

L'actualité chimique

Le journal de la Société Chimique de France
Mai-Juin 2017 - N° 418-419

CHIMIE & MINIATURISATION
UNE RÉVOLUTION EN MARCHÉ

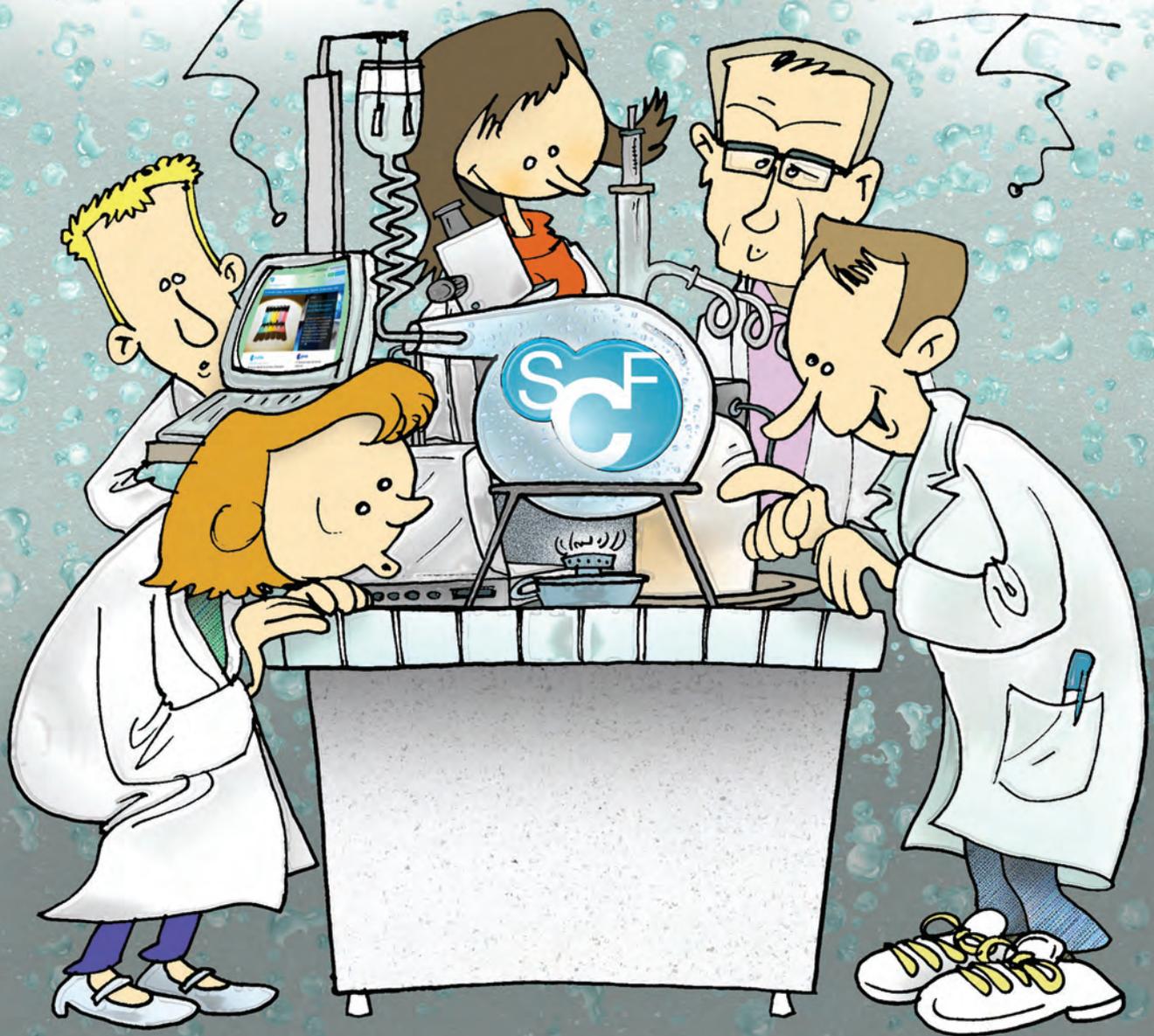


Société Chimique de France



NOUS L'AVONS EXPERTISÉE
AU CARBONE 14 ...

...ELLE A
160 ANS!



CLÉD'12.

RÉDACTION
Rédactrice en chef par intérim :

Gilberte Chambaud

Rédactrice en chef adjointe :

Séverine Bléneau-Serdel

Secrétaire de rédaction : Roselyne Messal

Chef de rubrique, Collection « Chimie et » :

Minh-Thu Dinh-Audouin

Rédactrice en chef honoraire :

Rose Agnès Jacques

Conseiller de la Rédaction : Jean-Pierre Foulon

Secrétariat : Martine Maman

Webmestre : Pierre Miquel

Comité des rubriques :

Recherche et développement : Séverine Bléneau-Serdel, Enseignement et formation : Katia Fajerberg, TP : Xavier Bataille, Industrie : Joël Barrault, Histoire de la chimie : Danielle Fauque, 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, C. Cartier dit Moulin, G. Chatel, P. Colomban, C. de Novion, J. Fournier, Y. Génisson, N. Jaffrezic, T. Hamaide, F. Launay, J. Livage, V. Marvaud, M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat, A. Picot, H. Toulhoat, L. Valade, P. Walter, S. Younes

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

adhesion@societechimiquedefrance.fr

Tél. : 01 40 41 71 60/66

Rédaction : 28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris

Tél. : 01 40 46 71 64 - www.lactualitechimique.org

redaction@lactualitechimique.org

Directrice de la publication : Gilberte Chambaud,

présidente de la Société Chimique de France

Imprimerie : N. Fortin & ses fils imprimeurs

94800 Villejuif

Maquette articles : Redouane Sahih

sahih.redouane@gmail.com

Maquette hors articles : Mag Design

mag.design@me.com - www.magdesign.fr

ISSN version papier 0151 9093
ISSN version électronique 2105 2409
PUBLICITÉ

FFE, 15 rue des Sablons, 75016 Paris

Tél. : 01 53 36 20 40 - www.ffe.fr

Index des annonceurs : p. 5

© SCF 2017 - Tous droits réservés

Dépôt légal : mai 2017

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

TARIFS 2017 - L'ACTUALITÉ CHIMIQUE

(11 numéros par an)

Abonnement papier + électronique

Particuliers : France 105 € - Étranger 110 €

Institutions : France 205 € - Étranger 220 €

Lycées : France 120 € - Étranger 140 €

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, Martine Maman

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 : 32 € (port inclus)

L'Europe, un peu de notre histoire

L'Europe que nous connaissons a soixante ans ; elle s'est construite progressivement à partir de la déclaration de Robert Schuman en mai 1950, d'abord sur des considérations économiques initiées par la création de la CECA (Communauté européenne du charbon et de l'acier, traité de Paris, 18 avril 1951), puis concrétisée par les deux traités de Rome signés le 25 mars 1957 (CEE : Communauté économique européenne, et Euratom ou CEEA : Communauté européenne de l'énergie atomique) conclus pour une durée illimitée. L'Europe était née ; il ne restait plus qu'à lui donner du contenu et du souffle. Elle est passée de six à neuf membres en 1973, puis à dix en 1981 et ainsi de suite jusqu'aux vingt-huit actuels depuis 2013.



© Mario Müller, Wiley-VCH.

Pour la communauté scientifique, une étape importante fut la mise en place de la libre circulation des personnes avec l'accord de Schengen signé le 14 juin 1985, mais qui n'est entré en vigueur que dix ans plus tard, le 26 mars 1995. Enfin, le 7 février 1992, le traité de Maastricht crée l'Union européenne sur un spectre élargi de compétences et la citoyenneté européenne qui va de pair. Pour faciliter la circulation au sein de l'Europe, la monnaie unique est lancée en janvier 1999, au départ pour les onze États membres de l'époque et élargie par la suite.

L'Europe est jeune, elle est encore en constante évolution avec des hauts et des bas, des engagements et des démissions, mais gardons l'espoir qu'elle s'affirme avec toute la place dont nous, scientifiques, avons besoin.

L'Europe de la chimie était déjà une réalité avant d'être créée comme une institution. De tout temps, les scientifiques ont communiqué entre eux et ces relations et débats se sont incontestablement accélérés au XIX^e siècle, qui a vu se créer un grand nombre de sociétés savantes nationales de chimie.

La première fut la *Royal Society of Chemistry (RSC)*, initialement *Chemical Society of London* en Grande-Bretagne en 1841, suivie par notre société, la *Société Chimique de France* (initialement *Société Chimique de Paris*) en 1857, dont nous célébrons cette année les

160 ans. De nombreuses autres sociétés ont vu le jour dans les années qui ont suivi, en particulier la *Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)* en 1867. Ces sociétés échangeaient leurs connaissances, organisaient des réunions scientifiques et les savants chimistes se déplaçaient sur tous les continents avec les moyens de communication disponibles, notamment les chemins de fer qui se sont développés de façon foudroyante au XIX^e siècle.

La création de l'Europe en 1957 a provoqué une impulsion pour les sociétés nationales de chimie qui se sont rassemblées dès 1970 dans la Fédération Européenne des Sociétés Chimiques (FECS). L'EuCheMS, créée avec le statut de droit belge d'association internationale sans but lucratif (AISBL), succède depuis octobre 2004 à la FECS. Elle compte actuellement plus de 160 000 chimistes présents dans une quarantaine de sociétés et organisations nationales de 37 pays, dépassant même les frontières de l'Union européenne.

Parallèlement, naît la volonté de sociétés chimiques *continentales* d'unir leurs publications scientifiques dans un Consortium de journaux européens qui vont petit à petit remplacer les journaux nationaux pour leur donner une plus large audience et les rendre compétitifs face aux journaux de l'American Chemical Society (ACS) et de la RSC.

Le premier titre, *Chemistry - A European Journal (CEJ)* est créé en 1995, porté par la GDCh et édité par VCH sous l'initiative de Jean-Marie Lehn, Heinrich Nöth et Heindirk Tom Dieck (GDCh) et Peter Göllitz (VCH). Dans les années qui suivent, la GDCh sera rejointe par les Pays-Bas (*Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging, KNCV*) puis par la France (SCF) en 1998 grâce aux actions décisives de Marc Julia, alors président de la SCF. Le *Bulletin de la Société Chimique de France* devient ainsi une partie de *EurJIC/EurJOC* et la SCF devient partenaire du Consortium. Dès 2000, les nouveaux journaux prennent des noms du type *ChemXChem* : les premiers seront *ChemBioChem* et *ChemPhysChem* qui prend la suite du *Journal de Chimie Physique et de Physico-chimie Biologique* (propriété de la SCF). Il existe à ce jour huit *ChemXChem* dont le tout dernier, *ChemPhotoChem*, a sorti son premier volume en janvier 2017.

Dès cette période, il faut reconnaître le rôle essentiel joué par Christian Amatore et François Mathy dans la participation de la SCF à ce Consortium d'édition. C'est réellement en 2002 que l'Union Éditoriale des Sociétés Chimiques Européennes (EUChemSoc) devient l'éditeur officiel en incluant toutes les sociétés engagées dans *CEJ*. En 2009, EUChemSoc devient CPSE (Chemistry Publishing Societies Europe) pour éviter toute confusion avec l'EuCheMS qui avait remplacé la FECS. Actuellement, le Consortium CPSE associe quinze pays et seize sociétés et publie quatorze journaux dont l'édition est confiée à Wiley-VCH. Parmi ces journaux se trouvent *ChemistrySelect*, journal généraliste créé en 2016, et le récent *ChemViews* qui a vocation à être le magazine de CPSE.

Dans le domaine des sciences analytiques, la SCF s'est associée à la GDCh pour créer en 2002 *Analytical and Bioanalytical Chemistry (ABC)* par la disparition d'*Analisis* et l'apport du *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry* édité par Springer Verlag. L'Espagne et l'Italie rejoignent ce partenariat qui voit la nomination de Philippe Garrigues comme l'un des éditeurs.

Ces journaux scientifiques internationaux sont les journaux de notre société ; ils sont largement reconnus avec des facteurs d'impact remarquables (5,8 pour *Chemistry Eur. J.* avec plus de 2 300 articles publiés annuellement, ou encore 7,2 pour *ChemSusChem* et 4,7 pour *ChemCatChem*).

À ces journaux scientifiques publiés en langue anglaise, s'ajoute pour chaque société nationale de chimie un magazine. Dès 1973, la SCF a lancé le sien, *L'Actualité Chimique*, qui traite de l'ensemble des sciences chimiques, de ses relations avec les autres sciences, l'industrie, la société, l'enseignement, du secondaire au supérieur, sans oublier l'histoire de la chimie.

En mars 2017 s'est tenue à Weinheim, au siège de Wiley-VCH, une réunion des rédacteurs en chef des magazines des partenaires de CPSE qui a permis de montrer les grandes similitudes de politique éditoriale de ceux-ci. On trouve dans ces magazines des actualités de la communauté nationale de chimie, un large choix de sujets avec un certain nombre de numéros thématiques, entre quatre et douze éditions annuelles avec un nombre de pages qui se répartit entre 300 et 1 200 suivant les sociétés, pour presque tous l'appui d'une lettre électronique régulière, et surtout l'usage de la langue nationale à laquelle sont très attachées toutes les sociétés. La résolution a été prise par ces rédactions nationales d'échanger davantage d'informations et de partager des articles d'intérêt commun, notamment sur la formation, l'éthique, l'histoire, les programmes européens ou encore des faits de société. Vous trouverez sans doute bientôt de telles publications dans nos colonnes.

En attendant de lire des nouvelles de nos partenaires européens, je vous invite à découvrir dans ce numéro les possibilités exceptionnelles et révolutionnaires de la miniaturisation des outils pour la chimie. Merci aux deux coordinateurs, Philippe Colombari et Valérie Pichon.

Gilberte Chambaud
Rédactrice en chef par intérim,
Présidente de la SCF

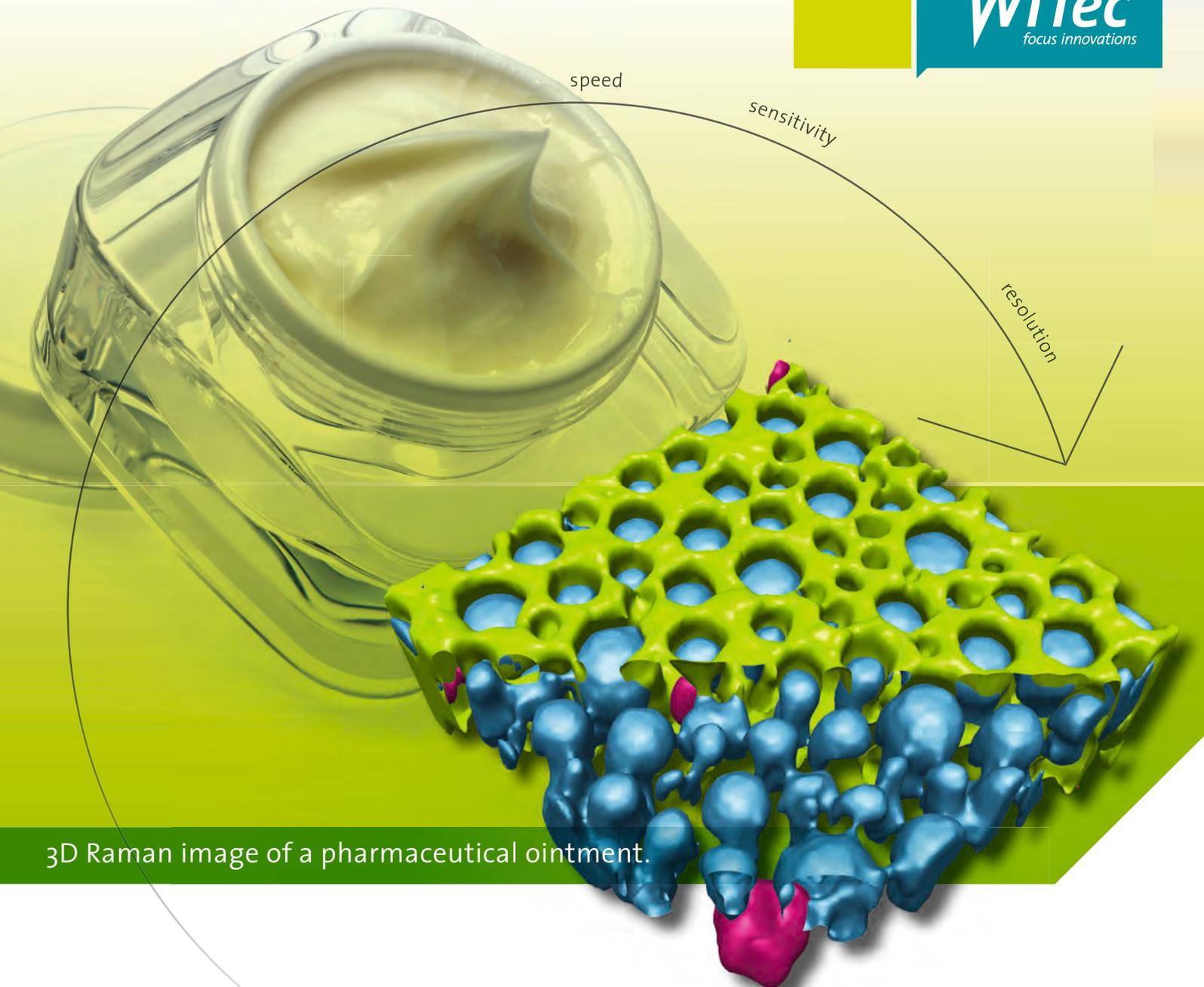
Week-end grand public

Congrès national de la SCF

Symposium Chimie et Vivant

CONGRÈS SCF 18
30 juin - 4 juillet 2018
Montpellier & Toulouse

www.scf18.fr



3D Raman image of a pharmaceutical ointment.

3D Raman Imaging

Turn ideas into **discoveries**

Let your discoveries lead the scientific future. Like no other system, WITec's confocal 3D Raman microscopes allow for cutting-edge chemical imaging and correlative microscopy with AFM, SNOM, SEM or Profilometry. Discuss your ideas with us at info@witec.de.



Raman · AFM · SNOM · RISE

www.witec.de

Éditorial	1
L'Europe, un peu de notre histoire, par G. Chambaud	1
Clin d'œil étymologique	6
À propos de l'or, par P. Avenas	6
Chroniques	7
Industrie 4.0, industrie du futur ?, par J.-C. Bernier	7
À propos de	9
L'arsenic, poison et remède, par C. Monneret	9



Chimie & Miniaturisation

13-111

Coordinateurs : **Philippe Colombar** et **Valérie Pichon**

Couverture :

Puce en silicium pour la microchromatographie en phase gazeuse comprenant une colonne gravée remplie de silice pulvérisée (section 50 mm, longueur 2 m) et des résistances intégrées pour assurer les gradients de température (face visible).
© Laurent Ollier.

Conception graphique Mag Design - www.magdesign.fr

Préface	13
Miniaturisation des outils et des objets d'étude, par P. Colombar et V. Pichon , <i>coordinateurs du numéro</i>	13
Nanosystèmes	17
Les moteurs moléculaires, par A.M. Sirven , C. Kammerer et G. Rapenne	17
Microsystèmes et microfluidiques	25
Les microsystèmes au service de la chimie analytique verte pour le nucléaire, par T. Vercouter , C. Mariet , L. Vio et F. Chartier	25
Électrochimie et microsystèmes fluidiques : concepts et performances issus de la miniaturisation, par C. Sella et L. Thouin	31
Le plasma : une source d'activation innovante pour la chimie en flux continu en réacteurs miniaturisés, par S. Ognier , M. Zhang , C. Ollivier , L. Fensterbank et M. Tatoulian	36
Systèmes analytiques dédiés à l'extraction, la séparation et la détection d'ions et de petites molécules, par V. Pichon et N. Delaunay	41
Apport et défi de la microfluidique pour préconcentrer, séparer et détecter les peptides et protéines dans un contexte biomédical, par T.D. Mai , C. Crosnier de Lassichere , N.T. Tran , C. Smadja et M. Taverna	50
Vers des microcolonnes sur puce pour la chromatographie en phase gazeuse miniaturisée, par J.P. Fleury , D. Thiébaud et J. Vial	59
La miniaturisation pour la découverte de candidats médicaments, par P. Villa	67

Microanalyse	71
Les microfaisceaux de rayons X : un moyen efficace d'étudier la microstructure d'objets anciens, par P. Sciau et C. Brouca-Cabarrecq	71
Analyse micro-nano d'aciers et de verres corrodés à très long terme, par D. Neff et P. Dillmann	76
Le laboratoire mobile	82
Le laboratoire mobile au chevet des œuvres d'art : quelques exemples, par P. Colombar et L. Bellot-Gurlet	82
Préparer sur Terre la recherche des traces de vie sur les planètes : l'utilisation des spectromètres Raman miniaturisés, par J. Jehlička et A. Culka	91
Analyse vibrationnelle at-line/on-line en milieu industriel, par D. Chapron , E. Dropsit , T. Kauffmann , J. Guilment , M. Veitmann , A. Filliung , N. Brun et P. Bourson	96
Du capteur Raman miniaturisé au produit pédagogique à faible coût, par T. Kauffmann , P. Ney , H. Chaynes , J. Huguenin , D. Chapron , M. Fontana et P. Bourson	100
Micro-engineering	104
Intensification et miniaturisation en génie des procédés, par L. Falk , J.-F. Portha et J.-M. Commenge	104
Industrie	112
SERPOL : la dépollution écologique des sols au cœur de la Vallée de la Chimie, par A. Joubert et V. Desroches	112
En bref	114
Livres et médias	118
Agenda	120
Actualités de la SCF	121
Un point sur	125
Le xénon : I - Production et applications dans l'éclairage, l'aérospatial et l'astrophysique, par V. Duplan , J. Legrand et C. Dussarrat	125
Le xénon : II - Applications en santé et en électronique et chimie du xénon, par V. Duplan , J. Legrand et C. Dussarrat	127

Index des annonceurs

Bruker	p. 90	HORIBA Scientific	p. 95
Chemspec Europe	p. 12	IFP Energies nouvelles	p. 49
CultureSciences-Chimie	p. 66	Metrohm France	p. 103
EDP Sciences	p. 12, 40	UdPPC	p. 58
ENS – Département de Chimie	p. 30	WITec	p. 3
Fondation de la Maison de la Chimie	p. 40		

Régie publicitaire : FFE, 15 rue des Sablons, 75016 Paris.
Tél. : 01 53 36 20 40 – www.ffe.fr



À propos de l'or

Les noms donnés à l'or en Europe sont variés : *khrusos* en grec ancien, resté tel quel en grec moderne, *or* en français, du latin *aurum*, *gold* en anglais, *zoloto* en russe... Ces noms remontent en effet à plusieurs origines, dont l'une est liée à la couleur éclatante de ce métal que les humains recherchent depuis toujours.

L'or, le métal jaune par excellence

En allemand, on établit un rapport entre *Gold*, « or », et *gelb*, « jaune », et de même en anglais, entre *gold* et *yellow*, qui lui-même vient du vieil anglais *geolu*, « jaune ». Ces noms et leurs équivalents dans les autres langues germaniques se rattachent en effet à une même racine indo-européenne, **ghel-*, **gholtom*, qui désigne la couleur jaune, et l'or par métaphore. Et cela n'est pas tout : on constate une correspondance entre le russe *zoloto*, « or » (basé sur les consonnes z-l-t) et l'anglais *gold* (basé sur g-l-d). C'est en effet à cette même racine indo-européenne **gholtom* que se rattachent aussi dans les langues slaves les noms de la couleur jaune et de l'or : par exemple en russe *zoloto*, « or », et *žěltyj*, « jaune », ou en polonais *zlato*, « or », et *zólty*, « jaune ».

Dans les langues germaniques et slaves, on a donc un vaste ensemble de noms où l'or est désigné par une sorte de périphrase : le métal jaune, couleur *jaune d'or* en l'occurrence.

L'or, appelé par son nom

Le latin *aurum*, « or », se rattache à une autre racine, **ausom*, qui serait, elle, le véritable nom indo-européen de l'or. En dehors du latin et de ses dérivés dans les langues romanes (*aur* en roumain, *oro*, *or*...) et celtiques (breton *aour*...), cette racine **ausom* n'a pratiquement pas laissé de trace dans les langues modernes. Comme on vient de le voir, pour une raison qui n'est pas connue, on a préféré dans les langues germaniques et slaves nommer l'or indirectement, « (métal) jaune », plutôt que de l'appeler par son propre nom. Cette situation n'est toutefois pas unique. On la retrouve un peu avec les noms de l'ours, dont le nom indo-européen est employé dans les langues romanes (latin *ursus*, *ours*...) et celtiques (breton *art*...), mais pas dans les langues germaniques et slaves, qui emploient une périphrase : l'animal « brun » dans les langues germaniques (*bear*, *Bär*...) et le « mangeur de miel » dans les langues slaves (*medved'* en russe...). On parle dans ce cas de tabou linguistique, comme si certains peuples avaient évité de nommer l'ours explicitement, soit parce qu'ils le craignaient, soit parce qu'ils le respectaient, voire le divinisaient.

Dans un autre registre, l'or a pu aussi faire l'objet de superstitions de cette nature.



L'Ours d'Or (Goldener Bär) du festival de cinéma de Berlin.
Wikipédia, licence cc-by-2.0, Solar ikon.

De l'auréole à la dorure

De *aurum* vient en latin *aureolus*, « doré », d'où *aureola corona*, « couronne dorée », et finalement *auréole* en français. On reconnaît aussi *aurum* dans *aurifère* et les noms des ions *auroux* (Au⁺) et *aurique* (Au³⁺). Mais dès le bas latin, *aurum* a été concurrencé par la forme *orum*, qui l'a emporté dans les



Le loriot d'Europe mâle (*Oriolus oriolus*) est jaune d'or.

mots usuels : *or*, *dorer*, *doré*... *orpailleur*, *orpiement* (du latin *auripigmentum*), le sulfure d'arsenic... ou encore le nom d'un oiseau au plumage jaune d'or, le *loriot*, de l'ancien français *oriol*, du latin *aureolus*, « doré ».

Mais pour les poissons, le français accepte *daurade* ou *dorade*. Toutefois, on écrit de préférence *daurade royale*, pour un poisson qui a effectivement des taches dorées sur le front et sur les côtés de la tête, et *dorade rose* et *dorade grise* pour des poissons qui n'ont rien de doré mais qui doivent leur nom de *dorade* à leur ressemblance avec la daurade royale.



La daurade royale (*Sparus aurata*) a comme des sourcils dorés.
© Gianni Neto.

D'ailleurs parmi ces poissons, seule la daurade royale a un nom lié à l'or en latin chez Pline l'Ancien, *aurata*, et en grec chez Aristote, *khrusosphrus*, comportant *ophrus*, « sourcil », et où l'on retrouve le grec *khrusos*, « or ».

Épilogue avec le nom de l'or en grec

Le grec *khrusos*, « or », d'origine sémitique donc non européenne, apparaît dans des dizaines de mots grecs par l'élément *khrus(o)-*, devenu en latin puis en français *chrys(o)-*, qui renvoie soit à l'or, soit à la couleur jaune de l'or. Ainsi *chrysanthème* (avec *antheon*, « fleur ») désigne à l'origine une fleur jaune d'or, même si les variétés de chrysanthèmes cultivées de nos jours ne sont pas toutes jaunes, mais une statue est dite *chrysléphantine* lorsqu'elle est faite d'or et d'ivoire.



La fleur que Pline nommait *chrysanthemum* est l'immortelle (*Helichrysum stoechas*), utilisée dans l'Antiquité pour les couronnes mortuaires.



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

Courriel : pier.avenas@orange.fr

Industrie 4.0, industrie du futur ?

Nous avons souvent entendu ces termes, industrie 3.0 ou 4.0 ; ils recouvrent plusieurs concepts assimilés au numérique et à la robotique qui ont envahi les usines depuis déjà plusieurs décennies. La différence tient en la connectivité des moyens de production. La « révolution du 4.0 », c'est d'abord la robotique connectée, des capteurs permettant au robot de travailler près d'un opérateur en l'imitant ou en l'aidant en toute sécurité. Le robot, en liaison avec la logistique de production, peut prévenir qu'il va bientôt manquer de pièces ou tomber en panne. En France, sous l'impulsion du gouvernement, l'Alliance Industrie du futur, composée de 27 membres, dont les fédérations industrielles, des centres techniques, des écoles et universités, le CEA et le CNRS, est chargée d'aider les entreprises (ETI et PME) à préparer et franchir ce cap vers « l'industrie du futur ». Digitalisation de l'entreprise, fabrication additive, interconnectivité, exploitation du big data et cloud interne sont les maîtres mots du 4.0.

Des exemples

Air Liquide, le spécialiste des gaz industriels, vient de créer à Saint-Priest (Rhône) la première brique de son usine du futur. Ce centre d'optimisation à distance des productions de ses vingt-deux usines en France ressemblera d'ici fin 2017 à une tour de contrôle employant pilotes et analystes 24 heures sur 24 et pouvant améliorer les performances énergétiques des installations grâce à un algorithme qui compare en temps réel la production actuelle à une production optimisée. À distance, les analystes peuvent aussi prévoir des pannes plusieurs mois à l'avance et faire ainsi de la maintenance prédictive. La transformation numérique permet de démarrer, de baisser ou augmenter la production d'oxygène depuis des données régionales actualisées qui s'affichent en temps réel sur les écrans.

Depuis plusieurs années, Arkema se proposait de franchir un pas dans les matériaux composites en mettant au point un process utilisant une nouvelle résine liquide polymérisable ayant un temps de cycle bien plus court qu'avec les thermodurcissables, et de s'attacher ainsi à la fabrication en série de l'automobile. Le procédé, entièrement automatisé, est mis au point à l'IRT M2P (Institut de recherche technologique Matériaux, Métallurgie et Procédés) de Metz. Un premier robot

place une préforme en fibre de verre sur le moule, une presse hydraulique maintient la préforme imprégnée de la résine liquide, le degré de polymérisation est contrôlé par des capteurs en temps réel, et 120 secondes plus tard, un second robot prend et dépose la pièce finie sans usinage ultérieur. Cette technologie d'injection à haute cadence entièrement robotisée et connectée est en passe de constituer une option crédible pour l'allègement des automobiles du futur.

Si l'industrie automobile a souvent été leader dans la robotique, elle va maintenant plus loin dans l'interconnectivité et inspire d'autres secteurs de la mécanique. Dans « l'usine excellente » telle que la nomme Peugeot dans sa nouvelle usine de Mulhouse, les postes de travail sont conçus autour de plateformes de montage où intervient une équipe d'opérateurs. L'approvisionnement en pièces est gouverné par un système informatique qui suit chaque composant et les besoins de chaque plateforme. Ce sont des chariots guidés par des pistes magnétiques dans le sol qui se chargent du transport au centimètre près ! Ce genre d'organisation se répand dans d'autres usines de mécanique ou d'électronique où l'on a constaté que la valeur ajoutée d'un salarié poussant un chariot ou portant des colis était quasi nulle, et que ces tâches étaient utilement mieux remplies par des robots connectés.

Qu'en pensent les entreprises ?

Selon une étude de début novembre 2016 menée par l'UIC, Axelera et *L'Usine Nouvelle* sur la transformation numérique, une entreprise sur deux met en place une stratégie de ce type ; 71 % veulent maîtriser en interne cette transformation digitale. C'est le « big data » (collecte de données) qui est considéré comme indispensable par environ 44 % des industries, mais seulement un quart d'entre elles se sont mises à l'analyse et au traitement de ces données. Dans l'ordre et après le big data sont considérées comme technologies clés : l'impression 3D, la communication de machines à machines, la réalité virtuelle et augmentée, puis la robotique collaborative. Les freins à cette évolution sont multiples : la résistance au changement des personnels, le manque de moyens financiers, la difficulté à justifier le retour sur investissements et la sécurisation des données. Les avis divergent sur les gains réels ; certains industriels les chiffrent à moins

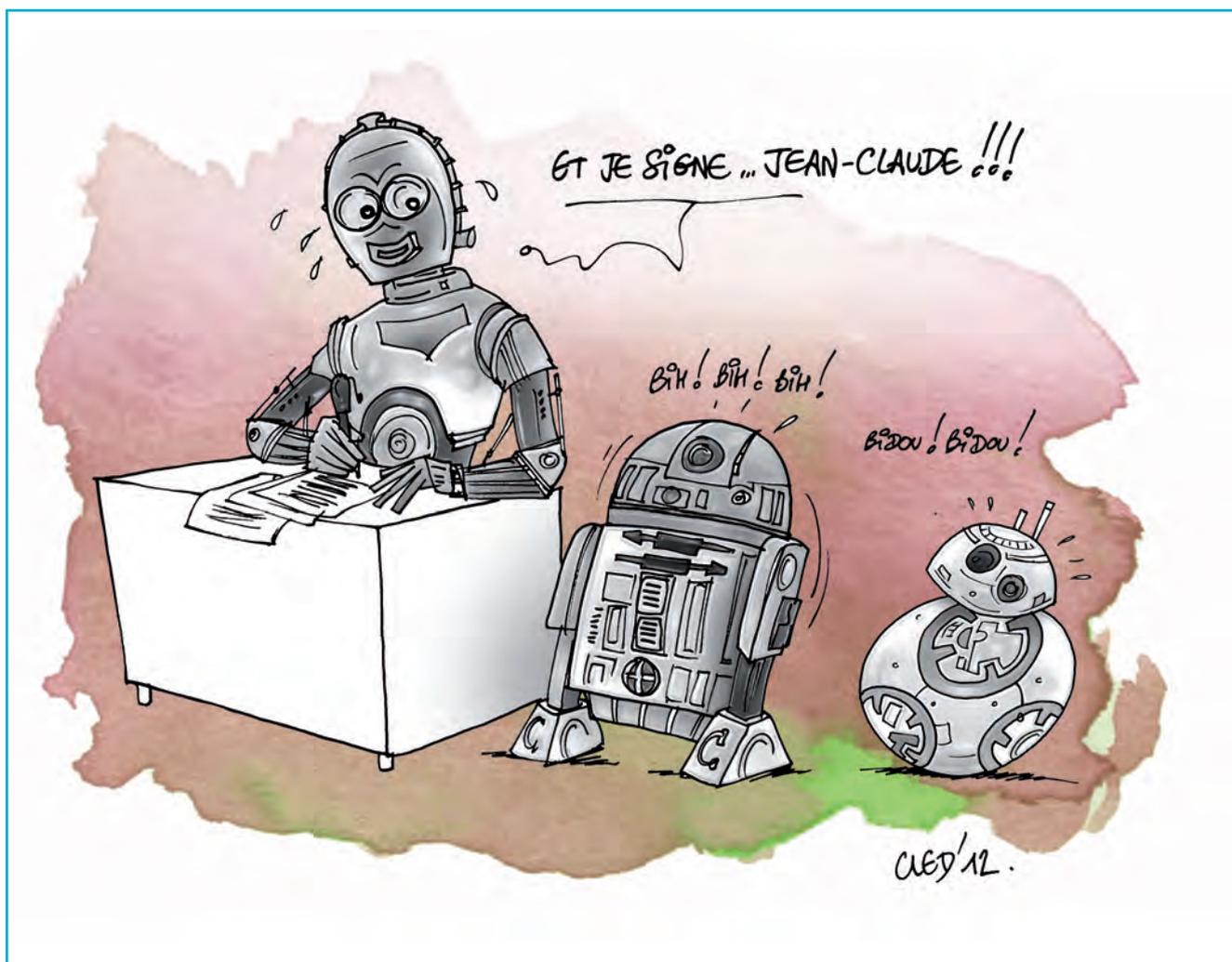
de 5 %, d'autres qui ont franchi le pas les chiffrent à environ 10 %. Reste évidemment à dégager suffisamment de marges pour investir dans ce qu'un outil industriel vieillissant n'a pu réaliser. Pour les réticences des personnels, il y a bien sûr à embarquer le service des ressources humaines dès le début du projet, et se pose alors le problème de la formation.

Quid de la formation ?

La digitalisation entraîne clairement l'évolution de nombreux métiers. Pour le tourneur fraiseur par exemple : c'est un robot qui amène l'ébauche à la machine, c'est un autre robot qui la fixe, la bloque et enlèvera la pièce finie. L'opérateur sera devant son écran avec un logiciel de conception et de programmation 3D dont il connaîtra l'algorithme, et il vérifiera la qualité de la pièce finie avec un logiciel de réalité augmentée. L'anticipation de la formation dès le début du projet est primordiale, car les compétences des acteurs sont essentielles à la réussite et à la mise en œuvre du numérique. La récente campagne électorale a mis en évidence l'ignorance politique quasi générale de l'évolution industrielle en France. Hormis la taxe sur les robots et les craintes « canutesques » des pertes de 50 % des emplois, peu d'échos de la mise à niveau urgente de la production manufacturière et de la formation ont été entendus. L'Allemagne, au contraire, soigne sa jeune génération née à l'heure d'Internet et du smartphone. Dans les écoles professionnelles par exemple, les cursus mécatroniciens (bac + 3) présentent des cours sur l'industrie 4.0, et les industriels viennent faire des conférences et exposent des cas concrets. Reste aussi le formidable atout de l'alternance, les deux tiers des salariés passent par ce système de formation. Les jeunes se forment ainsi en entreprise sur ces nouvelles technologies et par diffusion, les filières professionnelles adaptent leurs contenus pédagogiques. En France, sous l'impulsion des régions, des industries locales partenaires et de professeurs dynamiques, quelques lycées et IUT se lancent courageusement dans ce grand défi.

Faut-il aller plus loin ?

En recherche, il est clair que la population des robots reste faible compte tenu que les tâches répétitives y sont plutôt rares. En chimie et biochimie, depuis



une vingtaine d'années, des plateformes de screening intensif ont vu le jour à côté des chimiothèques. L'exemple du pôle d'innovation Pierre-Gilles de Gennes (ex LOF) (CNRS, Solvay, Université de Bordeaux) a démontré l'usage de la robotique et des essais haut débit en microchimie. Par contre, l'éducation des robots est un domaine assez excitant en recherche. À Paris, le laboratoire ETIS (Équipes Traitement de l'Information et Systèmes, CNRS et Université de Cergy-Pontoise) ainsi que l'Institut ISIR (Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique – CNRS-UPMC) développent des algorithmes d'apprentissage de type réseaux de neurones pour apprendre aux robots à apporter des objets variés, à coopérer avec un opérateur. Plusieurs projets ANR et

européens conduisent à des réalisations étonnantes qui mènent vers des domaines proches de l'intelligence artificielle.

Après avoir quasi loupé le 3.0 puisque au nombre de robots industriels, la France pointait au 14^e rang mondial en 2015, nous n'avons pas à passer à côté du 4.0. Avec 127 robots pour 10 000 salariés, nous sommes loin derrière l'Allemagne qui exploite six fois plus de robots (180 000 contre 30 000). Les craintes de suppressions d'emplois brandies en France paraissent un peu vaines puisque le taux de chômage outre-Rhin est de 3,5 %, à comparer aux 10 % en France. Enfin, pour vous consoler dans la probabilité apocalyptique que l'intelligence artificielle prenne votre job d'ici vingt ans, une

étude américaine prédit que 90 % des démarcheurs téléphoniques seront remplacés par des robots, de même que 43 % des comptables, mais seulement 2 % des ingénieurs chimistes sont concernés, niveau légèrement supérieur au clergé et aux dentistes !



Jean-Claude Bernier
Avril 2017

Ndlr : Nous certifions que cet article a été rédigé par un auteur en chair et en os et non par un « algorithme », c'est-à-dire une machine.

Pour en savoir plus :
www.usinenouvelle.com/industries-du-futur/

Retrouvez-nous en ligne !

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

lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...

L'arsenic, poison et remède

Claude Monneret

L'arsenic et son histoire

Le nom « arsenic » provient du latin *arsenicum*, qui lui-même dérive du grec *arsenikon* signifiant « mâle » ou « viril ». Ce nom – dont l'étymologie signifie « qui dompte le mâle » – est intimement lié dans la croyance populaire au synonyme d'empoisonnement. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'arsenic est parfois appelé la « poudre de succession » car permettant d'accélérer l'accès à un héritage... Nombre de faits divers lui sont liés. Parmi eux figure l'une des plus anciennes histoires d'empoisonnement pour la conquête du pouvoir, celle qui, dans l'Empire romain des premières décennies de notre ère, entraîna Agrippine à faire tuer son époux, l'empereur Claude, et le fils héritier de ce dernier, Britannicus, pour mener au pouvoir son propre fils Néron (qui fit d'ailleurs tuer sa mère par la suite). L'arsenic fut également lié aux pratiques de la famille Borgia. Catherine de Médicis, également nommée la Régente noire, grande adepte de magie et de sorcellerie, fut longtemps soupçonnée, de façon exagérée semble-t-il, d'y avoir eu recours.

Comme cela a été récemment souligné dans cette revue [1], l'arsenic a tenu une grande place dans la toxicologie française au cours du XIX^e siècle avec l'appareil de Marsh pour sa détection, et de grands noms de toxicologues y sont associés dont celui de Mateu Orfila i Rotger. Au cours de ce siècle, le cas le plus connu en France impliqua Marie Capelle, épouse Lafarge, qui fut accusée en 1840 d'avoir empoisonné mortellement son mari en truffant d'arsenic un gâteau qui lui était destiné.

Par la suite, le recours à l'arsenic pour empoisonner autrui, en raison sans doute des meilleures techniques médico-légales, diminua progressivement, ce qui lui fit perdre son statut de « roi des poisons » [1]. Toutefois, le XX^e siècle connut également un procès mémorable, celui de Marie Besnard, accusée d'avoir tué douze personnes, voisins et parents, à l'aide d'arsenic. Trois procès d'assises se succédèrent entre 1952 et 1961 ; ils tournèrent à la confusion des experts et au triomphe des avocats de la défense, et l'accusée fut finalement acquittée faute de preuves. Tout tournait autour de la question : l'arsenic retrouvé dans les cadavres provenait-il d'empoisonnement ou du milieu naturel ?

Mais pourquoi l'arsenic ? Assurément du fait de son efficacité doublée d'une absence totale de goût. C'est donc incontestablement le plus grand tueur chimique de l'histoire de l'humanité, au-delà de faits divers. En 2004, témoins de l'usage militaire de l'arsenic, trois chercheurs – les Allemands Tobias Bausinger et Johannes Preuß de l'Université Johannes Gutenberg de Mayence et le Français Éric Bonnaire de l'Office national des forêts – ont entrepris d'analyser les terrains à proximité de Verdun, l'arsenic et le perchlorate d'ammonium y ayant été utilisés comme détonateurs des obus. Ils ont montré que la concentration d'arsenic y était de 1 000 à 10 000 fois plus élevée que dans le milieu naturel [2]. Il convient également de rappeler que l'arsine (ou trihydrure d'arsenic, ou hydrogène arsénié), gaz très toxique d'odeur alliécée, fut utilisé durant la Première Guerre mondiale.



L'arsenic est connu depuis l'Antiquité. Le corps simple se présente comme un métal gris. Parmi ses composés, le trioxyde d'arsenic, As_2O_3 , a longtemps été le poison le plus populaire des criminels. Mais l'arsenic était aussi et est toujours utilisé dans la pharmacopée, notamment en chimiothérapie. Wikipédia, licence cc-by-2.0.

L'arsenic et ses composés

L'arsenic, corps simple, est à température ambiante un solide grisâtre, cassant et ressemble à un métal. Il a la particularité de ne pas fondre lorsqu'on le chauffe mais de passer directement à l'état gazeux (il se sublime). Il existe sous différentes formes chimiques dont l'arsenic blanc (ou trioxyde d'arsenic, As_2O_3 , le plus souvent utilisé dans les empoisonnements criminels, une des versions de la « mort-aux-rats »), l'arsenic rouge (As_4S_4 ou réalgar) et l'arsenic jaune (As_2S_3 ou orpiment), qui sont des sulfures d'arsenic. Les veines de minerai en France, dont celle de Salsigne [3], étaient constituées d'arsénopyrites $FeAs$ et de mispickel $FeAsS$ qui, après grillage et traitement acide, donnaient As_2O_3 .

Arsenic et médicaments (figure 1)

L'arsenic est présent dans la pharmacopée depuis l'Antiquité. Hippocrate l'employait quelque 400 ans avant notre ère pour soigner les ulcères cutanés. Depuis lors, Grecs et Chinois s'en sont servi pour traiter la syphilis, le cancer, la tuberculose, le paludisme...

À la fin du XIX^e siècle, la liqueur de Fowler, solution d'arsenic dans du bicarbonate de potassium (KH_2AsO_4), occupait une place de choix comme tonique, une indication qui n'est plus réservée aujourd'hui qu'aux chevaux.

