette caractéristique est non seulement justifiée par le souhait de favoriser la présentation de plusieurs ingrédients sous la forme d'une solution aqueuse homogène, mais également parce que l'usage réservé à ce type de formulation est précisément d'être rincé.

Dans le second cas, le domaine du soin, la problématique est différente. Il s'agit de permettre l'application sur la peau d'une crème dont la viscosité peut être variable et qui se définit dans la plupart des cas comme une émulsion directe, soit une phase huileuse dispersée dans une phase continue aqueuse. Les formulations de ce type permettent d'atteindre une combinaison harmonieuse, sous une forme homogène et facile d'emploi, d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile contenant chacune des constituants de nature antagoniste, tantôt lipophiles, tantôt hydrophiles, auxquels un rôle précis a été attribué. On distingue alors les ingrédients actifs dont la fonction est d'induire une activité, par exemple en termes d'hydratation, d'effet anti-âge, etc., des excipients qui permettent la stabilité de la formule tout en apportant idéalement des bénéfices sensoriels comme la facilité d'étalement ou la douceur. Parmi les excipients,

on peut citer les modificateurs de rhéologie, bien souvent de nature polymère tels que les gommés polysaccharidiques ou les polyacrylates, mais surtout les tensioactifs qui sont les plus représentés et dont on traitera principalement dans cet article.

Le marché

Ses caractéristiques

La valeur du marché mondial des ingrédients cosmétiques est estimée à 20 milliards de dollars. L'Europe, où figurent bon nombre d'acteurs significatifs, revendique environ un quart de ce montant. Si l'on traite désormais du marché des tensioactifs, la demande mondiale s'élève à 12 millions de tonnes, dont 2 millions pour la cosmétique. Cette fois encore, l'Europe représente 25 % du marché [1].

Ses attentes

D'après un récent sondage, la notion de beauté, à laquelle est indéfectiblement lié le marché cosmétique, correspond pour une très large majorité des consommatrices aux notions de nature (72 %) et d'harmonie (70 %), alors que des notions telles que la sensualité (31 %) ou la mode (23 %) passent au second plan [2].

Concomitamment et en dépassant un paradoxe apparent, la confiance dans le progrès scientifique et technique s'accroît puisqu'elle a progressé dans l'opinion française entre 2008 et 2014, passant de 46 à 56 %, augmentant notamment de cinq points entre 2013 et 2014 [3]. En d'autres

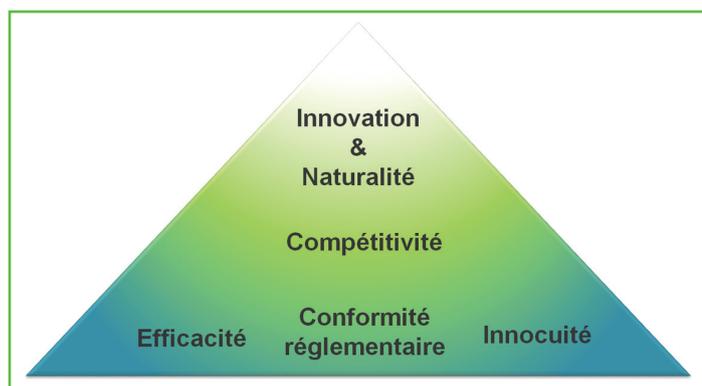


Figure 1 - La pyramide de Maslow des ingrédients cosmétiques.

termes, appliqués aux domaines des ingrédients cosmétiques, il faut disposer de produits toujours plus innovants, marquant un net progrès par rapport à l'existant, tout en veillant à renforcer leur origine naturelle, perçue comme une source de bienfaits. La *figure 1*, librement inspirée de la représentation sous forme de triangle popularisée par le célèbre psychologue américain Abraham Maslow pour hiérarchiser les besoins d'un individu dans un contexte professionnel, recense les attentes qui pèsent aujourd'hui sur un ingrédient cosmétique. Le défi s'annonce donc relevé pour les producteurs d'ingrédients cosmétiques, et notamment de tensioactifs où les composés d'origine 100 % végétale représentent aujourd'hui moins de 10 % de la consommation.

Le cas des tensioactifs

Les produits cosmétiques font nécessairement appel à des tensioactifs [4]. Ces derniers se caractérisent par une structure amphiphile où coexistent au sein d'une même molécule une partie hydrophile présentant une grande affinité avec l'eau et une partie lipophile manifestant une affinité préférentielle pour les phases grasses. Ces deux enchaînements sont reliés par une fonction chimique dont la maîtrise est fondamentale dans la construction de cet édifice moléculaire. Cette architecture modélisée dans la *figure 2* leur permet de se placer naturellement aux interfaces (liquide/gaz, liquide/liquide, liquide/solide ou gaz/liquide), en adoptant une orientation induite par leur polarité et en abaissant significativement les énergies (ou « tensions ») de surface. Cette faculté permet la formation de mousses, de dispersions et surtout d'émulsions.

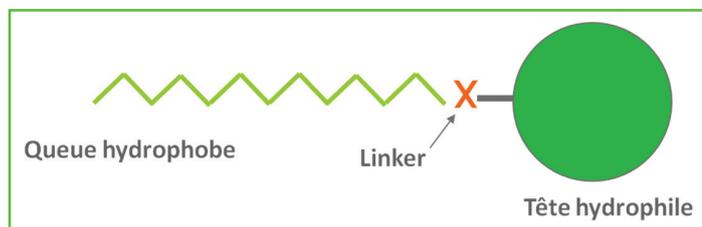


Figure 2 - Architecture d'un tensioactif.

Les tensioactifs se prêtent à différents types de classement qui permettent de mieux cerner leur nature et leur usage. Les principaux sont brièvement rappelés ci-après :

• **Par nature ionique**

Si les structures chimiques concernées ne portent pas de charge, elles sont qualifiées de non ioniques ; s'il leur est

attachée une charge négative contrebalancée par un ion simple (contre-ion), elles sont identifiées comme anioniques ; si des charges de nature différente coexistent dans l'enchaînement carboné, ce sont des amphotères ; et enfin, la présence d'une charge positive sur la structure principale leur confère le statut de cationique.

• **Par affinité**

Chaque tensioactif peut également être indexé sur une échelle de 1 à 20 qui renvoie à son affinité pour l'eau et pour les phases grasses. On évoque ainsi sa balance hydrophile/lipophile consacrée par l'acronyme anglo-saxon HLB (« hydrophilic lipophilic balance »). Cette notion a été introduite par Griffin [5] en s'appliquant tout d'abord aux tensioactifs non ioniques éthoxylés. Le modèle a ensuite été sophistiqué par Davies [6] pour le rendre plus universel en introduisant une notion de contribution de groupe. Ce classement présente un caractère prédictif à l'usage du produit considéré (*tableau I*).

HLB	Fonctions
18-20	Solubilisant
13-18	Dispersant, solubilisant, agent moussant
10-13	Émulsionnant E/H
8-10	Agents mouillants, détergents
6-8	Agents mouillants, émulsionnant H/E
1-4	Solubilisant

• **Selon l'origine des matières premières**

Les matières premières constitutives des tensioactifs, tant pour la partie hydrophile que pour la partie lipophile, peuvent avoir une origine pétrochimique ou naturelle. Dans ce dernier cas, il est fait préférentiellement appel à la filière végétale. Le *tableau II* décrit l'ensemble des cas de figure pouvant se rencontrer, des tensioactifs éminemment synthétiques à ceux pouvant revendiquer une origine intégralement biosourcée (nous verrons comment soutenir cette affirmation). Cette dernière catégorie est celle qui est privilégiée dans l'industrie cosmétique.

Type	Tête hydrophile	Queue hydrophobe
100 % synthétique	Pétrochimique	Pétrochimique
Mixte ou semi-naturel	Pétrochimique	Végétal
Mixte ou semi-naturel	Végétal	Pétrochimique
100 % végétal	Végétal	Végétal

Zoom sur les tensioactifs 100 % biosourcés

Perspective historique

Replacé dans un contexte historique, il apparaît que le développement de tensioactifs biosourcés ne constitue pas une tendance récente, comme une vision linéaire de l'histoire pourrait le laisser à penser. L'observation d'une période suffisamment longue nous enseigne en réalité que, d'abord par nécessité, les premiers usages des tensioactifs ont fait appel

à des produits naturels, généralement sous forme d'infusions ou de décoctions aqueuses. Ainsi, l'utilisation des saponines pour la désinfection de plaies superficielles se serait pratiquée en des temps préhistoriques. Plus près de nous, le savon a été le tensioactif par excellence pendant des siècles et la première trace écrite de son usage date de 2500 av. J.-C., sur une tablette retrouvée en Mésopotamie [7]. Dans ce cas, sa synthèse reposait sur le traitement de graisses animales ou d'huiles végétales avec des cendres, naturellement riches en potasse. Il faut ensuite attendre la révolution industrielle au XIX^e siècle pour observer des évolutions significatives et assister au remplacement progressif du savon par des tensioactifs anioniques tels que les paraffines sulfonates puis les sulfates, encore aujourd'hui présents dans bon nombre de formules moussantes. Le XX^e siècle voit l'avènement de la pétrochimie dont les grands intermédiaires constituent une source importante de matières premières dans le domaine des tensioactifs, tant pour la partie lipophile (avec les alcools supportés par la technologie Ziegler ou les alkyl phénols) que pour la partie hydrophile (essentiellement avec l'oxyde d'éthylène).

Dès la fin du XX^e siècle, en réaction aux chocs pétroliers de 1973 et 1979, le concept même de développement durable fait sa première apparition lors de la commission mondiale sur l'environnement. Le développement qui eut lieu en 1987 donna lieu à la rédaction d'un rapport, popularisé sous le nom de rapport Brundtland et intitulé *Our common Future*. Cette tendance n'épargne pas l'activité industrielle en général et trouve un écho particulièrement favorable dans le secteur de la cosmétique. Cela induit un regain d'intérêt marqué pour les ingrédients d'origine végétale, notamment les tensioactifs, au détriment des produits synthétiques, essentiellement d'origine pétrochimique.

Il convient donc de considérer ici une version cyclique de l'histoire (telle que reproduite sur la *figure 3*) et non une version linéaire.

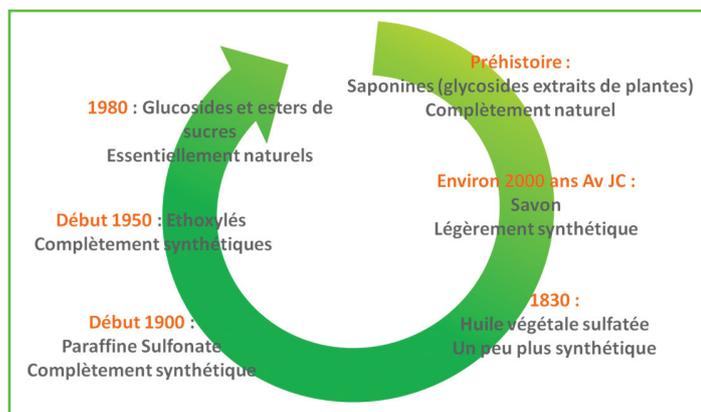


Figure 3 - Historique des tensioactifs biosourcés.