Pour combattre l'anémie et l'asthénie propres à la maladie du sommeil, il y eut tout d'abord les dérivés de l'acide

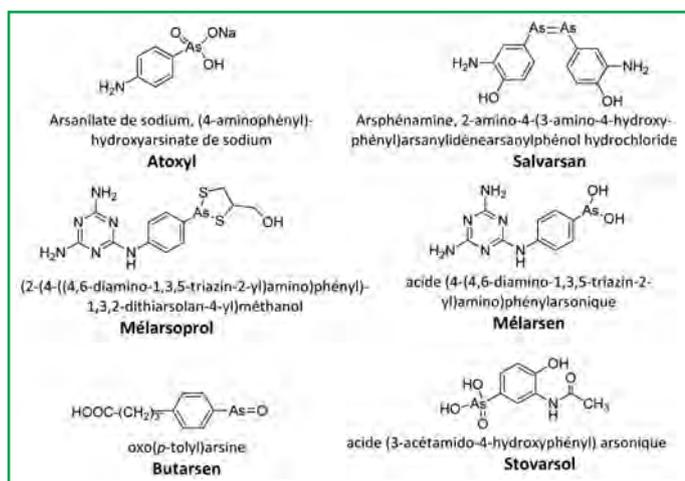


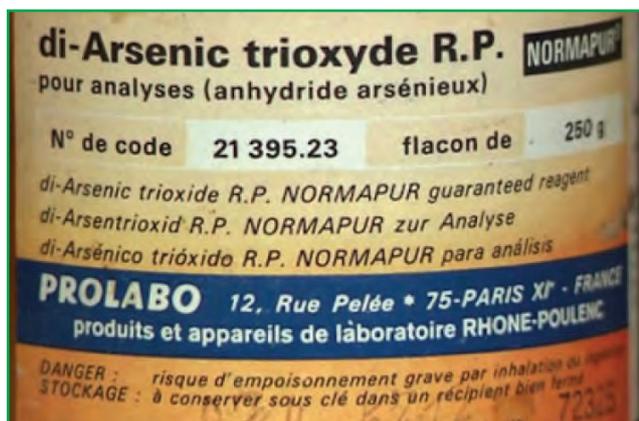
Figure 1 - Quelques dérivés de l'arsenic utilisés en thérapeutique.

arsanilique, ou acide para-aminophénylarsonique, dont le chef de file, l'arsinate de sodium, synthétisé par Antoine Béchamp en 1859, fut tout d'abord utilisé sous le nom d'Atoxyl dans le traitement des dermatoses simples, puis introduit en 1905 sous le nom de Trypoxyl contre la maladie du sommeil.

Ce fut ensuite, vers 1910, l'arsphénamine – plus connue sous le nom de Salvarsan ou de 606 –, mise au point par Paul Ehrlich et Sahachiro Hata. L'arsphénamine aura surtout son heure de gloire pour le traitement de la syphilis dans les années 1920-1945, ce qui vaudra d'ailleurs à Paul Ehrlich la renommée qui est la sienne. Toutefois, ce dérivé de l'arsenic présentant de graves risques (toxicité et cécité), il fera place à des dérivés de l'acide aminophénolarsinique : la tryparsamide (poudre cristalline blanche de formule $C_8H_{10}AsN_2NaO_4$) et le mélarson ($C_8H_{10}AsN_2NaO_4$), formé par réduction de l'arsénone correspondante, le mélarson oxyde.

Par condensation avec le dimercaptopropanol, ce composé donna naissance au mélarosoprol ou Mel B, Arsobal®, certes moins toxique mais insoluble dans l'eau. Pour pallier cet inconvénient, le dimercaptopropanol fut remplacé par l'acide dimercaptosuccinique, ce qui conduisit au mélarosonyl, Mel W ou Trimélarson®, rendu hydrosoluble par la présence dans cette molécule de deux groupements carboxyliques salifiés par le potassium [4].

Outre ces usages dans le traitement de la maladie du sommeil, plusieurs de ces dérivés organo-arseniés furent également utilisés dans le traitement de la syphilis (Atoxyl, Salvarsan, Sulfarsénol...) et trouvèrent plus récemment un regain d'intérêt dans le traitement de l'amibiase et autres maladies parasitaires [5].



La découverte de la pénicilline permettra un traitement mieux ciblé et efficace de la syphilis [5]. D'une façon générale, l'arrivée des antibiotiques et des chimiothérapies détrôna l'arsenic médicament.

Hasard, sérendipité, fait de l'histoire, l'arsenic blanc (As_2O_3 ou trioxyde d'arsenic) a été réintroduit en thérapeutique dans les années 1970 par des médecins de l'Université d'Harbin, dans le nord-est de la Chine. À cette époque de la révolution culturelle, les chercheurs de cette université furent envoyés dans la campagne pour retrouver les secrets de la médecine traditionnelle chinoise car Mao était persuadé que celle-ci était supérieure à la médecine occidentale. Certains de ces chercheurs s'intéressèrent aux vertus des oxydes d'arsenic utilisés depuis fort longtemps dans cette médecine traditionnelle. C'est le cas du Pishang, constitué essentiellement de trioxyde d'arsenic, utilisé pour le traitement de certaines maladies cutanées, l'asthme et la guérison de plaies chirurgicales.

Le Dr Zang Tingdong eut l'idée de solubiliser et d'injecter par voie intraveineuse l'un de ces oxydes, le trioxyde d'arsenic, As_2O_3 . Il obtint ainsi 80 % de guérison chez des patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LAP). Publiée en 1990 dans un journal chinois, cette découverte passa inaperçue. Ce n'est qu'en 1997 que ce travail fut publié de nouveau, cette fois-ci dans un périodique de fort impact, la revue *Blood*, en collaboration avec l'Université de Shanghai et le Pr Chen Zhu [6]. Ayant effectué préalablement un stage chez le Dr Hugues de Thé, directeur de recherche à l'Inserm/CNRS et à l'Université Paris-Diderot (hôpital Saint-Louis), le Pr Chen Zhu établit par la suite une collaboration avec Hugues de Thé pour comprendre le mécanisme. Cette collaboration les amena à conclure que l'arsenic détruit l'oncoprotéine appelée PML/RARA responsable de la maladie (figure 2).

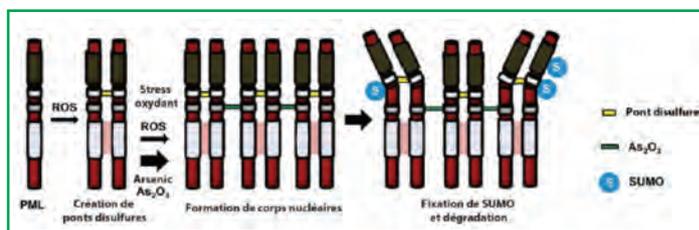


Figure 2 - Action de l'arsenic sur l'oncoprotéine PML/RARA. D'après © U944/UNMR7212, *Cancer Cell.*, 13 juillet 2010.

Un second acteur va bientôt entrer en jeu : l'acide rétinolique. En effet, la LAP résulte d'une translocation réciproque et spécifique entre les chromosomes 15 et 17, $t(15, 17)$, responsable de la fusion du gène PML de la leucémie promyélocytaire avec le gène tronqué du récepteur alpha de l'acide rétinolique (RAR-alpha). C'est une forme rare (environ 120 nouveaux cas par an en France) qui touche surtout des adultes d'âge moyen (avec une moyenne d'âge de 40 ans environ). Au-delà de cette translocation (15, 17), il faut savoir que le RAR-alpha est activé par les rétinoïdes, dont le prototype est l'acide rétinolique, dérivé actif de la vitamine A [7].

Plusieurs groupes, en Chine puis en France, ont parallèlement montré que l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA, figure 3) pouvait différencier les blastes de LAP en polynucléaires matures, aboutissant à une élimination progressive de cellules leucémiques. En 1992 puis 1993, un essai de phase II suivi d'un essai randomisé de phase III mené par le Pr Pierre Fenaux (Service d'hématologie clinique de l'hôpital Avicenne et Université Paris 13) et le Pr Laurent Degos (hôpital Saint-Louis et Université Paris 7) ont montré que

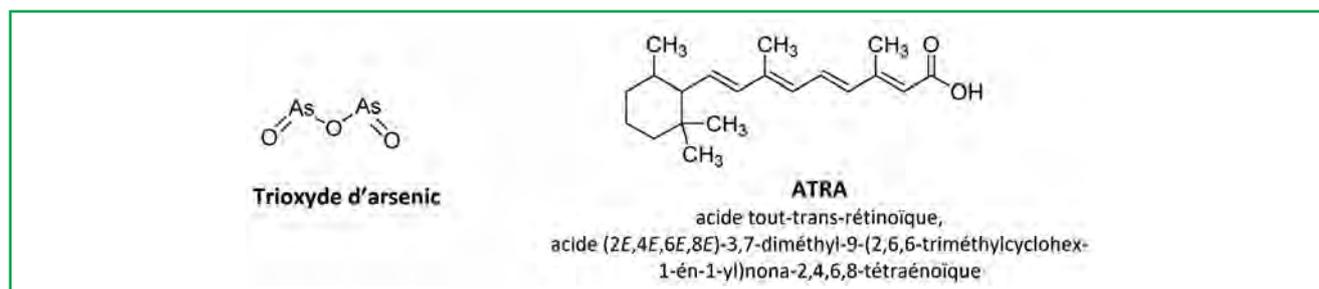


Figure 3.

l'administration d'ATRA suivie d'une chimiothérapie intensive permettait d'améliorer le taux de rémission complète des patients atteints de LAP et de diminuer le risque de rechute par rapport à la chimiothérapie seule. Dans un essai ultérieur, Fenaux *et al.* ont montré qu'un traitement d'entretien prolongé par ATRA et chimiothérapie à faible dose améliorait encore les résultats, portant au final le taux de guérison de 35 % à près de 80 % [8].

Hugues de Thé a de plus montré avec son équipe en 1999 que l'on peut guérir la leucémie sans chimiothérapie, par l'association synergique arsenic-ATRA [9]. Cette synergie bien démontrée aux niveaux biologique et clinique aboutissant à l'éradication des cellules responsables de la LAPM ne se ferait pas par différenciation mais par dégradation de l'oncoprotéine PML-RARA [10-11].

De nouvelles perspectives de développement du trioxyde d'arsenic dans les glioblastomes et médulloblastomes sont apparues dans les années 2005-2010 lorsque l'on a montré que ce composé était capable d'inhiber des voies de signalisation comme Notch et Hedgehog en inhibant la protéine GL11 [12]. On sait par ailleurs que l'activation de la voie Hedgehog favorise le développement de cancers par l'intermédiaire de cette protéine [13]. Ces effets ont été observés non seulement sur des cellules cancéreuses en culture, mais aussi sur des souris modèles d'un cancer cérébral de l'enfant, le médulloblastome, et d'une tumeur osseuse, le sarcome d'Ewing. Ainsi, la survie des souris modèles de médulloblastome passe de 4,8 à 7,4 mois après traitement par le trioxyde d'arsenic [14].

Des gens peu scrupuleux, ou comment faire des affaires sur le dos des malades

Cette belle histoire prend un tour plus saumâtre lorsque des confrères américains déposent un brevet couvrant la découverte, ce que les chercheurs français et chinois n'avaient pas fait, s'agissant d'une substance connue depuis l'Antiquité. La revue *Nature Medicine* a raconté comment l'un des relecteurs de l'article de l'équipe de Chen Zhu, chercheur au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York, s'est engouffré dans la brèche en créant la compagnie Genta, qui produit à son tour du trioxyde d'arsenic soluble, et déposa en 1998 un brevet sur sa formulation. Le brevet passa ensuite entre les mains d'une firme de Seattle, Cell Therapeutics, qui racheta Genta en 2000 pour 15 millions de dollars (près de 12 millions d'euros). Elle revendra le produit pour 70 millions de dollars au laboratoire Cephalon en 2005. Selon Cephalon, le brevet couvre l'usage clinique du trioxyde d'arsenic et non la substance elle-même.

À titre d'information, le trioxyde d'arsenic est vendu en ampoule sous le nom de Trisenox® en solution de 1 mg/mL à diluer pour perfusion, au prix de... 393 euros l'ampoule !

Références

- [1] Bertomeu-Sánchez J.R., L'arsenic et les pièges de l'analyse chimique au XIX^e siècle, *L'Act. Chim.*, **2017**, 417, p. 45.
- [2] Bausinger T., Bonnaire E., Preuß J., Exposure assessment of a burning ground for chemical ammunition on the Great War battlefields of Verdun, *Sci. Total Environ.*, **2007**, 382, p. 259.
- [3] Bernier J.-C., La France, nouvel Eldorado ?, *L'Act. Chim.*, **2017**, 417, p. 5.
- [4] Gibaud S., Jaouen G., Arsenic-based drugs: from Fowler's solution to modern anticancer chemotherapy, *Top. Org. Chem.*, **2010**, 32, p. 1.
- [5] www.sleeping-sickness.ird.fr/anciennes_molecules.htm
- [6] Chen G.Q. *et al.*, Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells, *Blood*, **1997**, 89, p. 3345.
- [7] www.recherche-cancer.net/espace-recherche/avancees-recentes/85-dernieres-avancees-dans-le-traitement-des-leucemies-aigues-promyelocytaires.html
- [8] Fenault P. *et al.*, All-transretinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a pilot study on 26 cases, *Blood*, **1992**, 80, p. 2176.
- [9] Lallemand-Breitenbach V. *et al.*, Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia, *J. Exp. Med.*, **1999**, 189, p. 1043.
- [10] Lo-Coco F. *et al.*, Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia, *N. Engl. J. Med.*, **2013**, 369, p. 111.
- [11] Nasr R. *et al.*, Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation, *Nat. Med.*, **2008**, 14, p. 1333.
- [12] Ding D., Lim K.S., Eberhart C.G., Arsenic trioxide inhibits Hedgehog, Notch and stem cell properties in glioblastoma neurospheres, *Acta Neuropathol. Commun.*, **2014**, 2, p. 31.
- [13] Monneret C., Le cyclope et le hérisson, *L'Act. Chim.*, **2015**, 395, p. 11.
- [14] Klinger P.H. *et al.*, Inhibition of SHH pathway mechanisms by arsenic trioxide in pediatric medulloblastomas: a comprehensive literature review, *Genet. Mol. Res.*, **2017**, 16, doi: 10.4238/gmr16019412.



Claude Monneret

est président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS*.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudemonneret@curie.fr

32^e salon international de la chimie fine et spécialisée



Chemspec europe

The fine & speciality chemicals exhibition

Des conférences de premier plan !

- » Conférence Perspectives sur l'agrochimie
- » Orientation professionnelle Chemspec
- » Panel de meilleures pratiques d'externalisation dans le secteur pharmaceutique
- » Conférence sur l'actualité du secteur pharmaceutique
- » Conférence sur les services réglementaires REACHReady
- » Colloque de la RSC

Réputé pour son profil ciblé, Chemspec Europe est le salon par excellence des professionnels internationaux du secteur de la chimie fine et spécialisée. Les acheteurs et visiteurs à la recherche de produits hautement spécialisés et de solutions personnalisées y trouveront les grandes sociétés du monde entier, qui présenteront toute la gamme de produits chimiques fins et spécialisés.

Profitez d'excellentes occasions de faire du réseautage et inspirez-vous des derniers résultats de la recherche et du développement lors de conférences de premier plan.

Exposition
Conférence
Réseautage

31 mai – 1^{er} juin 2017

Parc d'exposition de Munich, Allemagne

Chemspec Europe 2017 –

La force motrice de

l'activité de demain !

Organisateurs: **MACKBROOKS**
exhibitions

www.chemspeceurope.com

APPEL À MANUSCRITS

Vous avez un **projet en sciences**
(*physique, mathématiques,*
chimie, biologie...)

En langue **française** ou **anglaise**

Envoyer un CV, un synopsis
et une table des matières à :

France Citrini
Responsable Département Livres
france.citrini@edpsciences.org

edp sciences



Miniaturisation des outils et des objets d'étude

Philippe Colomban et Valérie Pichon, *coordinateurs du numéro*

Avec la progression des possibilités des smartphones qui remplacent quasiment en un seul objet de poche l'appareil photo, le magnétophone, la radio, l'ordinateur, la télévision – et le téléphone ! –, tout un chacun est habitué à la course vers la miniaturisation des dispositifs électroniques/optiques. Il en est de même pour l'instrumentation scientifique. Une « simple » modification du logiciel de gestion du CCD (« coupled charged devices ») transforme un smartphone en compteur de radioactivité, voire un appareil photo en caméra hyperspectrale [1-2]. Ceci repose sur les développements de l'électronique, des sources de lumière et des capteurs de rayonnements, en particulier des CCD. Issus des recherches pour le combat nocturne dans les années 1970, les CCD sont à la base de l'instrumentation, que ce soit en microscopie (électronique, optique, moléculaire) ou en spectroscopie (fluorescence, Raman). Le smartphone peut remplacer un instrument dédié ou constituer une partie de spectromètre ultraportable [3-7]. Comme le montre la *figure 1*, le développement de ces travaux est très rapide bien que la recherche de miniaturisation en chimie analytique remonte aux années 2000. La même constatation peut être faite avec les lasers, qui sont maintenant des accessoires de simples stylos ! La miniaturisation des sources et des capteurs est particulièrement intéressante pour les dispositifs optiques car la grande réduction de taille des pixels permet de conserver une bonne résolution spectrale malgré la diminution des chemins optiques. Cette miniaturisation, en facilitant la réalisation d'assemblages à partir d'éléments développés par de nombreuses sociétés, favorise l'innovation, la concurrence et la diminution des coûts, et en boucle conduit à un marché plus large et à une diminution supplémentaire des coûts. De nouveaux acteurs peuvent donc accéder à des outils sophistiqués et les utiliser à de nouvelles problématiques.

Dans certains domaines de la chimie, comme la biochimie et la biologie, la disponibilité de certains composés est très limitée et leur coût très élevé ; travailler sur des microéchantillons est donc une obligation. Il en est de même si les composés sont radioactifs, la minimisation de la quantité manipulée facilitant la sécurisation. Considérer un composé comme pur et homogène est souvent bien loin de la réalité et les propriétés d'usage dépendent fortement de cette hétérogénéité. La présence d'impuretés et de secondes phases améliore les propriétés d'usage (fluage, frittage, propriétés diélectriques...), et des matériaux ne sont dit homogènes que lorsque la résolution des techniques de contrôle et d'analyse n'est pas suffisante. Le recours à des méthodes d'analyse sophistiquées à haute résolution est alors indispensable. Ce numéro thématique « **Chimie & Miniaturisation : une révolution en marche** » tente un survol de l'évolution des outils et des pratiques concernant la miniaturisation des instruments et des objets d'étude ou prises d'essai. Il aborde aussi

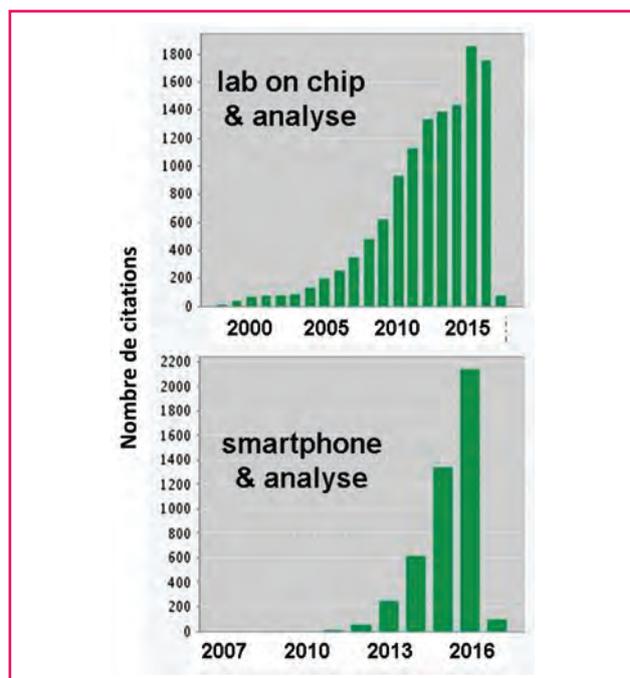


Figure 1 - Dynamique de l'intérêt des travaux concernant le laboratoire sur puce et l'utilisation d'un smartphone comme partie de spectromètre (d'après Web-of-Science®).

les implications de la miniaturisation en génie des procédés et sur le plan conceptuel en considérant les objets basiques du chimiste – les liaisons chimiques et les édifices moléculaires – comme des dispositifs intrinsèques.

Le récent prix Nobel attribué à Jean-Pierre Sauvage (Université de Strasbourg), James Fraser Stoddart (Northwestern University) et Ben Feringa (Université de Groningen) a mis le focus sur le développement des machines moléculaires, comme nous le rappelle Jean Pierre Launay en liminaire de l'article de Agnès M. Sirven, Claire Kammerer et Gwénaél Rapenne sur « **Les moteurs moléculaires** » (voir p. 17). Après avoir dressé un rapide panorama de l'histoire des machines, les auteurs expliquent comment les chimistes ouvrent une nouvelle voie : imaginer et construire des machines à base de dispositifs moléculaires de quelques nanomètres. Prenant exemple sur les moteurs rotatifs, trois approches selon l'énergie utilisée (chimique, lumineuse et électrique) sont présentées.

Bien que les objets d'études puissent être de natures très diverses, les demandes en santé publique, sécurité alimentaire, environnement, défense, contrôle des fraudes, patrimoine... présentent des aspects communs. Les analyses doivent être plus rapides (donner la réponse sur site et ne pas

attendre le retour d'information du laboratoire où un prélèvement a été envoyé), fiables, peu coûteuses, mais aussi respecter l'environnement et être réalisées à partir de toutes petites quantités d'échantillons (quelques nL pour certains échantillons biologiques), si possible *in situ*, *in vivo* ou *operando*, et être capables de détecter des composés à l'état de traces et même d'ultra-traces dans des échantillons très complexes. Pour répondre à ces demandes, les méthodes électrochimiques, chromatographiques et les techniques séparatives associées doivent évoluer et l'un des moyens est la miniaturisation des dispositifs.

Un premier exemple vers le « **laboratoire sur puce** », présenté par Thomas Vercouter, Clarisse Mariet, Laurent Vio et Frédéric Chartier, concerne le domaine nucléaire : « **Les microsystèmes au service de la chimie analytique verte pour le nucléaire** » (voir p. 25). En effet, la miniaturisation offre de nouvelles perspectives pour la sécurisation, l'optimisation et la diversification des procédés mis en œuvre : réduction des transports de matière et des quantités stockées, énergétique, conditions réactionnelles inaccessibles aux réacteurs macroscopiques... Ces dispositifs satisfont la plupart des critères de la chimie analytique verte grâce à une réduction très importante des quantités d'échantillons et de réactifs et donc des déchets générés, du temps d'analyse et une facilitation de l'automatisation, en particulier pour les étapes de purification et de séparation des radionucléides. Les exemples concernent les analyses isotopique, élémentaire et de spéciation, et soulignent les principaux défis à relever.

Dans le second exemple, Catherine Sella et Laurent Thouin s'intéressent aux « **Électrochimie et microsystèmes fluidiques : concepts et performances issus de la miniaturisation** » (voir p. 31). Les techniques de microfabrication permettent désormais d'introduire des électrodes à l'intérieur de microdispositifs. La réduction de dimensions des électrodes alliée à un confinement des processus permet d'exalter les performances en électrochimie, mais aussi d'envisager des concepts innovants pour le développement de laboratoires sur puces. Le transport de masse aux électrodes est une étape majeure dans le contrôle des processus électrochimiques en milieu confiné. Il est conditionné par l'absence ou la présence *in situ* d'un écoulement, mais aussi par la géométrie et la configuration des dispositifs. Différents exemples illustrent une approche à la fois théorique et expérimentale de l'électrochimie en microfluidique.

La manipulation d'espèces radicalaires de haute énergie dans des conditions expérimentales de sécurité, et qui permet la prédictibilité et l'efficacité des processus engagés, demeure un défi en synthèse moléculaire. Stéphanie Ognier, Mengxue Zhang, Cyril Ollivier, Louis Fensterbank et Michael Tatoulian montrent dans « **Le plasma : une source d'activation pour la chimie en flux continu en réacteurs miniaturisés** » (voir p. 36) l'intérêt des réacteurs plasma gaz-liquide microstructurés pour développer de nouvelles voies de synthèse plus propres. Dans ces réacteurs d'un nouveau genre, les espèces radicalaires sont générées par des microdécharges plasma puis mises en contact avec les molécules cibles avec une précision extrême grâce à l'utilisation de l'échelle microfluidique, offrant une maîtrise inédite de la réaction radicalaire, en particulier au niveau de sa sélectivité.

Valérie Pichon et Nathalie Delaunay rappellent dans « **Systèmes analytiques dédiés à l'extraction, la séparation**

et la détection d'ions et de petites molécules » (voir p. 41) que les méthodes électrocinétiques ont déjà prouvé leur fort potentiel en format miniaturisé pour la séparation de molécules variées depuis l'émergence de l'électrophorèse capillaire dans les années 1980. Les capillaires utilisés ont classiquement un diamètre interne de 50 ou 100 μm et une longueur de l'ordre de quelques dizaines de cm. Ainsi, les volumes d'électrolyte requis pour réaliser une séparation sont de l'ordre du μL et les volumes d'échantillon injectés de quelques nL. L'existence, tout comme en chromatographie, de mécanismes de séparation variés, basés sur le rapport charge-sur-taille de l'analyte, son hydrophobie, son point isoélectrique ou sa taille, ainsi que la possibilité de mettre en œuvre différents modes de détection, font que les méthodes électrocinétiques ont aujourd'hui de très larges domaines d'applications. La transposition de cette technique déjà grandement miniaturisée, du format capillaire au format canal dans une puce, est relativement directe puisque les dimensions caractéristiques sont du même ordre de grandeur. Cependant, l'introduction d'une étape de traitement de l'échantillon pour l'analyse de traces de composés ciblés demeure nécessaire. À ce titre, il est possible de développer des supports d'extraction générant un mécanisme de rétention très sélectif, par reconnaissance moléculaire, permettant d'extraire une molécule ou une famille structurale de molécules en l'isolant des autres constituants de l'échantillon. Ces supports à base d'anticorps, d'aptamères ou de polymères à empreintes moléculaires conduisent à des procédures analytiques plus fiables et plus sensibles que les phases conventionnelles, et constituent donc un atout essentiel pour le développement de systèmes miniaturisés.

Les protéines et peptides représentent une classe importante de molécules dont la fonction est vitale pour l'homme. Dans l'article « **Apport et défi de la microfluidique pour pré-concentrer, séparer et détecter les peptides et protéines dans un contexte biomédical** » (voir p. 50), Thanh Duc Mai, Cédric Crosnier de Lassichere, Nguyet Thuy Tran, Claire Smadja et Myriam Taverna exposent comment répondre à la forte demande de méthodes ultra-rapides, compactes, à bas coût, mais surtout offrir de nouvelles fonctionnalités pour l'analyse de biomolécules. Certaines possèdent en outre des propriétés thérapeutiques utiles pour guérir de graves pathologies. Leur analyse intéresse en termes de diagnostic, de recherche de nouvelles cibles et de conception de biomédicaments thérapeutiques. Au travers de quelques exemples d'analyse de protéines et de peptides dans des fluides biologiques complexes, à très faible concentration, ou encore de formes présentant de grandes similarités structurales, les auteurs mettent en valeur les apports de la microfluidique.

Dans le domaine de la chromatographie en phase gazeuse, la miniaturisation porte sur l'ensemble des éléments composant le chromatographe : préconcentrateur, injecteur, colonne, détecteur et pompe. Joachim P. Fleury, Didier Thiébaud et Jérôme Vial présentent dans l'article « **Vers des microcolonnes sur puce pour la chromatographie en phase gazeuse miniaturisée** » (voir p. 59) un système intégré sur puce de silicium hébergeant les différents éléments composant le chromatographe (voir la couverture de ce numéro qui présente une puce de ce type comprenant une colonne gravée remplie de silice pulvérisée et des résistances intégrées pour assurer les gradients de température). La colonne peut être considérée comme le cœur du système analytique : *via* la phase stationnaire qu'elle contient, cette partie

conditionne la qualité du processus de séparation chromatographique. L'obtention de phases stationnaires permettant des analyses ultra-rapides, de l'ordre de quelques secondes, représente un axe de recherche particulièrement attractif dans la mesure où cela permettrait des analyses en continu et en temps réel offrant des possibilités d'asservissement. Le développement de telles colonnes de chromatographie en phase gazeuse miniaturisées performantes représente ainsi un véritable challenge.

Pascal Villa rappelle dans « **La miniaturisation pour la découverte de candidats médicaments** » (voir p. 67) qu'en 2003, la complétion du séquençage du génome humain a permis d'accéder à une multitude de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles parmi les protéines codées par les 25 000 gènes. La nécessité d'accélérer la découverte de nouvelles entités chimiques pour en faire des médicaments a conduit l'industrie pharmaceutique à développer des essais miniaturisés et robotisés dès les années 1990. Un effort supplémentaire a été mis en œuvre depuis pour perfectionner les techniques de miniaturisation afin d'aider les chercheurs à déterminer et comprendre les fonctions de ces cibles. Cet effort s'est d'abord porté sur la chimie et les modèles biologiques moléculaires et cellulaires, et se poursuit avec des modèles prédictifs des effets potentiels des futurs médicaments sur l'homme.

Les matériaux utilisés pour fabriquer des objets fonctionnels et/ou décoratifs constituent une source d'informations sur les communautés et sociétés humaines qui les ont façonnés. Leur étude permet d'appréhender les connaissances techniques de ces sociétés, mais également les relations et les apports qu'elles ont eues entre elles. Dans « **Les micro-faisceaux de rayons X, un moyen efficace d'étudier la microstructure d'objets anciens** » (voir p. 71), Philippe Sciau et Chantal Brouca-Cabarrecq montrent qu'une analyse à très haute résolution spatiale est nécessaire pour déterminer comment et à partir de quelles matières premières un matériau a été élaboré. La plupart des matériaux anciens étant hétérogènes, la zone analysée doit être suffisamment grande pour être représentative et la résolution spatiale adaptée aux informations recherchées. Dans une grande majorité des cas, les techniques d'analyse utilisant des faisceaux de rayons X de taille micrométrique (voire submicrométrique) répondent bien à ces critères. Elles permettent d'analyser des surfaces de tailles conséquentes (proches du mm²) avec des résolutions spatiales de l'ordre du micromètre, voire de la centaine de nanomètres sur certaines lignes synchrotron, et d'obtenir ainsi à la fois des informations structurales, de composition et quantitatives.

Dans plusieurs domaines appliqués, on désire comprendre et modéliser la corrosion sur de très longues durées (dépassant largement le siècle). Pour ce faire, la compréhension des mécanismes et des synergies entre ces mécanismes est nécessaire, de l'échelle fonctionnelle à celle des défauts « actifs », le nanomètre. Dans « **Analyse micro-nano d'aciers et de verres corrodés à très long terme** » (voir p. 76), Delphine Neff et Philippe Dillmann expliquent comment la mise en œuvre de techniques de caractérisation à l'échelle submicrométrique permet la compréhension des mécanismes de corrosion à long terme, concernant aussi bien le verre que les aciers, matériaux critiques dans les solutions de stockage sur des milliers d'années des déchets radioactifs. Les techniques évoquées sont la microscopie

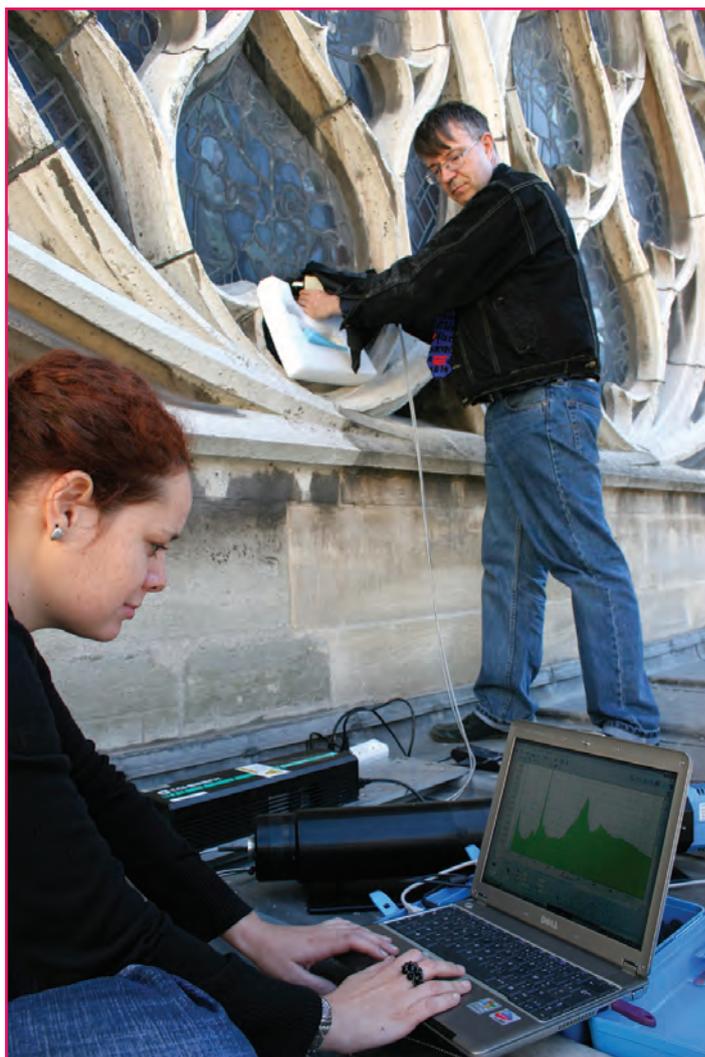


Figure 2 - Analyse Raman « à la volée » des vitraux de la rosace de la Sainte-Chapelle (Ile de la Cité, Paris, nov. 2006).
© Christophe LEBEDINSKY/CNRS Photothèque.

électronique (FESEM, MET), la spectroscopie d'absorption des rayons X sous rayonnement synchrotron (STXM) et les spectrométries de masse (TOF et nano SIMS). Il est montré que les matériaux du patrimoine et naturels sont les seuls « objets » disponibles pour la validation des prédictions de la corrosion à très long terme, c'est-à-dire pour des durées bien supérieures à ce que permet toute expérimentation.

L'étude des œuvres d'art, de par les contraintes inhérentes à ce type d'analyse (pas ou peu de prélèvement, fragilité et impossibilité de déplacer les objets, variété des matières, etc.), a été l'un des premiers domaines où les instruments transportables puis portables ont été utilisés. Philippe Colombari et Ludovic Bellot-Gurlet montrent dans « **Le laboratoire mobile au chevet des œuvres d'art, quelques exemples** » (voir p. 82) les difficultés et les progrès réalisés au travers de quelques exemples didactiques choisis parmi les campagnes d'analyses effectuées sur site depuis plus de quinze ans (figure 2).

Comme montré dans l'étude des œuvres d'art et objets/matériaux du patrimoine, l'analyse directe et l'identification de phases (minéraux, composés organiques) est aujourd'hui possible grâce à des spectromètres Raman de plus en plus légers et petits. Jan Jehlička et Adam Culka, dans

« **Préparer sur Terre la recherche des traces de vie sur les planètes: l'utilisation des spectromètres Raman miniaturisés** » (voir p. 91), testent l'efficacité de petits spectromètres équipés de batteries rechargeables dans des environnements préfigurant sur Terre ceux de planètes ou de satellites. Les auteurs montrent comment les recherches concernant l'exobiologie – c'est-à-dire la recherche de traces de vie (existantes ou éteintes) hors Terre – peuvent être préparées sur Terre avant même de s'envoler vers Mars, Vénus, Europa ou ailleurs.

Les spectroscopies vibrationnelles sont en pleine évolution technologique. Plus rapides, plus résolutive et plus sensibles, elles deviennent compatibles avec des mesures « *at line/on line* » ayant des temps de réponse satisfaisant les exigences d'un processus industriel ; un site industriel est souvent un milieu difficile, parfois hostile. L'article « **Analyse vibrationnelle at-line/on-line en milieu industriel** » (voir p. 96) de David Chapron, Élise Dropsit, Thomas Kauffmann, Jean Guilment, Marie Veitmann, Aurélie Filliung, Nadège Brun et Patrice Bourson illustre les avantages de la miniaturisation des dispositifs malgré la dégradation de certaines de leurs performances. Une réponse est leur couplage à des méthodes statistiques (analyses multivariées et chimiométrie). C'est ce compromis efficacité/prix en performances du capteur qu'il faut optimiser. L'article donne un exemple de suivi *at-line* ou *on-line* d'un processus industriel concernant la production de polymères.

Le coût des dispositifs d'analyse est un critère déterminant pour leur dissémination. Thomas Kauffmann, Pascal Ney, Hadrien Chaynes, Joris Huguenin, David Chapron, Marc Fontana et Patrice Bourson, dans « **Du capteur Raman miniaturisé au produit pédagogique à faible coût** » (voir p. 100), montrent comment à partir de la conception d'un capteur Raman à faible coût, un ensemble bien adapté à la réalisation de travaux pratiques de spectroscopie Raman a pu être conçu. Le capteur Raman de mesure de terrain se compose d'éléments intégrables (diode laser, spectromètre standard compact, filtres et fibres optiques) agencés de façon à obtenir un outil compact. L'ensemble didactique ambitionne de répondre à des besoins pédagogiques concernant les principes de la diffusion de la lumière et sa démonstration à travers plusieurs applications. Différentes notions fondamentales peuvent être abordées – diffusions Raman et Rayleigh, fluorescence, phonons, modes de vibration, polarisation... – et appliquées à plusieurs domaines (physique, chimie, biologie).

L'intensification des procédés consiste, *via* le développement de techniques et d'appareils adaptés, à réduire de manière importante la taille et la consommation énergétique des procédés de fabrication et de transformation, les rendant ainsi efficaces en minimisant les quantités de matières et d'eau mises en jeu dans un esprit de développement durable. L'article de Laurent Falk, Jean-François Portha et Jean-Marc Commenge, « **Intensification et miniaturisation en génie des procédés** » (voir p. 104), présente les grands principes scientifiques qui relient intensification et miniaturisation, illustrés par plusieurs exemples dans le domaine de la chimie fine, des séparations et de l'énergie. Il montre comment la miniaturisation apporte des réponses aux grands enjeux du développement durable, mais ouvre aussi des perspectives nouvelles pour l'usine du futur,

flexible et modulaire. La miniaturisation des équipements offre également des perspectives intéressantes sur le plan économique avec l'ouverture de nouveaux champs d'applications, comme les systèmes distribués et les applications domestiques.

La rapidité des développements fait que le contenu de ce numéro apparaîtra rapidement dépassé, n'étant qu'une photo de cette évolution. La disponibilité d'instruments peu onéreux bouleversera non seulement l'enseignement, mais aussi les rapports entre producteurs et consommateurs.

Les coordinateurs remercient tous les auteurs, ainsi que la Rédaction de la revue pour leur support et leur participation.

Références

- [1] Van Hoey O., Salavrakos A., Marques A., Nagao A., Willems R., Vanhavere F., Cauwells V., Nascimento L.F., Radiation dosymetry properties of smartphone CMOS sensors, *Radiat. Prot. Dosymetry*, **2015**, 168(3), p. 314.
- [2] Cosentino A., Identification of pigments by multispectral imaging: a flowchart method, *Heritage Science*, **2014**, 2, p. 8.
- [3] Wang Y., Liu X., Chen P., Tran N.T., Zhang J., Chia W.S., Boudjay S., Liedberg B., Smartphone spectrometer for colorimetric biosensing, *Analyst*, **2016**, 141, p. 3233.
- [4] Kang H.G., Song J.-J., Lee K., Nam K.C., Hong S.J., Kim H.C., An investigation of medical radiation detection using CMOS image sensors in smartphones, *Nucl. Instr. & Met. Phys. Res., Section A: Acc., Spectr., Detect & Assoc. Equip.*, **2016**, 823, p. 126.
- [5] Yu H., Tan Y., Cunningham B.T., Smartphone fluorescence spectroscopy, *Anal. Chem.*, **2014**, 86, p. 8805.
- [6] Rissanen A., Saari H., Raino K., Stuns I., Viherkanto K., Holmlund C., Nakki I., Ojanen H., MEMS FPI-based smartphone hyperspectral imager, *SPIE Proc. Next-Generation Spectroscopic Technologies IX*, **2016**, 9855, p. 985507.
- [7] Das A.J., Wahi A., Kothari I., Raskar R., Ultra-portable, wireless smartphone spectrometer for rapide, non-destructive testing of fruit ripeness, *Scientific Reports*, **2016**, 6, p. 32504.



P. Colomban

Philippe Colomban

est directeur de recherche CNRS et membre du Comité de rédaction de *L'Actualité Chimique*. Après avoir été directeur du Ladir UMR 7075 CNRS-UPMC, il codirige le pôle « Du nanomatériau au solide » du Laboratoire



V. Pichon

MONARIS (De la Molécule au Nano-objets, Réactivité, Interactions et Spectroscopies, UMR 8233), Sorbonne Universités, UPMC, Paris*.

Valérie Pichon

est professeur à l'UPMC. Elle dirige le Laboratoire de Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation (LSABM) de l'ESPCI Paris (PSL Research University) et est directrice adjointe de l'UMR Chimie, Biologie et Innovation 8231 CNRS-ESPCI (Dir. J. Bibette)**.

* Laboratoire MONARIS, Sorbonne Universités, UPMC Paris 6, 4 place Jussieu, Case courrier 49 e 52, F-75252 Paris Cedex 05.
Courriel : philippe.colomban@upmc.fr

** UMR Chimie, Biologie et Innovation 8231 CNRS-ESPCI, 10 rue Vauquelin, F-75005 Paris.
Courriel : valerie.pichon@espci.fr

Les moteurs moléculaires

Agnès M. Sirven, Claire Kammerer et Gwénaél Rapenne

- Résumé** Cet article place le domaine de recherche sur les moteurs moléculaires dans une perspective historique. Depuis l'Antiquité, les hommes ont toujours eu à cœur de miniaturiser les dispositifs ou les machines qu'ils utilisaient par souci d'économie de matière ou de facilité de transport. Depuis une vingtaine d'années, les chimistes ont ouvert une nouvelle voie : construire des machines par une approche ascendante afin d'avoir des dispositifs moléculaires de quelques nanomètres. Prenant exemple sur les moteurs rotatifs, trois approches par type de source d'énergie (chimique, lumineuse et électrique) ont été développées et certaines applications à l'échelle macroscopique sont présentées.
- Mots-clés** **Miniaturisation ultime, machines moléculaires, moteur moléculaire, travail exploitable.**
- Abstract** **The molecular motors**
This article places the research field on molecular motors in a historical perspective. Since ancient times, men have always had at heart to miniaturize devices or machines they used for economy of materials or ease of transport. For twenty years, chemists have opened a new path: building machines from the bottom up in order to have molecular devices of a few nanometers. Taking the example of rotary motors, three approaches by type of energy source (chemical, light and electric) have been developed and some applications on a macroscopic scale are presented.
- Keywords** **Ultimate miniaturization, molecular machines, molecular motors, exploitable work.**

La miniaturisation

La miniaturisation est un processus par lequel des objets optiques, électroniques ou mécaniques sont reproduits à des échelles de plus en plus petites. L'évolution des engrenages au cours de l'histoire illustre parfaitement ce processus de miniaturisation en approche descendante.

Une prouesse technologique : la miniaturisation des engrenages

Les engrenages sont des dispositifs mécaniques de transmission d'un mouvement généralement circulaire, formé par plusieurs pièces (au moins deux roues dentées) qui s'engrènent.

Le plus vieux mécanisme à engrenages connu serait la machine d'Anticythère, conservée au musée national archéologique d'Athènes [1]. Elle est constituée de plusieurs dizaines de pièces en bronze. Ses roues dentées, d'un diamètre compris entre 1 et 20 cm, sont solidaires et disposées sur différents plans (*figure 1*). Cette horloge astronomique aurait servi à décrire les mouvements de la Lune et du Soleil. Elle aurait également permis de prédire les éclipses ou même l'orbite irrégulière de la Lune. Conçue entre 150 et 100 ans av. J.-C., il semblerait qu'elle fonctionnait grâce à une manivelle qui actionnait un cadran-calendrier à 365 jours et permettait de sélectionner une date précise. Le mouvement de ce cadran provoquait celui des autres cadrans qui ainsi informaient le manipulateur sur la position précise de divers astres (les termes Lune, Soleil, Vénus sont inscrits en grec ancien sur certains cadrans) à la date sélectionnée. Au-delà de la prouesse technologique, les Grecs de l'Antiquité ont donc réalisé un modèle permettant de prédire la position des éléments célestes à une date précise dans un but qui nous



Figure 1 - Le fragment principal de la machine d'Anticythère (taille : environ 20 x 20 cm).

échappe encore. Était-ce dans le cadre d'une « simple » étude scientifique ? Est-ce que cela servait à la navigation de navires comme certains le supposent d'après sa découverte au fond de l'eau, à bord d'une épave ?

Au fil des siècles, l'évolution progressive des sciences et des techniques ainsi que le doigté des artisans ont permis de réaliser des merveilles de technologies miniatures. Ainsi, l'horlogerie fine de la fin du XVIII^e siècle était capable de réaliser des instruments de mesure du temps dont les systèmes à engrenages mesurent quelques millimètres. La plus ancienne montre automatique serait née en 1778 dans les ateliers de l'horloger liégeois H. Sarton. Il déposa d'ailleurs un brevet à l'Académie française des sciences cette même année pour l'invention de cette montre à rotor. Cette montre

est significative des progrès réalisés en termes de miniaturisation des systèmes à engrenages. Ainsi, grâce à l'évolution des techniques, il fut possible de réduire significativement leur taille, passant de l'échelle centimétrique à millimétrique, puis micrométrique pour les engrenages des montres-bracelets actuelles. Un gain de plusieurs ordres de grandeurs obtenu en quelques siècles, mais qui semble aujourd'hui atteindre ses limites physiques.

Les enjeux scientifiques et sociétaux de la miniaturisation

La miniaturisation fut un processus primordial dans l'histoire des techniques, mais elle permit également de faire progresser les connaissances humaines dans des domaines variés. C'est par exemple en voulant résoudre un problème technique que J.P. Joule mit au point en 1845 une méthode de masquage et de gravure encore employée aujourd'hui en microscopie électronique [2]. Au cours de ses recherches sur les relations entre travail et chaleur, J.P. Joule désirait mesurer des élévations infimes de température. Les thermomètres à sa disposition n'étant pas suffisamment précis, il travailla à la fabrication d'un thermomètre miniaturisé, d'une grande précision. Il fit donc fabriquer un tube de verre très fin qu'il remplit d'alcool, dont la dilatation est proportionnelle à l'élévation de température. Malheureusement, le diamètre du tube de verre n'était pas constant et il constata au moyen d'un microscope optique que la hauteur d'alcool n'évoluait donc pas régulièrement en fonction de la température. Afin de graduer le thermomètre en tenant compte de ces irrégularités, il l'enduit de cire d'abeille et marqua l'emplacement des graduations avec un couteau très affûté. Il plongea ensuite le tube dans de l'acide, qui attaqua le verre aux endroits où il était « démasqué », et obtint ainsi un thermomètre miniaturisé avec des graduations espacées de 50 micromètres.

Plus récemment, en 1946, P. Eckert et J. Mauchly inventèrent le premier ordinateur électronique, l'ENIAC, qui pesait près de 30 tonnes et occupait 160 m². Au fil des décennies, le processus de miniaturisation a permis de développer des microprocesseurs ne pesant que quelques grammes pour une surface d'une dizaine de mm². Depuis la commercialisation du premier microprocesseur, l'Intel 4004 en 1971 [3], la taille de la gravure s'est considérablement réduite, passant d'une dizaine de micromètres (pour l'Intel 4004) à 22 nm (pour les Intel Core i3/i5/i7 sortis en 2012). Ceci permit d'augmenter significativement le nombre de transistors sur les dispositifs (2,3 x 10³ pour l'Intel 4004 contre 1,4 x 10⁹ pour les Intel Core i3/i5/i7), permettant ainsi de dépasser dix milliards d'instructions gérées par seconde avec les microprocesseurs actuels.

La miniaturisation apparaît ainsi comme une nouvelle façon d'aborder la pensée scientifique. Véritable force motrice, elle permet d'appréhender, *via* l'expérience, de nouveaux phénomènes, de répondre à de nouveaux besoins tant scientifiques que sociétaux, de créer de nouvelles techniques toujours plus à la pointe de la technologie. Par ailleurs, si la miniaturisation a toujours été considérée comme une approche descendante (« top-down »), une nouvelle façon de penser la miniaturisation a vu le jour depuis la fin des années 1950 : l'approche ascendante (« bottom-up »).

Le discours fondateur de R.P. Feynman

Le 29 décembre 1959, dans un discours donné au cours du congrès annuel de la Société Américaine de Physique à

Caltech (Californie, États-Unis), R.P. Feynman a jeté les bases d'un des grands défis de la recherche sur la miniaturisation [4]. Selon lui, « *les principes de la physique ne sont pas en contradiction avec la possibilité de manipuler des objets atome par atome.* » Pour appuyer son idée, il promit mille dollars au premier chercheur qui saurait faire tenir l'information contenue sur la page d'un livre sur une surface réduite au 1/25 000 (soit une dizaine de μm²), de sorte qu'elle puisse être lue par un microscope électronique. Mille dollars seraient également remis à l'inventeur du premier moteur électrique opérationnel qui tiendrait dans un volume de 1/64 inch cube (soit un cube d'environ 0,4 mm d'arête).

Curieusement, son discours ne fit pas l'unanimité à l'époque et tomba dans l'oubli. Ceci, sans doute parce que R.P. Feynman ne proposait aucune piste ni aucun moyen de parvenir à manipuler les atomes. Cependant, ce discours marque un changement de paradigme. La miniaturisation n'est plus seulement perçue comme un simple procédé descendant (top-down), c'est-à-dire une approche de réduction par élimination de la matière. La miniaturisation peut désormais être explorée selon une approche ascendante (bottom-up). Les atomes sont perçus comme des briques qu'il serait possible d'assembler une à une pour créer un objet plus gros par ajout de matière. L'approche ascendante est ainsi présentée par certains comme une stratégie de monumentalisation puisque les molécules sur lesquelles elle se fonde sont de plus en plus complexes.

De l'observation de molécules isolées aux machines moléculaires

En 1951, E.W. Müller observa pour la toute première fois quelques molécules isolées sur une surface [5]. Des images de ces molécules de phtalocyanines de cuivre furent réalisées grâce à un microscope à émission de champ. Au début des années 1970, T.T. Tsong rendit compte des premières observations du mouvement d'adatoms et de clusters sur surface de tungstène [6]. En 1981, le premier microscope à effet tunnel (STM) fut construit par deux chercheurs d'IBM à Zurich. H. Rohrer et G. Binnig reçurent pour cette invention le prix Nobel de physique en 1986. Ce microscope permit d'observer avec une meilleure résolution, et plus tard de manipuler, les atomes un par un. Par comparaison, si l'homme avait la taille de la planète Terre, cet appareil lui permettrait de voir une bille d'un millimètre de diamètre.

Cette invention ouvrit le champ à de nouveaux domaines scientifiques qui explorent les possibilités de manipuler les atomes ou les molécules de manière individuelle, et de comprendre les lois qui régissent le monde quantique. Ainsi, l'étude de machines moléculaires devenait possible à l'échelle d'une seule molécule.

Une machine moléculaire est définie comme un ensemble discret de composants moléculaires dans lequel les sous-unités peuvent se mouvoir par des réarrangements atomiques, en réponse à un stimulus. Dans ce domaine, on peut citer les molécules techno-mimétiques [7], qui reproduisent à l'échelle du nanomètre à la fois le design et le fonctionnement d'objets macroscopiques tels que des brouettes [8], des voitures [9], ou encore les moteurs présentés plus loin. Il s'agit dans un premier temps de contrôler les mouvements désirés pour ensuite intégrer ces molécules dans des assemblages organisés et synchronisés [10] qui pourraient accomplir un travail significatif dans leur environnement immédiat à l'échelle nano-, méso- et macroscopique (voir encadré). Il s'agit donc bien d'une approche ascendante (bottom-up).

L'essor des machines moléculaires

Le récent prix Nobel de Chimie attribué à Jean-Pierre Sauvage (Université de Strasbourg), James Fraser Stoddart (Northwestern University) et Ben Feringa (Université de Groningen) a mis l'accent sur le développement des machines moléculaires. Il s'agit de molécules très élaborées, constituées d'éléments de mécanismes (articulations, cliquets, engrenages, parties motrices...) finement assemblés et en interaction les uns avec les autres. On peut ranger ces machines en deux grandes catégories [a] :

• Machines basées sur des molécules entrelacées

Ces molécules comportent deux parties entrelacées, qu'on ne peut pas déboîter (à moins de rompre des liaisons), ce qui autorise des mouvements contrôlés de grande amplitude. Après ses tours de force expérimentaux permettant de préparer à l'échelle du gramme des molécules entrelacées, J.-P. Sauvage a introduit des éléments permettant d'activer par photochimie ou électrochimie certaines parties de ces molécules par rapport à d'autres. Ceci a conduit à des prototypes de muscles ou moteurs moléculaires. De son côté, J.F. Stoddart s'est consacré aux « rotaxanes », des molécules où un anneau (navette) est enfilé autour d'un fil terminé par des bouchons interdisant le désassemblage. Ces navettes peuvent être déplacées par des processus électrochimiques générant des charges qui s'attirent ou se repoussent. On a alors l'équivalent d'une mémoire moléculaire, et un démonstrateur de 160 kilobits (chaque bit correspondant à une molécule) a pu être construit selon une architecture de type grille. Outre les lauréats du prix Nobel, de nombreux autres chercheurs (D. Leigh, V. Balzani, A. Credi, F. Coutrot, S. Papot...) suivent cette voie des molécules entrelacées.

• Machines basées sur des molécules non entrelacées

On cherche ici à exploiter au maximum le phénomène de rotation d'un groupement moléculaire autour d'une liaison, par exemple une liaison simple comme dans l'exemple de Kelly (voir p. 20), une liaison de coordination (rotule) comme dans le moteur développé au CEMES de Toulouse (voir p. 22), ou même une liaison faible (surface-soufre) comme pour le moteur électrique de Sykes (voir p. 21). On peut aussi utiliser une liaison double et la possibilité qu'elle a de s'isomériser (isomérisation *cis* ↔ *trans*), une excitation photochimique permettant de « déverrouiller » cette liaison. La contribution majeure de B. Feringa a consisté tout d'abord à bloquer partiellement le mouvement par un « cliquet », ce qui permet de définir quatre états, identifiables par spectroscopie, et donc de suivre la séquence des mouvements. En outre, il a introduit dans la structure un élément de chiralité qui facilite le mouvement dans un sens plutôt que l'autre. Au final, l'une des parties de la molécule tourne par rapport à l'autre dans un sens déterminé sous l'influence d'une série d'excitations photochimiques et de relaxations thermiques. La difficulté était ici de transposer à l'échelle microscopique ce qui est trivial à l'échelle macroscopique, en évitant les pièges de la microréversibilité. L'excitation électrique est également possible, par exemple avec la pointe d'un microscope à effet tunnel, ce qui permet une bien meilleure résolution spatiale que par voie photochimique, ce qu'ont fait les équipes de Sykes et du CEMES.

Jean-Pierre Launay,

professeur émérite à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

[a] *From Non-Covalent Assemblies to Molecular Machines*, J.-P. Sauvage, P. Gaspard (eds), Contributions lors de la 21^e Conférence Solvay de chimie (nov. 2007), Wiley-VCH, 2011.

Travailler dans le domaine des machines, et *a fortiori* des moteurs moléculaires, suppose de relever les défis suivants : comment concevoir puis synthétiser une molécule pour qu'elle agisse de façon bien précise (mouvement unidirectionnel, répétable) ? Comment la faire travailler ? Et comment transmettre ce travail moléculaire au niveau macroscopique afin qu'il soit exploitable ? Dans cet article, nous nous limiterons à la description des moteurs moléculaires rotatifs.

Définitions et caractéristiques d'un moteur moléculaire

Qu'est-ce qu'un moteur moléculaire ?

Un moteur est un objet capable de produire un travail lorsqu'on lui fournit de l'énergie chimique, thermique, électrique ou lumineuse. Ce travail utile est défini par J. Michl comme « un processus qui commence à un équilibre thermique avec le milieu extérieur et qui, à la fin, laisse une différence mesurable et souhaitée dans le système après qu'il soit retourné à l'équilibre thermique » [11]. Il est important de distinguer un « simple » interrupteur moléculaire d'un moteur moléculaire. En effet, les deux termes ont souvent été utilisés l'un à la place de l'autre alors qu'il existe une différence fondamentale entre ces deux groupes.

Un interrupteur moléculaire a une influence sur l'état d'un système seulement. Le faire retourner à son état initial n'entraîne aucun changement pour le milieu ou pour l'interrupteur lui-même. Au contraire, un moteur agit sur le chemin d'un système : quand les composants du moteur moléculaire retournent à leur état initial par un chemin différent de celui qu'ils ont emprunté, ils opèrent un travail récupéré par le milieu [12].

Facteurs à prendre en considération

Un moteur moléculaire est soumis à l'influence de différents facteurs dont la température, et à des forces extérieures qui s'exercent sur lui. Mais les forces d'inertie et gravitationnelle sont négligeables.

Le mouvement brownien

En 1827, le botaniste écossais R. Brown examina au microscope la structure de grains de pollen dans l'eau. À l'intérieur de ces grains, il observa le mouvement erratique et perpétuel de particules micrométriques entre les vacuoles des grains. Une description quantique du phénomène fut fournie par A. Einstein en 1905. Il s'agit de l'agitation thermique (que l'on appelle aussi mouvement brownien) qui domine le nanomonde, soit le mouvement désordonné et incessant des molécules et des atomes qui constituent la matière à l'état gazeux, liquide ou solide. C'est un effet d'échelle et non pas d'environnement. Pour des systèmes de taille supérieure à 50 μm , les règles de la physique newtonienne s'appliquent, mais les systèmes de taille inférieure à 1 μm sont régis par le mouvement brownien, qui agit même dans le vide. Le mouvement brownien dépend tellement de la température que pour réduire de 10 % seulement l'agitation thermique d'un ensemble de molécules à température ambiante, il faudrait descendre de 300 à 30 K [12].

Par conséquent, un système moléculaire ne peut pas se soustraire au mouvement brownien. Il est donc préférable d'exploiter cette agitation thermique plutôt que de tenter de s'en affranchir. Est-ce à dire qu'il est possible d'utiliser l'agitation thermique comme source d'énergie pour contrôler les mouvements d'un système moléculaire ? L'idée est séduisante mais est contraire au second principe de la thermodynamique.

À ce sujet, W. Thomson, devenu plus tard Lord Kelvin, déclara qu'il est impossible de réaliser une transformation

dont l'unique effet serait l'absorption de chaleur à partir d'un réservoir thermique et sa transformation complète en travail. Le contrôle d'un moteur moléculaire et de son travail ne peut donc se faire par l'utilisation du mouvement brownien. Il est nécessaire d'exercer un contrôle sur l'environnement du moteur moléculaire [13] en l'organisant à une interface, en le déposant sur une surface à très basse température, en l'immobilisant dans un matériau poreux ou dans une membrane comme cela se produit dans la nature pour des moteurs comme l'ATP-synthase. Il est également indispensable de fournir de l'énergie au système moléculaire.

La viscosité

Alors que le monde macroscopique est gouverné par la gravité et par les forces d'inertie qui dépendent de la masse de l'objet considéré, le monde nanoscopique est dominé par le mouvement brownien et la viscosité qui dépend des dimensions de l'objet. Ainsi, une bille lancée continue de rouler alors même que les forces exercées par le lanceur ont cessé de s'appliquer sur la bille. Cela est dû à l'inertie de la bille. Par contre, à l'échelle du nanomètre, un atome ou une molécule mû par une force cessera de se déplacer dès que cette force ne sera plus appliquée. Ceci est en partie lié à la viscosité importante qui existe à cette échelle.

Le monde moléculaire obéit donc à des lois différentes de celles auxquelles nous sommes soumis à l'échelle macroscopique. La gravité et les forces d'inertie sont négligeables pour des molécules ou des atomes, alors que l'agitation thermique et la viscosité du milieu revêtent une grande importance. Par ailleurs, il faut bien se garder de transposer directement des concepts macroscopiques au niveau moléculaire. Il n'est en effet pas concevable d'utiliser le mouvement brownien pour faire fonctionner une machine moléculaire et espérer que, dans son élan, cette machine continuera à fournir un travail. La réalité est toute autre. Il est nécessaire de trouver une source alternative d'énergie pour les machines moléculaires et de garder à l'esprit que leur fonctionnement n'est pas intuitif.

Exemples de moteurs moléculaires rotatifs

Il existe plusieurs types de moteurs qu'il est possible de classer en fonction de la nature du mouvement engendré : les moteurs linéaires et les moteurs rotatifs, auxquels la suite de cet article sera consacrée. Les moteurs moléculaires peuvent aussi être distingués selon la source d'énergie utilisée pour leur fonctionnement : énergie chimique, lumineuse ou électrique. Ils peuvent œuvrer soit en solution, soit sur une surface sur laquelle ils sont ancrés. Dans ce dernier cas, ils sont dits azimutaux quand leur axe de rotation est perpendiculaire à la surface d'ancrage, et altitudinaux quand cet axe est parallèle à la surface (figure 2) [11].

Afin de contrôler le mouvement d'un rotor de façon directionnelle [13], il est nécessaire d'introduire une sorte de cliquet intramoléculaire afin d'induire un profil énergétique dissymétrique décrivant le mouvement de la molécule. Cette première condition n'étant pas suffisante, il faut également briser la micro-réversibilité du mouvement en rectifiant le processus d'excitation aléatoire de la molécule. C'est la conjugaison de ces deux paramètres qui permet de contrôler la directionnalité de la rotation.

Plusieurs moteurs moléculaires répondant à ces critères ont été conçus. S'ils ne sont pas encore tous capables de fournir un travail à l'échelle macroscopique, le fait qu'ils puissent

avoir un mouvement unidirectionnel constitue une avancée indéniable dans le domaine des machines moléculaires.

Les moteurs moléculaires à énergie chimique de T.R. Kelly

Le moteur de T.R. Kelly est conçu sur le principe d'une roue à cliquet. Cette molécule est constituée d'une unité triptycène (figure 3, partie bleue), qui joue le rôle de roue dentée, et d'une unité hélicène (partie verte), qui joue le rôle de cliquet [14]. Ces deux entités sont reliées par une liaison simple carbone-carbone (en rouge), qui constitue l'axe de rotation du moteur et dont la barrière de rotation est estimée à $105 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Du fait de la chiralité inhérente de l'hélicène, la rotation autour de la liaison carbone-carbone suit un profil d'énergie potentielle dissymétrique. Toutefois, les expériences préliminaires en solution sur un prototype de moteur non fonctionnalisés ont montré que la rotation a lieu de manière identique dans les deux sens, confirmant ainsi que la présence d'un potentiel dissymétrique n'est pas suffisante pour obtenir une rotation unidirectionnelle.

En fonctionnalisant judicieusement le triptycène avec une amine et l'hélicène avec un groupement alcool, le groupe de T.R. Kelly modifie la donne en exploitant l'énergie chimique fournie par des réactifs tels que le phosgène. Ce dernier permet d'activer l'amine sous forme d'isocyanate, apte à réagir avec la fonction alcool. Toutefois, dans la conformation la plus stable, les deux partenaires sont trop éloignés et seule une rotation du triptycène dans le sens horaire permet la formation de l'uréthane. Cette réaction bloque la réversibilité de la rotation en liant de manière covalente les unités hélicène et triptycène. Le système, qui se trouve alors dans une conformation de haute énergie, relaxe en poursuivant la rotation dans la même direction. La fonction uréthane est finalement hydrolysée, libérant ainsi le rotamère ayant subi une rotation contrôlée de 120° .

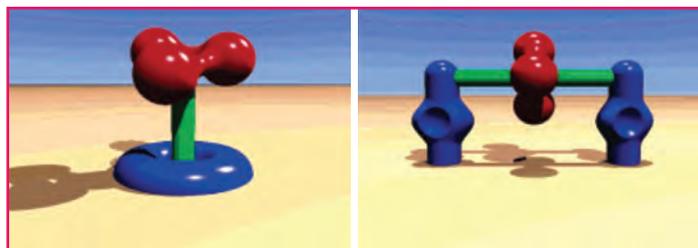


Figure 2 - Représentation d'un moteur azimutal (gauche) et altitudinal (droite). En rouge, le rotor ; en vert, l'axe de rotation et en bleu le stator. Reprinted with permission from *Chemical Reviews* [11]. © 2005 American Chemical Society.

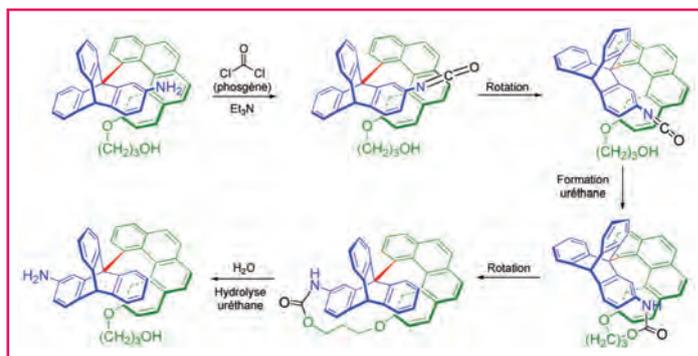


Figure 3 - Cycle réactionnel du moteur de T.R. Kelly démontrant une rotation de 120° du triptycène par rapport à l'hélicène.

Il est à noter que l'énergie chimique apportée sous forme de phosgène n'est pas aisément utilisable en vue d'une exploitation à grande échelle. Cela supposerait en effet d'ajouter sans cesse de nouveaux réactifs au système et d'éliminer régulièrement les sous-produits qui pourraient gêner le bon fonctionnement des moteurs moléculaires. Toutefois, malgré des conditions opératoires contraignantes et une rotation seulement partielle à chaque cycle, ce système constitue le premier exemple de moteur moléculaire rotatif à énergie chimique.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, une question inhérente à l'étude des moteurs moléculaires concerne la possibilité de récupérer le travail effectué. Les machines moléculaires biologiques travaillent enchâssées dans des membranes ou dans des solutions très visqueuses. Dans le cas du moteur moléculaire artificiel de T.R. Kelly, pour lequel la preuve de concept a été faite en solution dans le chloroforme deutéré, il n'y a aucun moyen d'orienter les molécules, ce qui engendre un travail moyen nul, non récupérable.

D'autres groupes se sont donc penchés sur la possibilité de concevoir un moteur moléculaire artificiel qui serait ancré sur une surface et qui, de plus, fonctionnerait avec une énergie plus « propre » et facile à contrôler : l'énergie lumineuse ou électrique.

Le moteur moléculaire à énergie lumineuse de B.L. Feringa

B.L. Feringa a conçu une famille de moteurs moléculaires fonctionnant avec de l'énergie lumineuse et dont certains ont pu être ancrés sur des surfaces. L'exemple présenté *figure 4* est un moteur rotatif azimutal constitué d'un rotor, d'un stator ancré sur une surface d'or grâce à des groupements thiol, et d'un axe qui permet la rotation du rotor vis-à-vis du stator [15].

Le principe de fonctionnement de ce moteur est le suivant (*figure 5*). Une rotation de 360° du rotor est accomplie en quatre étapes : deux photoisomérisations de la double liaison qui tient lieu d'axe de rotation (étapes 1 et 3), et deux inversions thermiques d'hélice par rapport au plan de la molécule (étapes 2 et 4). Ces deux dernières sont dues à la forte contrainte stérique qui existe entre la position équatoriale du méthyle et le phényle en regard. La relaxation du système est donc liée à la préférence du méthyle pour une position pseudo-axiale. La direction de la rotation est contrôlée par la configuration absolue du centre stéréogène (ici configuration absolue *R* induisant une rotation horaire).

Ainsi, un cycle complet commence par la photoisomérisation de la double liaison à $\lambda \geq 280$ nm (étape 1). La molécule prend alors une hélicité *P* et le méthyle se retrouve en position équatoriale (Me_{eq}). Cette position étant moins favorable qu'une position pseudo-axiale, le système relaxe thermiquement à 80 °C vers la position pseudo-axiale (Me_{ax}) (étape 2). Le moteur est alors d'hélicité *M*. Une nouvelle isomérisation de la double liaison à $\lambda' = 365$ nm permet d'inverser à nouveau l'hélicité du système et de repositionner le méthyle en position équatoriale (étape 3). La relaxation thermique à 80 °C achève le cycle de rotation en faisant retourner le système dans son état initial (étape 4).

L'équipe de B.L. Feringa a développé plusieurs générations de ce moteur, faisant par exemple varier sa vitesse de rotation. On verra en fin d'article qu'il a été utilisé pour faire tourner un barreau de verre dans des cristaux liquides ou encore pour provoquer la contraction d'un gel à l'échelle macroscopique. Notons toutefois que si la rotation est unidirectionnelle, celle-ci ne peut pas être inversée ; seul

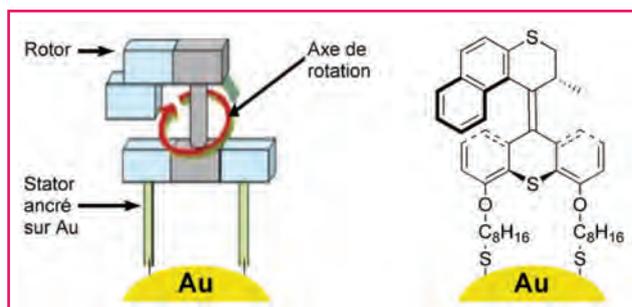


Figure 4 - Représentation du moteur de B.L. Feringa ancré sur une surface d'or.

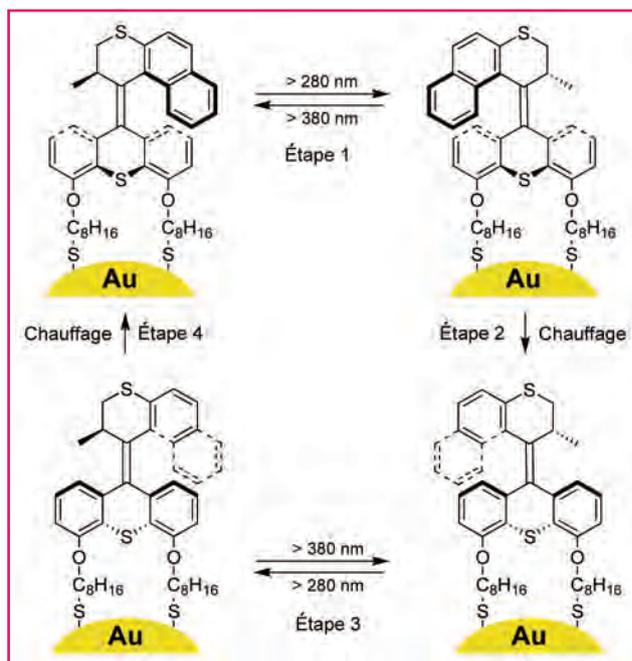


Figure 5 - Principe de fonctionnement du moteur de B.L. Feringa.

l'énantiomère d'un moteur permet d'obtenir un mouvement de rotation dans le sens opposé.

Les moteurs moléculaires à énergie électrique

Le moteur électrique de C.H. Sykes

Un thioéther en phase gazeuse est une molécule achirale. Par contre, ancré sur une surface, il devient chiral si ses substituants sont différents comme cela est le cas pour le *n*-butylméthyl thioéther. En effet, une des paires d'électrons du soufre se lie de façon covalente à la surface métallique. Les substituants du soufre étant différents et la géométrie autour du soufre étant tétraédrique, il y a formation d'une paire d'énantiomères. Cette asymétrie est l'un des éléments clés pour une rotation directionnelle sur surface. La *figure 6* présente l'aspect du thioéther *n*BuSMe immobile sur la surface (encadré en haut à gauche) et de chaque énantiomère en rotation (énantiomère *R* à droite et *S* à gauche).

C.H. Sykes a démontré qu'en utilisant une pointe de STM elle-même chirale pour fournir une impulsion électrique au thioéther (0,38 V, 5 pA), il pouvait induire une rotation directionnelle de la molécule sur une surface de cuivre Cu[111] à 5 K [16]. En effet, les atomes constitutifs de la pointe n'étant pas arrangés de façon symétrique, le courant tunnel n'est pas fourni par un seul point mais par plusieurs points de la pointe [17]. En fonction de la symétrie de la pointe,

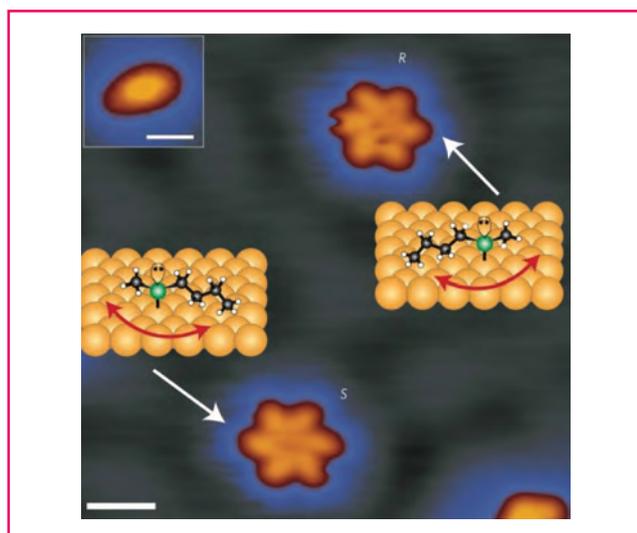


Figure 6 - Image STM des deux énantiomères du ⁿBuSMe en rotation (échelle 1 nm ; I = 300 pA ; V_{pointe} = 0,1 V ; T = 7 K). Encadré : image STM du ⁿBuSMe immobile (échelle 1 nm ; I = 5 pA ; V_{pointe} = 0,07 V ; T = 5 K). Reprinted with permission from Macmillan Publishers Ltd, *Nature Nanotechnology* [16], © 2011.

un énantiomère du thioéther tourne lentement dans une direction seulement, tandis que le second énantiomère tourne rapidement de façon aléatoire. Pour prouver que l'asymétrie de la pointe du STM est indispensable à une rotation directionnelle, des expériences ont été menées avec une pointe achirale : aucune directionnalité dans la rotation n'a pu être mise en évidence dans ces conditions.

Malgré l'existence de nombreuses expériences théoriques validant le concept [18], ceci constitue la première démonstration de la possibilité de mouvoir une molécule de façon contrôlée à l'aide d'un courant électrique et dans le même temps d'observer ce mouvement. Cependant, ces résultats restent modestes puisque l'unidirectionnalité est de l'ordre de 5 % (sur 100 expériences de rotation, 52,5 rotations se font dans un sens et 47,5 dans l'autre). Il convient de noter que cette rotation dépend fortement de la pointe puisque une seule pointe sur une vingtaine testées a conduit à cette rotation. De plus, pour être exact, ce moteur est constitué de la molécule, de la pointe du STM et de la surface puisque sans la pointe et la surface, le thioéther ne peut se mouvoir de façon directionnelle. Il ne s'agit donc pas d'un moteur moléculaire *stricto sensu*.

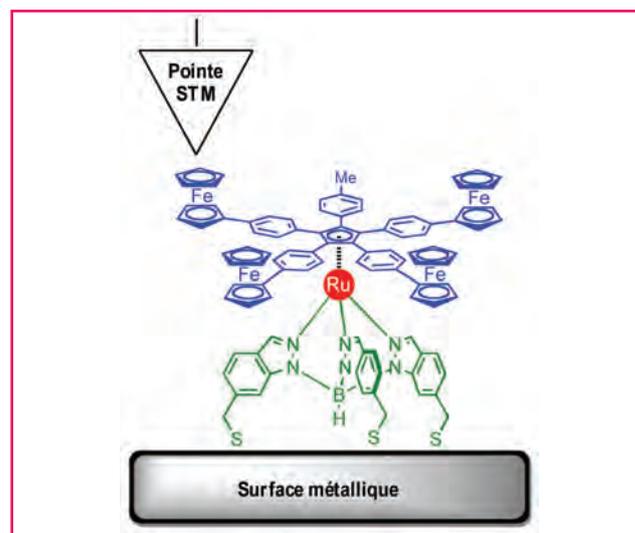


Figure 7 - Le moteur est un complexe de ruthénium(II) avec un ligand tris(indazoly)borate fonctionnalisé (en vert) et un ligand cyclopentadiényle (en bleu).

Le moteur électrique développé dans l'équipe

Le moteur moléculaire élaboré dans l'équipe convertit l'énergie d'un flux d'électrons délivré par la pointe d'un STM en un mouvement rotatif unidirectionnel [19]. Ce moteur azimutal a été étudié sur surface d'or à 5 K et est composé de trois parties. Le stator est la partie fixe du moteur chimisorbée sur la surface grâce à un ligand tris(indazoly)borate fonctionnalisé par des groupements thioéther afin de s'accrocher à la surface d'or. Le rotor correspond à la partie mobile pouvant tourner librement et parallèlement à la surface. Il s'agit d'un ligand pentaarylcyclopentadiényle rigide, plan et dissymétrique, fonctionnalisé par cinq groupements : quatre ferrocènes et un méthyle. La rotule, un ion ruthénium(II), permet la rotation du rotor par rapport au stator (figure 7).

Lors de l'excitation du moteur par la pointe d'un STM, la rotation unidirectionnelle du moteur a été démontrée en utilisant le bras tronqué comme repère pour suivre la rotation. Il a de plus été établi que selon l'emplacement précis de la pointe du STM sur le rotor, sa rotation peut être déclenchée dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens contraire [20]. En effet, si la pointe du STM est positionnée au-dessus du groupement tolyle (figure 8, en orange) ou au-dessus du groupement ferrocényle (en jaune), les électrons du courant tunnel traversent la molécule *via* des orbitales

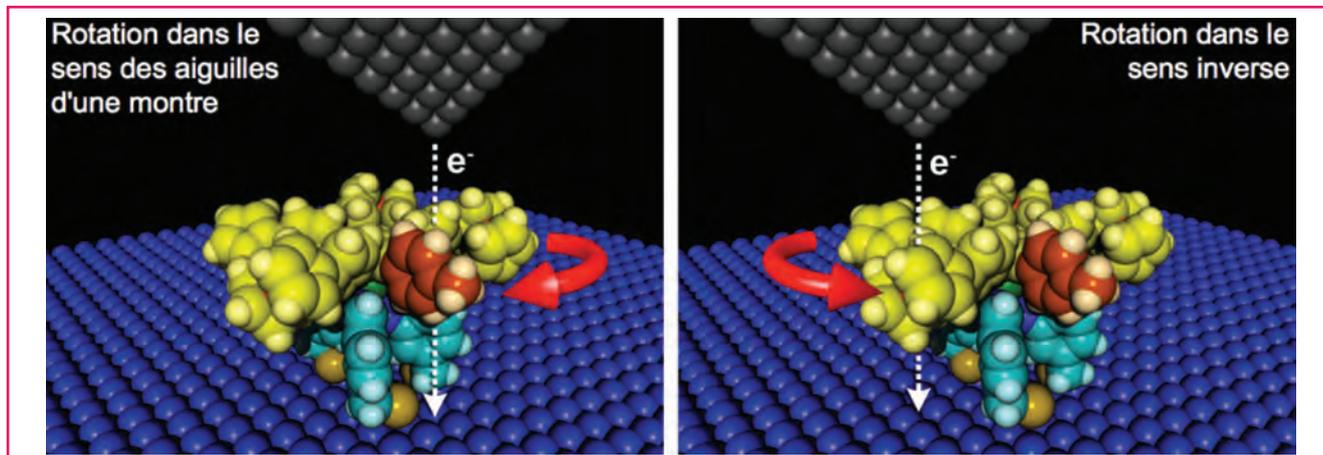


Figure 8 - Rotation horaire (à gauche) ou antihoraire (à droite) du moteur selon que la pointe du STM est placée au-dessus du tolyle ou au-dessus du ferrocène.

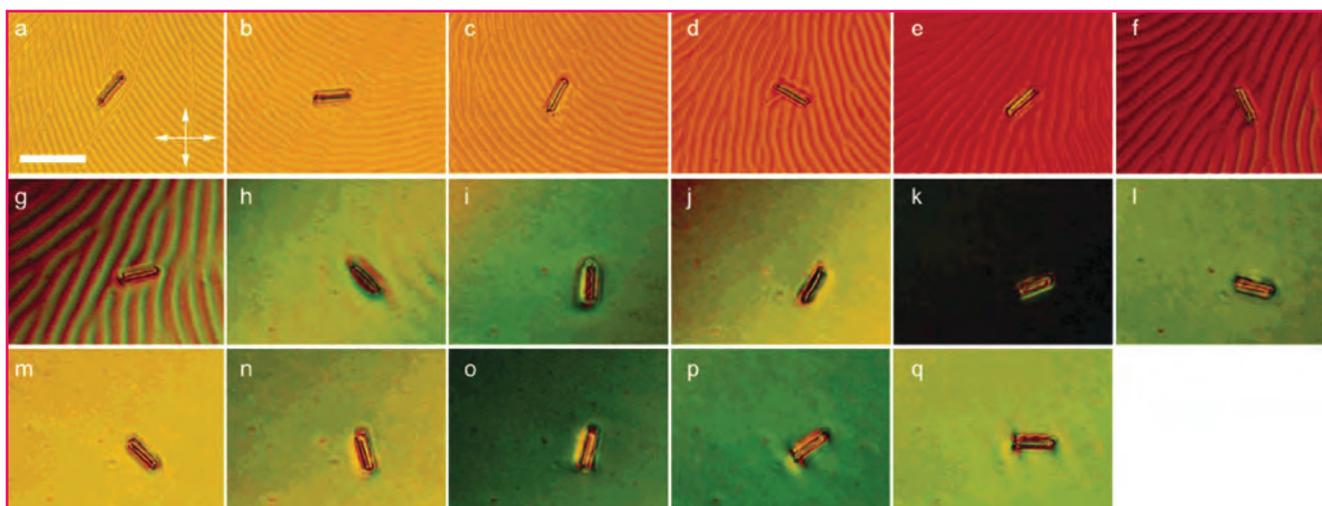


Figure 9 - Changement d'hélicité d'une surface de cristaux liquides provoquant la rotation d'un barreau en verre (photos toutes les 15 s sous irradiation continue à 365 nm ; échelle de 50 μm).

Reprinted with permission from *The Journal of the American Chemical Society* [21], © 2006 American Chemical Society.

moléculaires différentes. Dans le premier cas, la rotation est horaire ; dans le second, elle est antihoraire. Ce système constitue donc le premier exemple de moteur moléculaire vraiment réversible.

Ces différents exemples montrent qu'une première étape a été franchie dans le domaine des machines moléculaires : celui de la directionnalité du mouvement. Il est désormais possible pour quelques systèmes de contrôler le sens du mouvement de façon plus ou moins fine à partir d'une source d'énergie chimique, électrique ou lumineuse.

Bien que les exemples présentés aient tous quelques défauts en vue d'une application à court terme, ils constituent une avancée certaine dans la compréhension des mécanismes qui s'opèrent à l'échelle moléculaire. De plus, certains systèmes connaissent déjà une application académique et sont exploités pour effectuer un travail à l'échelle macroscopique.

Exemples d'exploitation à l'échelle macroscopique

Pour exploiter le travail d'une molécule à une échelle plus grande, deux solutions sont envisageables : il est possible soit de coordonner le mouvement de plusieurs machines moléculaires (mouvement collectif), soit de combiner les propriétés de machines moléculaires avec les propriétés d'autres molécules qui ne sont pas des machines moléculaires, comme des cristaux liquides ou des polymères (mouvement coopératif). Voici quelques exemples issus de la littérature.

Faire tourner un barreau de verre dans des cristaux liquides

Le moteur de B.L. Feringa a été utilisé pour interagir avec des cristaux liquides. Lorsqu'un cristal liquide est dopé avec ce moteur (1 % en masse), la rotation de ce dernier entraîne un changement d'hélicité du cristal liquide. Selon la configuration du moteur, cette réorganisation rotationnelle du cristal liquide se fait soit dans le sens horaire, soit dans le sens antihoraire [21]. La figure 9 présente notamment la réorganisation de la phase de cristaux liquides dopée en moteur pendant l'irradiation de la surface (étapes a à q). Mieux encore, cette réorganisation rotationnelle est employée pour provoquer

la rotation d'un micro-objet (4 000 fois plus gros que le moteur !). Sur la figure 9, un barreau de 5,0 x 28,4 μm effectue approximativement 2,5 tours dans le sens horaire.

Provoquer la contraction d'un gel à l'échelle macroscopique

L'équipe de N. Giuseppone a aussi exploité le moteur de Feringa de manière originale. Après l'avoir intégré en tant qu'agent de réticulation dans des polymères, il a montré que le gel obtenu pouvait, sous irradiation continue, se contracter jusqu'à 80 % [22]. Cet effet se voit à l'échelle macroscopique comme le montrent les photos prises pendant le processus (figure 10). Le moteur se trouvant de manière structurale à des nœuds du réseau, sa rotation unidirectionnelle conduit à l'enroulement des fragments de polymères, ce qui provoque l'enroulement de ceux-ci au niveau moléculaire. L'effet coopératif conduit à l'effet macroscopique observé. On peut considérer que le moteur effectue un travail en enroulant le polymère dans le réseau. Lorsque le travail limite est atteint, la contraction s'arrête.

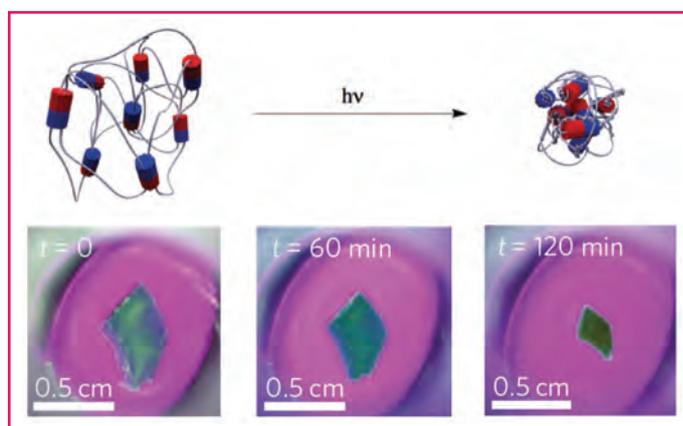


Figure 10 - Structure du polymère réticulé autour du moteur dont les deux sous-unités sont représentées en bleu et en rouge. Sous l'effet de la lumière, la rotation provoque la contraction du polymère comme démontré par les photos prises durant le processus.

Adapted with permission from Macmillan Publishers Ltd, *Nature Nanotechnology* [22], © 2015.

Il s'agit bien là d'exemples de transmission d'un mouvement moléculaire à l'échelle macroscopique par un travail collectif et coopératif des molécules du système. Cependant, une question demeure : quel est le travail utile fourni par une molécule unique ?

Du contrôle unidirectionnel de la rotation d'un moteur moléculaire vers l'évaluation du travail exploitable d'un treuil moléculaire

Des calculs obtenus dans l'équipe avec le logiciel ASE+, qui mêle mécanique moléculaire et DFT, indiquent qu'il est possible pour notre moteur d'obtenir une vitesse de rotation de $7,5 \text{ tour}\cdot\text{s}^{-1}$ pour un courant tunnel appliqué de 1 nA [23]. À cette vitesse, quand une force antagoniste à la direction de rotation est appliquée, la force maximale exercée par le moteur est de 0,65 pN, ce qui est en accord avec des valeurs estimées pour un moteur de 10^{-24} kg [24]. La force utile d'un moteur ayant une telle masse serait alors de 0,1 pN, ce qui donnerait un travail utile de $6,5 \times 10^{-22} \text{ J}$. Ces résultats théoriques doivent maintenant être confrontés à l'expérience. Nous avons pour cela élaboré une stratégie nous permettant d'évaluer expérimentalement le travail d'un moteur moléculaire unique déposé sur une surface métallique.

Notre stratégie consiste à synthétiser un treuil moléculaire intégrant le moteur développé dans l'équipe. Ce treuil sera relié par chimie clic à des fragments moléculaires variés avant le dépôt de l'ensemble sur une surface. Ces fragments sont analogues à des charges même si ce n'est pas leur masse qui est importante mais leur énergie de diffusion sur la surface d'étude. En fonction de ces interactions, qui dépendront de leur structure moléculaire, il sera possible ou non de les déplacer avec le treuil auquel elles seront reliées après excitation du moteur par la pointe du STM. Il sera alors possible de déterminer une valeur de l'énergie limite de diffusion de la charge sur la surface au-delà de laquelle le treuil ne sera plus capable de déplacer sa charge, et à partir de là, de déterminer la valeur du travail limite du moteur.

Notes et références

- [1] Pour plus d'informations, consulter la page Wikipédia : https://fr.wikipedia.org/wiki/Machine_d'Anticythère
- [2] Cardwell D.S.L., *James Joule: A Biography*, Manchester University Press, 1991.
- [3] Pour plus d'informations, consulter la page Wikipédia : <https://en.wikipedia.org/wiki/Intel>
- [4] Feynman R.P., There's plenty of room at the bottom, *Engineering and Science*, 1960, p. 22.
- [5] Müller E.W., Das Feldionenmikroskop, *Zeitschrift für Physik*, 1951, 131, p. 136.
- [6] Tsong T.T., Direct observation of interactions between individual atoms on tungsten surfaces, *Phys. Rev. B: Solid State*, 1972, 6, p. 417.
- [7] Joachim C., Rapenne G., Single molecular rotating machines: nanovehicles and motors, *Top. Curr. Chem.*, 2014, 354, p. 253.
- [8] Joachim C., Rapenne G., Molecule concept-nanocars: chassis, wheels and motors?, *ACS Nano*, 2013, 7, p. 11.
- [9] a) Vives G., Tour J.M., Synthesis of single-molecule nanocars, *Acc. Chem. Res.*, 2009, 42, p. 473 ; b) Jacquot de Rouville H.-P., Garbage R., Cook R.E., Pujol A.R., Sirven A.M., Rapenne G., Synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbon-based nanovehicles equipped with triptycene wheels, *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, p. 3023 ; c) Jacquot de Rouville H.P., Garbage R., Ample F., Nickel A., Meyer J., Moresco F., Joachim C., Rapenne G., Synthesis and STM imaging of symmetric and dissymmetric ethynyl-bridged dimers of boron-subphthalocyanine bowl-shaped nano-wheels, *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, p. 8925 ; d) Kudernac T., Ruangsapapichat N., Parschau M., Macia B., Katsonis N., Harutyunyan S.R., Ernst K.H., Feringa B.L., Electrically driven directional motion of a 4-wheeled molecule on a metal surface, *Nature*, 2011, 479, p. 208 ; e) Joachim C. et al., La NanoCar Race, première course internationale de molécule-voitures, *L'Act. Chim.*, 2016, 411, P. 1

(téléchargement libre sur : www.lactualitechimique.org/La-NanoCar-Race-premiere-course-internationale-de-molecule-voitures).