L'offre actuelle

On évoque ici les produits constitués de matières premières pouvant clairement revendiquer une origine naturelle. Sans prétendre à l'exhaustivité, on peut dans ce contexte citer trois principales classes de tensioactifs :

• Les acylats de protéines

Ces produits (*figure 4*) sont synthétisés par réaction entre un chlorure d'acide gras et des acides aminés ou des peptides, d'après un mode opératoire originel décrit par Schotten-Baumann [8-9]. L'étape réactionnelle se déroule

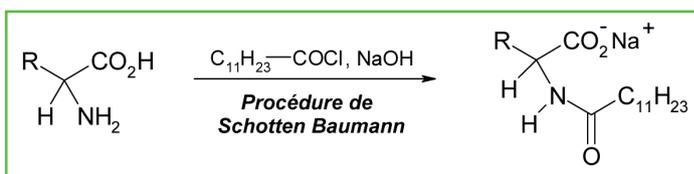


Figure 4 - Tensioactifs dérivés de protéines.

généralement dans l'eau à des températures modérées et en veillant à une excellente maîtrise du pH. Ils revendiquent généralement de bonnes propriétés moussantes ainsi qu'une excellente tolérance. Sur ce segment de marché – celui des agents moussants –, ils apparaissent néanmoins difficilement compétitifs vis-à-vis de l'offre de produits synthétiques tels que les alkyl éther sulfates.

• Les esters de polyols et de sucres non réducteurs (*figure 5*)

- *Les esters de polyols* : les produits les plus représentatifs de cette catégorie sont les esters de sorbitan. Il s'agit de tensioactifs qui ont une importance significative depuis plus de soixante ans. Leur fabrication requiert le contrôle d'une réaction impliquant d'une part des acides gras, d'autre part du sorbitol, soit le produit de réduction du glucose.

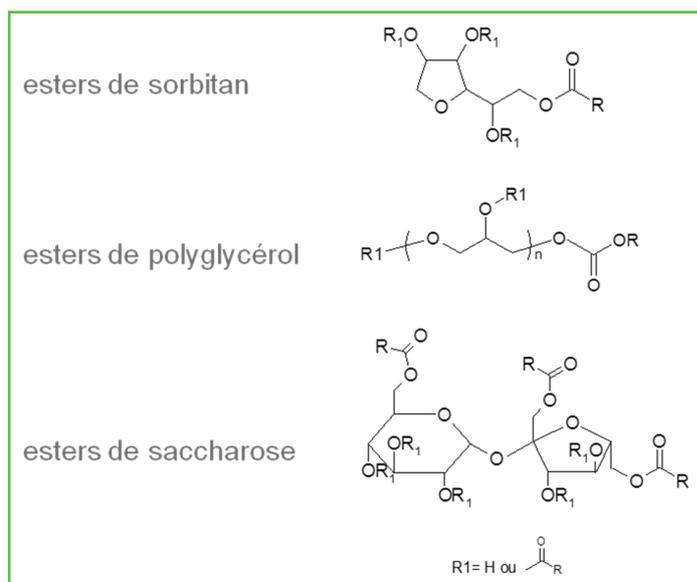


Figure 5 - Tensioactifs dérivés de polyols et de sucres non réducteurs.

Plus récemment, les esters de polyglycérol sont apparus comme une alternative crédible dans le domaine des tensioactifs non ioniques.

Dans ces deux cas de figure cependant, deux limitations apparaissent distinctement. La grosseur de la tête polaire ne peut être aisément modulée et la gamme de HLB est difficilement couverte dans une famille homologue de composés. Dans le cas des esters de sorbitan, il faut alors avoir recours au greffage d'oxyde d'éthylène (ce qui donne naissance à une famille de produits dont le nom consacré est celui de *polysorbates*) avec pour conséquence la perte du caractère 100 % biosourcé. Dans celui des esters de polyglycérol, la polymérisation du glycérol préalablement à son estérification ne permet pas d'atteindre des degrés de polymérisation excédant au maximum dix unités. L'autre limitation vient de la fragilité intrinsèque de la fonction ester qui s'expose à

des réactions d'hydrolyse en milieux aqueux, d'autant plus prononcées que le pH desdites solutions s'éloigne de la neutralité.

- *Les esters de sucres non réducteurs* : les esters de saccharose sont les plus représentatifs de cette famille si l'on prend en considération les volumes fabriqués. Si leur origine biosourcée est attestée, leur méthode de synthèse fait appel à des solvants organiques (diméthyl sulfoxyde ou acétate d'éthyle) dont il faut ensuite se débarrasser et qui impactent négativement la qualité des eaux de lavage. Les esters de saccharose peuvent donc difficilement prétendre satisfaire pleinement les principes de chimie verte. La fonctionnalité ester prévaut encore ici pour relier la partie lipophile et la partie hydrophile (le saccharose, sucre disponible en abondance et plus connu pour ses usages alimentaires).

• Les dérivés de sucres réducteurs (alkylpolyglycosides)

Les alkylpolyglycosides constituent la classe de tensioactifs biosourcés la plus importante. La production mondiale est de 120 à 150 000 tonnes environ, dont on estime que les deux tiers sont destinées à l'industrie cosmétique. Ces dérivés sont obtenus par voie chimique à travers une réaction mise au point par Emil Fisher [10]. Elle est basée sur la condensation d'un alcool gras en position anomérique d'un sucre réducteur tel que le glucose, hexose disponible industriellement en abondance (figure 6), ou, plus rarement, d'un pentose tel que le xylose. Leur synthèse est réalisée en l'absence de solvant, supportée par un catalyseur et la dépense d'atomes limitée à la perte d'une molécule d'eau puisqu'il s'agit d'une réaction de condensation. À l'issue de la réaction, l'alcool gras systématiquement introduit en excès vis-à-vis du sucre peut être recyclé, dans le cas où une présentation en milieux aqueux des alkylpolyglycosides est envisagée (cas des applications moussantes), ou laissé dans le mélange réactionnel (cas des applications émulsionnantes) où il contribue positivement à la structuration des émulsions. Ces caractéristiques révèlent une excellente adéquation avec les principes de chimie verte.

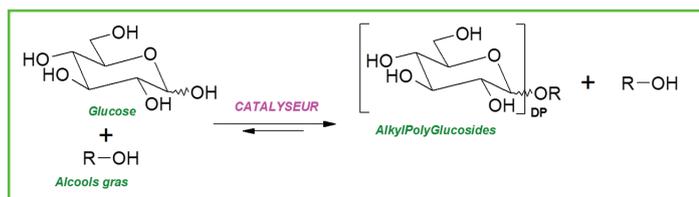


Figure 6 - Tensioactifs dérivés de sucres réducteurs.

Le spectre d'utilisation des alkylpolyglycosides est particulièrement large dans le domaine cosmétique puisque, en fonction de la longueur de la chaîne grasse, ils peuvent se révéler performants en tant que solubilisants (C7 à C10), moussants (C8 à C12) ou émulsionnants (C14 à C22).

Parmi les tensioactifs 100 % biosourcés, on peut également citer les dérivés d'inuline, les rhamnosides et les sophorolipides, dont le développement demeure encore restreint.

Pourquoi une offre aussi limitée en tensioactifs 100% biosourcés pour la cosmétique ?

Il serait vain de prétendre que l'offre en tensioactifs biosourcés satisfait aujourd'hui toutes les attentes du marché et ne se confronte à aucun verrou technologique. Les développements ci-après vont permettre d'illustrer ce constat.

On peut dans un premier temps regretter que les parties hydrophobes constitutives des tensioactifs, notamment lorsqu'on évoque les alcools gras, ne présentent pas une aussi grande variété de choix que celle qu'autorise la filière pétrochimique. À travers cette dernière, en faisant par exemple appel au procédé « oxo », il est possible de disposer de nombreuses chaînes grasses dont on peut contrôler la nature et le degré de ramification et que l'on ne rencontre pas dans la filière oléochimique. À peine peut-on citer dans cette dernière les alcools de Guerbet qui, à partir d'alcools gras linéaires, permettent d'accéder à des acides ou des alcools ramifiés. Néanmoins, cette technologie majeure significativement le coût des chaînes grasses disponibles et impose par essence, du fait de la nature même de la réaction, un type de ramification univoque, en l'occurrence le greffage en β de la fonction alcool ou acide d'une chaîne dont la longueur est inférieure de deux carbones à la chaîne principale.

Dans un deuxième temps, il faut aussi concéder que l'architecture moléculaire des tensioactifs biosourcés laisse apparaître certaines limitations, notamment s'agissant du design de la partie hydrophile. On a évoqué ci-dessus l'ambivalence de l'architecture moléculaire d'un tensioactif où le domaine de performance est conditionné par les pondérations respectives des parties lipophile et hydrophile. C'est précisément la construction de cette partie hydrophile qui peut poser problème dans la construction d'agents de surface d'origine exclusivement naturelle, lorsque l'on fait intervenir notamment des sucres dont l'hydrophilie est limitée et qui sont intrinsèquement peu ou pas polymérisables. Dans le domaine des produits synthétiques, l'oxyde d'éthylène est de très loin le synthon moléculaire le plus utilisé. Son mode de greffage par polymérisation anionique vivante sur des chaînes grasses présentant des hydrogènes actifs – comme les alcools gras ou les acides gras – accorde toute latitude pour ajuster la partie hydrophile. L'émergence d'une filière biosourcée de l'oxyde d'éthylène, basée sur la déshydratation d'éthanol obtenu par fermentation de biomasse pour obtenir l'éthylène qui subit ensuite une oxydation ménagée – à l'instar des procédés industriels traditionnels mis en œuvre sur l'éthylène issu des vapocraqueurs – n'apporte pas une réponse définitive aux attentes du marché des excipients cosmétiques. En effet, si la stricte équivalence des structures est incontestable et le caractère biosourcé parfaitement soutenable, ces dérivés ne peuvent se départir de l'image de dangerosité et de toxicité liée à l'oxyde d'éthylène.

Pour ces raisons, le développement de tensioactifs biosourcés fait préférentiellement intervenir des sucres pour constituer la partie hydrophile du tensioactif et les gammes esters de sorbitol, de polyglycérol, de saccharose ou les alkylpolyglycosides relèvent de cette démarche. Si seuls les alkylpolyglycosides peuvent revendiquer une certaine stabilité à l'hydrolyse, s'appuyant sur la stabilité intrinsèque d'une liaison acétal par opposition aux liaisons esters, dans ces différents cas, la tête hydrophile dérivée du sucre possède une capacité de polymérisation limitée et quoiqu'il en soit bien inférieure à celle caractérisant l'oxyde d'éthylène (tableau III).