- [10] Zhang Y., Kersell H., Stefak R., Echeverria J., Iancu V., Perera G., Li Y., Deshpande A., Braun K.-F., Joachim C., Rapenne G., Hla S.-W., Simultaneous and coordinated rotational switching of all molecular rotors in a network, *Nature Nanotech.*, 2016, 11, p. 706.
- [11] Kottas G.S., Clarke L.I., Horinek D., Michl J., Artificial molecular rotors, *Chem. Rev.*, 2005, 105, p. 1281.
- [12] Kay E.R., Leigh D.A., Zerbetto F., Synthetic molecular motors and mechanical machines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, p. 72.
- [13] Browne W.R., Feringa B.L., Making molecular machines work, *Nature Nanotechnol.*, 2006, 1, p. 25.
- [14] Kelly T.R., De Silva H., Silva R.A., Unidirectional rotary motion in a molecular system, *Nature*, 1999, 401, p. 150.
- [15] van Delden R.A., ter Wiel M.K.J., Pollard M.M., Vicario J., Koumura N., Feringa B.L., Unidirectional molecular motor on a gold surface, *Nature*, 2005, 437, p. 1337.
- [16] Tierney H.L., Murphy C.J., Jewell A.D., Baber A.E., Iski E.V., Khodaverdian H.Y., McGuire A.F., Klebanov N., Sykes E.C.H., Experimental demonstration of a single-molecule electric motor, *Nature Nanotechnol.*, 2011, 6, p. 625.
- [17] Tierney H.L., Murphy C.J., Sykes E.C.H., Regular scanning tunneling microscope tips can be intrinsically chiral, *Phys. Rev. Lett.*, 2011, 106, p. 010801.
- [18] a) Kao C.Y., Lu H.F., Yang J.S., A rotary molecular motor gated by electrical energy, *Org. Lett.*, 2014, 16, p. 6100 ; b) Seldenthuis J.S., Prins F., Thijssen J.M., van der Zant H.S.J., An all-electric single-molecule motor, *ACS Nano*, 2010, 4, p. 6681.
- [19] a) Vives G., Rapenne G., Directed synthesis of symmetric and dissymmetric molecular motors built around a ruthenium cyclopentadienyl tris(indazolyl)borate complex, *Tetrahedron*, 2008, 64, p. 11462 ; b) Stefak R., Sirven A.M., Fukumoto S., Nakagawa H., Rapenne G., Desymmetrization on both ligands of pentaphenylcyclopentadienyl hydrotris(indazolyl)borate ruthenium(II) complexes: prototypes of organometallic molecular gears and motors, *Coord. Chem. Rev.*, 2015, 287, p. 79.
- [20] Perera U.G.E., Ample F., Kersell H., Zhang Y., Vives G., Echeverria J., Grisolia M., Rapenne G., Joachim C., Hla S.W., Controlled clockwise and anticlockwise rotational switching of a molecular motor, *Nature Nanotechnol.*, 2013, 8, p. 46.
- [21] Eelkema R., Pollard M.M., Katsonis N., Vicario J., Broer D.J., Feringa B.L., Rotational reorganization of doped cholesteric liquid crystalline films, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, p. 14397.
- [22] Li Q., Fuks G., Moulin E., Maaloum M., Rawiso M., Kulic I., Foy J.T., Giuseppone N., Macroscopic contraction of a gel induced by the integrated motion of light-driven molecular motors, *Nature Nanotechnol.*, 2015, 10, p. 161.
- [23] Echeverria J., Monturet S., Joachim C., One-way rotation of a molecule-rotor driven by a shot noise, *Nanoscale*, 2014, 6, p. 2793.
- [24] Marden J.H., Allen L.R., Molecules, muscles and machines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99, p. 4161.



A. Sirven



C. Kammerer



G. Rapenne

Agnès Sirven

a soutenu sa thèse sur le design et la synthèse d'un treuil moléculaire au Centre d'Élaboration de Matériaux et d'Études Structurales (CEMES)* en octobre 2015.

Claire Kammerer

est maître de conférences à l'Université Paul Sabatier et effectue ses travaux de recherche dans le groupe Nanosciences du CEMES*.

Gwénaél Rapenne (auteur correspondant)

est professeur à l'Université Paul Sabatier et chercheur dans le groupe Nanosciences du CEMES*.

* CEMES-CNRS, UPR 8011 CNRS, 29 rue Jeanne Marvig, F-31055 Toulouse Cedex 4.

Courriels : kammerer@cemes.fr ; rapenne@cemes.fr

Les microsystèmes au service de la chimie analytique verte pour le nucléaire

Thomas Vercouter, Clarisse Mariet, Laurent Vio et Frédéric Chartier

Résumé

La miniaturisation des dispositifs analytiques offre, pour le domaine nucléaire, des perspectives nouvelles pour la sécurisation, l'optimisation et la diversification des procédés (réduction des transports de matière, réduction des quantités stockées, économie d'énergie, conditions réactionnelles inaccessibles aux réacteurs macroscopiques...). Cette échelle réduite satisfait la plupart des critères de la chimie analytique verte, ainsi que le principe de minimisation des risques et nuisances associés aux échantillons radioactifs, par une réduction très importante des quantités d'échantillons, des réactifs, des déchets générés par les installations, du temps d'analyse et par l'automatisation. Un nombre croissant de développements de microsystèmes ou « laboratoires sur puce » spécifiques sont réalisés dans ce sens, en particulier pour les étapes de purification et séparation de radionucléides, et pour leurs mesures dans des échantillons complexes et difficiles à manipuler. Cet article propose d'illustrer le développement de microsystèmes analytiques appliqués à des problématiques d'analyse isotopique, élémentaire et de spéciation rencontrées dans le nucléaire, et de souligner les principaux défis qui restent à relever.

Mots-clés

Microsystèmes analytiques, radionucléides, analyse isotopique et élémentaire, spéciation, méthodes séparatives miniaturisées.

Abstract

Microsystems serving green analytical chemistry in the nuclear industry

Miniaturization of analytical devices provides new perspectives for safety improvement, optimisation, and diversification of processes (reduction of matter shipment, reduction of stored materials, energy savings, reaction conditions that are inaccessible with macroscopic reactors...). This reduced scale satisfies most of the criteria of green analytical chemistry as well as the principle of minimization of hazards associated to radioactive samples, thanks to a major reduction of sample quantities, reactants, wastes, and analysis time, and to automation. An increasing number of specific microsystems or "labs-on-a-chip" have been developed with this ambition, particularly for radionuclides purification and separation steps, and for their analyses in complex and hard-to-handle samples. This article illustrates the development of analytical microsystems for isotopic, elemental and speciation analysis as in nuclear-related activities, and underlines the main challenges to take up.

Keywords

Analytical microsystems, radionuclide, isotopic and elemental analysis, speciation, miniaturized separation methods.

La miniaturisation des techniques analytiques, et en particulier le développement de systèmes d'analyse intégrés appelés aussi « micro total analytical system » (μ TAS) ou laboratoire sur puce (« lab on a chip »), est une approche particulièrement intéressante dans le cadre de la chimie analytique verte pour la caractérisation des espèces chimiques. Ces laboratoires sur puce consistent en des dispositifs miniaturisés comprenant tout ou partie des étapes du processus analytique (préparation des échantillons, séparation, détection). Ces microsystèmes analytiques de faibles dimensions (quelques cm^2) peuvent intégrer, dans des microcanaux de quelques dizaines de μm , les différentes étapes de préparation (comme la micro-extraction) et de séparation (comme l'électrochromatographie ou l'électrophorèse capillaire) des constituants. La détection est souvent basée sur les techniques spectrométriques (fluorescence, chimiluminescence, absorption UV/Vis...) ou électrochimiques directement implantées sur le microsystème, de façon à disposer d'un système totalement autonome et utilisable sur site.

Un deuxième axe de développement pour la détection des composés consiste à coupler les microsystèmes séparatifs avec des spectromètres de masse (organique ou inorganique) de laboratoire, de façon à conserver les hautes performances analytiques tout en travaillant sur des microquantités d'échantillons.

L'avantage majeur de cette miniaturisation est la réduction significative des volumes d'échantillon, des réactifs et des déchets produits ainsi que du temps d'analyse. Ces microsystèmes présentent de plus une forte capacité de traitement en parallèle et une remarquable aptitude à l'automatisation. Le principal inconvénient de ces systèmes est leur architecture fixe, spécifique à une application particulière. Les principales applications concernent la biologie (puces à ADN, à protéines...), mais de plus en plus d'applications en chimie analytique apparaissent actuellement. Compte tenu de leurs caractéristiques, les microsystèmes d'analyse sont ainsi particulièrement intéressants dans le domaine de l'analyse physico-chimique pour le nucléaire.

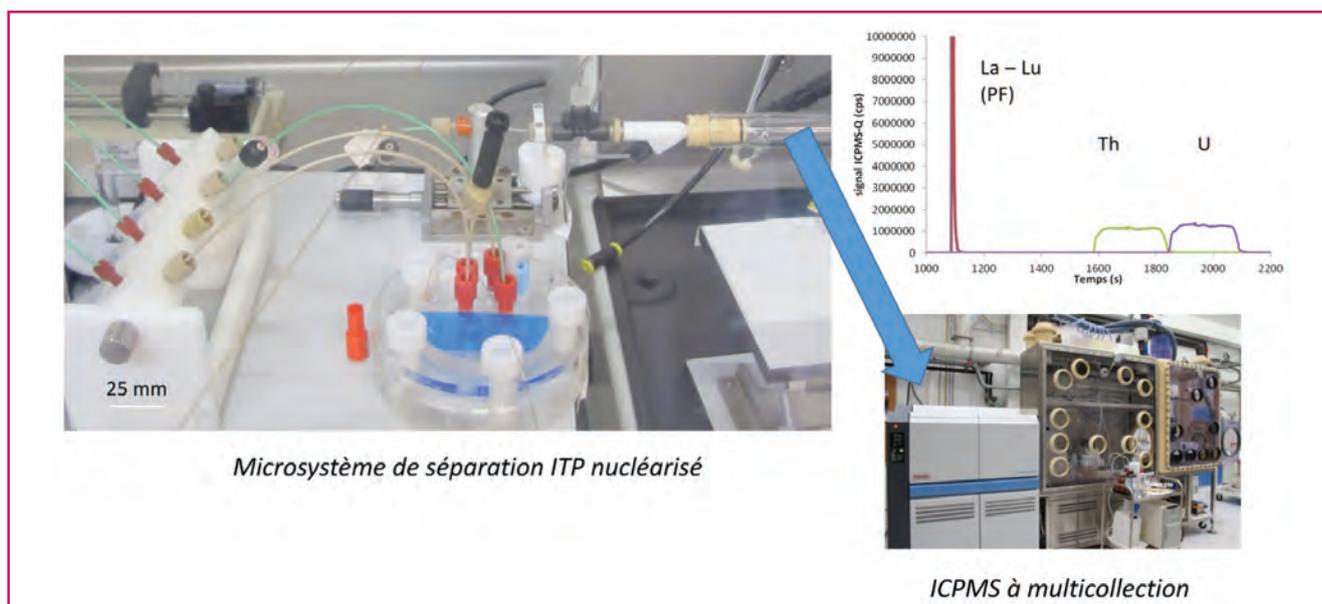


Figure 1 - Mise en œuvre d'un microsysteme d'isotachophorese en boite à gants pour la separation et l'analyse isotopique d'actinides (U, Th) et de lanthanides (La-Lu) par ICPMS à multicollection.

Dans ce cas particulier de l'analyse chimique d'échantillons radioactifs, des précautions spécifiques dues à la nature et au niveau de radioactivité doivent être prises. Les échantillons sont par conséquent confinés et manipulés dans des boites à gants, voire des cellules blindées, afin de minimiser l'impact pour le personnel et l'environnement. La miniaturisation des procédés analytiques dans le domaine nucléaire est par conséquent une voie d'avenir pour réduire les risques et nuisances liés aux échantillons radioactifs, qui sont directement fonctions des quantités de matière mises en jeu.

L'analyse de radionucléides intervient dans l'ensemble du cycle nucléaire, avec des objectifs analytiques variés, comme la mesure de la composition isotopique et de la concentration des radionucléides avec des incertitudes de quelques pour mille, ou la détermination de la spéciation des radionucléides dans un milieu complexe. Dans chaque cas, les mesures doivent garantir justesse et fidélité, y compris lorsque l'analyte est en très faible teneur et dans une matrice complexe. C'est la raison pour laquelle les techniques de mesure de haute sensibilité comme la spectrométrie de masse sont souvent choisies pour la détection après avoir réalisé des opérations de préparation et de séparations chimiques, en particulier pour supprimer les interférences isobariques. Les microsystèmes trouvent ainsi naturellement leur place pour la préconcentration et la séparation d'espèces chimiques sur des quantités réduites d'échantillons. Parmi les méthodes séparatives miniaturisables pour des analyses dans le domaine nucléaire, les méthodes électrocinétiques, la chromatographie liquide et l'extraction liquide-liquide concentrent la majeure partie des développements.

Séparation par méthodes électrocinétiques

Les séparations électrocinétiques résultent de la migration des espèces chargées dans un tube capillaire ou un canal de microsysteme de faible section (quelques dizaines de micromètres de diamètre ou de côté) sous l'effet d'une différence de potentiel. La séparation des ions est basée sur la différence de mobilité électrophorétique. La sélectivité est

généralement augmentée en ajoutant à l'électrolyte de séparation un agent complexant. L'électrophorese est une technique électrocinétique efficace et polyvalente. Les très faibles volumes manipulés (quelques nanolitres à quelques dizaines de nanolitres) permettent par exemple d'analyser des éléments à l'état de traces ou de caractériser les espèces formées lors des études de spéciation [1]. La qualité de séparation et la finesse des pics obtenus ont déjà contribué à la réalisation d'inventaires isotopiques en présence d'acide α -hydroxyisobutyrique (HIBA) comme agent complexant et par couplage avec la spectrométrie de masse à source plasma à couplage inductif (ICPMS) [2].

Dans le cas de l'analyse d'éléments à l'état de traces tels que certains produits de fission, comme les lanthanides, une quantité minimale des analytes, de l'ordre de quelques ng, est nécessaire pour une analyse par spectrométrie de masse. C'est la raison pour laquelle une étape de préconcentration peut être nécessaire. L'isotachophorese (ITP) est une méthode électrocinétique préparative capable de séparer des volumes d'injection de plusieurs microlitres, et de préconcentrer les analytes dans une bande d'éluion d'une durée de plusieurs secondes. Cette technique est basée sur l'utilisation de deux électrolytes différents encadrant l'échantillon : un électrolyte leader, dont la mobilité électrophorétique est supérieure à celles des analytes de l'échantillon, et un électrolyte terminal, dont la mobilité est plus faible que celles des analytes. Les espèces contenues dans l'échantillon sont séparées, par application d'une différence de potentiel, sous forme de bandes en fonction de leurs différences de mobilité. La longueur de ces bandes est proportionnelle à la concentration des espèces. Un microsysteme en copolymère d'oléfine cyclique (COC) a ainsi été développé pour la séparation des lanthanides en utilisant de l'acide 2-hydroxy-2-méthylbutyrique (HMBA) comme agent complexant [3]. Ce microsysteme comprend un canal central de 0,8 μ L de volume auquel sont reliés les canaux d'arrivée des électrolytes leader et terminaux ainsi que l'échantillon. Ce dispositif miniaturisé a été mis en œuvre pour la séparation et la caractérisation isotopique des lanthanides en le couplant à un ICPMS à multicollection à l'aide d'un capillaire (figure 1). Ce couplage ITP-ICPMS est particulièrement intéressant pour des mesures isotopiques

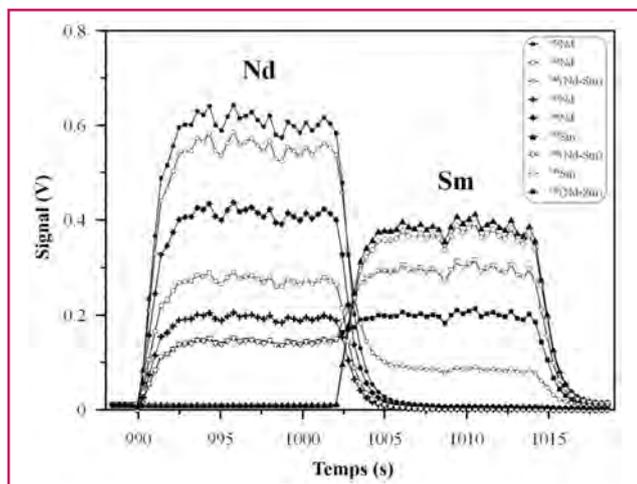


Figure 2 - Intensité des signaux des isotopes Nd et Sm isotopes pendant la séparation Nd/Sm pour un volume injecté de $0,8 \mu\text{L}$ avec 5 ng de chaque élément, par couplage direct entre le microsystème et un ICPMS-MC.

après séparation des éléments en raison des signaux transitoires qui se présentent sous forme de plateaux et non de pics gaussiens.

Comme montré sur la figure 2, les plateaux (ici pour Nd et Sm) ont une durée d'une dizaine de secondes. Après correction des biais de masse, la justesse sur les rapports isotopiques était inférieure à $1,2 \%$ pour le néodyme et inférieure à $1,7 \%$ pour le samarium, sur une quantité injectée de 5 ng par élément.

Ce procédé de séparation par ITP, appliqué dans un premier temps à l'analyse des isotopes des lanthanides, a permis de réduire d'un facteur $1\,000$ les quantités d'échantillon et les volumes d'effluents liquides par rapport au protocole de séparation chimique classiquement mis en œuvre pour les analyses des produits de fission.

Les développements actuels portent sur la séparation de l'uranium, du plutonium et des lanthanides, en vue de l'analyse complète de solutions de combustibles nucléaires en un nombre limité d'étapes analytiques.

Il est à noter que ces développements pour la séparation et l'analyse des lanthanides par ITP couplé à l'ICPMS sont évidemment applicables dans d'autres domaines comme les géosciences ou l'environnement. Le couplage entre les

techniques électrocinétiques miniaturisées et l'ICPMS, grâce à ses avantages, s'impose également de plus en plus comme une technique de spéciation élémentaire incontournable.

Séparation par chromatographie en phase liquide

La séparation d'éléments par chromatographie en phase liquide est très utilisée dans les protocoles de radiochimie pour les analyses élémentaires et isotopiques. Les protocoles sur résines échangeuses d'ions sont largement mis en œuvre sur échantillons actifs pour obtenir des fractions purifiées d'actinides ou de certains éléments (lanthanides, platinoïdes...).

La miniaturisation de ces séparations par chromatographie dans un microsystème est délicate en raison de la difficulté technologique que représente l'intégration d'une phase stationnaire dans un microcanal. En effet, la phase stationnaire doit permettre la rétention des solutés, présenter une capacité d'échange maximale et, souvent, être résistante aux acides mis en œuvre en radiochimie. Plusieurs voies ont été envisagées : revêtement de surface des microcanaux, structuration spécifique du microsystème, remplissage des microcanaux par des particules ou par une phase stationnaire synthétisée *in situ*.

Les phases stationnaires monolithiques, à base organique ou silice, synthétisées *in situ* et de façon localisée dans un microcanal, se sont fortement développées par rapport au remplissage du canal par des particules [4]. Elles allient en effet une bonne résistance mécanique par ancrage covalent aux parois des microcanaux, un bon contrôle de la porosité et de la perméabilité, et de larges possibilités de fonctionnalisations chimiques. La forte acidité des phases mobiles utilisées en radiochimie oriente vers l'utilisation de monolithes organiques pour leur résistance chimique. Cette approche a été retenue pour la conception d'un système séparatif dédié à la séparation uranium, plutonium, produits de fission en milieu acide chlorhydrique concentré [5]. Un monolithe poly(glycidyl méthacrylate-co-éthylène diméthacrylate) fonctionnalisé par la triéthylamine a été synthétisé dans un microsystème dont la conception a été inspirée de celles des « labs-on-a-CD » qui utilisent la force centrifuge pour transporter les fluides (figure 3). L'absence de connexions est parfaitement adaptée à l'automatisation et à la parallélisation des analyses en boîte à gants. Un gain de réduction d'un

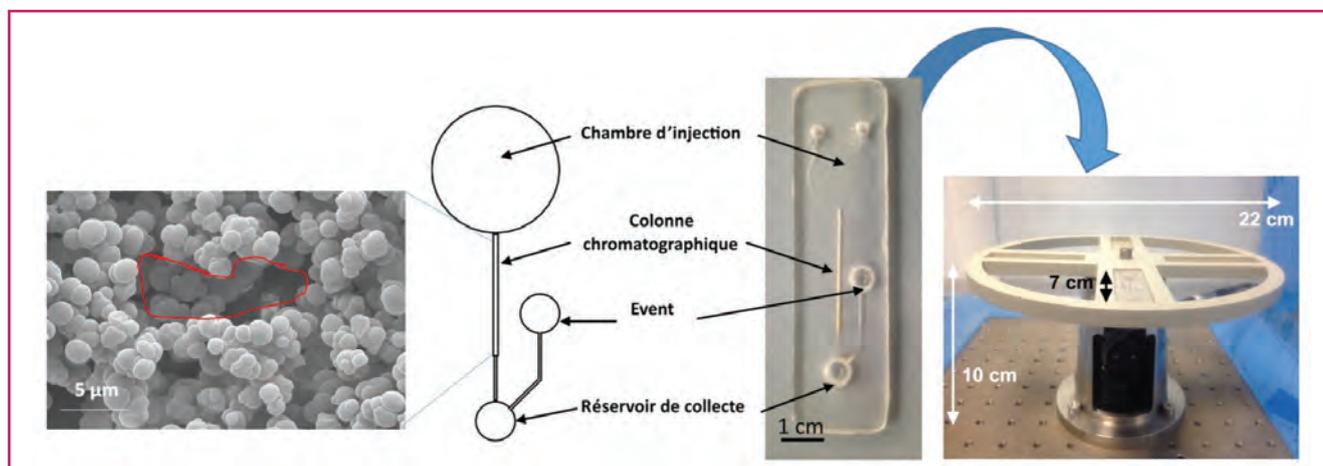


Figure 3 - Développement d'un monolithe organique fonctionnalisé, synthétisé et ancré au sein d'un microcanal d'un microsystème en copolymère d'oléfines cycliques. Ce microsystème peut être opéré sur une plateforme centrifuge pour le déplacement des fluides sans connectiques.

facteur 250 sur le volume des déchets liquides générés par l'analyse a été obtenu. Les développements actuels au laboratoire concernent la synthèse d'un nouveau support monolithique fonctionnalisé afin de transposer cette séparation chromatographique à des solutions en milieu acide nitrique, fréquemment utilisé dans les procédés de dissolution et de traitement de combustibles nucléaires irradiés.

D'autres modes de chromatographie liquide sont utilisés pour caractériser des complexes de radionucléides, parmi lesquels les lanthanides (Ln) et les actinides (An). Ces informations de spéciation sont particulièrement recherchées pour comprendre les interactions métal-ligand mises en jeu ou les mécanismes chimiques intervenant dans un procédé. En particulier, les procédés de retraitement du combustible nucléaire usé reposent, au niveau industriel, sur l'extraction par solvant. Parmi les scénarios de procédé à l'étude, la co-extraction des An(III) et des Ln(III) suivie de la dés extraction sélective de façon disjointe des An(III) et des Ln(III) a été développée par l'introduction de complexants spécifiques dans la phase aqueuse (DTPA, TEDGA...). Des analyses de spéciation des An(III) et des Ln(III) à certaines étapes clés du procédé (dés extraction, lavage...) peuvent être réalisées à l'aide de la chromatographie d'interaction hydrophile (HILIC), particulièrement adaptée pour la séparation de composés polaires et chargés comme les complexes de lanthanides et d'actinides, suivie d'une analyse simultanée par spectrométrie de masse électrospray (ESI-MS) et spectrométrie de masse à torche plasma (ICPMS) [6]. La réduction des diamètres de colonne à particule submicrométrique d'une part, et la synthèse *in situ* au sein de capillaires de phases monolithiques à greffons polaires (zwitterionique, amide) sont également étudiées, en vue d'une transposition de ces phases stationnaires dans le microcanal d'une puce.

Séparation par extraction liquide-liquide

L'extraction par solvant est l'une des opérations importantes en analyse radiochimique, et offre de réels atouts pour une utilisation dans des microsystèmes. L'échelle microscopique pour l'extraction par solvant permet d'accéder à une zone d'interface spécifique importante, un rapport interface/volume contrôlé et de faibles distances de diffusion qui se traduisent par des temps de diffusion réduits. Plusieurs types d'écoulements laminaires sont réalisés en systèmes biphasiques : les flux segmentés (une phase est dispersée dans l'autre) et les flux parallèles. Les flux parallèles sont avantageux du point de vue de l'analyse car les phases peuvent être collectées séparément en sortie de microsystème en vue de leur analyse. Les flux segmentés offrent un rapport surface/volume plus important mais si la détection n'est pas réalisée *in situ* dans le microsystème, la séparation des phases nécessite une coalescence rapide des gouttelettes dispersées, ou un retour à l'échelle macroscopique (décantation, centrifugation, etc.).

Nichols *et coll.* ont réalisé en 2011 l'un des travaux fondateurs sur l'utilisation d'écoulements segmentés pour la microextraction liquide-liquide de radioéléments [7] ; en contrôlant l'aire interfaciale spécifique, ils ont déterminé les constantes cinétiques de transfert de masse de treize lanthanides et de l'yttrium dans un microcapillaire en Téflon^{MD}.

Depuis une dizaine d'années, plusieurs microsystèmes d'extraction liquide-liquide, majoritairement en flux parallèles, ont été développés dans les laboratoires pour l'extraction de radionucléides à partir d'un milieu acide nitrique ou

chlorhydrique. Ces études ont démontré la possibilité d'atteindre les rendements d'extraction d'équilibre en seulement quelques secondes, par rapport à plusieurs dizaines de minutes avec les méthodes classiques en batch.

Le groupe de Kitamori a réalisé dès 2005 l'extraction de l'uranium(VI) en milieu HNO₃ 3 M par le tributylphosphate (TBP) dans le dodécane avec un microsystème en verre à double jonction Y, obtenant un rendement de 94 % en une seconde [8]. Dans ce même type de microsystème, nous avons réalisé l'extraction quantitative de U(VI) d'un milieu (HCl ou HNO₃) avec des extractants tels que le tri-*n*-octylméthylammonium (Aliquat[®] 336) [9], le TBP ou des mono-alkylamides (figure 4). Le contrôle précis de la position de l'interface au centre du canal permet une séparation aisée des phases à la sortie après quelques secondes de contact. Cette approche offre la possibilité d'intégrer des étapes d'extraction et dés extraction au sein d'un même microsystème, et de coupler les sorties de fluides à d'autres étapes séparatives ou à une technique de détection performante [9].

Quelques études démontrent aussi l'extraction par solvant de Am(III) et de Pu(IV) en microsystème, respectivement par l'oxyde d'octyl(phényl)-*N,N*-diisobutylcarbamoylméthylphosphine (CMPO) [10] et par le TBP [11].

Conception, fabrication et mise en œuvre des microsystèmes

La conception et la réalisation de microsystèmes va dépendre de l'application et du système chimique étudié. Il peut ainsi être nécessaire de développer des microsystèmes prototypes. Ces derniers doivent prendre en compte non seulement la fonction recherchée pour l'application du microsystème, mais également la nature du matériau et les moyens de microfabrication. Il s'agit de créer le design du système, les profils et dimensions des canaux, le positionnement et la nature des connectiques, compatibles avec le matériau

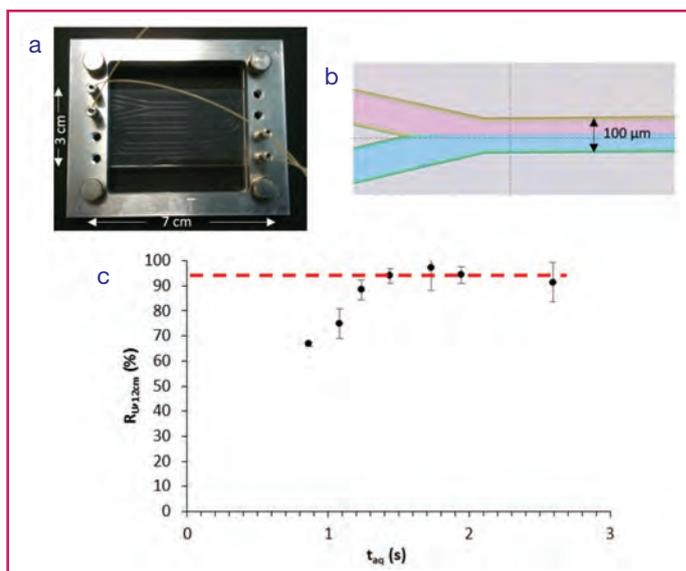


Figure 4 - (a) Photo d'un microsystème en verre constitué d'un canal de 12 cm de longueur, 100 μm de largeur et 40 μm de hauteur, à double entrée et double sortie, dans son portoir. (b) Photo au microscope de l'entrée du microsystème avec un écoulement parallèle d'une phase aqueuse (colorée en bleu) et d'une phase organique (colorée en rose). (c) Évolution du rendement d'extraction de l'uranium R_U en fonction du temps de contact de la phase aqueuse t_{aq} pour le système chimique [HNO₃] = 3 M, [U(VI)] = 10⁻⁴ M/[TBP] = 30 % (v/v) dans le *n*-dodécane.

et la méthode de fabrication. La conception s'appuie en outre sur les outils de modélisation pour optimiser les paramètres physiques des microsystèmes ou trouver les meilleurs compromis selon les limitations éventuelles liées à la microfabrication [12].

Les techniques de microfabrication varient considérablement en fonction du matériau constitutif des microsystèmes. Il faut que le matériau soit compatible avec les composés chimiques et les réactifs mis en jeu.

Le verre constitue un matériau de choix en raison de sa résistance aux acides concentrés et aux solvants. Plusieurs sociétés commercialisent des microsystèmes en verre ; le choix des designs est cependant encore limité et leur coût relativement élevé. Les microsystèmes en verre sont généralement fabriqués en salle blanche par photolithographie ou lithographie par faisceau d'électrons. Après polissage, ils présentent d'excellents états de surface. Les techniques de gravure par laser sont également développées pour le prototypage rapide de microsystèmes en verre grâce à des lasers impulsions nano- ou femtoseconde de haute cadence, permettant la réalisation aisée de microstructures. Un exemple de réalisation par microgravure laser est présenté sur la *figure 5* : il s'agit de la reproduction d'un design proposé par Kitamori pour l'extraction.

Les matériaux polymères peuvent en revanche être privilégiés dans le cas des séparations électrocinétiques et chromatographiques pour lesquels les fluides sont en général moins agressifs. Les polymères thermoplastiques, comme le poly(diméthylsiloxane) (PDMS), le poly(méthylméthacrylate) (PMMA), le polystyrène (PS), le copolymère d'oléfine cyclique (COC) ou le polycarbonate, sont très largement utilisés pour fabriquer des microsystèmes, notamment pour des applications biologiques. Les techniques de fabrication sont généralement le moulage par injection/moulage à chaud, le micro-usinage mécanique ou laser et la photolithographie douce. En fonction des propriétés mécaniques, chimiques, de transparence, de ces polymères, un très large choix est donc disponible pour concevoir des outils microfluidiques.

Pour des applications analytiques, en particulier dans le domaine nucléaire, le COC a été privilégié, pour des microsystèmes fabriqués par pressage à chaud sur des moules métalliques avec une très bonne qualité de surface. Une étape de micro-usinage est nécessaire pour intégrer les connectiques.

La fabrication par ajout de matière est particulièrement intéressante pour la réalisation de microsystèmes et de micro-ou millidispositifs totalement intégrés. Plusieurs techniques existent pour réaliser des microcomposants en plastiques ou en métal avec une dimension de la dizaine de microns. Les procédés de fabrication additive permettent par exemple de fabriquer des microsystèmes par structuration de la matière couche par couche, permettant l'obtention de structures 3D complexes et fermées, incluant des canaux ou cavités de géométrie complexe.

Compte tenu de l'ensemble de ces contraintes, le matériau choisi pour réaliser un microsystème peut ne pas posséder intrinsèquement toutes les propriétés (chimiques, mécaniques, optiques...) recherchées. Les revêtements ou modifications de surface au sein des canaux apparaissent déterminants dans le développement de microsystèmes optimisés. Les méthodes de fonctionnalisation chimique des surfaces internes peuvent en effet permettre d'ajuster les propriétés hydrophobes/hydrophiles, et donc la nature des écoulements, ou la résistance chimique aux acides et aux solvants.

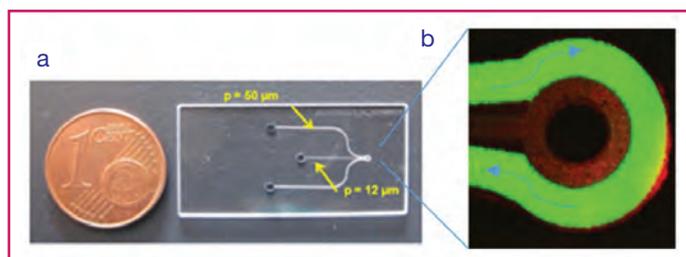


Figure 5 - (a) Microsystème en verre fabriqué par microgravure laser au CEA selon un design proposé par Kitamori pour l'extraction liquide-liquide. (b) Zoom sur la zone de contact entre la phase circulante (vert) et la phase liquide immobile (brun).

Conclusions

Le développement des microsystèmes d'analyse s'avère particulièrement prometteur dans le domaine du nucléaire où les déchets doivent être retraités et où la minimisation de l'exposition du personnel aux radiations est une préoccupation majeure. Deux types de microsystèmes sont développés : ceux comprenant une détection *in situ* pour des analyses sur site, et ceux couplés aux spectromètres de laboratoires pour des analyses élémentaires, isotopiques et/ou moléculaires de précision. Ces microsystèmes, en permettant une diminution drastique des quantités analysées, minimisent à la fois l'ampleur du rayonnement et les coûts d'exploitation des zones contrôlées. Ces plateformes sont de plus hautement automatisables, leur mise en œuvre peut alors minimiser le nombre des tâches les plus répétitives ainsi que l'exposition du personnel aux radiations.

Parmi les études mentionnées précédemment, les microsystèmes utilisant la chromatographie liquide, en particulier avec des monolithes fonctionnalisés, et les techniques d'électromigration (électrochromatographie et électrophorèse capillaire ou isotachophorèse) apparaissent comme étant probablement les plus intéressants pour la transposition à la séparation des molécules et des éléments dans le domaine du nucléaire. En ce qui concerne les systèmes de détection, les couplages avec la spectrométrie de masse, qu'elle soit organique ou inorganique, se développent en raison de sa sensibilité et de sa sélectivité. Ces techniques sont particulièrement appliquées dans le domaine nucléaire compte tenu de leur intérêt pour les études de spéciation, mais aussi dans le cadre des analyses isotopiques et élémentaires de haute exactitude.

Il est à noter que pour les applications nucléaires, les très faibles quantités de matière nécessaires pour mettre en œuvre un essai avec les microsystèmes permettent également de multiplier les conditions opératoires ou les produits à tester, tout en maîtrisant le volume d'effluents générés et en limitant les débits de dose engendrés. À l'échelle du laboratoire, les microsystèmes permettent ainsi de produire des données de base (cinétique et thermodynamique), en nombre ou difficilement accessibles par les techniques classiques et, par exemple, de mieux comprendre les phénomènes chimiques et hydrodynamiques mis en jeu dans les procédés de retraitement du combustible nucléaire usé.

Références

- [1] Petit J., Aupiais J., Topin S., Geertsens V., Beaucaire C., Stambouli M., Stability constants determination of successive metal complexes by hyphenated CE-ICPMS, *Electrophoresis*, **2010**, *31*, p. 355.
- [2] Pitois A., de las Heras L.A., Betti M., Determination of fission products in nuclear samples by capillary electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry (CE-ICP-MS), *Int. J. Mass Spectrom.*, **2008**, *270*, p. 118.

- [3] Vio L., Cretier G., Chartier F., Geertsens V., Gourgiosis A., Isnard H., Morin P., Rocca J.L., Coupling between chip based isotachopheresis and multi-collector inductively coupled plasma mass spectrometry for separation and measurement of lanthanides, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2012**, *27*, p. 850.
- [4] Stachowiak T.B., Svec F., Frechet J.M.J., Chip electrochromatography, *J. Chromatogr. A*, **2004**, *1044*, p. 97.
- [5] Bruchet A., Taniga V., Descroix S., Malaquin L., Goutelard F., Mariet C., Centrifugal microfluidic platform for radiochemistry: potentialities for the chemical analysis of nuclear spent fuels, *Talanta*, **2013**, *116*, p. 488.
- [6] Beuvier L., Bresson C., Nonell A., Vio L., Henry N., Pichon V., Chartier F., Simple separation and characterization of lanthanide-polyaminocarboxylic acid complexes by HILIC ESI-MS, *Rsc Adv.*, **2015**, *5*, p. 92858.
- [7] Nichols K.P., Pompano R.R., Li L., Gelis A.V., Ismagilov R.F., Toward mechanistic understanding of nuclear reprocessing chemistries by quantifying lanthanide solvent extraction kinetics via microfluidics with constant interfacial area and rapid mixing, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 15721.
- [8] Hotokezaka H., Tokeshi M., Harada M., Kitamori T., Ikeda Y., Development of the innovative nuclide separation system for high-level radioactive waste using microchannel chip-extraction behavior of metal ions from aqueous phase to organic phase in microchannel, *Prog. Nucl. Energy*, **2005**, *47*, p. 439.
- [9] Hell G., Mariet C., Cote G., Liquid-liquid extraction of uranium(VI) with Aliquat® 336 from HCl media in microfluidic devices: combination of micro-unit operations and online ICP-MS determination, *Talanta*, **2015**, *139*, p. 123.
- [10] Ban Y., Kikutani Y., Tokeshi M., Morita Y., Extraction of Am(III) at the interface of organic-aqueous two-layer flow in a microchannel, *J. Nucl. Sci. Technol.*, **2011**, *48*, p. 1313.
- [11] Yamamoto M., Taguchi S., Sato S., Surugaya N., Evaluation of plutonium(IV) extraction rate between nitric acid and tri-*n*-butylphosphate solution using a glass chip microchannel, *J. Sep. Sci.*, **2015**, *38*, p. 1807.
- [12] Hell G., Roberston S., Cavadias S., Mariet C., Cote G., Toward numerical prototyping of labs-on-chip: modeling for liquid-liquid microfluidic devices for radionuclide extraction, *Microfluidics and Nanofluidics*, **2015**, *19*, p. 1245.



T. Vercouter



C. Mariet



L. Vio



F. Chartier

Thomas Vercouter (*auteur correspondant*), **Clarisse Mariet** et **Laurent Vio** sont chercheurs au Laboratoire de développement analytique nucléaire, isotopique et élémentaire du CEA*.

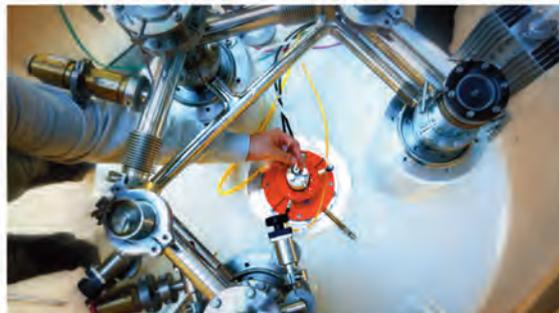
Frédéric Chartier est directeur de recherche au CEA*.

* Den-Département de Physico-Chimie (DPC), CEA, Université Paris-Saclay, F-91191 Gif-sur-Yvette.

Courriel : thomas.vercouter@cea.fr



Étudier la Chimie à l'ENS



Le Département de Chimie de l'École Normale Supérieure offre une formation au plus haut niveau en chimie contemporaine :

- enseignement au cœur d'une activité de recherche intense,
- ouvertures aux frontières de la discipline,
- stages à l'international dans les meilleures universités étrangères.



Lieu d'émancipation intellectuelle et de maturation scientifique, le département de chimie de l'ENS ouvre à des carrières très variées :

- Chercheur (CNRS, Université, Industrie)
- Enseignant (Université, CPGE)
- Haut fonctionnaire
- Chef d'entreprise
- Analyste financier
- Directeur de la communication
- Médecin...



Département de
CHIMIE

www.chimie.ens.fr



Électrochimie et microsystèmes fluidiques

Concepts et performances issus de la miniaturisation

Catherine Sella et Laurent Thouin

Résumé Les progrès en techniques de microfabrication permettent désormais d'implémenter facilement des électrodes à l'intérieur de microdispositifs pour l'exploitation de nouveaux champs d'application en électrochimie analytique. La réduction des dimensions d'électrodes alliée à un confinement des processus permet en effet d'augmenter les performances en électrochimie mais aussi d'envisager des concepts innovants dans le cadre du développement de laboratoires sur puce. Le transport de masse aux électrodes est une étape majeure dans le contrôle des processus électrochimiques en milieu confiné. Il est conditionné par l'absence ou la présence *in situ* d'un écoulement, mais aussi par la géométrie et la configuration des dispositifs. Dans cet article, différents exemples illustrent une approche à la fois théorique et expérimentale de l'électrochimie en microfluidique. Certains concepts et applications sont exposés, démontrant les potentialités issues de la miniaturisation.

Mots-clés **Électrochimie, microfluidique, microélectrode, réseau d'électrodes, diffusion, convection.**

Abstract **Electrochemistry and microfluidic systems: concepts and performances resulting from miniaturization**

Advances in microfabrication techniques now enable the implementation of electrodes inside microdevices for new fields of applications in electroanalytical chemistry. The reduction of the electrode dimensions with confinement space improves the performances of electrochemical measurements but also allow innovative concepts in the context of the development of lab-on-a-chip. Mass transport to electrodes is a major step in the control of electrochemical processes in a confined environment. It depends locally on the presence or absence of flow, but also on the geometry and configuration of the microdevices. In this article, some examples illustrate theoretical and experimental approaches of electrochemistry in microfluidics. Some concepts and applications are given demonstrating the potentialities resulting from miniaturization.

Keywords **Electrochemistry, microfluidics, microelectrode, electrode array, diffusion, convection.**

Les microsystèmes analytiques ou encore les laboratoires sur puce (« lab-on-a-chip ») sont à l'origine de concepts utilisés pour un nombre grandissant de projets pluridisciplinaires dans les domaines de la physique, de la chimie et de la biologie. Outre la miniaturisation, l'enjeu consiste à raccourcir la durée des procédés tout en améliorant leurs performances grâce à la réduction d'échelle. Dans ce domaine, il est important de mettre au point des méthodes de détection adaptées à tous types de microdispositifs et d'applications visées. Ces techniques doivent être à la fois compatibles avec l'analyse de très petits volumes et suffisamment sensibles pour détecter de très faibles quantités d'échantillon. Jusqu'à présent, les méthodes optiques sont les plus utilisées grâce à leur facilité de mise en œuvre. Néanmoins, elles présentent certaines limitations, comme la nécessité d'utiliser des matériaux transparents et d'employer des marqueurs ou molécules comportant des groupements chromophores. La faible portabilité de l'appareillage pour des applications sur le terrain ou auprès de patients engendre une contrainte supplémentaire.

Aussi, l'électrochimie offre-t-elle de nouvelles perspectives et une alternative intéressante aux techniques actuellement employées. En effet, les méthodes électrochimiques permettent d'effectuer des détections fiables et reproductibles à faible coût. Le courant mesuré dans le cas d'une

détection ampérométrique est proportionnel à la concentration des espèces électroactives. Il est alors possible d'analyser des échantillons de très petits volumes correspondant à de très faibles quantités de produit. D'autre part, l'utilisation d'ultramicroélectrodes répond parfaitement aux contraintes liées à la miniaturisation. De par leurs dimensions, ces électrodes présentent des propriétés remarquables (*encadré 1*). De plus, les possibilités d'intégration ne se limitent pas aux électrodes elles-mêmes puisque tout l'appareillage environnant, incluant le potentiostat ou galvanostat, peut également être miniaturisé et implanté sur une puce. La limitation principale porte sur la détection d'espèces nécessairement électroactives. Néanmoins, le couplage de la microfluidique et de l'électrochimie semble prometteur car il devrait répondre aux besoins actuels de développer des concepts innovants dans le cadre du développement de microsystèmes intégrés de plus en plus sophistiqués et performants (*encadré 2*).