Le cas des alkylpolyglycosides, la classe la plus répandue de tensioactifs biosourcés non ioniques, mérite d'être souligné puisque, si des séquences polyglucoses existent naturellement dans bon nombre de polysaccharides naturels tels que la cellulose ou l'amidon, la réaction de condensation d'un alcool gras sur le glucose se déroule dans des conditions analogues à celle qui prévaut pour dépolymériser un enchaînement polyglucose. C'est la raison pour laquelle l'utilisation d'un excès de glucose ou d'un polysaccharide

Tableau III - Hydrophilie et stabilité des tensioactifs biosourcés en fonction de la tête hydrophile.

Tête hydrophile	Stabilité	Hydrophilie
Saccharose	--- (ester et acétal)	--
Sorbitol	-- (ester)	---
Polyglycérol	-- (ester)	--
Glucose (xylose)	+ (acétal)	-
Oxyde d'éthylène	+++ (éther)	+++

caractérisé par la répétition d'unités glucosidiques ne permet pas d'atteindre des tensioactifs dont la tête hydrophile dépasse significativement l'unité. Ainsi, les produits actuellement disponibles sur le marché, tous atteints à travers une réaction de Fischer, se caractérisent par un degré de polymérisation du glucose situé entre 1 et 2.

Le défi proposé aux chimistes consiste à développer des technologies capables d'atteindre des degrés de polymérisation d'au moins 4 de façon à étendre suffisamment les propriétés d'usage des alkylpolyglycosides et leur conférer ainsi une chance significative de substituer les tensioactifs mixtes et pétrochimiques.

Il faudra être capable de contrôler deux réactions compétitives : acétalisation (de l'alcool et/ou du glucose) et dépolymérisation. Différentes approches sont proposées dans la figure 7. L'approche 1, dite de maturation, a été largement étudiée dans les années 1990, sans pouvoir prétendre à un degré de polymérisation supérieur à 2,5 et sans concrétisation commerciale [11].

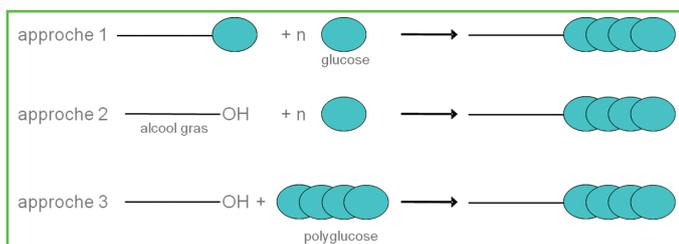


Figure 7 - Approches de synthèse d'alkylpolyglycosides à hydrophilie augmentée.

Enfin, la circonspection est souvent de mise lorsqu'il faut évaluer la qualité biosourcée de l'ingrédient considéré. On peut en effet considérer que les allégations de naturalité et la multitude de labels dont se parent de nombreux ingrédients cosmétiques peuvent au mieux plonger le consommateur dans une grande perplexité, au pire le conduire à considérer avec défiance le qualificatif de « naturel » ou « d'origine naturelle ».

Grâce à l'analyse isotopique, on peut distinguer les produits biosourcés, contenant du ^{14}C , des produits d'origine pétrochimique qui en sont dépourvus. On saluera ici l'initiative de l'Association Chimie du Végétal (ACDV) qui a permis la délivrance de certifications. Une norme européenne visant à qualifier les tensioactifs de la façon suivante, en rapport avec leur teneur en carbone biosourcé, est également en préparation [12]. La terminologie consacrée par ce texte est la suivante :

- bio-surfactants : > 95 % ;
- bio-based surfactants : 50-95 % ;
- bio-derived surfactants : 25-49 % ;
- other surfactants : < 25 %.

On relèvera également une démarche complémentaire, plus systémique et intégratrice, comme celle qui a trait à la réalisation récente de ce qui constitue à notre connaissance

le premier exemple de l'analyse de cycle de vie d'un émulsionnant cosmétique [13].

Conclusion

L'expression sociétale d'un retour à la nature n'épargne pas le domaine des ingrédients cosmétiques en général et celui des tensioactifs en particulier. Cette aspiration s'exprime sans se départir d'une exigence de performance envers les produits considérés. Les gammes actuelles répondent partiellement à cette attente. Néanmoins, pour la satisfaire pleinement, certains verrous technologiques doivent être pris en considération :

- la disponibilité plus faible des briques moléculaires issues du monde végétal ;
- la difficulté d'élaborer, par le biais de procédés éco-compatibles et à partir de synthons biosourcés, des séquences hydrophiles modulables ;
- la responsabilité qui incombe aux acteurs de la filière de déployer des méthodes indiscutables et partagées pour quantifier la naturalité, en dépit des efforts avérés déjà réalisés.

Afin de lever ces verrous technologiques, différentes approches ont été envisagées. Les solutions proposées ne sont cependant pas exhaustives et des démarches innovantes, qu'elles émanent d'acteurs industriels ou de démarches collaboratives entre ces derniers et des partenaires académiques, sont encore attendues. Dans ce contexte, les ingrédients cosmétiques appelés à connaître le succès seront ceux qui sauront relever le défi d'offrir une combinaison optimale d'efficacité technologique tout en revendiquant une origine exclusivement naturelle allié à des procédés d'obtention respectueux de l'environnement.

Il faudra beaucoup de motivation car il n'y a eu que peu d'avancées significatives depuis vingt ans. Mais les enjeux sont considérables car les tensioactifs 100 % biosourcés utilisés en cosmétique ne représentent que 10 % des deux millions de tonnes consommés.