Différents régimes de fonctionnement des électrodes

Malgré un domaine de recherche en microfluidique particulièrement actif, peu d'études ont porté sur les potentialités pouvant résulter du couplage entre microfluidique et électrochimie. La principale difficulté provient du fait qu'une réaction

Encadré 1

Les ultramicroélectrodes

L'étymologie du mot « ultramicroélectrode » est particulièrement ambiguë. En réalité, ce terme est généralement utilisé par la communauté des électrochimistes pour définir des électrodes dont la taille est inférieure ou égale à quelques dizaines de micromètres. Il s'agit d'une classe particulière d'électrodes présentant des propriétés remarquables liées à leurs faibles dimensions et à leurs conditions d'emploi.

C'est à la fin des années 1970, avec les avancées de l'électronique et l'apparition de matériaux microstructurés, que leurs propriétés sont étudiées. Pendant cette période, le groupe de Fleischmann s'est questionné sur les propriétés d'électrodes de faible taille [11]. Parallèlement, l'utilisation d'électrodes miniaturisées et implantables *in vivo* s'est développée. En 1981, leurs avantages ainsi que leurs perspectives d'emploi sont clairement établies par Wightman [12]. Ensuite, le nombre d'études centrées autour de ces objets a pris son essor avec l'ouverture de nouveaux domaines tant au niveau fondamental qu'au niveau des applications [13]. Leur utilisation s'est étendue grâce aux apports technologiques facilitant la fabrication des électrodes mais aussi la détection de très faibles courants (quelques pico ampères).

Les propriétés des ultramicroélectrodes sont extrêmement importantes en électrochimie car elles permettent de contrôler avec une bonne précision la différence de potentiel appliquée entre l'électrode et la solution. La réduction de taille des électrodes permet justement de minimiser la perte de potentiel par chute ohmique. Elle a également pour effet de diminuer la constante de temps des réponses en ampérométrie. Cette dernière, due à l'existence d'une capacité de double couche à l'interface, limite en effet la variation rapide du potentiel d'électrode. Une autre propriété résultant de la diminution de taille est l'apparition de régimes stationnaires du transport de masse couplés à une augmentation des densités de courant.

La plupart des applications peuvent ainsi se regrouper selon deux grands domaines : celles issues de leurs propriétés électrochimiques et celles tirant avantages de la résolution spatiale liée à leur faible taille. Dans le premier cas, il s'agit de l'accès aux milieux très résistifs, non nécessairement dilués, ou encore de l'étude de cinétiques réactionnelles plus rapides grâce aux techniques transitoires de l'électrochimie. Dans le second cas, ce sont des applications fondées sur la localisation spatiale. Un exemple connu est celui de la microscopie électrochimique pour la cartographie de surfaces actives.

électrochimique est par nature une réaction d'interface alors que les processus initiés en microfluidique mettent en jeu essentiellement des microvolumes. Le transport de masse aux électrodes par diffusion-convection est alors un processus déterminant. Bien que complexe, l'enjeu consiste à mieux le comprendre et à établir *in fine* des conditions opératoires permettant la mise en œuvre de procédés, qu'ils soient basés sur la génération ou la détection électrochimique d'espèce. Le transport de masse conditionne en effet la résolution spatiale et la résolution temporelle des mesures électrochimiques. Il dépend de nombreux paramètres liés à la géométrie des dispositifs et aux conditions hydrodynamiques.

Dans ce contexte, des études ont été menées à la fois sur les plans théorique et expérimental afin de caractériser en ampérométrie les différents régimes de fonctionnement d'électrode. Les électrodes sont généralement des microbandes localisées sur une des parois d'un microcanal rectangulaire et positionnées perpendiculairement au sens de l'écoulement (*figure 1a*) [1]. Les performances atteintes dépendent de la vitesse d'écoulement qui est fixée pour un régime laminaire. À vitesse élevée, le transport de masse au

voisinage des électrodes est essentiellement contrôlé par la convection. À faible vitesse, le transport est essentiellement assuré par la diffusion. La sensibilité des mesures sera meilleure en régime convectif, alors que la hauteur de solution sondée par l'électrode au niveau de la paroi du microcanal sera plus élevée en régime diffusionnel (*figure 1b*). La grande diversité de conditions opératoires permettant d'atteindre ces différents régimes de fonctionnement ne peut être établie qu'à partir de deux grandeurs adimensionnées, l'une caractérisant le régime d'écoulement (nombre de Peclet, Pe) et l'autre le confinement (rapport W entre la largeur de l'électrode et la hauteur du microcanal) (*figure 1c*). À partir de ces deux paramètres, il est possible d'établir un diagramme de zones permettant de délimiter distinctement les différents régimes ainsi que leurs performances. Ce type de représentation permet de rationaliser les comportements tout en s'appliquant à un nombre infini de conditions opératoires [2].

Suivant la même approche, des études ont abordé les cas d'électrodes isolées, assemblées par paire, ou encore disposées en réseau, pour des fonctionnements aussi bien en régime stationnaire que dynamique. Dans cette voie, les

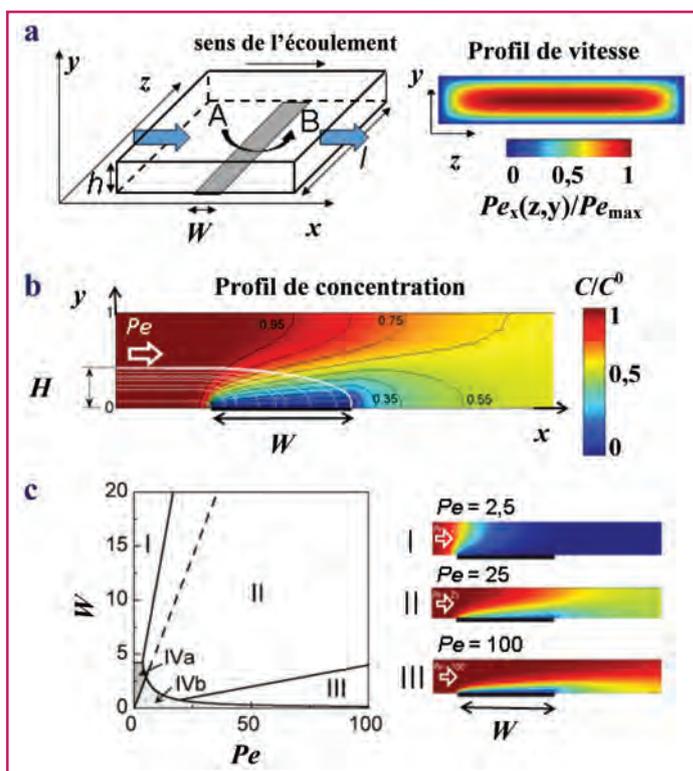


Figure 1 - a) Schéma 3D d'un canal rectangulaire, de largeur l et de hauteur h , alimenté de gauche à droite par un écoulement. Une microbande, de largeur w et de longueur l , est positionnée sur une des parois. L'espèce A circulant dans le canal est transformée en espèce B à la surface de l'électrode par réaction électrochimique. Profil de vitesse adimensionné suivant la section du canal. Pe est le nombre de Peclet défini tel que $Pe = vh/D$, où v est la vitesse linéaire de l'écoulement et D le coefficient de diffusion. b) Exemple d'un profil de concentration stationnaire obtenu par simulation numérique 2D lors du fonctionnement d'une électrode de largeur adimensionnée $W = w/h$. Les courbes blanches représentent les champs de diffusion et H la hauteur de canal sondée par l'électrode. Les courbes noires représentent des lignes d'isococoncentration. C^0 est la concentration initiale de l'espèce détectée. c) Diagramme (W, Pe) décrivant les zones délimitant les différents régimes de fonctionnement : I couche mince, II régime intermédiaire, III régime de Levich, IVa et IVb régimes particuliers. Les régimes de zones I, II et III sont illustrés chacun par un profil de concentration caractéristique.

réseaux d'électrodes montrent certains avantages. Lorsque les électrodes sont polarisées au même potentiel, ils permettent sous certaines conditions d'assurer des efficacités de détection importantes, tout en maintenant des densités de courant élevées [3].

Enfin, quelles que soient les configurations d'électrode, les réponses sont conditionnées par les profils de vitesse d'écoulement et donc par le rapport d'aspect des microcanaux (rapport de la largeur sur la hauteur). En effet, suivant celui-ci, les profils de vitesse peuvent s'établir principalement en 2D ou 3D (*figure 1a*). Des évaluations théoriques et expérimentales démontrent qu'un rapport d'aspect de l'ordre de 20 permet de minimiser les effets de parois sur les réponses aux électrodes.

Propriétés et concepts innovants

La connaissance des différents régimes de fonctionnement des électrodes permet de dégager des propriétés intéressantes. Ainsi, une détection électrochimique en absence de flux permet au premier abord d'effectuer des mesures sans induire de consommation excessive d'échantillon. Ceci est d'autant plus bénéfique lorsqu'il s'agit d'employer des molécules d'intérêt biologique ou à fortes valeurs ajoutées. La prévision des différents régimes de fonctionnement suivant la durée de polarisation de l'électrode autorise alors l'évaluation à partir de sa réponse ampérométrique d'une concentration locale d'espèce ou de sa quantité dans le volume de solution sondé [4]. Dans ce cas, l'utilisation d'un microcanal permet de maîtriser les quantités d'échantillons utilisées avant la réalisation de la mesure. Avec des dispositifs micrométriques de dimensions classiques, il est ainsi possible d'évaluer aisément de petits volumes d'échantillon de quelques nanolitres, avec des limites de détection de 10^{-7} M par des techniques de voltamétrie impulsionnelle.

L'écoulement à l'intérieur des microcanaux, quant à lui, fixe les densités de courant. Ainsi, suivant la vitesse du flux, une électrode peut analyser tout ou partie des espèces arrivant en amont. À faible vitesse et confinement élevé ($W/Pe > 1,2$), le régime stationnaire dit de couche mince (zone I du diagramme de la *figure 1c*) présente l'avantage de pouvoir effectuer localement une électrolyse totale des espèces passant au-dessus de l'électrode sur la totalité de la section du microcanal. Cela peut être intéressant par exemple pour la détermination en continu de quantités d'espèces électroactives injectées dans le canal. Le régime peut également être utile pour une élimination totale d'espèces interférentes avant un traitement ultérieur de l'échantillon en aval.

En considérant cette fois une configuration à deux électrodes, un mode de fonctionnement particulier peut être instauré par polarisation indépendante des électrodes. Il s'agit du mode de fonctionnement générateur-collecteur où l'électrode placée en amont sert à générer des espèces intermédiaires et la seconde à les collecter (*figure 2a*) [5]. Ce mode peut être employé pour réaliser des détections électrochimiques indirectes ou encore estimer le temps de parcours d'espèces entre les deux électrodes. Dans ce dernier cas et sous certaines conditions opératoires, le délai de temps entre la génération et la collecte des espèces permet d'accéder à une détermination *in situ* de la vitesse moyenne de l'écoulement. Il s'agit là d'un concept innovant permettant d'évaluer de façon très simple le flux moyen à l'intérieur d'un microcanal [6]. À titre d'exemple, un dispositif comportant deux électrodes séparées de quelques centaines de micromètres

Encadré 2

Microfluidique et électrochimie

Les années 1980 ont vu également naître les microsystèmes et l'émergence de la microfluidique, domaine relatif aux écoulements induits dans des structures de taille micrométrique. La réduction d'échelle permet de réduire le volume des échantillons à analyser, de raccourcir la durée des procédés, tout en améliorant leurs performances [14]. Au début des années 1990, le concept de laboratoires sur puce (« lab-on-a-chip ») est introduit dans le cadre de systèmes d'analyse totale (TAS) [15]. L'objectif est d'intégrer la quasi-totalité des opérations nécessaires (injection, prétraitement, séparation, détection...) pour un protocole biologique, chimique ou biomédical sur une simple puce microfluidique. C'est également à cette époque qu'apparaissent des cellules électrochimiques à écoulement miniaturisées (dispositifs millimétriques) pour l'analyse en dynamique d'échantillons injectés en flux continu (« flow injection analysis », FIA). Le groupe de Compton a étudié ce type de systèmes à partir des années 1980 pour tirer profit de l'augmentation du transport de masse au voisinage des électrodes et accéder ainsi à l'étude de réactions rapides d'électrode [1]. Ce n'est qu'à partir des années 2000 que les dispositifs microfluidiques ont vu leur coût de fabrication diminuer grâce aux technologies basées sur le moulage de microcanaux dans des polymères. La hauteur des canaux peut être réduite à la dizaine de micromètres, favorisant ainsi le confinement et l'augmentation du rapport surface/volume. Des électrodes sont alors insérées dans des microcanaux pour réaliser initialement des détections électrochimiques après séparation électrophorétique. Des capteurs et biocapteurs sont ensuite intégrés, qu'ils soient potentiométriques, impédimétriques, conductimétriques ou ampérométriques [16]. Dans le domaine de la production d'énergie, les piles à combustible et biopiles enzymatiques tirent tout autant avantage de la miniaturisation et de la microfluidique. Dans ce cas, la mise en œuvre de co-flux laminaires permet la séparation sans membrane des compartiments cathodique et anodique. L'intégration de détections électrochimiques suscite actuellement un vif intérêt pour les prochaines générations de microsystèmes d'analyse portatifs, dédiés à l'analyse chimique sur le terrain ou au diagnostic auprès de patients (« point of care », POC). La microfluidique sur papier est notamment une voie prometteuse pour la réduction des coûts. Des solutions commerciales existent déjà, la plus connue étant certainement celle de systèmes personnalisés pour l'auto-surveillance du taux de glycémie.

permet d'évaluer précisément des vitesses linéaires moyennes dans une gamme allant de 0,005 à 1 cm s^{-1} .

Un autre concept important pour réaliser cette fois des détections optimales dans des systèmes microfluidiques est celui de sondes locales de concentration à haute résolution temporelle (*figure 2b*). Une électrode peut être utilisée comme une sonde si elle est capable de détecter et de suivre le passage d'un front de concentration cinétique dans un microcanal sans distorsion cinétique apparente, c'est-à-dire sans délai de temps entre le passage des espèces à son voisinage et leur détection. Cependant, la convolution du transport de masse par diffusion et par convection peut fortement compromettre les performances d'une détection électrochimique résolue temporellement. Des conditions optimales de fonctionnement peuvent néanmoins être établies en fixant une taille optimale d'électrode [7]. Dans des conditions usuelles, une électrode de seulement quelques microns permet d'atteindre expérimentalement une résolution temporelle inférieure à la dizaine de millisecondes. La résolution spatiale de la détection est quant à elle du même ordre de grandeur de la taille de l'électrode. Les performances atteintes peuvent ainsi dépasser largement celles de détections optiques. Ceci

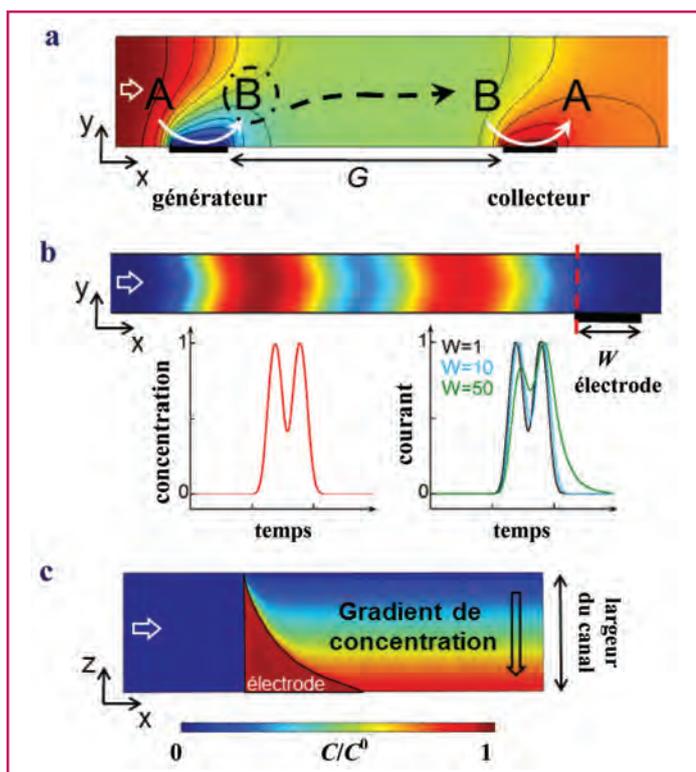


Figure 2 - Concepts issus de modes de fonctionnement d'électrode. a) Principe du fonctionnement d'une paire d'électrodes en mode générateur-collecteur. L'espèce électroactive B générée par la première électrode en amont est collectée par la seconde située en aval. b) Principe du fonctionnement d'une électrode sonde de concentration. Pour une taille optimale d'électrode, sa réponse (courbe noire) suit parfaitement la variation de concentration (courbe rouge) enregistrée sur la section du microcanal (sur la ligne en tirets rouges) lors du passage des gradients de concentration. c) Génération d'un gradient de concentration linéaire suivant la largeur du canal avec une électrode de forme particulière. Vue de dessus avec l'électrode placée sur le plancher du canal.

peut être mis à profit pour la détection d'espèces dont les fronts de concentration sont localement très proches, après notamment une phase de séparation en amont.

Une électrode peut aussi être employée par exemple pour générer en aval des gradients de concentration de façon contrôlée. Dans ce domaine, l'obtention de gradients réguliers demeure un enjeu majeur pour l'analyse de systèmes chimiques ou biologiques en milieu confiné. En microfluidique, des gradients peuvent être reproduits sur la largeur d'un canal par la mise en place de dilueurs en amont avec un circuit adapté de microcanaux. Une autre solution bien plus simple consiste alors à générer par une seule électrode des gradients de concentration, linéaires ou non, sur une zone étendue du canal (figure 2c). À cette fin, l'électrode doit présenter une forme particulière dont les caractéristiques géométriques fixent l'amplitude et la forme du gradient de concentration. Ce concept a pu être récemment introduit et validé expérimentalement pour la génération électrochimique de gradients linéaires de pH (de 7 à 14) sur une largeur de canal de 800 μm .

Exemples d'applications

Quelques exemples ci-après illustrent les applications potentielles découlant des différents régimes de fonctionnement d'électrodes à l'intérieur de canaux microfluidiques.

Un premier concerne la possibilité de déterminer par une voie alternative la capacité antioxydante totale Q_{AT} d'échantillons [8]. L'originalité par rapport aux techniques habituelles est d'évaluer cette capacité sans introduire d'espèces titrantes, ni réaliser au préalable de courbes de calibration. Le principe consiste à effectuer en régime de couche mince une électrolyse totale des espèces antioxydantes circulant dans le microcanal. Dans ces conditions, le courant mesuré est proportionnel à Q_{AT} , qui est égal à la somme des produits $n_i C_i$, où n_i est le nombre d'électrons échangés par molécule et C_i la concentration de chaque antioxydant. La quantité Q_{AT} est évaluée pour un temps caractéristique d'électrolyse correspondant au temps de diffusion requis aux espèces pour diffuser sur toute la hauteur du microcanal, soit environ 0,5 s pour un canal de 20 μm de hauteur. Comparé à des temps d'électrolyse de plusieurs dizaines de minutes dans des cellules électrochimiques classiques, ce temps extrêmement court exclut de fait l'influence de réactions secondaires lors des déterminations. Ces dernières sont ainsi plus fiables et nécessitent seulement quelques microlitres d'échantillon.

Un second exemple est la possibilité de mettre en œuvre des tests biologiques. Ceci a été récemment démontré par la réalisation de tests immunologiques permettant de mettre en évidence la présence d'autoanticorps spécifiques dans le sérum de patients atteints de sclérose en plaques [9]. Les autoanticorps, biomarqueurs de cette maladie auto-immune, sont reconnus au cours de ces tests par une sonde antigénique (figure 3a). Cette dernière est un peptide synthétique comportant à la fois l'épitope minimal nécessaire à la reconnaissance des anticorps et un groupement électroactif pour la détection électrochimique. Cette approche en micro-système constitue une alternative extrêmement intéressante et prometteuse face aux techniques usuelles de type ELISA, car elle permet de réduire considérablement les temps d'analyse, d'augmenter leur fiabilité, tout en minimisant les quantités de réactifs mises en jeu. Les déterminations ampérométriques, effectuées ici en absence de flux, nécessitent seulement quelques microlitres d'échantillon et une durée de manipulation limitée à quelques minutes. Les tests ELISA nécessitent quant à eux des durées d'expérience de plusieurs heures.

Un troisième exemple illustre les performances issues du confinement de populations de cellules vivantes à l'intérieur de microsystèmes. Une plateforme microfluidique a été conçue par exemple pour mettre en évidence la détection d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS) émises lors de stress oxydant (figure 3b). L'utilisation d'électrodes modifiées par du noir de platine permet dans ces conditions de discriminer par détection ampérométrique les quatre espèces principales (H_2O_2 , ONOO^- , NO^* , NO_2^-) impliquées dans le processus avec une très grande sélectivité. Ces électrodes permettent aussi d'atteindre d'excellentes sensibilités de l'ordre de $5 \text{ A M}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ et des limites de détection de 7 à 40 nM [10]. Les déterminations à partir de populations de cellules permettent quant à elles d'aboutir à des évaluations statistiquement viables à partir d'une seule culture cellulaire et de quelques stimulations. À titre de comparaison, les déterminations à partir de cellules uniques et d'ultramicroélectrodes conventionnelles nécessitent d'effectuer au moins une centaine de mesures pour atteindre la même qualité de détermination pour les quatre espèces. La résolution temporelle des mesures est assurée ici par la configuration des microdispositifs, c'est-à-dire par le positionnement des électrodes vis-à-vis des populations de cellules cultivées et immobilisées à l'intérieur de microchambres ou de puits.

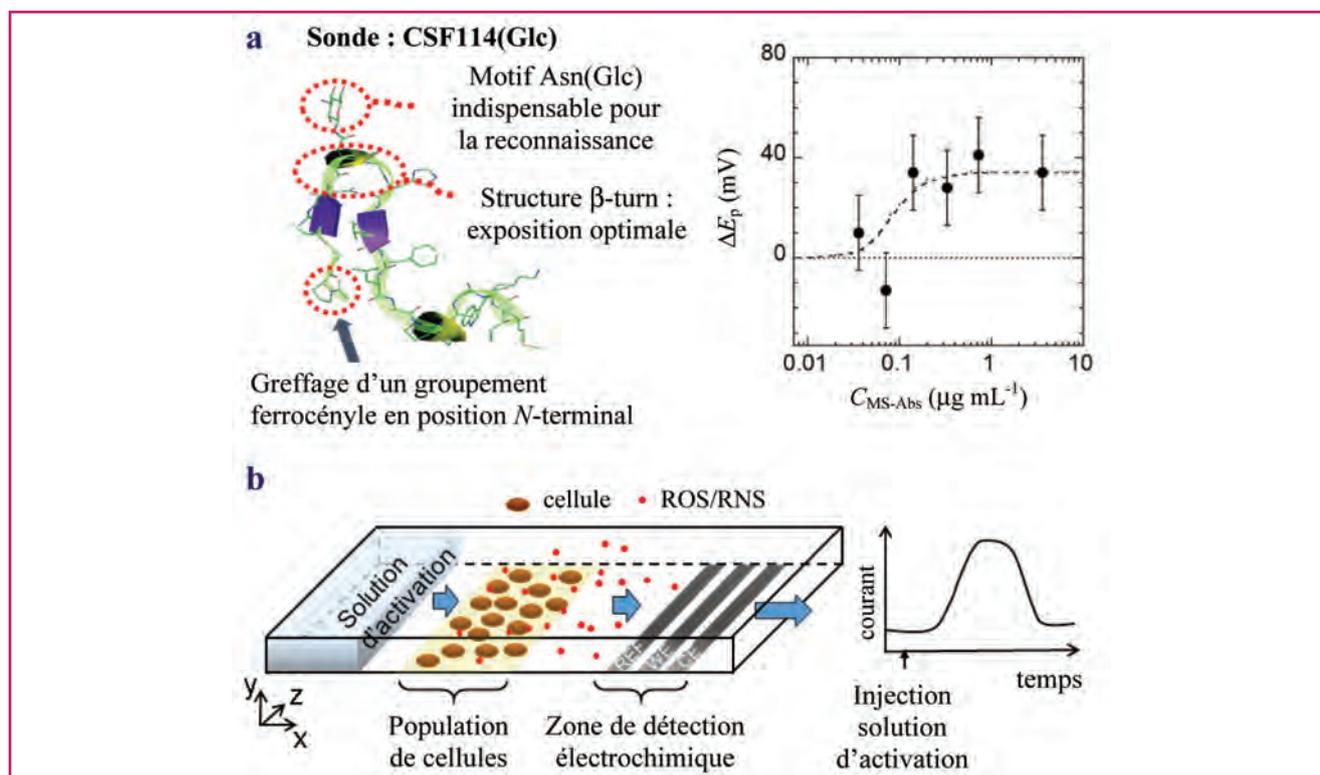


Figure 3 - Exemples d'applications de détections électrochimiques à l'intérieur de microcanaux. a) Reconnaitre dans un microcanal microfluidique de la présence d'autoanticorps (MS-Abs) par une sonde antigénique Fc-CSF114(Glc) présentant un groupement ferrocényle [9]. La reconnaissance se traduit par une variation du potentiel de pic ΔE_p en voltamétrie à signaux carrés (microcanal : $l = 800 \mu\text{m}$, $h = 20 \mu\text{m}$; microélectrode bande : $l = 800 \mu\text{m}$, $w = 100 \mu\text{m}$). b) Détection électrochimique dans un dispositif microfluidique d'espèces réactives de l'oxygène (H_2O_2) et de l'azote (NO^* , NO_2^- et ONOO^-) lors du stress oxydant d'une population de cellules vivantes à l'aide d'électrodes modifiées par du noir de platine.

Conclusion

Ces quelques exemples de travaux montrent que le couplage de la microfluidique et de l'électrochimie ouvre de nombreuses possibilités, à la fois pour améliorer les performances des détections électrochimiques elles-mêmes, mais aussi pour dégager de nouvelles perspectives dans le cadre du développement de dispositifs analytiques miniaturisés. Même si l'intégration de toutes les fonctions nécessaires à un procédé ou une analyse complète reste encore à l'heure actuelle un enjeu majeur pour la réalisation de laboratoires sur puce, la simplification des protocoles reste une des voies prioritaires à explorer. Dans ce contexte, la compréhension des processus électrochimiques liés à la miniaturisation devrait permettre de proposer des concepts totalement innovants dans les domaines de l'analyse, mais aussi dans ceux de la synthèse chimique ou encore de la production d'énergie.

Références

- Cooper J.A., Compton R.G., Channel electrodes - A review, *Electroanalysis*, **1998**, *10*, p. 14.
- Amatore C., Da Mota N., Sella C., Thouin L., Theory and experiments of transport at channel microband electrodes under laminar flows. 1. Steady-state regimes at a single electrode, *Anal. Chem.*, **2007**, *79*, p. 8502.
- Amatore C., Da Mota N., Sella C., Thouin L., Theory and experiments of transport at channel microband electrodes under laminar flow. 3. Electrochemical detection at electrode arrays under steady state, *Anal. Chem.*, **2010**, *82*, p. 2434.
- Bellagha-Chenchah W., Sella C., Thouin L., Understanding mass transport at channel microband electrodes: Influence of confined space under stagnant conditions, *Electrochim. Acta*, **2016**, *202*, p. 122.
- Amatore C., Da Mota N., Lemmer C., Pebay C., Sella C., Thouin L., Theory and experiments of transport at channel microband electrodes under laminar flows. 2. Electrochemical regimes at double microband assemblies under steady state, *Anal. Chem.*, **2008**, *80*, p. 9483.
- Amatore C., Belotti M., Chen Y., Roy E., Sella C., Thouin L., Using electrochemical coupling between parallel microbands for in situ monitoring of flow rates in microfluidic channels, *J. Electroanal. Chem.*, **2004**, *573*, p. 333.
- Amatore C., Lemmer C., Perrodin P., Sella C., Thouin L., Theory and experiments of microelectrodes performing as concentration probes within microfluidic channels with high temporal resolution, *Electrochem. Commun.*, **2011**, *13*, p. 1459.
- Oliveira R., Bento F., Sella C., Thouin L., Amatore C., Direct electroanalytical method for alternative assessment of global antioxidant capacity using microchannel electrodes, *Anal. Chem.*, **2013**, *85*, p. 9057.
- Bellagha-Chenchah W., Sella C., Fernandez F.R., Peroni E., Lolli F., Amatore C., Thouin L., Papini A.M., Interactions between human antibodies and synthetic conformational peptide epitopes: innovative approach for electrochemical detection of biomarkers of multiple sclerosis at platinum electrodes, *Electrochim. Acta*, **2015**, *176*, p. 1239.
- Li Y., Sella C., Lemaître F., Guille-Collignon M., Thouin L., Amatore C., Electrochemical detection of nitric oxide and peroxyxynitrite anion in microchannels at highly sensitive platinum-black coated electrodes: application to ROS and RNS mixtures prior to biological investigations, *Electrochim. Acta*, **2014**, *144*, p. 111.
- Swan P.N., In *Ph.D. Dissertation*, University of Southampton, **1980**.
- Wightman R.M., Microvoltammetric electrodes, *Anal. Chem.*, **1981**, *53*, p. 1125A.
- Amatore C., Electrochemistry at ultramicroelectrodes, In *Physical Electrochemistry*, I. Rubinstein (ed.), M. Dekker, **1995**, p. 131.
- Whitesides G.M., The origins and the future of microfluidics, *Nature*, **2006**, *442*, p. 368.
- Manz A., Graber N., Widmer H.M., Miniaturized total chemical analysis systems: a novel concept for chemical sensing, *Sensors and Actuators*, **1990**, *B1*, p. 244.
- Rackus D.G., Shamsi M.H., Wheeler A.R., Electrochemistry, biosensors and microfluidics: a convergence of fields, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, p. 5320.



C. Sella

Catherine Sella est chargée de recherche au CNRS et Laurent Thouin, directeur de recherche au CNRS, à l'École Normale Supérieure, PSL Research University, UPMC Paris 6*.



L. Thouin

* ENS - PSL Research University, Département de Chimie, Sorbonne Universités - UPMC Université Paris 6, CNRS UMR 8640 PASTEUR, 24 rue Lhomond, F-75005 Paris.
Courriels : catherine.sella@ens.fr ; laurent.thouin@ens.fr

Le plasma

Une source d'activation innovante pour la chimie en flux continu en réacteurs miniaturisés

Stéphanie Ognier, Mengxue Zhang, Cyril Ollivier, Louis Fensterbank et Michael Tatoulian

Résumé Les réacteurs chimiques milli- ou microstructurés suscitent depuis plusieurs années un intérêt croissant en raison du degré de contrôle inédit qu'ils peuvent apporter lors de la conduite de réactions chimiques et de la promesse d'une montée en échelle (« scale-up ») rapide obtenue par simple parallélisation. Grâce à ces réacteurs d'un genre nouveau, il devient possible également d'explorer le potentiel de sources d'activation alternatives (photons, ultrasons, plasmas, etc.) difficiles jusqu'alors à mettre en œuvre dans des réacteurs batch conventionnels. Dans cet article est montrée la possibilité de réaliser des réactions de synthèse chimique sans catalyseur et sans solvant grâce à la manipulation contrôlée d'espèces radicalaires de haute énergie. Cette innovation majeure repose sur l'association de la science des plasmas, qui permet de générer des espèces radicalaires à pression et température ambiantes par impact électronique, et de la microfluidique. À l'échelle microfluidique en effet, ce milieu chimique particulièrement réactif peut être contrôlé avec une grande précision.

Mots-clés Plasma, chimie continue, intensification des procédés.

Abstract **The plasma: a new source of activation for microstructured chemical reactors**

For a number of years, milli- or microstructured chemical reactors have attracted increasing interest because of the unprecedented level of control they provide on chemical reactions and the promise of a rapid scale-up obtained by simple parallelisation. Thanks to these new types of reactors, it is also possible to explore the potential of alternative sources of activation (photons, ultrasounds, plasmas, etc.) which were hitherto difficult to implement in conventional batch reactors. In this article, the possibility of conducting chemical synthesis reactions without catalyst and solvent is demonstrated by the controlled manipulation of high energy radical species. This major innovation is based on the combination of plasma science, which generates radical species at ambient pressure and temperature by electron impact and microfluidics. At the microfluidic scale indeed, this particularly reactive chemical medium can be controlled with great precision.

Keywords Plasma, flow chemistry, process intensification.

La chimie à petite échelle

Depuis des siècles, la chimie a toujours été conduite dans des réacteurs à l'échelle dite macroscopique qui varient de quelques millilitres à quelques litres. Des chercheurs utilisent des ballons, des erlenmeyers et des macroréacteurs pour réaliser des transformations vers de nouvelles molécules. Cependant, les chimistes de demain vont-ils continuer à toujours utiliser le même type de verrerie que leurs prédécesseurs alchimistes du XV^e siècle ?

La récente apparition du concept « lab on a chip » (laboratoire sur puce) [1] a apporté du sang frais à cette ancienne discipline. Un laboratoire sur puce intègre les différentes fonctions d'un laboratoire traditionnel – production, analyse, séparation, etc. – sur une plateforme miniaturisée, en employant des technologies comme l'électronique, l'optique, l'automatique et la microfluidique. Ces laboratoires sur puce ont été extensivement étudiés pour l'échantillonnage et l'analyse biologique : l'intégration de plusieurs procédés sur la même plateforme multiplie la capacité d'analyse de ces laboratoires.

Les laboratoires sur puce possèdent également des qualités qui attirent l'attention des chimistes. Les réactions chimiques sont conduites dans des canaux microstructurés

et en flux continu [2-4]. Le rapport surface/volume étant maximisé dans un microréacteur, les phénomènes de transfert sont intensifiés grâce à la petite dimension caractéristique du réacteur. En même temps, lorsque la longueur caractéristique du réacteur diminue, le nombre de Reynolds – nombre sans dimension qui représente le rapport des forces d'inertie et les forces de viscosité – diminue fortement. En conséquence, le régime hydrodynamique au sein d'un microréacteur étant laminaire, l'écoulement est stable et facilement répétable, ce qui permet une maîtrise parfaite du temps de séjour et des transferts de matière et de chaleur [2]. Dans la démarche d'intensification des procédés, il est essentiel également de trouver des moyens pour apporter l'énergie au bon endroit afin d'améliorer l'efficacité du procédé en termes de sélectivité et de productivité. Le dépôt d'énergie contrôlé en utilisant par exemple les ultrasons de puissance et les microondes, des faisceaux lasers, des sources photochimiques [5]... permet de promouvoir les transferts ou la réaction chimique et ouvre des perspectives importantes dans le domaine du génie chimique.

Nous présentons dans cet article un nouveau concept consistant à intégrer la technologie plasma dans des microréacteurs chimiques gaz-liquide [6]. L'idée est de générer

Encadré 1

Le plasma et sa mise en œuvre

Le terme plasma, appelé aussi « quatrième état de la matière », a été utilisé en physique pour la première fois par le physicien américain Langmuir en 1928 par analogie avec le plasma sanguin (porteur de globules rouges et blancs), car en physique, le plasma est porteur d'électrons et d'ions. Le plasma désigne donc un gaz ionisé produit dans une décharge électrique et caractérisé par le comportement des particules chargées (électrons et ions). Les plasmas peuvent être classés en fonction de leur densité, de leur température et de leur degré d'ionisation. On parlera de plasmas chauds lorsque la température du gaz (neutre) est égale à la température des ions et des électrons (température du gaz pouvant aller de plusieurs milliers à quelques millions de degrés). Les plasmas froids sont des gaz partiellement ionisés, caractérisés par des températures allant de quelques dizaines à quelques centaines de degrés et des électrons chauds (10^3 à 10^5 K). Ce milieu partiellement ionisé est constitué essentiellement d'atomes et molécules neutres, d'électrons et de photons. Ces plasmas froids sont utilisés dans un grand nombre d'applications industrielles, par exemple en microélectronique, en traitement de surface des matériaux, mais également pour le traitement de l'air et de l'eau.

La manière la plus simple de mettre en œuvre un plasma passe par l'application d'un champ électrique de forte intensité qui peut être obtenu en soumettant deux électrodes conductrices à une différence de potentiel électrique très importante. La difficulté est d'éviter le passage à l'arc électrique, car dans ce cas, toute l'énergie est dissipée dans l'arc électrique et n'affecte alors qu'une petite portion du gaz. On y arrive soit en maintenant le champ électrique que pendant un temps très bref (de l'ordre de quelques dizaines de nanosecondes au maximum), soit grâce à une forte anisotropie spatiale du champ électrique obtenue en utilisant des électrodes de formes très différentes (pointe fine et plan ou fil fin et plan : on parlera alors de « décharge couronne » ou « corona », soit en isolant à l'aide d'un matériau diélectrique l'une ou les deux électrodes (on parlera dans ce cas de « décharge à barrière diélectrique »). Il est à noter que la différence de potentiel entre les électrodes nécessaire à l'établissement du plasma croît avec la distance entre les électrodes afin d'y maintenir un champ électrique d'une valeur suffisante d'environ 20 à 30 kV par cm ; l'intégration dans les milli/microréacteurs est donc particulièrement adaptée puisque ces géométries basées sur l'utilisation de distances inter-électrodes petites nous permettent de déclencher les plasmas avec des tensions de claquage faibles de l'ordre de quelques kV.

des espèces radicalaires gazeuses de nature chimique contrôlée grâce à une décharge plasma à pression et température ambiantes. Ces espèces radicalaires vont ensuite soit réagir directement avec des réactifs en phase gazeuse – la phase liquide servant à la fois de réservoir et de phase d'extraction –, soit être transférées par diffusion vers la phase liquide afin d'initier des réactions chimiques radicalaires en phase liquide.

Comment intégrer le plasma dans un microréacteur gaz/liquide ?

Nous avons choisi d'utiliser la configuration « décharge à barrière diélectrique » (DBD, « dielectric barrier discharge ») pour la génération des décharges plasma dans le microréacteur. Une DBD est formée entre deux électrodes qui sont protégées par un matériau diélectrique, une configuration relativement facile à mettre en place dans nos microréacteurs.

Afin de pouvoir visualiser les décharges plasma au sein du microréacteur, des matériaux transparents (verre, plastique, couches minces d'oxydes, etc.) ont été choisis pour

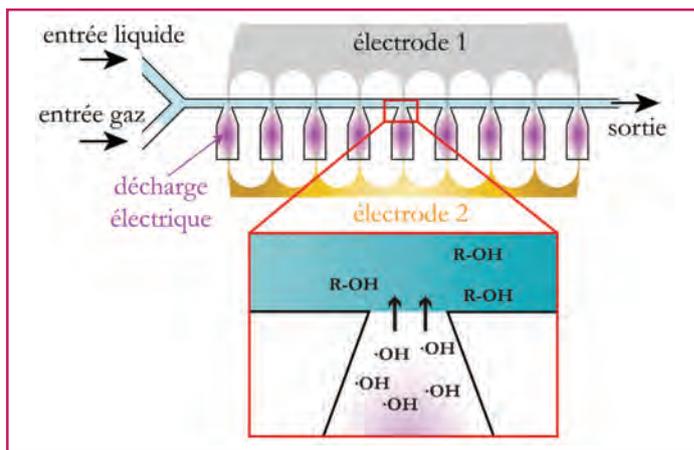


Figure 1 - Un microréacteur plasma à cavité et son fonctionnement.

former des microcanaux. Nous avons adopté la technique décrite par Bartolo *et coll.* [7] en utilisant une colle UV-sensible (Norland Optical Adhesive) pour construire les parois des microcanaux. Les deux électrodes du réacteur sont constituées de deux matériaux différents : Au et ITO/Au/ITO (appelé électrode ITO pour simplifier). L'électrode ITO est transparente, facilitant ainsi l'observation des décharges électriques par des techniques spectroscopiques.

Pour établir un écoulement gaz/liquide stable dans un microréacteur, des géométries très variées ont été proposées. Dans un premier temps, la phase gazeuse est restée immobile ; la phase liquide circule alors dans le microréacteur au voisinage de la phase gazeuse. Les électrodes se situent autour de la phase gazeuse pour la génération de décharges plasma dans les réservoirs à gaz (figure 1).

La haute tension est appliquée à l'électrode transparente ITO, tandis que l'électrode d'or est reliée à la masse. Des décharges plasma peuvent être générées à l'intérieur de la phase gazeuse dans l'espace de la cavité lorsque la tension de claquage est atteinte, pendant que la phase liquide circule dans le canal principal. L'interface gaz/liquide à l'entrée de chaque cavité reste stable grâce aux forces capillaires. Les espèces radicalaires (radicaux hydroxyles par exemple) produites dans la phase plasma peuvent soit être consommées par des réactions en phase gaz avec un réactif gazeux, soit traverser l'interface plasma/liquide et arriver en phase liquide dans le canal principal.

La première question soulevée était de savoir s'il était possible de générer des décharges plasma à l'intérieur du microréacteur avec un écoulement diphasique gaz/liquide. Pour cela, nous avons utilisé un montage expérimental composé de trois parties principales : le contrôle fluidique, le diagnostic électrique et le diagnostic optique (figure 2).

Le système fluidique fonctionne avec un régulateur de pression pour la phase gazeuse et un pousse-seringue pour la phase liquide. La phase gazeuse (argon dans cette étude) est introduite au préalable par un régulateur de pression dans le microréacteur, et la phase liquide est ensuite injectée à l'aide d'une pompe pousse-seringue. Une fois l'écoulement gaz/liquide stable établi, des signaux électriques sinusoïdaux haute tension (environ 3 kV pic à pic) sont appliqués à l'électrode ITO. Les signaux sont générés par un générateur basse fréquence et amplifiés par un amplificateur. Le diagnostic électrique se réfère à l'observation de signaux électriques dans le système. Les courants de décharge sont mesurés à l'aide d'une résistance connectée en série entre le microréacteur et la masse et suivis par un oscilloscope.

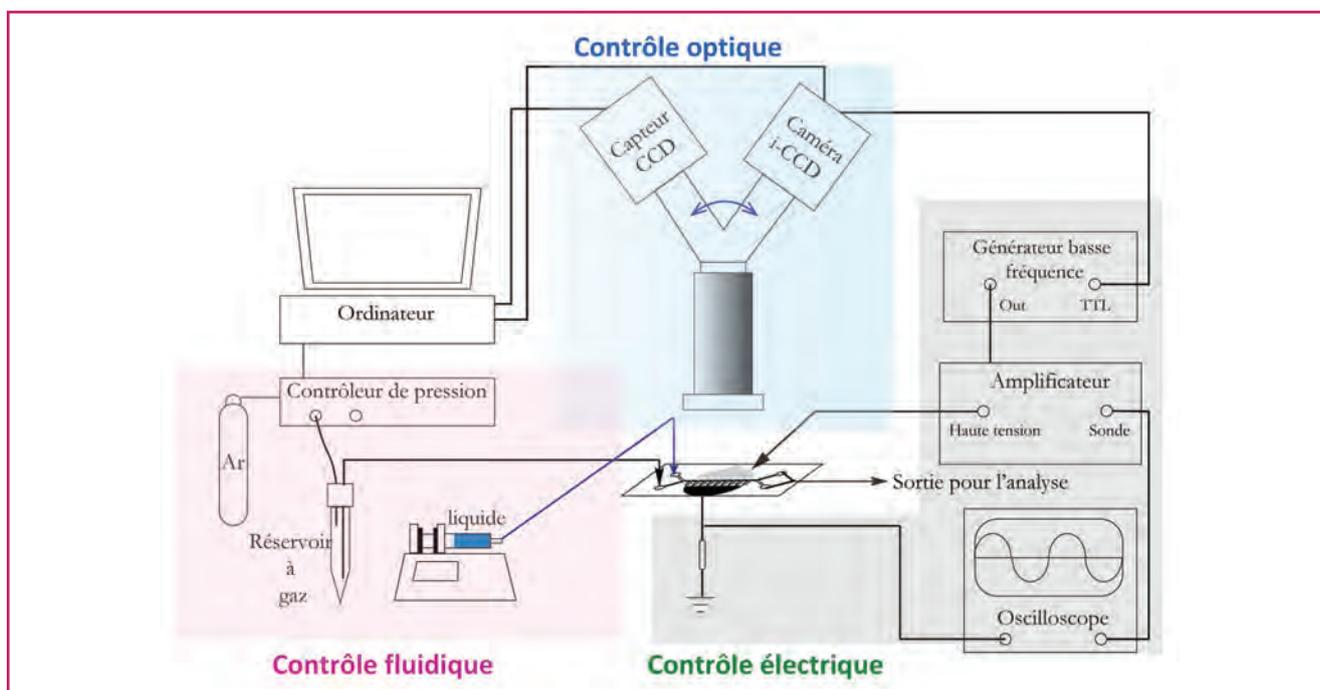


Figure 2 - Montage expérimental utilisé pour la mise en évidence des décharges plasma.

Le diagnostic optique est effectué sous champ clair ou sous champ noir. Le microscope peut être connecté à une caméra CCD sous champ clair pour l'observation de l'écoulement hydrodynamique, ou alors à une caméra CCD intensifiée (« intensified charge-coupled device » : dispositif intensifié à transfert de charge) dans l'environnement obscur pour l'observation des photons émis par la décharge.

La figure 3 témoigne de la présence des décharges électriques dans les cavités gazeuses par les signaux électriques mesurés à l'oscilloscope (a) et la lumière détectée sous champ noir par la caméra ICCD (b). Par ailleurs, des mesures obtenues par spectroscopie d'émission optique ont indiqué la présence de radicaux hydroxyle en phase gazeuse pendant les décharges.

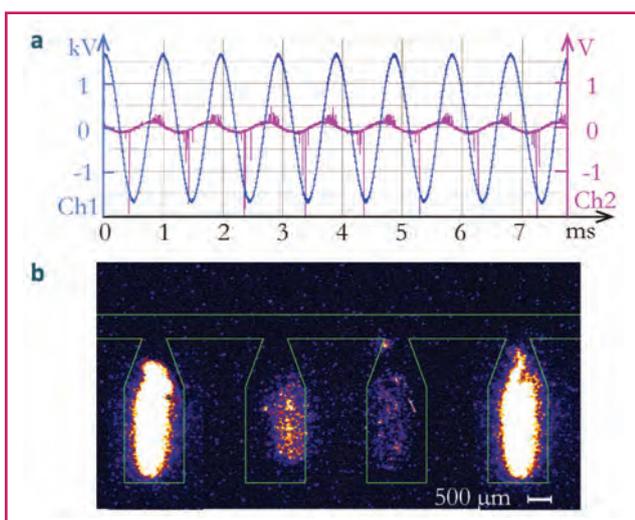


Figure 3 - Mesures électriques et optiques des décharges électriques au sein du microréacteur plasma/liquide : a) la haute tension (bleu) et les courants de décharges (rose) ; b) décharges lumineuses avec la caméra i-CCD ($V_{pk-pk} = 3,2 \text{ kV}$; $f = 1 \text{ kHz}$).

Comment diffusent les espèces radicalaires dans un microréacteur plasma ?

L'un des objectifs de ces microréacteurs est de transférer des espèces radicalaires produites en phase gazeuse vers la phase liquide pour l'initiation de réactions chimiques en phase liquide. La deuxième étape de l'étude a consisté à évaluer la quantité de radicaux injectés vers la phase liquide dans un tel microréacteur. Plusieurs analyses ont été mises en place pour qualifier et quantifier le transfert de radicaux dans la phase liquide lorsque les cavités gazeuses sont remplies d'argon et que de l'eau circule en phase liquide dans le microréacteur.

Une première méthode consiste à utiliser un traceur fluorescent, la rhodamine B, dont le niveau de fluorescence dépend de l'état d'oxydation (voir encadré 2). Les radicaux $\cdot\text{OH}$ transférés en phase liquide sont connus pour réagir avec des molécules de rhodamine B et oxyder des fonctions chimiques fluorescentes [8]. La figure 4 montre l'évolution de la fluorescence en phase liquide suite aux décharges en phase gazeuse : la diminution du niveau de fluorescence avec le temps de décharge indique clairement un transfert de radicaux $\cdot\text{OH}$ vers la phase liquide (solution aqueuse de rhodamine B).

D'autres méthodes spectroscopiques ont été aussi utilisées pour la mise en évidence du transfert de radicaux vers la phase liquide, comme la méthode de spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE) [9]. Les radicaux formés sous les décharges électriques, comme des radicaux hydroxyle, ont souvent une durée de vie trop courte (de l'ordre de la milliseconde à la seconde selon la nature chimique du milieu) pour des analyses chimiques. Une molécule de spin-trap est alors ajoutée en phase liquide pour réagir rapidement avec les radicaux instables transférés en phase liquide et former ainsi des radicaux stables pouvant être détectés par la spectroscopie RPE. En collaboration avec Laurent Binet et Nadia Touati (équipe « Physicochimie des

Matériaux Témoins de l'Histoire », Institut de Recherche de Chimie Paris), nous avons montré qu'il était possible d'identifier précisément la nature et la quantité des radicaux formés dans la décharge. Dans le cas d'une décharge générée dans de l'argon saturé en vapeur d'eau, le transfert des radicaux $\cdot\text{OH}$ et $\cdot\text{H}$ en phase aqueuse a été ainsi démontré, ouvrant de sérieuses perspectives pour le développement de nouvelles voies de synthèse chimique.

Applications d'un microréacteur plasma : vers de nouvelles voies de synthèse chimique

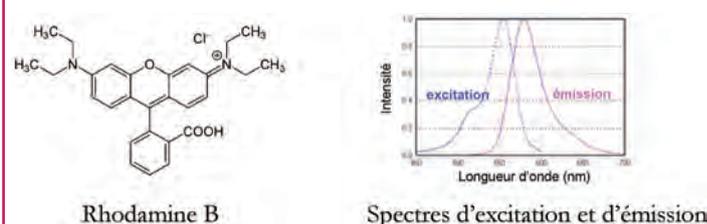
De nombreuses réactions chimiques peuvent être envisagées au sein d'un microréacteur plasma grâce à la grande variété de radicaux qu'il est possible de générer en changeant simplement la composition des phases liquide et gazeuse. Par ailleurs, nos procédés permettant de fabriquer des réacteurs « à façon », la géométrie des microréacteurs plasma gaz-liquide peut être facilement modifiée et optimisée en fonction de la réaction ciblée.

Des travaux sont en cours avec le groupe de Louis Fensterbank (Institut Parisien de Chimie Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie) pour identifier des synthèses chimiques d'intérêt. L'idée est d'explorer la réactivité de molécules modèles lorsqu'elles sont mises en contact avec des décharges plasma générées dans des milieux gazeux de composition variable (Ar/O_2 , Ar/H_2 , Ar/N_2 , etc.), afin de déterminer dans quelle mesure il est possible d'effectuer par voie radicalaire et de façon sélective des réactions d'oxydation, d'amination, de chloration ou encore de réduction. Dans ces travaux, la synthèse est effectuée en phase gazeuse et la phase liquide sert à la fois de réservoir de réactif et de phase d'extraction des produits de réaction. Les premiers résultats obtenus indiquent que dans le microréacteur plasma gaz-liquide, selon le mélange gazeux utilisé, le cyclohexane peut être soit oxydé en cyclohexanol et cyclohexanone (mélange Ar/O_2), ou oxydé en cyclohexène (mélange

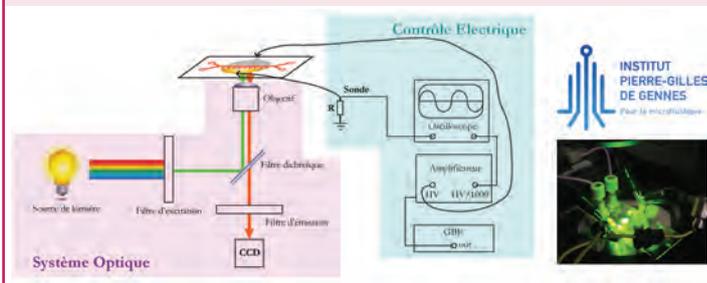
Encadré 2

Le transfert de radicaux $\cdot\text{OH}$ par la mesure de fluorescence

La rhodamine B est une molécule fluorescente : elle absorbe de la lumière à une certaine longueur d'onde et réémet de la lumière à une autre longueur d'onde. La fluorescence de la rhodamine B nous permet d'obtenir de l'information sur la quantité de radicaux $\cdot\text{OH}$ injectés vers la phase liquide.



Un microscope de fluorescence au sein de l'Institut Pierre Gilles de Gennes pour la microfluidique est utilisé pour réaliser la mesure de fluorescence. Le profil du transfert de radicaux à l'interface plasma/liquide est ainsi obtenu.



Ar/H_2) avec des sélectivités supérieures à 50 %, et ceci à température ambiante, sans solvant et sans catalyseur. Les performances sont très prometteuses comparativement à celles obtenues avec les procédés catalytiques conventionnels, opérant avec des températures allant de 425 à 435 K et des pressions de 10 à 20 bars, et dans lesquels les rendements en cyclohexanone et cyclohexanol sont équivalents mais avec des temps de séjour de l'ordre de l'heure [10].

En résumé, ce type de réacteur ouvre des perspectives prometteuses pour les chimistes en simplifiant les étapes conduisant aux molécules désirées, et le développement de techniques d'activation mettant en jeu les plasmas pourra permettre d'envisager de nouvelles voies réactionnelles sélectives et plus propres car sans solvant et sans catalyseur. Des études sont actuellement en cours sur l'utilisation de plasma Ar/CO_2 pour valoriser le CO_2 en l'incorporant dans des molécules organiques. Une analyse fonctionnelle préliminaire a montré la présence de deux applications principales à fort potentiel du point de vue du développement industriel, à savoir : la chimie fine, qui concerne en premier lieu la chimie de spécialité et le secteur pharmaceutique, et la chimie pour l'énergie, pour apporter des solutions innovantes où la valorisation du méthane et du CO_2 est une composante principale.

Ce travail a été réalisé avec le soutien du laboratoire d'excellence Institut Pierre-Gilles de Gennes (programme Investissements d'avenir ANR-10-IDEX-0001-02 PSL et ANR-10-LABX-31) et l'équipement d'excellence Institut Pierre-Gilles de Gennes (programme Investissements d'avenir ANR-10-EQPX-34).

Les auteurs remercient également Patrick Tabeling, directeur de l'Institut Pierre Gilles de Gennes et de l'équipe MMN de l'ESPCI,

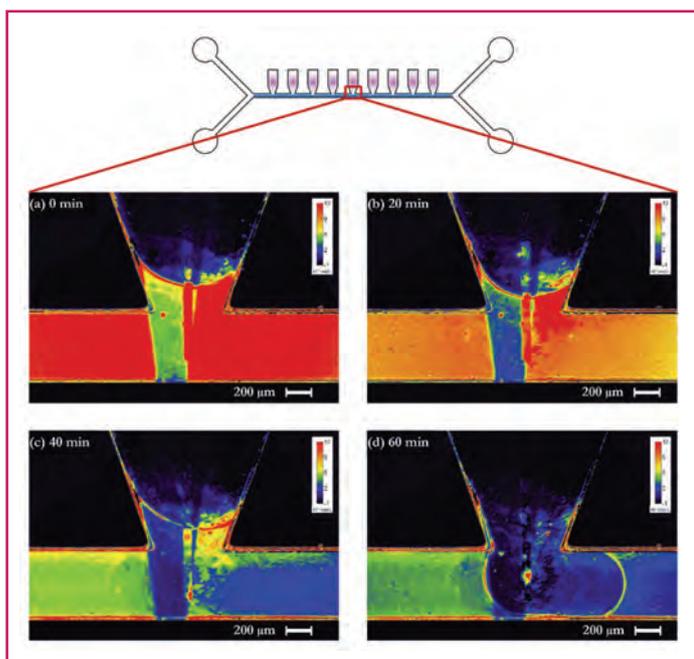


Figure 4 - Évolution de la fluorescence en phase liquide à différents temps de décharges électriques ($V_{pk-pk} = 2,6 \text{ kV}$; $f = 1 \text{ kHz}$; $c_0 = 10^{-5} \text{ mol/L}$).

pour l'accès au plateau technologique du MMN et ses nombreux conseils avisés concernant le design et la réalisation des micro-réacteurs.

Crédits photographiques : © Laurent Arduin pour Chimie Paris-Tech.

Références

- [1] Daw R., Finkelstein J., Lab on a chip, *Nature*, **2006**, 442, p. 367.
- [2] Hartman R.L., Jensen K.F., Microchemical systems for continuous-flow synthesis, *Lab. Chip*, **2009**, 9, p. 2495.
- [3] Fukuyama T., Rahman M., Sato M., Ryu I., Adventures in inner space: microflow systems for practical organic synthesis, *Synlett*, **2008**, 2, p. 151.
- [4] Geyer K., Gustafsson T., Seeberger P., Developing continuous-flow microreactors as tools for synthetic chemists, *Synlett*, **2009**, 15, p. 2382.
- [5] Coyle E.E., Oelgemöller M., Microphotochemistry: photochemistry in microstructured reactors. The new photochemistry of the future?, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2008**, 7, p. 1313.
- [6] Zhang M., Ognier S., Touati N., Binet L., Thomas C., Tabeling P., Tatoulian M., The development and numerical simulation of a plasma microreactor dedicated to chemical synthesis, *Green Process. Synth.*, **2017**, 6, published online.
- [7] Bartolo D., Degré G., Nghe P., Studer V., Microfluidic stickers, *Lab. Chip*, **2008**, 8, p. 274.
- [8] Nidheesh P.V., Rajan R., Removal of rhodamine B from a water medium using hydroxyl and sulphate radicals generated by iron loaded activated carbon, *RSC Adv.*, **2016**, 6, p. 5330.
- [9] Wu H. *et al.*, Reactive oxygen species in a non-thermal plasma microjet and water system: generation, conversion, and contributions to bacteria inactivation - An analysis by electron spin resonance spectroscopy, *Plasma Process. Polym.*, **2012**, 9, p. 417.
- [10] Khirsariya P., Mewada R.K., Review of a cyclohexane oxidation reaction using heterogeneous catalyst, *International Journal of Engineering Development and Research*, **2014**, 2, p. 3911.



S. Ognier



M. Zhang



C. Ollivier



L. Fensterbank

Stéphanie Ognier est maître de conférences de l'UPMC où elle enseigne le génie des procédés, et membre de l'équipe « Procédés, Plasmas, Microsystèmes » à l'Institut de Recherche de Chimie de Paris (IRCP, ENSCP-PSL Research University)*.

Mengxue Zhang est attachée temporaire d'enseignement et de recherche à l'UPMC où elle développe des milliréacteurs photochimiques. Elle a effectué sa thèse dans l'équipe « Procédés, Plasmas, Microsystèmes » à l'IRCP*.

Cyril Ollivier est directeur de recherche au CNRS au sein de l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire, UPMC-Sorbonne Universités**, où il développe de nouvelles méthodes de synthèse en chimie radicalaire et en catalyse organométallique.

Louis Fensterbank est professeur de chimie organique à l'UPMC, responsable de l'équipe « Méthodes et applications en chimie organique » à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire**.

Michael Tatoulian (auteur correspondant) est professeur en génie des procédés à Chimie ParisTech et responsable de l'équipe « Procédés, Plasmas, Microsystèmes » à l'IRCP*. Son groupe est spécialisé dans la science et la technologie des procédés plasmas froids, en particulier leurs applications à la science des matériaux et au développement de microréacteurs plasmas pour la chimie en flux continu.



M. Tatoulian

* Chimie ParisTech, PSL Research University, UMR CNRS 8247, Institut de Recherche de Chimie Paris, Équipe « Procédés, Plasmas, Microsystèmes », École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11 rue Pierre et Marie Curie, F-75231 Paris Cedex 05.

Courriel : michael.tatoulian@chimie-paristech.fr

** Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 6, CNRS, UMR 8232, Institut Parisien de Chimie Moléculaire, CC229, 4 place Jussieu, F-75005 Paris.

CHIMIE ET...

une collection intelligente à vocation pédagogique à mettre en toutes les mains !!

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

Systemes analytiques dédiés à l'extraction, la séparation et la détection d'ions et de petites molécules

Valérie Pichon et Nathalie Delaunay

Résumé

Quel que soit le domaine d'application, le challenge analytique est souvent lié aux faibles teneurs recherchées mais aussi à la diversité des composés présents dans des échantillons complexes. L'électrophorèse capillaire présente de nombreux avantages, notamment en termes de pouvoir séparatif élevé et de faible consommation de solvants et de réactifs. Le transfert des méthodes en capillaires vers les microsystèmes est aussi relativement aisé. Cependant, les faibles niveaux de concentration requièrent d'introduire des étapes de préconcentration avant analyse suffisamment sélectives pour éliminer un grand nombre de composés interférents et compenser la perte en résolution induite par la diminution des distances de séparation. Parmi les approches envisageables, il est possible de développer des supports d'extraction mettant en jeu un mécanisme de rétention plus sélectif que celui induit par les supports d'extraction conventionnels car fondés sur un principe de reconnaissance moléculaire par l'utilisation d'anticorps, d'aptamères ou de polymères à empreintes moléculaires qui constituent un atout évident pour la miniaturisation des dispositifs d'analyse.

Mots-clés

Électrophorèse capillaire, puce, microsystème, nanochromatographie, immunoabsorbant, polymère à empreintes moléculaires, oligoabsorbant, échantillon complexe.

Abstract

Analytical systems for extraction, separation and detection of ions and small molecules

Whatever the field of application, the analytical challenge is often related to the low levels of concentration that have to be reached, but also to the diversity of the compounds present in complex samples. Capillary electrophoresis has many advantages, particularly in terms of high separation power and low consumption of solvents and reagents. The transfer of capillary electrophoresis methods to microsystems is also relatively straightforward. However, low concentration levels require the introduction of a preconcentration step that is sufficiently selective to remove most of the interfering compounds present in the sample and to compensate the resolution loss induced by the decrease in separation distances. Among the possible approaches, it is possible to develop extraction sorbents involving a more selective retention mechanism than that induced by those of conventional extraction. These supports are based on a principle of molecular recognition by the use of antibodies, aptamers or molecularly imprinted polymers and constitute powerful tools for the miniaturization of the analytical devices.

Keywords

Capillary electrophoresis, chip, microsystem, nanochromatography, immunosorbent, molecularly imprinted polymer, oligosorbent, complex samples.

Bien que les molécules ciblées puissent être de natures très diverses, les demandes des domaines de la santé publique, la sécurité alimentaire, l'environnement, l'industrie pharmaceutique, les fraudes... ont beaucoup de points communs. En effet, les analyses doivent être de plus en plus rapides, fiables, peu coûteuses, respectueuses de l'environnement, être réalisées à partir de petits volumes d'échantillons, si possible sur le terrain ou *in vivo*, et permettre la détection des composés à l'état de traces et ultra-traces dans des échantillons très complexes. Pour répondre à ces demandes, les méthodes analytiques telles que les méthodes séparatives doivent évoluer et, en particulier, se miniaturiser. Dans ce contexte, l'électrophorèse capillaire (« capillary electrophoresis », CE) s'est développée depuis une bonne vingtaine d'années car elle combine avantageusement une très haute performance de séparation avec des temps d'analyse courts et des volumes d'échantillons et d'électrolyte

de séparation réduits (quelques dizaines de microlitres). Cette technique peut aussi être transférée au format microsystème.

Cependant, si la miniaturisation constitue un des enjeux majeurs du domaine de l'analyse, elle ne règle en rien la complexité des échantillons à analyser. L'introduction d'une étape de traitement de l'échantillon pour extraire et concentrer les composés ciblés présents à l'état de trace demeure incontournable. Or, il est possible de développer des supports d'extraction générant un mécanisme de rétention très sélectif, par reconnaissance moléculaire, permettant d'extraire une molécule ou une famille structurale de molécules en l'isolant des autres constituants de l'échantillon. Ces supports à base d'anticorps, d'aptamères ou de polymères à empreintes moléculaires conduisent à des procédures analytiques plus fiables et plus sensibles que les phases d'extraction sur phase solide conventionnelles et constituent donc un atout essentiel pour le développement de systèmes miniaturisés.

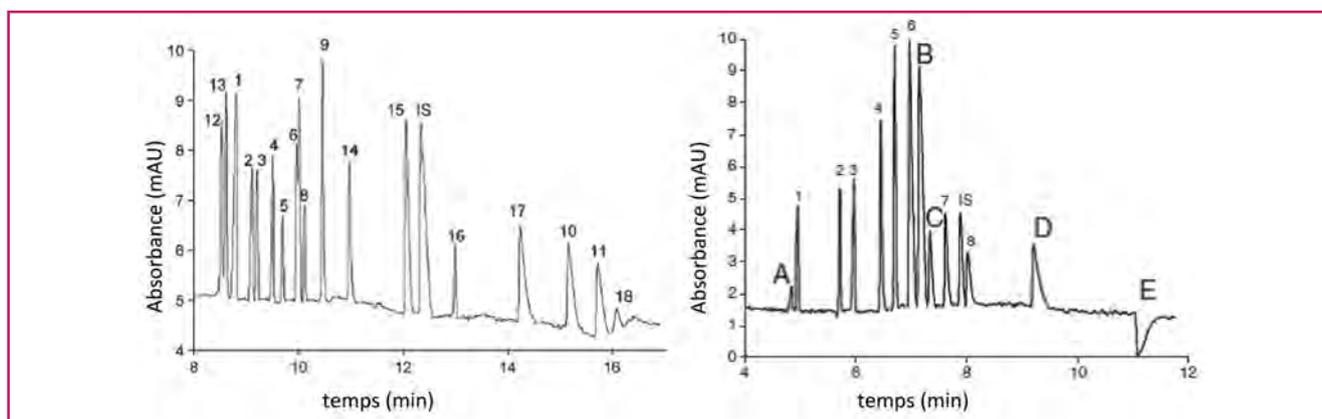


Figure 1 - Électrophérogrammes correspondant à l'analyse d'un mélange (gauche) de 19 anions (11 spécifiques des explosifs, 1 étalon interne et 7 interférents potentiels) et (droite) de 19 cations (9 spécifiques des explosifs, 1 étalon interne et 9 interférents potentiels). Gauche : capillaire de silice modifié avec du polybrène 50 μm x 96 cm (détection à 88,5 cm). Électrolyte : CrO_3 25 mM, Na_2CrO_4 25 mM et Tris 100 mM pH 8,2 contenant 6 % (v/v) d'éthanol (UV indirect, 254 nm). 1 : Cl^- ; 2 : NO_2^- ; 3 : NO_3^- ; 4 : $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$; 5 : ClO_4^- ; 6 : SCN^- ; 7 : N_3^- ; 8 : ClO_3^- ; 9 : SO_4^{2-} ; 10 : CO_3^{2-} ; 11 : PO_4^{2-} ; 12 : I^- ; 13 : Br^- ; 14 : CN^- ; 15 : F^- ; 16 : ClO_2^- ; 17 : CH_3COO^- ; 18 : $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$; IS (internal standard) : HCOO^- [11]. Droite : capillaire de silice modifié avec du (i) polybrène et (ii) du polyvinylsulfonate 75 μm x 80 cm (détection à 70 cm). Électrolyte : acétate de guanidinium 15 mM pH 4 (UV indirect, 190 nm). 1 : NH_4^+ ; 2 : K^+ ; 3 : CH_3NH_4^+ ; 4 : Ca^{2+} ; 5 : Na^+ ; 6 : Mg^{2+} ; 7 : Sr^{2+} ; 8 : Ba^{2+} ; A : Cs^+ ; B : $\text{Fe}^{2+} + \text{Co}^{2+} + \text{Mn}^{2+} + \text{Ni}^{2+}$; C : Zn^{2+} ; D : Cu^{2+} ; E : Pb^{2+} ; IS : Li^+ . D'après [8-9].

Techniques séparatives électrocinétiques

Les méthodes de séparation électrocinétiques existent depuis le début des années 1980 en format capillaire avec classiquement un diamètre interne de 50 ou 100 μm et une longueur de quelques dizaines de cm. Ainsi, le volume d'électrolyte contenu dans le capillaire est de l'ordre du μL et le volume d'échantillon injecté est de quelques nL, ce qui classe ces méthodes dans les techniques miniaturisées. De plus, elles sont automatisées, rapides et très performantes car en électrophorèse capillaire de zone par exemple, le front de vitesse est plat, contrairement aux méthodes chromatographiques où il est parabolique et contribue donc de manière non négligeable à l'élargissement des pics.

Les méthodes électrocinétiques sont par définition basées sur la mise en œuvre d'un champ électrique (de l'ordre de quelques centaines de volts par cm) pour induire le déplacement des analytes dans un capillaire rempli d'un électrolyte. Dans ce cas, le déplacement d'un analyte résulte de deux contributions : l'électromigration, qui conduit à une vitesse électrophorétique qui est le produit du champ électrique et de la mobilité électrophorétique propre au composé (proportionnelle au ratio de la charge du composé sur son rayon hydrodynamique solvaté), et l'électroosmose, qui est l'écoulement de l'électrolyte remplissant le capillaire lorsque la paroi interne de celui-ci possède une charge de surface et qu'une tension est appliquée à ses extrémités.

Électrophorèse capillaire de zone

En l'absence de toute autre contribution à la vitesse de déplacement des composés que celles de l'électromigration et de l'électroosmose, la séparation est basée sur un mécanisme d'électrophorèse dit de zone (« capillary zone electrophoresis », CZE). C'est ce mode de séparation qui est le plus souvent mis en œuvre pour séparer des ions inorganiques et des petites molécules ionisées [1]. Les domaines d'application sont extrêmement variés tels que la pharmacie, la biologie, l'environnement, l'agroalimentaire ou la science forensique comme cela a été illustré dans des revues [2-6].

Des applications industrielles existent également comme l'illustre par exemple une étude récente où la CZE a contribué à la caractérisation physico-chimique de deux métaux stratégiques, le niobium et le tantale, et à leur analyse à différentes étapes du procédé d'extraction du minerai puis de purification afin d'améliorer leur efficacité [7]. Cette étude illustre aussi comment développer et optimiser une séparation en CZE, où de très nombreux paramètres interviennent (longueur, diamètre et état de surface du capillaire, pH, force ionique, nature et composition de l'électrolyte, tension et température de séparation).

Détection en spectrophotométrie d'absorbance UV

La spectrophotométrie d'absorbance UV est le mode de détection le plus souvent utilisé en CE. Cependant, comme la plupart des ions inorganiques n'absorbent pas en UV, on peut les détecter de manière indirecte en introduisant dans l'électrolyte un ion dit chromophore, de même charge que celle des analytes ciblés et absorbant fortement en UV. C'est sur ce principe qu'ont été développées, par exemple, deux méthodes complémentaires à la chromatographie ionique, puisque basées sur des mécanismes de séparation différents, pour la détermination de cations et d'anions caractéristiques d'explosifs sur des prélèvements post-attentats (figure 1) [8-9]. Une autre approche possible lorsque les ions ciblés n'absorbent pas en UV est la mise en œuvre d'une étape de complexation avec un ligand qui lui absorbe en UV. Ainsi, par exemple, trois métaux de transition (Fe(II) , Ni(II) et Co(II)) ont été complexés, après leur séparation en CZE, directement au sein du capillaire (*in situ*) grâce à l'introduction préalable en fin de capillaire d'une zone contenant un ligand absorbant, l'orthophénantroline [10].

Pour l'analyse de petites molécules autres que des ions inorganiques et ne possédant pas de propriétés d'absorbance en UV, il est possible de les dériver soit avant d'injecter l'échantillon dans le capillaire, soit *in situ* si la réaction présente une cinétique rapide (de l'ordre de quelques secondes ou dizaines de secondes) afin de minimiser la quantité de réactifs nécessaires qui peuvent être parfois très coûteux et de supprimer des manipulations longues tout en réduisant le risque de contamination de l'échantillon [11].

Enfin, il a été démontré récemment qu'il est possible de détecter en UV direct des composés tels que des sucres ou des acides aminés, qui n'absorbent pas en UV, lorsque l'électrolyte est très alcalin (pH voisin de 13), grâce à la formation d'un intermédiaire de dégradation par photo-oxydation des composés lors de leur passage dans la fenêtre UV [12]. Cette approche innovante et très prometteuse a été utilisée pour la détermination de sucres ou d'oligosaccharides dans des échantillons pharmaceutiques, alimentaires et forensiques, après optimisation et validation de la méthode CZE [13-14].

Quelle que soit l'approche choisie pour détecter les analytes en UV, les limites de détection (LDD) en masse sont bonnes, de l'ordre de 10^{-12} à 10^{-15} moles, car les volumes injectés et donc les quantités injectées sont très petits. Cependant, les LDD en concentration sont faibles, de l'ordre de 10^{-5} à 10^{-7} mol L⁻¹. En effet, la détection se fait directement à travers le capillaire et le chemin optique est donc quasi égal au diamètre interne du capillaire, soit quelques dizaines de μm , ce qui est très court.

Autres modes de détection

Un autre mode de détection possible est la conductimétrie sans contact à couplage capacitif [15]. Bien qu'il soit le plus intuitif en CZE puisque universel pour les ions, il est rarement mis en œuvre car les LDD sont faibles (de l'ordre de 10^{-5} à 10^{-6} mol L⁻¹) et qu'il impose de fortes contraintes sur la composition et le pH de l'électrolyte. En effet, pour que le bruit de fond reste faible, il n'est pas possible d'utiliser des électrolytes fortement acides ou alcalins qui seraient trop concentrés en ions H₃O⁺ ou OH⁻ qui sont des ions extrêmement conducteurs, puisqu'il y a au moins un ordre de grandeur au niveau de leur réponse par rapport à n'importe quel autre ion. Le domaine de pH usuel est donc compris entre 5 et 9.

Afin d'améliorer les LDD, il est possible de mettre en œuvre de la fluorescence induite par laser (LIF). On atteint alors des valeurs de LDD en masse de l'ordre de 10^{-18} à 10^{-20} moles et en concentration de l'ordre de 10^{-9} à 10^{-12} mol L⁻¹. Cependant, très peu de composés ont une fluorescence native ; il faut donc faire de la détection indirecte, complexer les analytes avec des sondes de fluorescence ou les dériver avant l'injection ou *in situ* [16].

Enfin, la spectrométrie de masse (« mass spectrometry », MS) est la technique par excellence pour quantifier mais aussi identifier les composés et elle peut bien sûr être couplée à la CE [17]. Le mode d'ionisation par électrospray est celui qui est majoritairement utilisé, mais d'autres modes tels que le MALDI (« matrix assisted laser desorption ionization ») ou l'APPI (« atmospheric pressure photoionization ») sont possibles. Les difficultés du couplage CE-MS sont liées aux très faibles débits de la CE (quelques dizaines de nL min⁻¹), à la nécessité de maintenir une continuité électrique et d'utiliser des électrolytes de séparation volatils (formiate, acétate ou carbonate d'ammonium). Plusieurs interfaces ont ainsi été développées telles que celle dite à liquide additionnel, dont la robustesse et la sensibilité ont déjà été largement démontrées. La CE et la MS sont extrêmement complémentaires ; ainsi, dans une étude portant sur la détermination d'agents chimiques de guerre dont l'utilisation est révélée par la recherche de leurs métabolites, les acides alkylphosphoniques, certains isomères qui co-migraient en CE ont pu être identifiés par leur spectre MS-MS alors que d'autres isomères ayant des spectres MS-MS identiques étaient eux séparés en CE [18].

Amélioration de la sensibilité par préconcentration électrocinétique

Les différentes méthodes de préconcentration électrocinétique constituent une autre façon d'améliorer les LDD en CE [19]. Elles peuvent être classées en deux grandes familles : celles basées sur des phénomènes électrophorétiques et celles basées sur des phénomènes de partage avec une phase ou pseudo-phase distincte. Ainsi, la technique par amplification du champ électrique, qui consiste à injecter de manière électrocinétique les analytes d'un échantillon ayant une conductivité inférieure d'au moins un ordre de grandeur à celle de l'électrolyte de séparation pour que les analytes subissent une forte décélération et donc leur accumulation lors de leur entrée dans le capillaire, a été utilisée pour analyser des anions caractéristiques de certains explosifs [8]. Dans un autre cas, une préconcentration des composés a été obtenue par balayage du créneau échantillon par des micelles suivi d'une inversion du sens de déplacement des analytes à leur sortie du créneau échantillon [20]. Les approches basées sur des phénomènes électrophorétiques et de partage peuvent être combinées afin d'augmenter encore les facteurs d'enrichissement, bien que les phénomènes mis en jeu deviennent alors plus complexes à interpréter et le nombre de paramètres à optimiser plus élevé [21]. De même, il est parfaitement possible aussi de coupler ces techniques de préconcentration à une détection par spectrométrie de masse [18, 22].

Chromatographie électrocinétique

Afin de pouvoir séparer des composés neutres en CE, il est possible de mettre en œuvre de la chromatographie électrocinétique (« electrokinetic chromatography », EKC), technique qui consiste à introduire dans l'électrolyte une pseudo-phase stationnaire [1]. L'approche la plus courante utilise des micelles chargées ; on parle alors de chromatographie électrocinétique micellaire (« micellar electrokinetic chromatography », MEKC). Le sodium dodécyl sulfate (SDS) est le tensioactif le plus utilisé. Pour des concentrations supérieures à sa concentration micellaire critique égale à quelques mM, il forme des micelles dont l'intérieur est hydrophobe et l'extérieur hydrophile et chargé négativement. Ces micelles ont donc une migration électrophorétique de sens opposé à l'écoulement électroosmotique cathodique classique. Ainsi, plus un composé a une forte affinité pour les micelles, plus il est retardé. Cette approche permet de séparer des composés neutres selon leur hydrophobie, mais aussi d'améliorer la séparation de composés chargés selon un mécanisme mixte basé sur la migration électrophorétique et des interactions avec les micelles de type hydrophobe mais aussi électrostatique (attraction si l'analyte à une charge opposée à celle des micelles ou répulsion si de même charge). Bien que le SDS soit très majoritairement utilisé, parfois il n'apporte pas assez de sélectivité. Il est alors possible de le remplacer par des tensioactifs cationiques, des sels biliaries ou des cyclodextrines (CD). Ainsi, la figure 2 présente la séparation de dix-neuf hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) en milieu pur ou après dopage d'un extrait d'huile avec un électrolyte qui contient un mélange de deux CD dont les concentrations respectives ont été optimisées [23].

Après la MEKC, une autre technique phare de la chromatographie électrocinétique est celle ayant pour objectif de séparer des composés chiraux par addition d'un sélecteur chiral dans l'électrolyte [1]. L'aspect miniaturisé de la CE permet de réduire très fortement la consommation du sélecteur

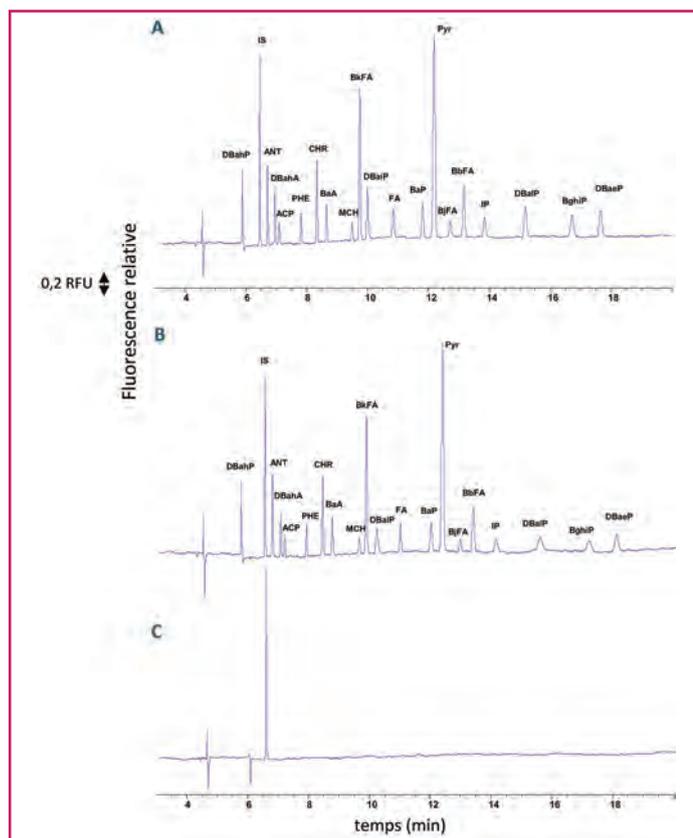


Figure 2 - Électrophorégrammes correspondant à l'analyse en chromatographie électrocinétique de 19 HAP (A) en mélange standard ou (B) après extraction et dopage à $100 \mu\text{g L}^{-1}$ d'une huile Isio 4®. (C) Huile extraite et dopée uniquement avec l'étalon interne (IS). Capillaire de silice vierge, $50 \mu\text{m} \times 49 \text{ cm}$ (détection à $33,5 \text{ cm}$). Électrolyte : SBE- β -CD $9,4 \text{ mM}$ et $14,1 \text{ mM}$ Me- β -CD dans un mélange eau-MeOH $88,8:11,2$ (v/v) ; détection LIF ($\lambda_{\text{exc}} = 325 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} > 350 \text{ nm}$). RFU : « relative fluorescence unit ». D'après [23].

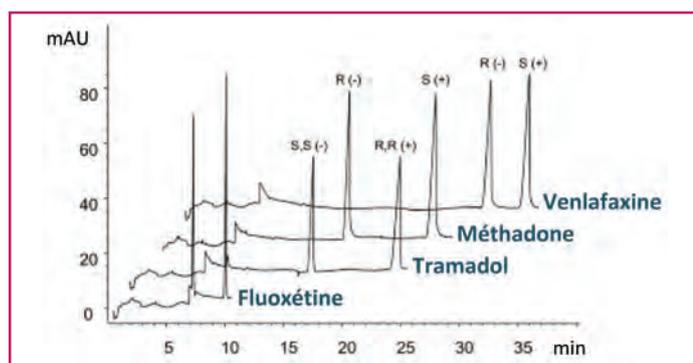


Figure 3 - Électrophorégrammes correspondant à la séparation chirale par chromatographie électrocinétique de mélanges racémiques de molécules pharmaceutiques. Le rendement est de 100 %. Capillaire de silice vierge, $50 \mu\text{m} \times 64,5 \text{ cm}$ (détection à 56 cm). Électrolyte : HS- γ -CD 2 % dans du formiate d'ammonium 30 mM à pH 2,5 (détection UV à 200 nm). D'après [41].

chiral. Allié aux très hautes performances de la CE, il est aussi possible de tester rapidement différents sélecteurs chiraux (CD neutres ou chargées, antibiotiques macrocycliques, polysaccharides...) et de varier leur concentration par simple dilution dans l'électrolyte qui peut être renouvelé entre chaque analyse [24]. La figure 3 présente un exemple de séparations chirales obtenues avec cette approche en

introduisant une cyclodextrine hautement sulfatée (HS- γ -CD) dans l'électrolyte. Il existe enfin d'autres techniques de chromatographie électrocinétique où la pseudo-phase stationnaire peut être constituée de dendrimères, de gouttes d'un solvant non miscible...

Pour la détection en EKC, les détecteurs optiques pourront être utilisés sans soucis, mais pour le couplage EKC-MS, il y a des limitations car toutes les pseudo-phases stationnaires ne sont pas forcément compatibles. On peut dans ce cas mettre en œuvre une approche soit de remplissage partiel du capillaire, soit de migration inversée des additifs utilisés.

Électrochromatographie

Il est possible d'introduire une phase stationnaire dans le capillaire ; on parle alors d'électrochromatographie (« capillary electrochromatography », CEC) [1]. Cette technique hybride allie les hautes performances de la CE et la sélectivité des phases stationnaires de la chromatographie en phase liquide. Le mécanisme de séparation est alors basé sur des interactions entre les composés, la phase stationnaire et la phase mobile et, pour les composés chargés, s'ajoutent les phénomènes électrophorétiques. Les groupements ionisés à la surface de la phase stationnaire, tels que des silanols résiduels sur une silice greffée, génèrent l'écoulement de la phase mobile par électroosmose.

L'une des difficultés de la CEC concerne le remplissage homogène et reproductible d'une portion du capillaire avec des billes de phase stationnaire et leur immobilisation *via* des frittes, fragiles et propices à la génération de bulles d'air. Une autre option consiste donc à déposer la phase stationnaire sous forme d'un film mince [25], comme cela existe pour les colonnes de chromatographie en phase gazeuse. Cela nécessite des capillaires de faible diamètre ($10 \mu\text{m}$) pour favoriser les interactions analytes-phase stationnaire, ce qui limite la sensibilité avec une détection optique. De plus, le ratio phase stationnaire/phase mobile est très faible.

L'option la plus pertinente consiste donc à synthétiser la phase stationnaire directement au sein du capillaire sous forme d'un monolithe inorganique, organique ou hybride. Pour le futur ancrage du monolithe à la paroi, il y a d'abord une première étape de silanisation du capillaire avec une solution contenant un agent qui possède un groupement silane trifonctionnel pouvant se lier à la paroi de silice du capillaire et une fonction qui participera à la polymérisation du monolithe. L'agent le plus utilisé est le 3-(triméthoxysilyl) propyl méthacrylate. Ensuite, un mélange de réactifs est introduit et la polymérisation est initiée thermiquement ou par photo-irradiation. Cette synthèse est donc facile, rapide, reproductible et donne un matériau homogène sur toute la longueur du capillaire. Une très large gamme de monomères est disponible, ce qui donne des monolithes ayant des propriétés de rétention et des écoulements électroosmotiques très variés. Il est également possible de modifier chimiquement la surface du monolithe ultérieurement à sa synthèse. De très grandes efficacités de séparation peuvent être obtenues pouvant atteindre plusieurs centaines de milliers de plateaux par mètre [26].

Puces électrophorétiques

Un microsystème, dit aussi puce, séparatif est un ensemble de quelques cm^2 résultant de l'assemblage de deux éléments : une plaque inférieure contenant un réseau de canaux dont les sections sont de quelques centaines de

μm^2 et une plaque supérieure comportant des orifices jouant le rôle de réservoirs et/ou permettant l'interfaçage du réseau de canaux avec l'extérieur. Toutes les techniques électrophorétiques préalablement décrites en format capillaire peuvent se transposer en format puce, avec comme avantages supplémentaires visés l'analyse haut débit, en particulier *via* la parallélisation et la portabilité. En effet, les capillaires et les canaux d'une puce ont des sections du même ordre de grandeur. En ce qui concerne les longueurs de séparation, elles sont beaucoup plus courtes, traditionnellement de 5 à 10 cm sur puce contre 30 à 90 cm en capillaire. Les analyses sont donc beaucoup plus rapides sur puce, mais les résolutions seront moins bonnes, d'un facteur 2 à 3.

C'est Terry *et coll.* qui ont publié pour la première fois en 1979 un microsystème séparatif, mettant en œuvre de la chromatographie en phase gazeuse dans ce cas [27], puis Manz *et coll.* ont présenté en 1989 pour la première fois le concept de μ -TAS, pour « micro-total analysis system », c'est-à-dire une puce intégrant toutes les étapes nécessaires à une analyse, du traitement de l'échantillon à la détection des analytes, en passant si besoin par des étapes de dérivation, de digestion... [28]. Ils ont ensuite publié en 1992 les premières séparations sur puce de nature électrophorétique (« microchip electrophoresis », MCE), plus simples à mettre en œuvre que celles de type chromatographique puisqu'il suffit de remplir un canal avec un électrolyte et d'imposer une différence de potentiel *via* des électrodes plongeant dans les réservoirs [29]. Ensuite, de très nombreux travaux en MCE ont été publiés [30].

Le verre reste pour l'instant encore le matériau idéal : inerte chimiquement, transparent, avec un contrôle aisé de l'écoulement électroosmotique et des technologies variées de microélectronique pour la gravure des canaux ou l'intégration d'électrodes par exemple. Cependant, le coût de fabrication reste élevé et de très nombreux groupes de recherche portent leurs efforts sur le développement de nouvelles approches, soit pour diminuer les coûts de fabrication de puces en verre, soit pour synthétiser et fonctionnaliser des puces à base de matériau polymère (polydiméthylsiloxane, polyméthacrylate de méthyl...).

Une infinité de géométries des canaux est envisageable, ce qui offre de multiples possibilités. De plus, même avec une géométrie en croix toute simple, différentes approches sont possibles, par exemple pour l'étape d'injection [31]. En revanche, les modes de séparation tels qu'en zone, en chromatographie électrocinétique ou en électrochromatographie sont très proches en formats capillaire et microsystème, et c'est pourquoi ils ne seront pas repris de manière plus détaillée ici. L'un des domaines qui est plus varié en format puce qu'en capillaire est celui de la fonctionnalisation de surface (nature et protocole) pour limiter l'adsorption des analytes et/ou contrôler le sens et l'amplitude de l'écoulement électroosmotique, surtout quand les puces sont à base de polymères. Enfin, ce qui est unique aux puces, c'est la possibilité de coupler différents modes de séparation, donc de faire des séparations bidimensionnelles, *via* l'infinité de géométries possibles des réseaux de canaux qui peuvent être gravés sur une puce et le développement de puces 3D [30].

Sur les puces, le mode de détection très majoritairement utilisé est le LIF pour sa très grande sensibilité, ce qui est souvent nécessaire à cause, comme en CE, des très petits volumes d'échantillons et des faibles chemins optiques [30]. L'une des évolutions actuelles est basée sur le développement de diodes électroluminescentes (LED) dans l'UV, car les LED sont beaucoup moins coûteuses qu'un laser et sont intégrables sur les puces grâce à leur très faible taille. Cependant,

que la fluorescence soit induite par un laser ou une LED, une étape de dérivation est souvent requise puisque très peu de composés fluorescents nativement. D'autres types de détecteurs optiques basés sur de l'absorbance UV ont été et sont toujours en cours de développement [30]. Il est bien sûr aussi possible de faire de la détection par conductimétrie sans contact, avec les mêmes contraintes qu'en format capillaire. Contrairement au format capillaire, la détection électrochimique est très utilisée sur les puces pour son caractère miniaturisé, mais elle souffre comme le LIF de son caractère non universel, avec en plus des difficultés liées au découplage des champs électriques de séparation et de détection. Pour ces deux derniers modes de détection, il existe un domaine très actif de recherche afin de proposer de nouveaux modes de fabrication ou de nouveaux matériaux, comme les nanotubes de carbone par exemple, pour intégrer les électrodes nécessaires sur les puces. Enfin, bien sûr, la spectrométrie de masse est l'un des modes de détection possible, même si dans ce cas la notion de portabilité disparaît puisqu'il faut alors coupler la puce à un spectromètre de masse classique.