Références

- [1] www.cosmetic-valley.com/page/presentation/chiffres-cles/
- [2] Étude CSA pour *Madame Figaro*, oct. 2014, Interrogation d'un échantillon représentatif de la population nationale de 1 003 femmes de 18 ans et plus.
- [3] Oudghiri R., Science fascinante, nature bienfaisante, *emarketing.fr*, oct. 2015.
- [4] Lukic M., Pantelic I., Savic S., An overview of novel surfactants for formulation of cosmetics with certain emphasis on acidic active substances, *Tenside Surf. Det.*, 2016, 53(1), p. 7.
- [5] Griffin W.C., Classification of surface-active agents by HLB, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 1949, 1, p. 311.
- [6] Davies J.T., A quantitative kinetic theory of emulsion type. I. Physical chemistry of the emulsifying agent, gas/liquid and liquid/liquid interface, *Proceedings of the International Congress of Surface Activity*, 1957, p. 426.
- [7] Levey M., *The Oldest Soap History*, Temple University, Philadelphie, 1957.
- [8] Schotten C., Über die Oxydation des Piperidins, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1884, 17, p. 2544.
- [9] Baumann E., Über eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1886, 19, p. 3218.
- [10] Fischer E., Über die Glucoside der Alkohole, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1893, 26, p. 2400.
- [11] Beck R.H.F., Elseviers M., Van Havere M.M.R., Alkylpolyglycosides with a high degree of polymerisation and a process for the preparation thereof, Patent EP 0729970, 1996.
- [12] Séné C., 10th World Surfactants Congress (CESIO), Istanbul, 2015.
- [13] Guilbot J., Kerverdo S., Milius A., Escola R., Pomrehn F., Life cycle assessment of surfactants: the case of an alkyl polyglucoside used as a self emulsifier in cosmetics, *Green. Chem.*, 2013, 15, p. 3337.



H. Rolland

Hervé Rolland est coordinateur scientifique et **Alain Milius**, directeur des affaires scientifiques et réglementaires chez SEPPIC*.

* SEPPIC - Air Liquide Healthcare Specialty Ingredients, 22 Terrasse Bellini - Paris La Défense, F-92806 Puteaux. Courriels : herve.rolland@airliquide.com ; alain.milius@airliquide.com



A. Milius

La *trans* ϵ -viniférine et la maladie d'Alzheimer

Une issue thérapeutique ?

Jérôme Guillard, Guylène Page, Fabienne Perrona et Agnès Rioux-Bilan

Résumé La maladie d'Alzheimer est caractérisée par plusieurs altérations cellulaires et moléculaires contre lesquelles il serait nécessaire de trouver un médicament multicible. Les polyphénols présentant de multiples effets pharmacologiques ont été utilisés dans ce projet. Il a ainsi été mis en évidence que dans un modèle cellulaire de la maladie d'Alzheimer, la *trans* ϵ -viniférine présentait des propriétés anti-inflammatoires et de désagrégation du peptide β -amyloïde ($A\beta$) supérieures à celles du resvératrol. La *trans* ϵ -viniférine a également un effet anti-inflammatoire dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer et atténue la formation des dépôts amyloïdes. Elle pourrait donc être une molécule thérapeutique multicible pertinente.

Mots-clés *Trans* ϵ -viniférine, maladie d'Alzheimer, peptide amyloïde $A\beta$, dépôts amyloïdes, inflammation, molécule multicible.

Abstract *Trans* ϵ -viniferin, a natural polyphenol against Alzheimer's disease
Alzheimer's disease is a disease affecting many cellular and molecular targets and therefore requires a search for therapeutic multi-target molecules. Polyphenols presenting multiple pharmacological effects seem to be more efficient. Our findings demonstrated that *trans* ϵ -viniferin, a natural polyphenol, both induced the disaggregation of $A\beta_{42}$ peptide and rescued inflammation on murine primary neuronal cultures. Moreover, it goes through the blood brain barrier and decreases inflammation and size of amyloid plaques in APPswePS1dE9 mice.

Keywords *Trans* ϵ -viniferin, Alzheimer's disease, amyloid peptide, amyloid deposits, inflammation, multi-target molecule.

Les sarments de vigne constituent une source importante et renouvelable de molécules à très haute valeur ajoutée de type polyphénols issues de la voie des phénylpropanoïdes, telles que la *trans* ϵ -viniférine. Ces molécules sont de puissants antioxydants et probablement de forts médiateurs d'effets biologiques qui intéressent aujourd'hui les industriels.

Notre projet VinOX porte sur l'utilisation de cette source renouvelable et l'extraction principalement de la *trans* ϵ -viniférine et dans une moindre mesure du *trans*-resvératrol au moyen d'une écotechnologie (extrudeuse réactive, brevet Valagro WO 2014076425) pour les valoriser dans diverses applications (dont la protection naturelles des plantes et la conservation des organes), mais principalement sur une problématique de santé publique : la maladie d'Alzheimer, grâce à la collaboration étroite développée avec le laboratoire EA3808 de Poitiers. Cette écotechnologie est développée à l'échelle pilote par la société EcoEthanol. EcoEthanol Poitou-Charentes est filiale à 100 % de la société d'économie mixte Valagro Carbone Renouvelable Poitou-Charentes dont la Région Nouvelle-Aquitaine est l'actionnaire majoritaire. Valagro est un centre de R & D dédié à la valorisation industrielle de la biomasse, de ses coproduits et des déchets. Ses trois domaines d'expertise avec des applications multiples sont : l'oléochimie, la chimie de la lignocellulose et la chimie des matériaux.