Bien qu'aujourd'hui de nombreuses applications d'analyses de petites molécules dans des domaines variés ont été publiées [2, 30, 32-35] et que trois systèmes soient commercialisés (2100 Bioanalyzer-Agilent Technologies, LabChip-Perkin Elmer et Experion-Bio-Rad), il n'en demeure pas moins que la MCE et les systèmes microfluidiques dans leur ensemble n'arrivent pas à franchir un réel cap en termes de commercialisation et donc d'adoption par le plus grand nombre. Plusieurs explications sont possibles telles que le coût actuel des puces, le manque de standardisation et des problèmes relatifs à la propriété intellectuelle. Néanmoins, il semble surtout manquer encore aujourd'hui d'une « killer application » qui démontrera que l'analyse en MCE est plus qu'une simple analyse en électrophorèse capillaire transférée au format microsystème [36]. De plus, l'analyse de composés à l'état de traces présents dans des échantillons complexes reste un défi, car trop peu se sont jusqu'à présent penchés sur l'intégration d'une étape de traitement de l'échantillon sélective et performante dans une puce.

Extraction sélective des analytes

Pour pouvoir appliquer ces microsystèmes à l'analyse de traces en milieux complexes, cela nécessite aujourd'hui l'intégration d'outils de préconcentration suffisamment sélectifs pour compenser la diminution de la résolution des systèmes séparatifs inhérente à la réduction des longueurs de séparation qui peut être un frein à des applications en milieu réel ; la sélectivité permet en effet d'éliminer des composés majoritaires pouvant co-éluer avec les composés d'intérêt.

Supports à reconnaissance moléculaire

Aujourd'hui, un apport optimal en sélectivité au niveau du traitement de l'échantillon est possible *via* l'utilisation de supports d'extraction mettant en jeu un mécanisme de rétention très sélectif basé sur la reconnaissance moléculaire en amont de l'analyse conventionnelle par chromatographie en phase liquide ou gazeuse. Ils permettent d'extraire sélectivement une molécule ou une famille structurale de molécules en isolant des autres constituants de l'échantillon de manière à rendre son analyse quantitative plus fiable. Trois approches sont étudiées depuis de nombreuses années au Laboratoire de Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation (LSABM, CNRS-ESPCI, Paris).

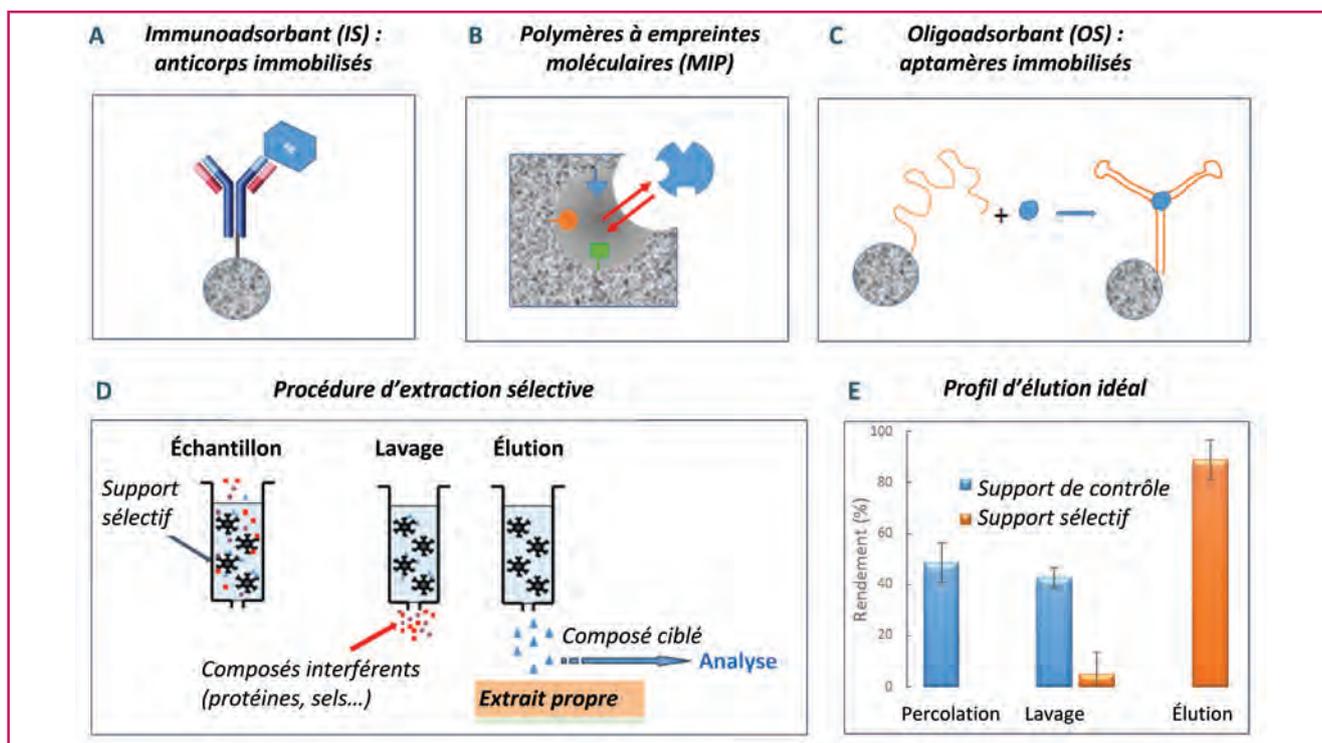


Figure 4 - Représentation schématique d'un immunoabsorbant (A), d'un MIP (B) et d'un oligoabsorbant (C) utilisés pour extraire sélectivement une molécule ciblée et éventuellement des analogues structuraux selon une procédure décrite en (D) afin d'obtenir un profil d'extraction sélectif (E) qui se traduit par une forte rétention sur le support sélectif et une faible rétention sur un support de contrôle utilisé pour évaluer les risques d'interactions non spécifiques.

Parmi celles-ci, on peut citer les immunoabsorbants (IS) constitués d'anticorps, spécifiques d'une molécule ou d'une famille de molécules, immobilisés sur un support solide (silice, gel d'agarose...) (figure 4A). Si la production d'anticorps spécifiques de petites molécules est difficile puisqu'elle nécessite une modification chimique du composé ciblé avant immunisation, elle conduit cependant à un support de fort potentiel pour l'extraction d'un composé seul dans un échantillon complexe mais aussi de plusieurs analogues structuraux. Malgré leur potentiel élevé, leur développement prend du temps et est relativement coûteux.

Ces inconvénients ont conduit au développement de polymères à empreintes moléculaires (MIP) qui sont des matériaux polymères synthétiques possédant des cavités spécifiques conçues pour une molécule modèle impliquant un mécanisme de rétention également basé sur la reconnaissance moléculaire (figure 4B). Ils présentent l'avantage d'être synthétisés en quelques jours. En retour, leur application à des échantillons réels nécessite une optimisation soignée de la procédure d'extraction pour atteindre la sélectivité attendue, cette procédure sélective étant très facile à développer lors de l'utilisation d'anticorps.

Plus récemment, comme alternative aux deux approches précédentes, des aptamères immobilisés sur un support solide, c'est-à-dire un oligoabsorbant (OS), ont été proposés (figure 4C). Grâce à la haute affinité et à la sélectivité élevée de l'interaction qu'offrent les aptamères vis-à-vis de certains analytes cibles, ils constituent également des outils puissants qui permettent une extraction sélective et la concentration d'un analyte cible à partir d'échantillons liquides en une étape ou la purification d'extraits d'échantillons solides.

Le principe d'une procédure d'extraction sélective sur ce type de supports ainsi que le profil idéal attendu lorsque l'on compare ces supports à des supports de contrôle (support

non imprimé pour le MIP ou supports greffés par des anticorps ou des aptamères non spécifiques de la molécule ciblée pour les OS et les IS) sont présentés en figure 4D-E. La comparaison de ces différentes approches développées pour une molécule cible, l'ochratoxine A (OTA), a été récemment décrite dans une revue [37]. Celle-ci met en évidence que si la forte affinité des anticorps pour leur cible conduit à des facteurs d'enrichissement et un degré de purification élevés, les oligoabsorbants à base d'aptamères immobilisés et les polymères à empreintes moléculaires constituent une alternative intéressante aux anticorps car certains d'entre eux présentent des affinités similaires et peuvent être produits à un coût inférieur à celui des immunosorbants. La nature des interactions entre une cible et ces supports (à savoir les résidus de monomères des cavités de MIP, les nucléotides impliqués dans les sites de fixation d'aptamères ou la séquence d'acides aminés des anticorps) est différente, ce qui implique la nécessité d'ajuster la procédure d'extraction à chaque support et explique également une rétention plus ou moins forte d'analogues sur ces différents adsorbants.

Miniaturisation des supports d'extraction sélectifs

Utilisés en amont des méthodes conventionnelles, ces supports se présentent sous la forme de particules de 25-50 μm (billes de silice ou d'agarose greffées par des biomolécules ou billes de MIP) conditionnées entre deux frittés dans une cartouche de polypropylène de quelques mL. Pour l'introduction de ces supports dans des capillaires pour un couplage en nanochromatographie en phase liquide (nanoLC) ou dans des puces, des frittés peuvent être synthétisés, mais leur préparation est fastidieuse et difficile.

Par conséquent, l'introduction de ces supports sélectifs dans de tels dispositifs miniaturisés implique de nouvelles stratégies de synthèse.

À ce titre, des MIP peuvent être générés *in situ* sous forme de monolithes. Contrairement aux polymères issus d'une synthèse dite en bloc (qui sont broyés pour conduire, après tamisage et sédimentation, à des particules de taille adaptée à l'écoulement des fluides), le potentiel de ces supports repose sur la présence de macropores assurant une grande perméabilité du support et sur la génération simultanée des sites de reconnaissance moléculaire.

D'abord synthétisés *in situ* par Schweitz *et coll.* pour la CEC, des monolithes MIP ont plus récemment été préparés pour le développement de dispositifs d'extraction miniaturisés dans des pointes de pipette mais aussi dans des capillaires de 100 μm de diamètre interne. En effet, la preuve de faisabilité de la préparation d'un capillaire contenant un monolithe MIP développé pour l'extraction des aflatoxines B1, B2 et G1, connecté en ligne à la nanoLC et appliqué à l'extraction sélective des aflatoxines à partir d'un échantillon d'eau pure a été faite [38]. De manière similaire, nous avons récemment préparé un MIP pour l'extraction sélective de la benzoylécgonine, métabolite urinaire de la cocaïne (figure 5A). Ce monolithe bien ancré à la paroi du capillaire et couplé en ligne à la nanoLC/UV (figure 5C-D) permet son suivi dans un échantillon d'urine (figure 5B). L'extraction sur MIP permet l'élimination d'un grand nombre de composés présents dans les urines qui apparaissent sur le chromatogramme correspondant à l'injection directe de l'échantillon d'urine (filtré et dilué par deux par un tampon), rendant l'analyse de la benzoylécgonine plus fiable.

Concernant l'intégration des anticorps ou des aptamères dans un système miniaturisé, une stratégie peut consister en l'immobilisation directe des biomolécules sur la paroi interne du capillaire de silice, mais cette approche conduit à une capacité très faible, limitant ainsi la quantité d'analytes pouvant être extraite. Une alternative émergente pour améliorer la densité des biomolécules à l'intérieur du capillaire ou des canaux d'une puce consiste à synthétiser *in situ* un support monolithique, lié aux parois des capillaires/des canaux, et présentant à sa surface les fonctions appropriées pour immobiliser les anticorps ou les aptamères. C'est cette approche que nous avons utilisée pour produire des IS et des OS miniaturisés (mIS, mOS) *via* la synthèse *in situ* d'un monolithe hybride organique-inorganique par voie sol-gel dans un capillaire de silice de 100 μm de diamètre interne suivi d'un greffage covalent des aptamères ou des anticorps grâce à des groupements aminés présents en surface du monolithe [39-40]. Des aptamères dirigés contre l'OTA ont été notamment greffés avec des taux de greffage de l'ordre de 100 %, alors que des greffages d'anticorps, dirigés contre la microcystine LR, dans des conditions similaires, ont conduit à des taux de greffage de l'ordre de 7 %. Cette différence a été attribuée à la différence de taille entre les deux entités, et notamment une limitation par gêne stérique du greffage des anticorps de masse molaire quinze fois plus élevée que les aptamères pris comme modèle d'étude. La reproductibilité de la préparation des mOS a été démontrée par l'obtention de rendements d'extraction similaires et supérieurs à 80 % de l'OTA préconcentrée sur des mOS résultant de plusieurs synthèses indépendantes. Malgré un plus faible taux de greffage pour les anticorps, la répétabilité de la préparation des IS a été démontrée de manière similaire. Pour s'assurer du fait que l'extraction était due à l'établissement d'interactions spécifiques entre les aptamères ou les anticorps et leur cible

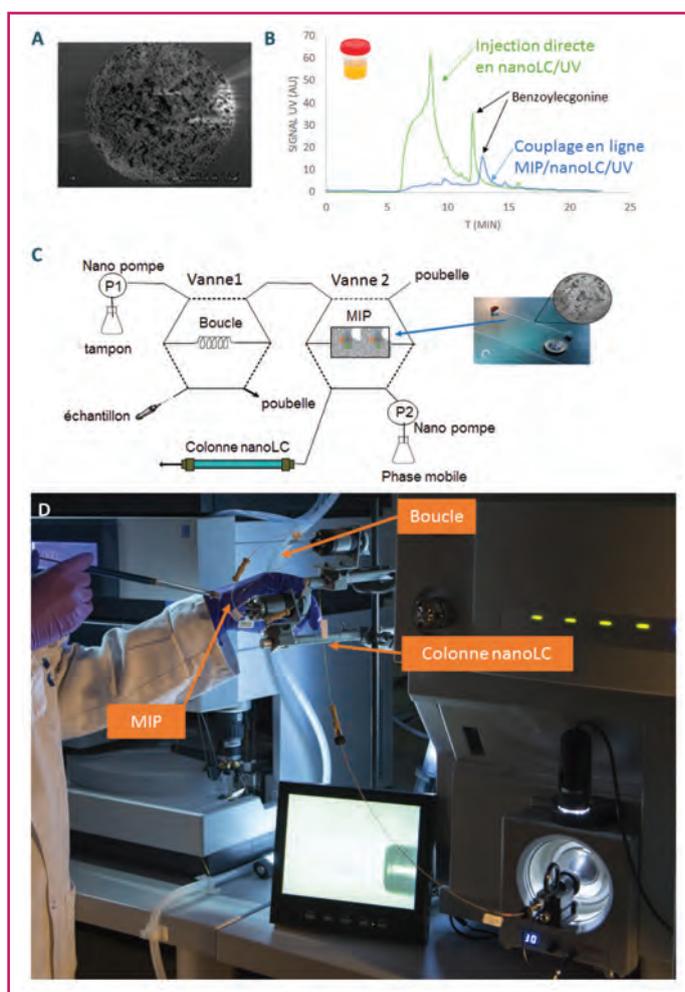


Figure 5 - (A) Observation par MEB d'un MIP préparé *in situ* dans un capillaire de silice de 100 μm de diamètre interne et (B-C) analyse d'un échantillon d'urine (120 nL) dopé par de la benzoylécgonine (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) par injection directe en nanoLC/UV ou par le couplage d'un monolithe de MIP couplé en ligne à la nanoLC/UV. (D) Photo du couplage avec la spectrométrie de masse.

respective, l'OTA ou la microcystine LR, et non pas à des interactions non spécifiques avec le monolithe, des aptamères et des anticorps dirigés contre d'autres cibles ont été greffés de la même manière et il a été vérifié que ces supports ne retenaient pas les molécules ciblées.

Les mOS et les mIS ont été couplés en ligne à la nanoLC selon un montage en ligne identique à celui mis en place pour le MIP (figure 5C) et ont permis l'extraction sélective de l'OTA d'échantillons de bière ou de microcystine LR d'un extrait de culture algale. Les résultats sont présentés en figure 6A et B respectivement [39-40]. Concernant le mOS (figure 6A), la comparaison avec la solution de tampon dopé montre que d'autres composants de la bière ont été éliminés pendant les étapes de percolation et de lavage sur le mOS, alors que l'OTA était au contraire sélectivement retenue sur le mOS conduisant alors à un chromatogramme très similaire à celui correspondant à une solution tampon dopée. En outre, l'OTA n'a pas été retenu sur le support de contrôle (qui correspond au même monolithe greffé avec des aptamères non spécifiques), démontrant la contribution des aptamères OTA dans le processus de rétention sélective. De manière analogue, un chromatogramme similaire à celui d'une injection d'eau pure dopée a été obtenu après injection de 150 nL d'un extrait de cyanobactéries sur le mIS greffé par des anticorps anti-mLR

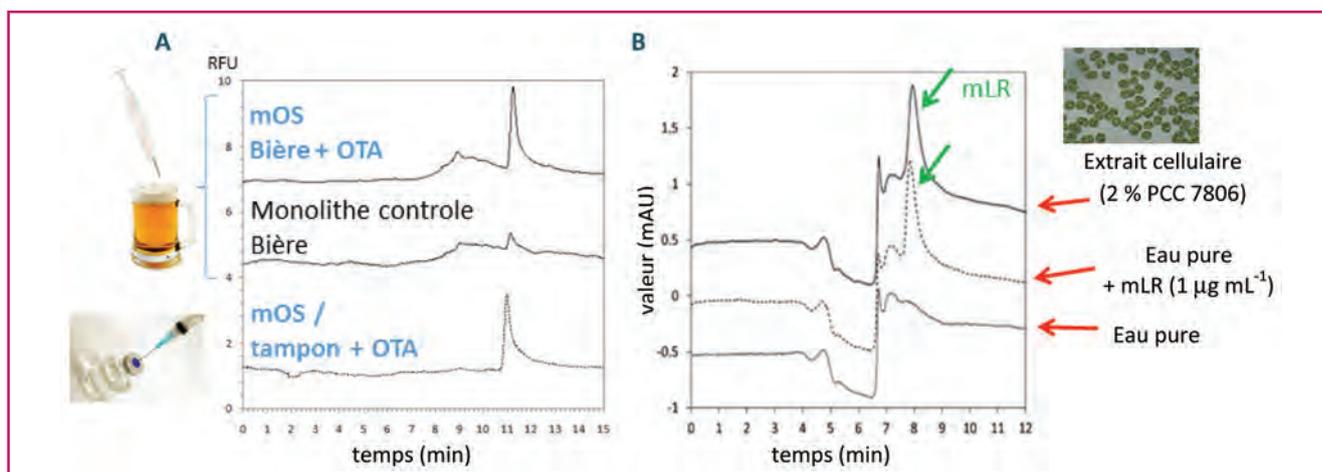
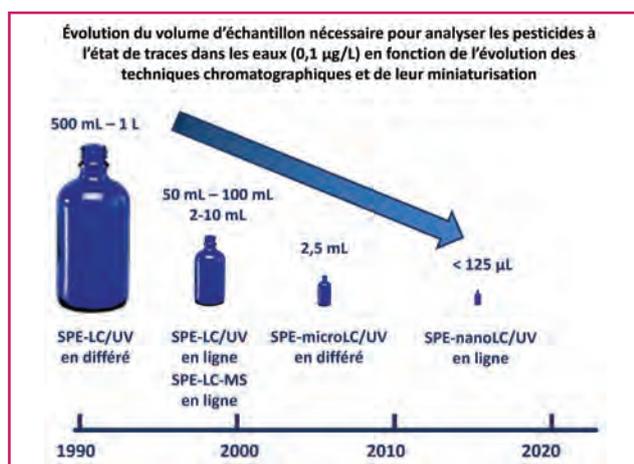


Figure 6 - (A) Analyse de l'OTA dans un échantillon de bière simplement dilué (facteur 2) par un tampon et analyse d'une solution tampon additionnée d'une même quantité d'OTA (75 pg, 250 nL) sur un mOS ou un support de contrôle couplé en ligne à la nanoLC-LIF. (B) Analyse de la microcystine LR présente dans un extrait de culture d'algues et dans de l'eau pure dopée à 1 µg/ml (150 nL) et non dopée par le couplage en ligne mIS/nanoLC/UV. Adapté de [39-40].

et couplé en ligne à une analyse en nanoLC/UV (figure 6B). Ces résultats confirment le succès de l'extraction sélective mais aussi le fort effet de purification induit par ces outils. Il est parallèlement important de noter les faibles volumes injectés dans les systèmes, de 150 à 250 nL, qui permettent néanmoins par la miniaturisation de l'ensemble du dispositif d'atteindre des niveaux de concentration faibles.

Conclusion

De très nombreux efforts sont aujourd'hui réalisés dans le but de miniaturiser les systèmes analytiques afin de répondre aux demandes sociétales pour avoir des analyses rapides, peu coûteuses, fiables, peu consommatrices en solvant et en échantillon. Des approches innovantes sont donc nécessaires, en particulier quand les composés ciblés sont présents à l'état de traces dans un échantillon complexe. Ainsi, c'est l'ensemble des étapes d'une analyse (échantillonnage, traitement de l'échantillon, séparation, détection et traitement des données) qui doit être repensé. Nul doute que le développement de l'approche μ -TAS deviendra un jour un standard incontournable pour certaines applications. Néanmoins, il semble raisonnable de penser que nos approches électrophorétiques et chromatographiques traditionnelles continueront elles aussi à exister puisqu'elles ont elles-mêmes déjà été miniaturisées avec succès et que l'étape de traitement de l'échantillon suit cette voie.



Références

- [1] Buszewski B., Dziubakiewicz E., Szumski M. (eds), *Electromigration Techniques – Theory and Practice*, Springer Series in Chemical Physics, **2013**, p. 105.
- [2] Sarazin C., Delaunay N., Varenne A., Costanza C., Eudes V., Gareil P., Capillary and microchip electrophoretic analyses of explosives and their residues, *Sep. Purif. Rev.*, **2010**, *39*, p. 63.
- [3] de Oliveira M.A.L. *et al.*, Analysis of amino acids, proteins, carbohydrates and lipids in food by capillary electromigration methods: a review, *Anal. Meth.*, **2016**, *8*, p. 3649.
- [4] El Deeb S., Watzig H., Abd El-Hady D., Sanger-van de Griend C., Scriba G.K.E., Recent advances in capillary electrophoretic migration techniques for pharmaceutical analysis (2013-2015), *Electrophoresis*, **2016**, *37*, p. 1591.
- [5] Elbashir A.A., Aboul-Enein H.Y., Separation and analysis of triazine herbicide residues by capillary electrophoresis, *Biomed. Chrom.*, **2015**, *29*, p. 835.
- [6] Hirayama A., Wakayama M., Soga T., Metabolome analysis based on capillary electrophoresis-mass spectrometry, *TRAC-Trend Anal. Chem.*, **2014**, *61*, p. 215.
- [7] Deblonde G.J.-P., Chagnes A., Cote G., Vial J., Rivals I., Delaunay N., Development of a capillary electrophoresis method for the analysis in alkaline media of two strategic metals: niobium and tantalum, *J. Chromatogr. A*, **2016**, *1437*, p. 210.
- [8] Sarazin C., Delaunay N., Varenne A., Vial J., Costanza C., Eudes V., Minet J.-J., Gareil P., Identification and determination of inorganic anions in real extracts from pre- and post-blast residues by capillary electrophoresis, *J. Chromatogr. A*, **2010**, *1217*, p. 6971.
- [9] Sarazin C., Delaunay N., Costanza C., Eudes V., Gareil P., Capillary electrophoresis analysis of inorganic cations in post-blast residue extracts applying a guanidinium-based electrolyte and bilayer-coated capillaries, *Electrophoresis*, **2011**, *32*, p. 1282.
- [10] Urbanek M., Delaunay N., Michel R., Varenne A., Gareil P., Analysis of sub-ppb levels of Fe(II), Co(II), and Ni(II) by electrokinetic supercharging preconcentration, CZE separation, and in-capillary derivatization, *Electrophoresis*, **2007**, *28*, p. 3767.
- [11] Wuethrich A., Quirino J.P., Derivatization for separation and detection in capillary electrophoresis (2012-2015), *Electrophoresis*, **2016**, *37*, p. 45.
- [12] Sarazin C., Delaunay N., Costanza C., Eudes V., Mallet J.-M., Gareil P., New avenue for mid-UV-range detection of underivatized carbohydrates and amino acids in capillary electrophoresis, *Anal. Chem.*, **2011**, *83*, p. 7381.
- [13] Sarazin C., Delaunay N., Costanza C., Eudes V., Gareil P., Application of a new capillary electrophoretic method for the determination of carbohydrates in forensic, pharmaceutical, and beverage samples, *Talanta*, **2012**, *99*, p. 202.
- [14] Alinat E., Jemmali S., Delaunay N., Archer X., Gareil P., Analysis of underivatized cellodextrin oligosaccharides by capillary electrophoresis with direct photochemically induced UV-detection, *Electrophoresis*, **2015**, *36*, p. 1555.
- [15] Elbashir A.A., Aboul-Enein H.Y., Recent applications and developments of capacitively coupled contactless conductivity detection (CE-C4D) in capillary electrophoresis, *Biomed. Chromatogr.*, **2014**, *28*, p. 1502.
- [16] García-Campaña A.M., Taverna M., Fabre H., LIF detection of peptides and proteins in CE, *Electrophoresis*, **2007**, *28*, p. 208.
- [17] Hommerson P., Khan A.M., de Jong G.J., Somsen G.W., Ionization techniques in capillary electrophoresis-mass spectrometry: principle, design, and application, *Mass Spectrom. Rev.*, **2011**, *30*, p. 1096.

- [18] Lagarrigue M., Bossée A., Bégos A., Delaunay N., Varenne A., Gareil P., Bellier B., Field-amplified sample stacking for the detection of chemical warfare agent degradation products in low-conductivity matrices by capillary electrophoresis-mass spectrometry, *J. Chromatogr. A*, **2008**, *1178*, p. 239.
- [19] Mala Z., Slampova A., Krivankova L., Gebauer P., Bocek P., Contemporary sample stacking in analytical electrophoresis, *Electrophoresis*, **2015**, *36*, p. 15.
- [20] Quirino J.P., Anres P., Sirieix-Plénet J., Delaunay N., Gareil P., Potential of long chain ionic liquids for on-line sample concentration techniques: application to micelle to solvent stacking, *J. Chromatogr. A*, **2011**, *1218*, p. 5718.
- [21] Anres P., Delaunay N., Vial J., Thormann W., Gareil P., Influence of high conductivity buffer composition on field-enhanced sample injection coupled to sweeping in capillary electrophoresis, *Electrophoresis*, **2013**, *34*, p. 353.
- [22] Lagarrigue M., Bossée A., Bégos A., Delaunay N., Varenne A., Gareil P., Bellier B., Analysis of nerve agent degradation products in high conductivity matrices by in-line transient isotachopheresis preconcentration and capillary zone electrophoresis separation coupled to electrospray ionization mass spectrometry, *Electrophoresis*, **2009**, *30*, p. 1522.
- [23] Ferey L., Delaunay N., Rutledge D.N., Huertas A., Raoul Y., Gareil P., Vial J., Rivals I., An experimental design based strategy to optimize a capillary electrophoresis method for the separation of 19 polycyclic aromatic hydrocarbons, *Anal. Chim. Acta*, **2014**, *820*, p. 195.
- [24] Stavrou I.J., Mavroudi M.C., Kapnissi-Christodoulou C.P., Chiral selectors in CE: recent developments and applications (2012-mid 2014), *Electrophoresis*, **2015**, *36*, p. 101.
- [25] Aydogan C., Çetin K., Denizli A., Novel tentacle-type polymer stationary phase grafted with anion exchange polymer chains for open tubular CEC of nucleosides and proteins, *Analyst*, **2014**, *139*, p. 3790.
- [26] Delaunay N., Demesmay C., Rocca J.-L., Development and in-situ synthesis of monolithic stationary phases for electrochromatographic separations, *Electrophoresis*, **2004**, *25*, p. 3204.
- [27] Terry S.C., Jerman J.H., Angell J.B., A gas chromatographic air analyzer fabricated on a silicon wafer, *IEEE T. Electron Dev.*, **1979**, *26*, p. 1880.
- [28] Manz A., Graber N., Widmer H., in *Transducers '89: Proceedings of the 5th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Eurosensors II* (Montreux, Suisse), S. Middelhoek (ed.), **1989**, p. 244.
- [29] Manz A., Harrison D.J., Verpoorte E.M.J., Fettinger J.C., Paulus A., Ludi H., Widmer H.M., Planar chips technology for miniaturization and integration of separation techniques into monitoring systems capillary electrophoresis on a chip, *J. Chromatogr.*, **1992**, *593*, p. 253.
- [30] Castro E.R., Manz A., Present state of microchip electrophoresis: state of the art and routine applications, *J. Chromatogr. A*, **2015**, *1382*, p. 66.
- [31] Blas M., Delaunay N., Rocca J.-L., Electrokinetic-based injection modes for separative microsystems, *Electrophoresis*, **2008**, *29*, p. 20.
- [32] Ferey L., Delaunay N., Food analysis on electrophoretic microchips, *Sep. Purif. Rev.*, **2016**, *45*, p. 193.
- [33] Ferey L., Delaunay N., Capillary and microchip electrophoretic analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2015**, *407*, p. 2727.
- [34] Kasicka V., Recent developments in capillary and microchip electroseparations of peptides (2013-middle 2015), *Electrophoresis*, **2016**, *37*, p. 162.
- [35] Nuchtavorn N., Suntornsuk W., Lunte S.M., Suntornsuk L., Recent applications of microchip electrophoresis to biomedical analysis, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2015**, *113*, p. 72.
- [36] Becker H., Hype, hope and hubris: the quest for the killer application in microfluidic, *Lab Chip*, **2009**, *9*, p. 2119.
- [37] Pichon V., Combès A., Selective tools for the solid-phase extraction of ochratoxin A from various complex samples: immunosorbents, oligosorbents, and molecularly imprinted polymers, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2016**, *408*, p. 6983.
- [38] Szumski M., Grzywiński D., Prus W., Buszewski B., Monolithic molecularly imprinted polymeric capillary columns for isolation of aflatoxins, *J. Chromatogr. A*, **2014**, *1364*, p. 163.
- [39] Brothier F., Pichon V., Immobilized antibody on a hybrid organic-inorganic monolith: capillary immunoextraction coupled on-line to nanoLC-UV for the analysis of microcystin-LR, *Anal. Chim. Acta*, **2013**, *792*, p. 52.
- [40] Brothier F., Pichon V., Miniaturized DNA aptamer-based monolithic sorbent for selective extraction of a target analyte coupled on-line to nanoLC, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2014**, *406*, p. 7875.
- [41] Rudaz S., Calleri E., Geiser L., Cherkaoui S., Prat J., Veuthey J.-L., Infinite enantiomeric resolution of basic compounds using highly sulfated cyclodextrin as chiral selector in capillary electrophoresis, *Electrophoresis*, **2003**, *24*, p. 2633.



P. Pichon

Valérie Pichon

est professeur à l'UPMC. Elle dirige le Laboratoire de Sciences Analytiques, Bio-analytiques et Miniaturisation (LSABM)* et est directrice adjointe de l'UMR Chimie, Biologie et Innovation 8231 CNRS-ESPCI Paris (dir. J. Bibette).



N. Delaunay

Nathalie Delaunay

est chargée de recherche CNRS au LSABM*.

* LSABM, UMR CBI 8231, CNRS-ESPCI Paris, 10 rue Vauquelin, F-75005 Paris.

Courriels : valerie.pichon@espci.fr ; nathalie.delaunay@espci.fr

C²E - Colloïdes et Fluides complexes pour les Énergies



Compréhension des systèmes :
de la préparation à la conception des procédés

Rueil-Malmaison (près de Paris) ■ 4-6 décembre 2017

www.rs-colloids2017.com

Colloids@ifpen.fr



Pour **PARTAGER, ÉCHANGER, DÉBATTRE** autour des progrès réalisés dans le domaine des **COLLOÏDES** et des **FLUIDES COMPLEXES** avec les acteurs du monde universitaire, de la recherche appliquée et de l'industrie dans les secteurs pétrolier, gazier, nucléaire et énergies renouvelables.

Co-organisé par



@IFPENinnovation

#Colloids2017

Apport et défi de la microfluidique pour préconcentrer, séparer et détecter les peptides et protéines dans un contexte biomédical

Thanh Duc Mai, Cédric Crosnier de Lassichere, Nguyet Thuy Tran, Claire Smadja et Myriam Taverna

Résumé

La microfluidique est un domaine d'intérêt pour les sciences bioanalytiques qui présente de nombreux avantages, comme une faible consommation de solvants, des débits d'analyse élevés grâce à la possibilité de réaliser les analyses en parallèle ou de manière ultrarapide. Cette méthode permet de plus une intégration de plusieurs processus de la chaîne d'analyse, une réduction du temps d'analyse et de son coût. La microfluidique a pris rapidement une part importante dans l'analyse des protéines et des peptides, qui constituent des biomolécules importantes pour les applications biomédicales. Cependant, en raison de la complexité inhérente aux échantillons biologiques, des petits volumes employés, et les très faibles quantités de protéines et peptides présentes parfois dans ces échantillons, les défis à relever sont nombreux pour concevoir des microsystèmes intégrés incluant des préconcentrations efficaces, des séparations avec un pouvoir de résolution élevé et des modes de détection sensibles. Ceci a conduit les chercheurs du domaine à développer de manière continue des solutions s'appuyant sur la microfluidique permettant de relever chaque défi. Dans ce contexte, cet article présente les apports et défis identifiés à travers certains projets sur la microfluidique pour préconcentrer, séparer et détecter des peptides et des protéines dans des applications biomédicales.

Mots-clés

Microfluidique, préconcentration, séparation, détection, peptides, protéines.

Abstract

Contribution and challenge of microfluidics to pre-concentrate, separate and detect peptides and proteins in a biomedical context

Microfluidics has been a domain of interest in bioanalytical science thanks to its advantageous features, notably low chemical consumption, high throughput achieved by parallelization of multiple processes, short analysis time, better control of mass and heat transfer, better mimicking biological phenomena using microscale physics and chemistry. The downscaling of a bench-top laboratory into a lab-on-a-chip also offers significant reduction of operational cost and instrumental size and weight. Microfluidics quickly found applications in analyses of proteins and peptides, which constitute a major part of bioanalytical science. Due to the inherent complexity of biological matrices, little volumes of biological samples, and tiny amounts of proteins and peptides found sometimes in such samples, challenges in pre-concentration, separation and/or detection of these species using microfluidic devices have frequently been coped with. This therefore leads to the need of continued research and development in microfluidics in order to find solutions for each individual challenge.

Keywords

Microfluidics, pre-concentration, separation, detection, peptides, proteins.

La microfluidique au service de la bioanalyse

Les protéines sont des molécules biologiques qui jouent un rôle clé pour les cellules et les organismes vivants. Leurs fonctions peuvent être très variées : enzymes, facteurs de croissance, facteurs de la coagulation, hormones, anticorps. Que cela soit pour comprendre certains processus physiologiques ou pathologiques chez l'homme, pour rechercher des cibles pour de nouveaux traitements médicamenteux ou à des fins de diagnostic, leur analyse constitue un domaine de recherche majeur et en pleine évolution. La chimie analytique est la science qui permet d'apporter des solutions à la caractérisation, à l'analyse qualitative et au dosage de

composés très divers (ions, petites molécules, macromolécules, espèces solubles ou insolubles...) présents dans des milieux très différents (eaux, boues, air, fluides biologiques, tissus...) et à des concentrations qui peuvent varier de plusieurs échelles. Ces solutions peuvent être apportées par le traitement d'échantillon (extraction, enrichissement, purification et modification des analytes par des réactions chimiques ou biochimiques) comme au niveau de l'analyse elle-même (séparation, tri des molécules) ou encore de la détection.

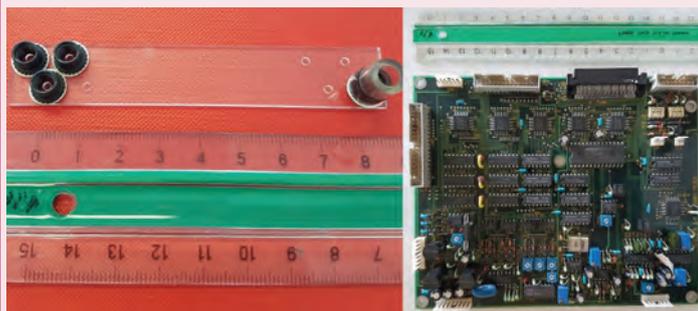
De nombreux programmes de recherche reliant la microfluidique, la bioanalyse et la médecine ont permis de contribuer à des progrès très importants au cours de ces dernières années. C'est dans ce contexte que s'est créé le LabEx Nano-Saclay, regroupant des laboratoires d'excellence du plateau

Encadré 1

La microfluidique en un coup d'œil

La microfluidique peut être considérée à la fois comme une science (étude du comportement des fluides dans les microcanaux) et comme une technologie (fabrication de dispositifs microfluidiques pour des applications telles que les laboratoires sur puce). Pour parler de microfluidique, au moins un canal doit avoir une dimension correspondant à l'échelle micrométrique.

Une puce microfluidique est un ensemble de microcanaux gravés ou moulés dans un matériau (verre, silicium ou polymère). Ce réseau de microcanaux est relié à l'extérieur par des entrées et des sorties percées à travers la puce créant une interface entre les mondes microscopique et macroscopique. Le procédé de fabrication d'une puce microfluidique est basé sur des procédés photolithographiques, dérivés de l'industrie des semi-conducteurs.



La microfluidique inspirée par la microélectronique, avec un réseau de microcanaux gravés dans une puce (gauche), et une carte électronique de microprocesseur (droite).

de Saclay (ou du sud francilien), qui a favorisé une dynamique structurante entre équipes de recherche dont l'équipe « Protéines et Nanotechnologies en Sciences Analytiques » (PNAS) de l'Institut Galien Paris-Sud (UMR CNRS 8612) [1].

La microfluidique (voir encadré 1), que l'on peut définir comme l'étude et la manipulation de fluides aux petites échelles, se révèle aujourd'hui comme l'un des domaines scientifiques émergents les plus dynamiques en bioanalyse. Cette technologie possède de nombreux avantages pour fournir des outils d'analyse simples, peu coûteux et rapides, permettant de consommer de faibles volumes de réactifs et d'échantillons, tout en ayant une portabilité élevée et surtout un traitement des données intégré. Il est en effet possible de travailler avec de très petits volumes allant du microlitre au picolitre, de raccourcir considérablement les durées d'analyse pour aller jusqu'à des analyses ultrarapides de quelques secondes, d'automatiser les différentes étapes d'une analyse, mais aussi de générer très peu de déchets chimiques. En outre, l'absence ou la minimisation des dilutions facilite la détection des molécules de faible abondance. La possibilité d'intégrer de multiples étapes de la chaîne analytique et préanalytique au sein d'un même microsystème permet l'analyse des fluides biologiques complexes avec parfois des sensibilités élevées sans perte d'échantillon ou dispersion des analytes.

Les propriétés physiques des outils microfluidiques ont conduit à de nouvelles idées et concepts en bioanalyse, notamment à travers le développement de microsystèmes qui peuvent manipuler et mesurer les analytes à une échelle très petite. La microfluidique ouvre aussi de nouvelles fonctionnalités impossibles à mettre en œuvre avec les outils macroscopiques que nous connaissons aujourd'hui. Par exemple, les microsystèmes facilitent le contrôle des réactions et le transport des composés au niveau moléculaire. À ces échelles,

la cinétique des réactions est très augmentée. L'écoulement des fluides dans un dispositif microfluidique est de type laminaire et non turbulent comme dans les systèmes macroscopiques. Ainsi, le mélange dans ces microdispositifs est plus difficile et se limite principalement à la diffusion moléculaire, ce qui permet d'ailleurs d'accéder à de nouvelles fonctions dans ces systèmes, permettant par exemple d'extraire sélectivement par simple diffusion des grosses protéines d'un milieu contenant des petites molécules sur la base de leur différence de coefficient de diffusion. Les microsystèmes analytiques offrent également un contrôle fluide précis et un transfert rapide de chaleur et de masse grâce à un rapport surface sur volume très élevé.

Les techniques de microfabrication développées initialement pour l'industrie des semi-conducteurs ont inspiré la fabrication des outils micrométriques pour la recherche biologique et chimique. Les avancées des techniques de microfabrication que nous avons connues ces dix dernières années, telles que le moulage ou la gravure par laser [2], ont permis de remplacer les processus de microfabrication longs qui nécessitaient une technicité importante, de gros équipements dédiés à la fabrication ainsi que des salles blanches pour produire les microsystèmes. Ceci a permis de démocratiser la production des dispositifs miniaturisés, notamment en utilisant les matériaux à base de polymères tels que le polydiméthylsiloxane (PDMS), le poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) ou le « cyclic olefin copolymer » (COC), pour une microfabrication plus aisée et rapide qu'en utilisant le verre ou le silicium. Certains microsystèmes commerciaux dédiés à l'analyse de protéines ont vu le jour [3], mais leur nombre et leur champ d'application restent faibles au regard des avancées du domaine académique. L'un des points sensibles en microfluidique, compte tenu des très faibles volumes d'échantillons analysés, est donc la sensibilité de détection. La détection par fluorescence est la méthode de détection la plus utilisée pour l'analyse en puce, due à sa sélectivité et sa sensibilité importante. Elle s'adapte aux dimensions des puces en focalisant facilement le rayon lumineux sur le microcanal en un point bien précis. L'inconvénient principal de cette détection est la dérivation pré- ou post-colonne par un fluorophore qu'il est nécessaire de réaliser en amont pour détecter les protéines. La plupart des sources lumineuses, à part celles développées avec la technologie à base de diodes électroluminescentes (« light-emitting diode », LED), sont peu miniaturisables et non portatives, excluant parfois leur utilisation dans les applications « point of care » (voir encadré 2).

Le coût de l'instrumentation optique classique, le besoin de dérivation des protéines et la portabilité limitée des sources lumineuses ont conduit à la recherche de modes de détection sensibles alternatifs tels que l'électrochimie (EC). Cette technique de détection offre des caractéristiques très intéressantes, une sensibilité remarquable, une portabilité facilitée et une grande compatibilité avec les technologies de microfabrication. Lorsque davantage d'informations sur les analytes d'intérêt sont requises, notamment les structures moléculaires, ou pour confirmer la présence des analytes dans la matrice concernée, la spectrométrie de masse (SM) peut remplacer les techniques de détection citées ci-dessus ou être complémentaire.

Malgré tous les aspects positifs des systèmes microfluidiques, ils ne constituent pas une solution universelle à tous les besoins et problèmes des sciences bioanalytiques. Des défis importants doivent être relevés. Le premier défi est la perte partielle de l'échantillon due à l'adsorption d'analytes

Encadré 2**Les dispositifs de diagnostic « point of care »**

Exemple d'un dispositif de diagnostic de type « point of care », d'une taille équivalente à celle d'une main [4].

Les dispositifs de diagnostic « point-of-care » (POC) sont utilisés soit par le patient lui-même, soit par le personnel de santé proche du patient pour effectuer un diagnostic direct. Il y a plusieurs avantages à réaliser les tests diagnostiques avec ces dispositifs, notamment pour obtenir des résultats rapides permettant de mettre en œuvre

suffisamment tôt une thérapie si nécessaire. Ces dispositifs, qui sont utilisés dans les cabinets médicaux, les hôpitaux et les maisons de retraite, permettent une réalisation rapide de différents tests médicaux comme la détermination des taux de glucose et de cholestérol sanguins, les dosages d'électrolytes, les tests enzymatiques, la recherche de drogues illicites dans le sang d'un patient, la détection des infections bactériennes ou virales, ou encore la réalisation de tests de grossesse.

sur les parois des canaux. Cette adsorption, renforcée par le fait que les phénomènes de surface prédominent en microfluidique, conduit aussi à des pertes de performances au niveau de l'analyse. Ainsi, des traitements de surface doivent être envisagés. Le second inconvénient est la difficulté à analyser de grands volumes d'échantillons quand cela est nécessaire. Ils doivent être concentrés en petits volumes pour être introduits dans le microsystème. Cela conduit à un interfaçage difficilement adaptable entre les volumes prélevés et les volumes analysés en microsystèmes. En effet, si les pipettes et les tubulures conventionnelles fournissent des volumes de l'ordre du microlitre, les dispositifs microfluidiques utilisent typiquement des nanolitres non compatibles avec les volumes d'échantillons utilisés actuellement. Pour ces raisons, la majorité de l'échantillon fourni ne sera pas analysé ou manipulé dans un dispositif microfluidique et sera perdue. Par ailleurs, certaines opérations macroscopiques telles que la centrifugation ou le mélange de deux liquides sont plus difficiles à réaliser aux petites échelles. Ainsi, les approches microfluidiques peuvent nécessiter des instruments spécialisés (microscopes, valves miniatures, contrôleurs/générateurs de pression, pompes à seringue, etc.), ainsi qu'une certaine expertise dans leur conception. De nouveaux outils microfluidiques sont donc sans cesse envisagés et imaginés, et d'autant mieux acceptés que les approches macroscopiques ne peuvent donner les informations souhaitées.