Le procédé développé par Valagro et mis en œuvre sur l'unité d'EcoEthanol dans le projet VinOX est continu, réduit la quantité de solvant nécessaire, est économique et a démontré de hauts rendements d'extraction.

Préambule

La maladie d'Alzheimer est un véritable problème de santé publique. En effet, sa prévalence ne cesse d'augmenter, notamment à cause du vieillissement de la population. On estime ainsi que 18 millions de personnes sont atteintes dans le monde, 900 000 en France et 25 000 en Poitou-Charentes, région dont la moyenne d'âge des habitants est assez élevée et qui est donc particulièrement touchée. Si aucun traitement n'est découvert d'ici là, on estime que le nombre de personnes atteintes va quasiment doubler d'ici vingt ans.

La maladie d'Alzheimer évolue progressivement vers un syndrome associant confusion, difficultés de jugement, modifications de la personnalité, désorientation et perte des capacités de langage, conduisant à un état grabataire et une dépendance des patients nécessitant une prise en charge lourde et onéreuse, à la fois pour la société et les familles.

Les lésions histopathologiques caractéristiques de cette maladie sont les dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires, constituées de la protéine tau anormalement hyperphosphorylée, et les plaques séniles, formées de dépôts de peptide β -amyloïde ($A\beta$) agrégé. L'augmentation des dépôts amyloïdes dans le cerveau est induite par une diminution de la clairance de l' $A\beta$ et un déséquilibre des voies métaboliques de son précurseur APP (« amyloid protein precursor »). Chez un sujet sain, le précurseur APP est majoritairement clivé en APP soluble par la voie dite non amyloïdogénique. Chez un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer, cette voie devient minoritaire et c'est la seconde

voie, dite amyloïdogénique, conduisant à la libération d'A β , qui est prépondérante. Le peptide A β s'oligomérisse et s'agrège pour former les dépôts amyloïdes. Ces lésions, ainsi que le stress oxydant et la neuroinflammation conduisent à une perte neuronale cholinergique précoce, responsable des troubles cognitifs.

À ce jour, aucun traitement préventif, curatif ou ralentissant de manière significative la progression de la maladie d'Alzheimer n'existe. Ainsi les études cliniques quantifiant le rôle protecteur des anti-inflammatoires [1], des antioxydants [2] ou d'inhibiteurs de l'oligomérisation et de l'agrégation du peptide amyloïde [3] n'ont pas prouvé l'efficacité de ces molécules qui n'agissent que sur une seule cible de la maladie. La recherche de nouvelles molécules permettant de ralentir l'évolution de la maladie et le déclin cognitif est indispensable et la nécessité de trouver des molécules multicibles pour lutter contre la maladie d'Alzheimer est de plus en plus établie. Ainsi, des molécules prévenant l'agrégation du peptide A β ou provoquant sa désagrégation et ayant simultanément des actions anti-inflammatoires et antioxydantes sont des bons candidats.

Le resvératrol, polyphénol présentant des propriétés antioxydantes [4], anti-inflammatoires [5], chélatrices d'A β [6] et ayant un effet sur les dimères de tau dans divers modèles de la maladie d'Alzheimer semble intéressant mais présente l'inconvénient d'être rapidement métabolisé. La *trans* ϵ -viniférine, dimère du resvératrol, dont les effets anti-inflammatoires et sur l'agrégation du peptide A β *in vitro* sont significativement supérieurs à ce polyphénol de référence, est une molécule particulièrement prometteuse car facile d'accès et annuellement renouvelable (elle est présente dans les sarments de vigne à hauteur de 0,1 %, soit 1 g dans 1 kg de sarments).

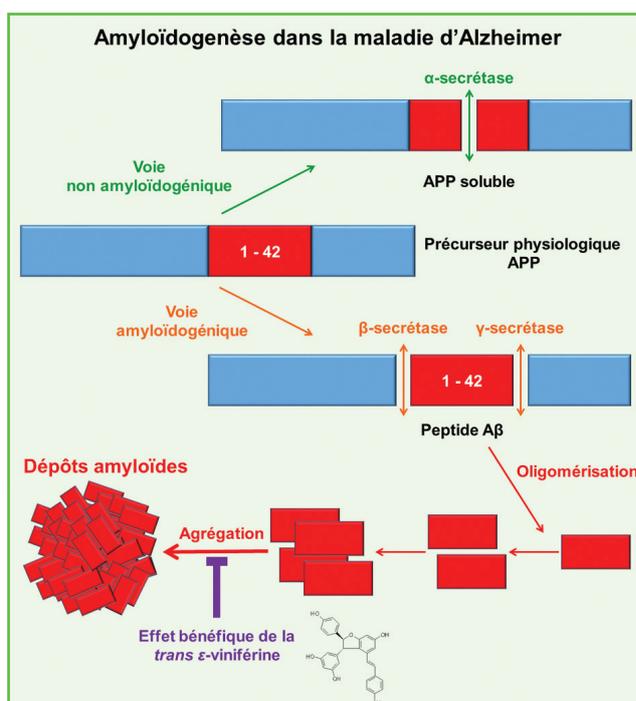
Résultats

En 2013, une première étude *in vitro*, financée par la Région Poitou-Charentes dans le cadre du projet VinOX, a été réalisée. Les propriétés anti-inflammatoires de la *trans* ϵ -viniférine et du resvératrol ont été évaluées et comparées dans un modèle cellulaire de la maladie d'Alzheimer, préalablement validé au sein de l'EA3808 [7]. Ainsi, à 1 μ M, concentration non toxique pour ces deux polyphénols, la *trans* ϵ -viniférine a un effet anti-inflammatoire supérieur à celui du resvératrol [8].

L'effet de ces polyphénols sur l'état du peptide A β a été également évalué. Outre leurs capacités d'inhibition de l'agrégation du peptide A β déjà connues, ces deux molécules sont également capables d'induire une désagrégation du peptide A β préalablement agrégé. Le resvératrol n'induit qu'une désagrégation partielle tandis que la *trans* ϵ -viniférine provoque la désagrégation quasi complète du peptide préalablement agrégé [8].

Ces résultats très prometteurs nous ont conduit à envisager un nouveau partenariat transdisciplinaire entre les laboratoires IC2MP et EA3808/CiMoTheMA pour la réalisation d'une étude *in vivo* dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. Dans un premier temps, il a été vérifié que la *trans* ϵ -viniférine passait la barrière hémato-encéphalique car le traitement mis en place consistait en une injection hebdomadaire des souris par voie intrapéritonéale. Dans un second temps, l'effet de ce stilbénolide sur les dépôts amyloïdes et la neuroinflammation a été évalué. Les premiers résultats ont montré que la *trans* ϵ -viniférine, à une dose non toxique pour les souris, avait des propriétés anti-inflammatoires et limitait la formation des dépôts amyloïdes dans ce modèle animal [9]. La *trans* ϵ -viniférine pourrait donc être sur la bonne voie d'une multithérapie.

Ces résultats doivent maintenant être confirmés sur une cohorte d'animaux plus importante. Il est également nécessaire de faire l'étude des effets de cette molécule sur des souris plus âgées, associée à une évaluation mnésique des animaux. Ceci permettra d'évaluer les effets de la *trans* ϵ -viniférine sur la mort neuronale cholinergique et le déclin cognitif. Pour ces nouvelles expérimentations, le partenariat entre IC2MP et CiMoTheMA sera réactivé.



Références

- [1] Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial Research Group (ADAPT), Results of a follow-up study to the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT), *Alzheimers Dement.*, **2013**, 9(6), p. 714.
- [2] Mecocci P., Polidori M.C., Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Biochim. Biophys. Acta*, **2012**, 1822(5), p. 631.
- [3] Aisen P.S. et al., Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alpha Study), *Arch. Med. Sci.*, **2011**, 7(1), p. 102.
- [4] Huang T.-C. et al., Resveratrol protects rats from A β -induced neurotoxicity by the reduction of iNOS expression and lipid peroxidation, *PLoS One*, **2011**, 6(12), e29102.
- [5] Capiralla H. et al., Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A β -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF- κ B/STAT signaling cascade, *J. Neurochem.*, **2012**, 120(3), p. 461.
- [6] Granzotto A., Zatta P., Resveratrol acts not through anti-aggregative pathways but mainly via its scavenging properties against A β and A β -metal complexes toxicity, *PLoS One*, **2011**, 6(6), e21565.
- [7] Couturier J., Paccalin M., Morel M., Terro F., Milin S., Pontcharraud R., Fauconneau B., Page G., Prevention of the β -amyloid peptide-induced inflammatory process by inhibition of double-stranded RNA-dependent protein kinase in primary murine mixed co-cultures, *J. Neuroinflammation*, **2011**, 8(72), doi: 10.1186/1742-2094-8-72.
- [8] Vion E., Page G., Bourdeaud E., Chassaing D., Paccalin M., Guillard J., Rioux-Bilan A., Beneficial effects of *trans* ϵ -viniferin in a mouse primary cellular model of Alzheimer's disease, *J. Nutr.*, soumis pour publication.
- [9] Caillaud M., Guillard J., Chassaing D., Bourdeaud E., Paccalin M., Page G., Rioux-Bilan A., *Trans* ϵ -viniferin prevents amyloid aggregation and inflammation in a mouse Alzheimer model, *J. Alzheimers Dis.*, soumis pour publication.



J. Guillard

G. Page

A. Rioux-Bilan

F. Perrona

Jérôme Guillard est professeur à l'Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP)¹.

Guylène Page est professeur et directrice de l'EA3808 CiMoTheMA et Agnès Rioux-Bilan, maître de conférences, à l'Université de Poitiers².

Fabienne Perrona est directrice opérationnelle chez EcoEthanol³.

¹ UMR CNRS 7285 IC2MP (Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers), Équipe responsable de la purification des polyphénols, Université de Poitiers, Équipe 5 Synthèse organique, 4 rue Michel Brunet, TSA 51106, F-86073 Poitiers Cedex 9. Courriel : jerome.guillard@univ-poitiers.fr

² EA3808 CiMoTheMA (Cibles Moléculaires et Thérapeutique de la Maladie d'Alzheimer), Équipe responsable des études biologiques *in vitro* et *in vivo*, Université de Poitiers, Pôle Biologie Santé, Bât. B36/B37, 1 rue Georges Bonnet, TSA 51106, F-86073 Poitiers Cedex 9. Courriels : guylene.page@univ-poitiers.fr ; agnes.rioux-bilan@univ-poitiers.fr http://cimothea.labo.univ-poitiers.fr

³ SAS EcoEthanol, Équipe responsable de l'extraction des polyphénols, F-79500 Melle, et Valagro Carbone Renouvelable Poitou-Charentes, 4 rue Marcel Doré, F-86000 Poitiers. Courriel : fperrona@eco-ethanol.eu

Le dossier de *L'Actualité Chimique*

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

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



L'Actualité Chimique

SCF, 28 rue Saint-Dominique, F-75007 Paris

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

redaction@lactualitechimique.org

www.lactualitechimique.org