La microfluidique peut être divisée en deux catégories selon que l'on opère en flux continu ou discret. Dans le premier cas, le liquide circule en continu dans le microcanal, alors que dans un écoulement discret, des gouttes sont utilisées pour fractionner les milieux et les liquides. Ces deux stratégies en microfluidique sont utilisées pour différents axes de recherche analytiques, notamment le traitement et la préconcentration des échantillons, la séparation électrocinétique, le développement de microréacteurs et la détection des molécules d'intérêt. Le PNAS travaille sur le développement de nouveaux concepts miniaturisés pour préconcentrer, séparer, modifier chimiquement, réaliser des

digestions enzymatiques et détecter des protéines et peptides présents dans les fluides biologiques pour des applications diagnostiques. L'équipe exploite les flux continus ainsi que les flux discrets grâce à une collaboration avec l'équipe de J.-L. Viovy de l'Institut Curie (UMR CNRS 168). Certaines de ces réalisations sont présentées dans la suite de cet article.

Le défi de la microfluidique : les très faibles concentrations

Dans le domaine des sciences bioanalytiques, le défi est fréquemment lié aux teneurs extrêmement faibles des composés recherchés (protéines et peptides dans notre cas) et à la complexité des matrices biologiques qui contiennent bien d'autres ions, molécules de toutes natures, ou cellules parfois en très grandes quantités. Ceci nécessite l'introduction d'étapes de préconcentration, d'enrichissement, de tri, d'extraction et de purification pour traiter ces échantillons en amont des analyses. Plusieurs approches nouvelles ont été proposées par notre équipe pour pallier ces difficultés, notamment pour la préconcentration de phosphopeptides ou des peptides amyloïdes qui sont considérés comme des biomarqueurs de certaines maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (voir encadré 3). Ces approches peuvent être divisées en deux types de stratégies : celles reposant sur des flux continus et celles exploitant des flux discrets.

Préconcentration des biomarqueurs : des microsystèmes efficaces

Certaines protéines phosphorylées ont déjà été identifiées comme biomarqueurs validés ou potentiels de maladies neurodégénératives. Citons pour exemple la protéine Tau dont la phosphorylation sur certains de ces acides aminés est présente en plus grande quantité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le dosage de Tau P-181 et Tau-total, fréquemment réalisé avec la méthode immuno-enzymatique ELISA, est utilisé dans l'arsenal des tests de diagnostic de cette maladie [11]. D'autres maladies seraient associées à une phosphorylation anormale de protéines en raison de plusieurs processus cellulaires pathologiques comme certains cancers [12].

Pour développer un diagnostic basé sur l'analyse de ces biomarqueurs phosphorylés souvent présents à faibles concentrations dans les milieux biologiques et pouvant présenter une grande hétérogénéité de phosphorylation, nous avons mis au point une méthode microfluidique innovante. Il s'agit d'un laboratoire sur puce intégrant un module de préconcentration de phosphopeptides reposant sur la chromatographie d'affinité *via* des ions métalliques immobilisés (IMAC) sur un support monolithique. Les monolithes organiques constituent une option intéressante pour l'extraction sur phase solide en microsystèmes. Ils peuvent être synthétisés *in situ* par irradiation UV et leur grande surface spécifique permet de garantir des rendements d'extraction/préconcentration élevés. Pour la conception du module microfluidique de préconcentration de phosphopeptides, des monomères à base d'éthylène glycol méthacrylate phosphate (EGMP) et de bisacrylamide (BAA) mélangés à un photo-initiateur de polymérisation ainsi qu'à certains solvants agissant comme des agents porogènes sont introduits dans un microcanal. L'irradiation du canal contenant cette solution initie une polymérisation formant peu à peu un monolithe solide et poreux (figure 1, gauche). Les groupements

phosphate présents en surface du monolithe forment des liaisons de coordination avec des ions métalliques (Zr^{4+} ou Ti^{4+}) ainsi immobilisés sur le support monolithique. Lorsque ce monolithe est percolé par des phosphopeptides fluorescents, ceux-ci se lient également par des liaisons de coordination avec le métal immobilisé grâce à leurs groupements phosphate et sont retenus tandis que tout le reste de l'échantillon est éliminé. Ceci permet de capturer les peptides phosphorylés de manière spécifique et efficace. On visualise ainsi une zone fortement fluorescente dans le canal en verre liée à la préconcentration du phosphopeptide (figure 1, droite). Ce module a par ailleurs été couplé en ligne à la séparation par électrophorèse et la détection par fluorescence des phosphopeptides [13-14]. Des facteurs d'enrichissement de

340 à 910 pour trois phosphopeptides et une très grande sélectivité de la capture ont été atteints. Un autre défi de cette étude a été la synthèse du monolithe poly(EGMP-co-BAA) dans des microcanaux en PDMS plutôt qu'en verre, le PDMS étant un thermoplastique souvent considéré comme incompatible avec la synthèse de monolithe polymère. Cependant, les microsystèmes polymères ont un avantage sur les microsystèmes en verre en termes de microfabrication plus facile et moins coûteuse, ce qui rend la production de masse de microsystèmes jetables plus réalisable. Nous avons mis au point une stratégie permettant, en une seule étape et sans prétraitement préalable des canaux, la polymérisation et l'ancrage du monolithe à base d'EGMP pour la première fois dans des microsystèmes en PDMS natif [12, 15].

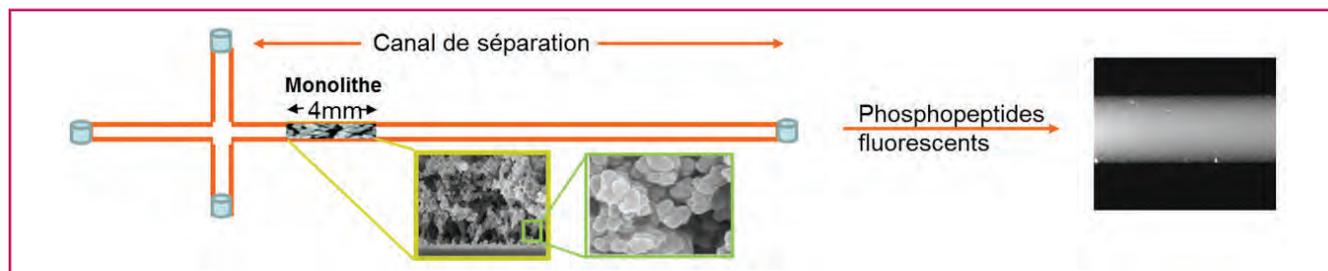
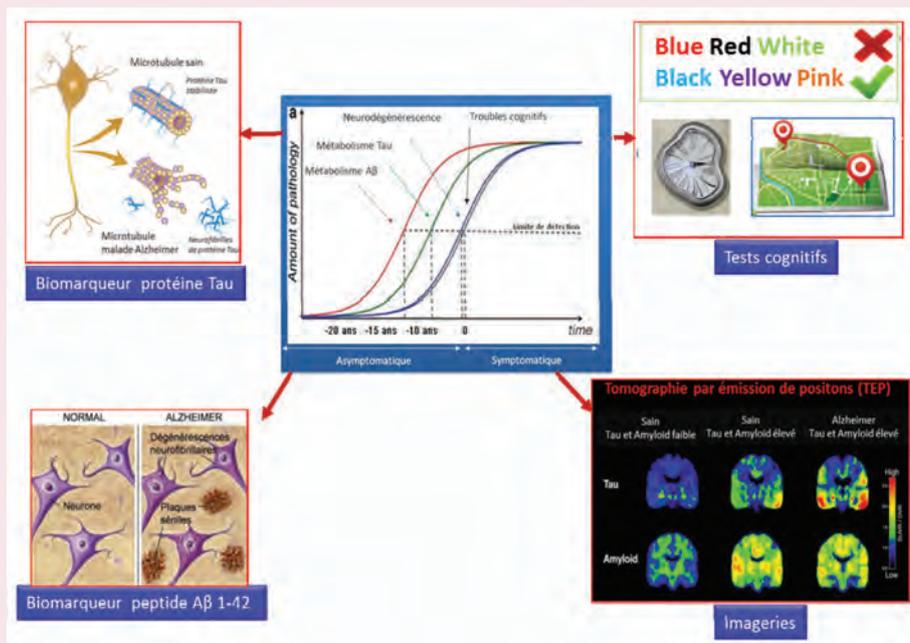


Figure 1 - Représentation schématique d'un microsysteme en croix intégrant le monolithe poly(EGMP-co-BAA) synthétisé par irradiation UV dans un microcanal en verre pour la préconcentration de phosphopeptides fluorescents (gauche). Image du monolithe fluorescent dans le microcanal après percolation avec un phosphopeptide fluorescent ; ceci montre l'efficacité de sa capture (droite) (d'après [14]).

Encadré 3

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, liée à la formation progressive de plaques amyloïdes et de neurofibrilles, qui altère le cerveau. Elle s'accompagne de certains déficits cognitifs allant de troubles de la mémoire, du langage, à des difficultés de repérage spatiotemporel. C'est la principale cause de démence chez les personnes âgées. En France et dans les DOM-TOM, trois millions de personnes sont concernées par cette maladie. Parmi eux, un malade sur deux ignore qu'il en est atteint. À l'heure actuelle, aucun traitement curatif ou préventif ne peut être proposé au patient [5]. Ses caractéristiques sont l'accumulation des dépôts extracellulaires de peptides β -amyloïdes (plaques) et les dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires provenant de la dégradation et l'agrégation des protéines Tau se détachant des microtubules neuronaux. Les peptides β -amyloïdes ($A\beta$) et la protéine Tau ont été largement étudiés dans le liquide céphalorachidien comme biomarqueurs de la destruction neuronale dans cette maladie.



Processus physiopathologiques et diagnostic actuel de la maladie d'Alzheimer (tests cognitifs et imageries) (d'après [6-10]).

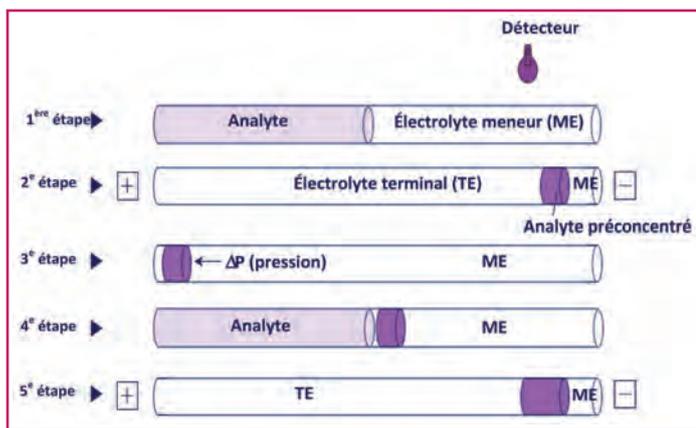


Figure 2 - Principe de l'isotachophorèse (ITP). 1^{ère} étape : conditionnement du capillaire avec l'électrolyte mineur puis injection d'un grand volume d'analyte ; 2^e étape : application de la tension et création d'un gradient de champ électrique (300-500 V/cm) (la concentration de l'analyte se produit entre l'électrolyte mineur et l'électrolyte terminal) et de la multi ITP ; 3^e étape : après une première ITP, une pression est appliquée pour repousser l'analyte à l'extrémité du capillaire ; 4^e et 5^e étapes : une deuxième ITP est effectuée en recommençant les 1^{ère} et 2^e étapes pour préconcentrer sous champ électrique des peptides A β dans un capillaire de silice.

Dans un autre projet concernant cette fois l'analyse des peptides A β , nous avons mis au point un système microfluidique pour la préconcentration par voie électrocinétique des peptides amyloïdes tronqués (A β 1-42, A β 1-40 et A β 1-38), considérés comme des biomarqueurs validés pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Les peptides A β ayant de 37 à 43 acides aminés sont naturellement produits dans les liquides biologiques, principalement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) [11]. Pour atteindre les concentrations extrêmement faibles des peptides A β (0,1-10 nM) dans des milieux biologiques (notamment le LCR), nous avons eu recours à la technique d'isotachophorèse (ITP) pour une préconcentration, n'utilisant pas de support solide comme pour l'exemple précédent. Cette technique permet de transformer un grand créneau d'échantillon introduit dans un capillaire en une bande très étroite contenant les analytes cibles très concentrés. Cette approche repose sur des différences de conductivité des solutions présentes en amont et en aval de la zone d'échantillon introduite dans le capillaire. La conductivité d'une solution quant à elle est dépendante non seulement des concentrations mais aussi des mobilités des espèces chargées qu'elle contient. L'efficacité de l'ITP a été démontrée dans un capillaire de 50 μ m mimant les dimensions d'un canal de puce (figure 2). Les peptides A β ont été détectés à une concentration aussi faible que 50 nM avec une détection par UV [16-17], voire 1 nM en utilisant la fluorescence induite par laser comme mode de détection (travail en cours de publication). L'étape suivante sera de transposer le format capillaire à la configuration microfluidique, suivi par un couplage avec un module de séparation par électrophorèse afin d'obtenir une détection ultra-sensible et sélective des peptides A β dans un dispositif miniaturisé et intégré. Cette méthode peut également être utilisée avec la spectrométrie de masse.

Afin de promouvoir l'intérêt des méthodes séparatives miniaturisées, un club d'électrophorèse capillaire a été créé très récemment au sein de l'AFSEP (Association francophone des sciences séparatives) à l'initiative de laboratoires académiques dont notre groupe [18]. L'objectif du groupe

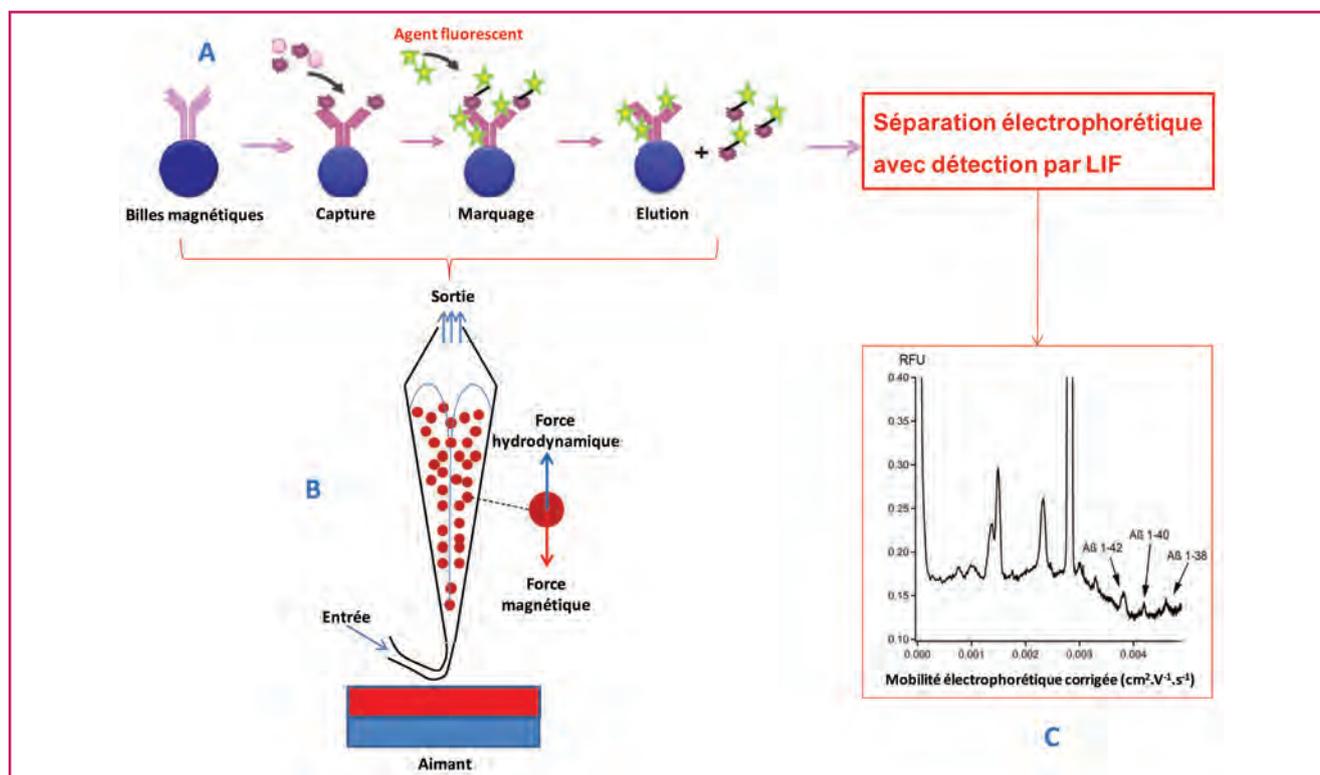
thématique d'électrophorèse capillaire est de proposer un lieu de rencontre, d'échange et de présentations scientifiques sur les méthodes de séparations électrocinétiques capillaires dans la communauté francophone [19]. Tous les modes de séparation électrocinétique en capillaire ou en microsystème sont inclus dans le périmètre scientifique du groupe, ainsi que l'ensemble de leurs applications.

Traitement de l'échantillon : un lit fluidisé performant

Le mode de détection par fluorescence est souvent utilisé pour obtenir une sensibilité de détection élevée dans les microsystèmes. De plus, la plupart des matériaux utilisés pour la fabrication des puces ne sont pas compatibles avec la détection par UV. Pour ce faire, les entités biologiques concernées (les peptides A β dans notre cas) doivent être marquées (dérivées) avec des marqueurs fluorescents avant l'étape de détection. Deux des problématiques principales liées à cette approche de dérivation sont (i) la nécessité d'optimiser les réactions entre les peptides/protéines et les marqueurs pour obtenir un marquage efficace, sélectif et reproductible, et (ii) la présence d'un excès de marqueur non lié dans l'échantillon après la réaction pouvant provoquer un bruit de fond élevé ou des interférences lors de l'analyse. Nous avons mis au point une nouvelle méthodologie microfluidique pour pallier ces difficultés, en utilisant un lit fluidisé qui contient des microbilles magnétiques (en collaboration avec l'équipe de J.-L. Viovy de l'Institut Curie) afin d'effectuer dans un même dispositif miniaturisé la capture des peptides amyloïdes, leur marquage par un agent fluorescent et leur élution (figure 3). Dans cette configuration, les billes magnétiques recirculent à l'intérieur du microcanal plutôt que de rester stationnaires, et ceci grâce à la superposition de deux forces, l'une magnétique et l'autre hydrodynamique. Ce dispositif permet d'améliorer les cinétiques de capture et de réaction ainsi que leur efficacité. Il a ainsi permis l'enrichissement des peptides A β par immuno-capture, après un marquage fluorescent *in situ* efficace des peptides A β déjà immobilisés sur les billes. Ainsi, les peptides capturés et marqués peuvent être analysés par EC après leur élution [20]. L'un des avantages de cette stratégie est l'élimination de l'excès de marqueurs fluorescents qui peut gêner la détection sensible des peptides marqués. En couplant cette stratégie de traitement des échantillons à un module d'EC couplée à une détection par fluorescence induite par laser (LIF), nous avons pu visualiser des peptides A β 1-38, A β 1-40 et A β 1-42 dans des échantillons de LCR. Le travail prospectif de ce projet sera de coupler le lit fluidisé et le module d'électrophorèse sur puce pour la conception d'un microsystème analytique totalement intégré qui permettra d'obtenir un suivi rapide, sensible et sélectif des peptides A β dans les échantillons de LCR des patients pour un diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Séparer et détecter grâce à la microfluidique

Pour analyser les protéines après leur préconcentration éventuelle, il existe plusieurs solutions : (i) se servir d'un canal de la puce comme colonne chromatographique en y introduisant une phase stationnaire (monolithique ou particulaire) pour séparer les protéines entre elles par chromatographie liquide ; (ii) établir un champ électrique dans le canal à l'aide d'électrodes pour les séparer par électrophorèse ; et (iii) mettre en œuvre des dosages immunologiques au



moyen d'anticorps. Au laboratoire, nous avons travaillé sur l'électrophorèse en microsystème ainsi que sur la réalisation d'un ELISA en gouttes.

L'électrophorèse dans des microsystèmes séparatifs

Nous avons mis au point une séparation des peptides Aβ dans un microsystème standard en verre. Pour y parvenir, la principale difficulté a été d'éviter leur adsorption sur les parois du microcanal et de supprimer le flux électroosmotique (EOF) dont la direction était opposée à la mobilité électrophorétique des peptides Aβ. Un recouvrement du microcanal avec un polymère neutre poly(diméthylacrylamide-co-allyl glycidyl éther) (EpDMA) s'est trouvé être l'approche la plus favorable [23]. Malgré de très courtes distances de migration dans un canal microfluidique de quelques centimètres, différents peptides Aβ N- et C- tronqués ont été entièrement résolus en quelques minutes d'analyse (figure 4). La méthode a été appliquée avec succès à la détection de peptides Aβ dans le LCR dopé [23].

Afin d'obtenir une bonne performance de séparation et détection (optique) dans un dispositif microfluidique, la sélection du substrat et de la chimie de surface appropriée pour la fabrication des puces est extrêmement importante. Les microdispositifs fabriqués à partir de verre, quartz ou silicium offrent une excellente transparence optique favorable à la détection, une isolation électrique élevée et une inertie vis-à-vis de la plupart des solvants. Toutefois, l'exigence des installations de fabrication coûteuse rend leur utilisation indésirable pour des applications cliniques qui préfèrent des microdispositifs jetables. Une alternative est l'utilisation de

matériaux à base de polymères qui rendent la production de masse des puces jetables plus réalisable. Dans ce contexte, le travail que nous avons réalisé récemment a consisté à mettre au point de nouveaux microsystèmes pour les

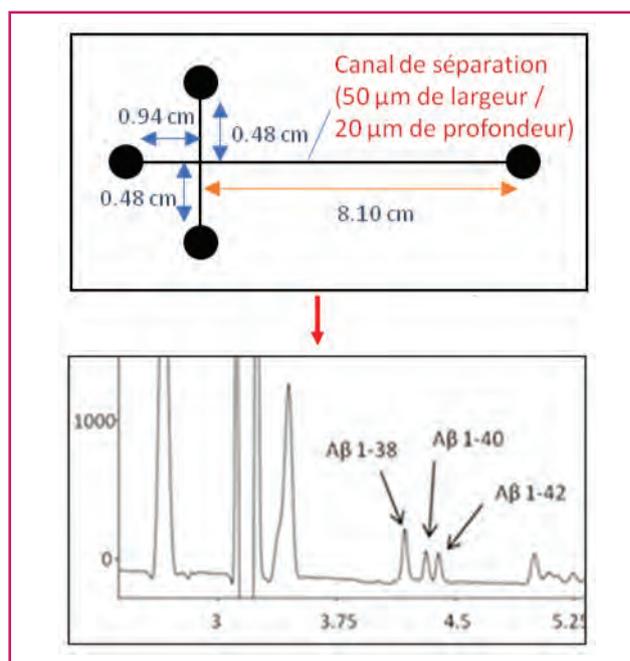


Figure 4 - Représentation schématique d'un microsystème en croix avec un canal de séparation de quelques cm de longueur (haut). Séparation électrophorétique d'un mélange de peptides Aβ préalablement dérivés par un marqueur fluorescent (bas), d'après [23].

séparations électrophorétiques des protéines et des peptides en utilisant des matériaux innovants en polymère. Le but est de mettre en œuvre des modules séparatifs microfluidiques compatibles et qui peuvent se coupler avec des modules de prétraitement d'échantillons tels que ceux mentionnés ci-dessus. Nous avons mené dans ce sens en collaboration avec un laboratoire danois (le Département de micro- et nanotechnologie, DTU) et italien (Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare (ICRM), CNR, Milan) le développement d'un microsystème composé des polymères de thiol-ène produits par la réaction de chimie click. Ces formulations à base de polymères ont suscité un intérêt considérable dans le domaine des micro- et nanofluidiques et semblent être des candidats prometteurs pour la fabrication des microdispositifs grâce à leur bonne résistance aux solvants, leur rigidité mécanique ajustable, leur très bonne transparence optique, la cinétique de polymérisation rapide, le traitement de surface facile et le faible coût de fabrication [24]. Le recouvrement des parois d'un microcanal en thiol-ène avec un ter-polymère composé de N,N-diméthylacrylamide (DMA), 3-triméthylsilanyl-prop-2-yn méthacrylate (PMA) et 3(triméthoxysilyl)-propylméthacrylate (MAPS) a permis d'obtenir des séparations efficaces de protéines basique (albumine de sérum bovin marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine (BSA-FITC)) et acide (inhibiteur de la trypsine conjugué avec l'Alexa Fluor 488 (TI-Alexa 488)) sur une distance de séparation extrêmement courte (quelques millimètres), ce qui est plus difficile à obtenir avec un microcanal standard en verre (figure 5).

Une autre étude réalisée cette fois en collaboration avec l'Institut Curie (UMR 168), a porté sur le développement d'un microsystème composé du polymère Dyneon THV qui est un matériel fluoré thermoplastique de nature proche du téflon. Ce copolymère composé de tétrafluoroéthylène (TFE), hexafluoropropylène (HFP) et fluorure de vinylidène (VDF), possède plusieurs avantages tels qu'une faible énergie de surface, une résistance élevée aux produits chimiques,

une transparence sur une large gamme de longueurs d'onde et des températures de fusion basses permettant une micro-fabrication facile des canaux microfluidiques. Afin d'éviter l'adsorption non spécifique de protéines sur la paroi en Dyneon THV, nous avons développé une méthode simple de revêtement semi-permanent qui ne requiert qu'une mise en contact du canal de la puce avec du poly(oxyde d'éthylène) (PEO) stéarate [25]. Des étapes conventionnelles complexes et longues telles que l'activation de surface, le greffage photonique ou les réactions chimiques ont ainsi été évitées. La démonstration de la séparation électrocinétique dans un microcanal en Dyneon THV recouvert de PEO stéarate a été réalisée avec un mélange de protéines fluorescentes (BSA-FITC et TI-Alexa 488) (figure 6).

Diagnostic digital en gouttes

À ce jour, la méthode immuno-enzymatique ELISA permettant le dosage des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est la méthode de référence pour contribuer au diagnostic la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence, avec une spécificité et une sensibilité élevées [11]. La miniaturisation de cette méthode laborieuse, qui requiert un grand nombre d'étapes, a permis la conception de dispositifs miniaturisés, transportables et automatisés de type « point of care » et représente un grand progrès. Dans ce contexte, il est possible d'envisager un microsystème utilisant la méthode très innovante de dosages immunologiques en gouttes avec des billes magnétiques pour la détection sensible et sélective de biomarqueurs dans un système microfluidique. Ces travaux sont envisagés dans le cadre d'un projet ANR d'investissement intitulé DIGIDIAG (ANR 10-Nano 0207, qui prendra fin en 2018) incluant treize équipes et visant à concevoir des outils miniaturisés digitaux pour le diagnostic de pathologies. Les détails de l'instrumentation que nous avons utilisée sont donnés dans les références [26-27] (figure 7). Dans un tel système, chaque goutte

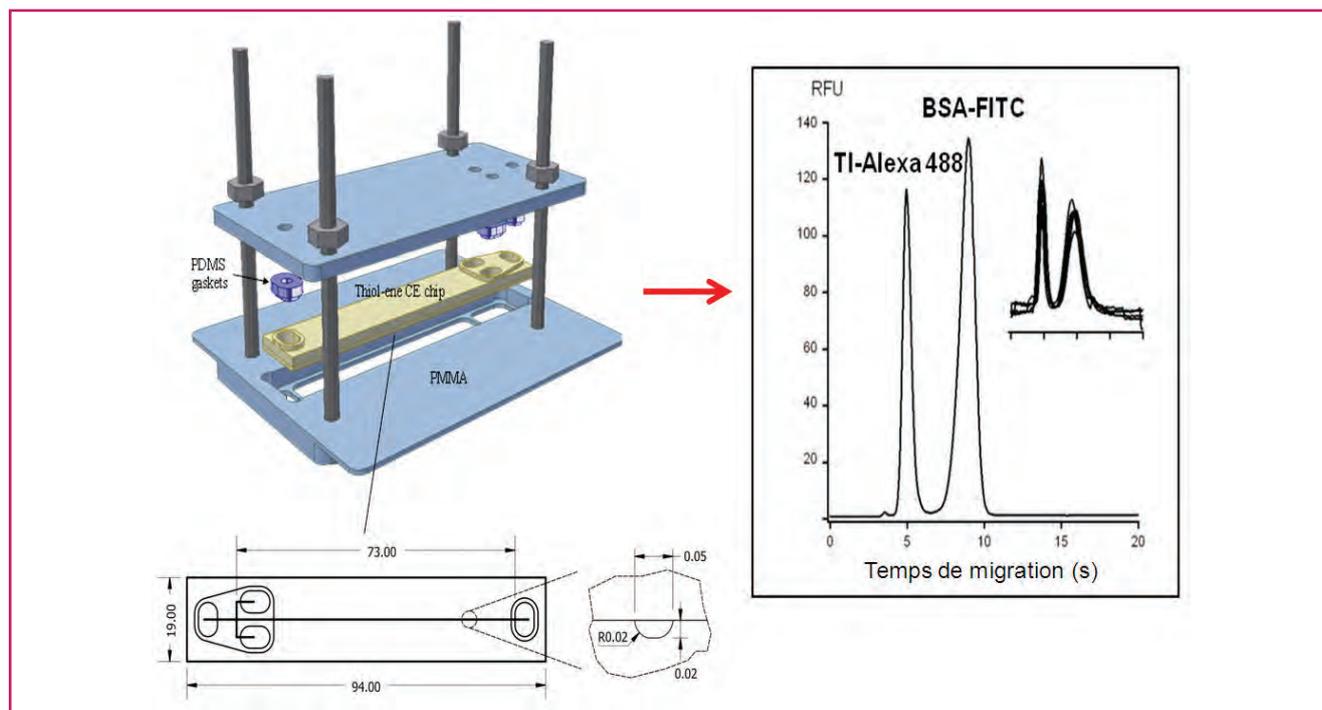


Figure 5 - Représentation schématique du support des puces en thiol-ène (avec les dimensions en mm) et séparation électrophorétique des protéines dans un microcanal en thiol-ène recouvert d'un ter-polymère pour éviter l'adsorption des analytes (d'après [24]).

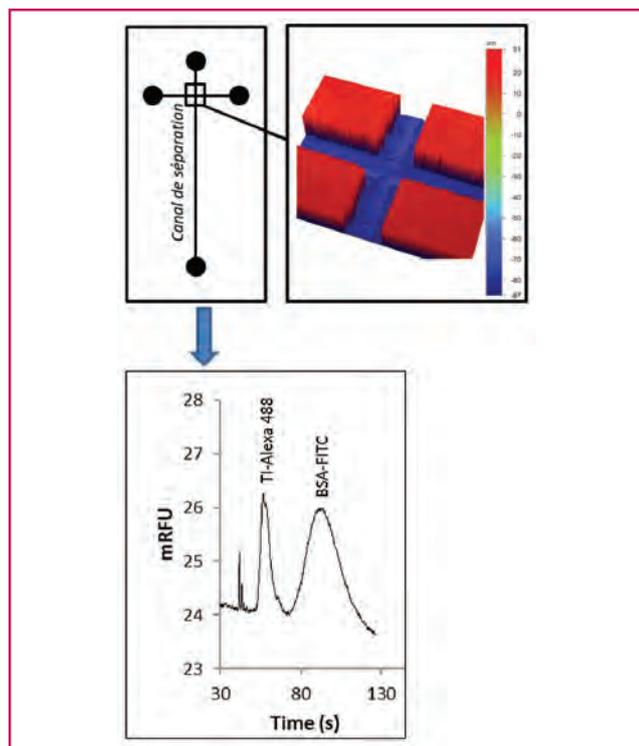


Figure 6 - Représentation schématique d'une puce en croix en Dyneon THV. Image du profilomètre au niveau de la croix, montrant une faible rugosité des parois. Séparation électrophorétique du mélange BSA-FITC et TI-Alexa 488 dans un microcanal en Dyneon THV recouvert de PEO stéarate pour éviter l'adsorption des protéines (d'après [25]).

ou série de gouttes permet d'effectuer chacune des étapes d'un ELISA : capture de l'antigène dans l'échantillon biologique, lavage et élimination des substances interférentes, détection de l'antigène par un anticorps. Ce projet constitue une autre démonstration du grand potentiel de la technologie des gouttes microfluidiques pour le diagnostic digital, potentiel déjà démontré par les travaux réalisés par l'équipe de l'Institut Curie sur le diagnostic de l'hypothyroïdie congénitale (prévalence 1 pour 3 500 chez les nouveau-nés) [26] et du cancer du sein [27].

Conclusions et perspectives

L'intérêt et l'applicabilité de la microfluidique pour pré-concentrer, séparer et détecter des protéines et peptides ont été démontrés ici au travers des différents exemples de travaux qui ont été réalisés dans notre équipe. La microfluidique offre le potentiel de concevoir de nouveaux dispositifs analytiques intégrant plusieurs modules : séparation des composés, bio-essais, étapes de traitement d'échantillons dans un seul microsystème. Les avantages que la microfluidique apporte, à la communauté scientifique en particulier et à la société en général, sont nombreux, notamment la diminution significative de l'emploi de solvants organiques et d'échantillons, l'augmentation du débit d'analyse, la réduction des coûts d'installation et d'opération, mais aussi la possibilité de réaliser de nouvelles opérations et de permettre des fonctions non réalisables auparavant. La créativité des chercheurs dans ce domaine pour exploiter la microfluidique est sans fin. Pour réaliser des microsystèmes analytiques, il s'agit de réaliser des travaux de recherche souvent à l'interface de plusieurs disciplines telles que la physique, la chimie et la biologie.

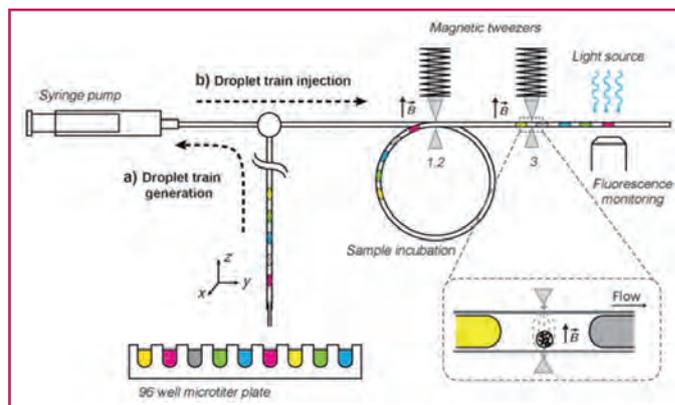


Figure 7 - Représentation schématique du dispositif en gouttes utilisé pour les immunoessais réalisés dans les gouttes microfluidiques (d'après [26]).

Le développement d'outils de diagnostic reposant sur la microfluidique n'est possible que grâce à des collaborations entre équipes aux compétences complémentaires. C'est ce que nous avons recherché afin d'atteindre nos objectifs et ce, grâce à des collaborations très fructueuses avec les équipes de « Macromolecules and Microsystems in Biology and Medicine » (Institut Curie, UMR 168), le Département de micro- et nanotechnologie du DTU au Danemark, ou encore l'Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare (ICRM, CNR) à Milan.

Bien que la miniaturisation de chaque opération ou module (préconcentration, séparation et détection) soit finalement réalisable assez aisément de façon indépendante, les défis résident dans le couplage efficace de ces modules entre eux au sein d'une plateforme unique, mais aussi dans la recherche de nouveaux matériaux pour fabriquer plus facilement les microsystèmes qui doivent être également compatibles avec toutes les opérations.

Notes et références

- [1] PNAS (Institut Galien Paris Sud), www.umr-cnrs8612.u-psud.fr/pres_eq4-uk.php
- [2] Gabriel E.F.M., Coltro W.K.T., Garcia C.D., Fast and versatile fabrication of PMMA microchip electrophoretic devices by laser engraving, *Electrophoresis*, **2014**, 35, doi: 10.1002/elps.201470140.
- [3] <http://fluidicmems.com/list-of-microfluidics-lab-on-a-chip-and-biomems-companies>
- [4] Kozma P., Lehmann A., Wunderlich K., Michel D., Schumacher S., Ehrentreich-Förster E.F., A novel handheld fluorescent microarray reader for point-of-care diagnostic, *Biosens. Bioelectron.*, **2013**, 47, p. 415.
- [5] <http://alzheimer-recherche.org>
- [6] Braak H., Zetterberg H., Del Tredici K., Blennow K., Intraneuronal Tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid- β changes occur before increases of Tau in cerebrospinal fluid, *Acta Neuropathol.*, **2013**, 126, p. 631.
- [7] <http://alzheimer-recherche.org/la-maladie-dalzheimer/symptomes-et-diagnostic/diagnostic>
- [8] <http://news.berkeley.edu/2016/03/02/pet-scans-alzheimers-tau-amyloid>
- [9] www.livescience.com/57652-mysterious-amnesia-cluster.html
- [10] <https://alzheimersnewstoday.com/2014/11/03/tau-protein-leads-to-neuronal-death-in-alzheimers>
- [11] Humpel C., Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease, *Trends Biotechnol.*, **2011**, 29, p. 26.
- [12] Araya-Farias M., Développement d'un laboratoire sur puce pour la préconcentration sur support monolithique. Application à l'enrichissement et la séparation en ligne de phosphopeptides, Thèse en chimie analytique, Université Paris-Saclay, **2016**, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01314427>
- [13] Dziomba S., Araya-Farias M., Taverna M., Guerrouache M., Carbonnier B., Tran N.T., Microscope-assisted UV-initiated preparation of well-defined porous polymer monolithic plugs in glass microchips for peptide preconcentration, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2017**, 409, p. 2155.
- [14] Araya-Farias M., Dziomba S., Carbonnier B., Guerrouache M., Ayed I., Aboud N., Taverna M., Tran N.T., A lab-on-a-chip for monolith-based preconcentration and electrophoresis separation of phosphopeptides, *Analyst*, **2017**, 142, p. 485.

[15] Araya-Farias M., Taverna M., Woytasik M., Bayle F., Guerrouache M., Ayed I., Cao H.H., Carbonnier B., Tran N.T., A new strategy for simultaneous synthesis and efficient anchorage of polymer monoliths in native PDMS microchips, *Polymer*, **2015**, *66*, p. 249.

[16] Oukacine F., Taverna M., Suppression of apparent fluid flow in capillary isotachopheresis without recourse to capillary coating, *Anal. Chem.*, **2014**, *86*, p. 3317.

[17] Mai T.D., Oukacine F., Taverna M., Multiple capillary isotachopheresis with repetitive hydrodynamic injections for performance improvement of the electromigration preconcentration, *J. Chromatogr. A*, **2016**, *1453*, p. 116.

[18] https://www.afsep.com/groupe-CE_group_12

[19] Pour adhérer à ce club et participer aux séminaires organisés : <https://www.afsep.com/register.php>

[20] Mai T.D., Pereiro I., Hiraoui M., Viovy J.-L., Descroix S., Taverna M., Smadja C., Magneto-immuncapture with on-bead fluorescent labeling of amyloid- β peptides: towards a microfluidized-bed-based operation, *Analyst*, **2015**, *140*, p. 5891.

[21] Pereiro I., Bendali A., Tabnaoui S., Alexandre L., Srbova J., Bilkova Z., Deegan S., Joshi L., Viovy J.-L., Malaquin L., Dupuy B., Descroix S., A new microfluidic approach for the one-step capture, amplification and label-free quantification of bacteria from raw samples, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, p. 1329.

[22] www.rsc.org/Imaging/loc/2012/pdf/T.8.191.pdf

[23] Mesbah K., Verpillot R., Chiari M., Pallandre A., Taverna M., Neutral polymers as coatings for the high resolution electrophoretic separation of A β peptides on glass microchip, *Analyst*, **2014**, *139*, p. 6547.

[24] Mesbah K., Mai T.D., Jensen T.G., Sola L., Chiari M., Kutter J.P., Taverna M., A neutral polyacrylate copolymer coating for surface modification of thiol-ene microchannels for improved performance of protein separation by microchip electrophoresis, *Microchim. Acta*, **2016**, *183*, p. 2111.

[25] Aboud N., Ferraro D., Taverna M., Descroix S., Smadja C., Thuy Tran N., Dyneon THV, a fluorinated thermoplastic as a novel material for microchip capillary electrophoresis, *Analyst*, **2016**, *141*, p. 5776.

[26] Ali-Cherif A., Begolo S., Descroix S., Viovy J.-L., Malaquin L., Programmable magnetic tweezers and droplet microfluidic device for high-throughput nanoliter multi-step assays, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 10765.

[27] Ferraro D., Champ J., Teste B., Serra M., Malaquin L., Viovy J.-L., de Cremoux P., Descroix S., Microfluidic platform combining droplets and magnetic tweezers: application to HER2 expression in cancer diagnosis, *Sci. Rep.*, **2016**, *6*, p. 25540.



T.D. Mai



C. Crosnier de Lassichere



N.T. Tran



C. Smadja

Thanh Duc Mai est chercheur postdoctoral, Cédric Crosnier de Lassichere, thésard, Nguyet Thuy Tran, enseignant-chercheur, Claire Smadja et Myriam Taverna (auteur correspondant) sont professeurs, à l'Université Paris-Sud, Équipe « Protéines et Nanotechnologies en Sciences Analytiques » (PNAS)*.



M. Taverna

* PNAS, Institut Galien de Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud, CNRS, 5 rue Jean-Baptiste Clément, F-92296 Châtenay-Malabry. Courriel : myriam.taverna@u-psud.fr



L'Union des professeurs de physique et de chimie

Une association d'enseignants au service des enseignants

Tous les Bup de 1907 à ce jour en téléchargement gratuit pour toute adhésion et abonnement

Publication numérique mensuelle avec impression papier trimestrielle



Consultation du Bup en ligne par articles et par numéro avec BupDoc

- ◆ Pour tous : 1907 → 2012
- ◆ Pour les abonnés : 2013 → 2017



Un congrès organisé chaque année par une académie différente



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

Espace Labo	Espace Collège	Espace Lycée	Documents thématiques
Textes statutaires et documents	Programmes	Enquêtes	Autour de la classification périodique
Gestion du laboratoire...	Liens intéressants	Programmes...	Métrologie...

Siège social et courrier : 42 rue Saint-Jacques - 75005 PARIS
Tél. : 01 40 46 83 80 - Fax : 01 46 34 76 61 - secretariat.national@udppc.asso.fr

Vers des microcolonnes sur puce pour la chromatographie en phase gazeuse miniaturisée

Joachim P. Fleury, Didier Thiébaud et Jérôme Vial

Résumé

L'un des principaux défis qu'implique la miniaturisation des systèmes conventionnels de chromatographie en phase gazeuse est le développement de microcolonnes sur puce performantes. En effet, la colonne de séparation est véritablement le cœur du système chromatographique. Sa géométrie et sa phase stationnaire conditionnent la qualité du processus de séparation chromatographique. Dans un objectif de développement de microcolonnes sur puce permettant la séparation ultra-rapide de composés très volatils, deux approches innovantes sont ainsi présentées, l'une mettant en jeu des phases stationnaires déposées par pulvérisation cathodique, et l'autre des phases stationnaires monolithiques synthétisées par voie sol-gel. Les paramètres de dépôt et de synthèse sont d'abord étudiés afin de comprendre leur influence sur la structure finale des matériaux. Les propriétés physico-chimiques et chromatographiques de ces nouvelles phases stationnaires sont par la suite évaluées de manière à établir, *in fine*, des corrélations entre leurs structures et leurs performances chromatographiques.

Mots-clés

Chromatographie en phase gazeuse, microcolonne, puce de silicium, MEMS, phase stationnaire, séparation ultra-rapide.

Abstract

Towards on chip micro-columns for miniaturized gas chromatography

One of the main challenges in the miniaturization of conventional gas chromatography instruments is the development of high-performance micro-columns. Indeed, the separation column is the heart of the chromatograph. Its geometry and its stationary phase are crucial to the quality of the chromatographic separation. With the goal of developing micro-columns capable of ultra-fast separation of very volatile compounds, two innovative approaches are presented, involving on one hand deposition of stationary phases by sputtering process, and on the other hand synthesis of monolithic stationary phases by sol-gel process. Deposition and synthesis parameters are first studied in order to understand their influence on materials structure. Physico-chemical and chromatographic properties of these novel stationary phases are then evaluated in order to establish correlation between their structures and their chromatographic performances.

Keywords

Gas chromatography, micro-column, silicon chip, MEMS, stationary phase, ultra-fast separation.

Parmi les différentes techniques de chimie analytique, la chromatographie en phase gazeuse est une technique puissante et polyvalente qui permet la séparation, l'identification et la quantification de composés organiques volatils ou semi-volatils dans des mélanges complexes. Depuis le milieu des années 1970, la miniaturisation des systèmes conventionnels de chromatographie en phase gazeuse suscite un intérêt croissant, que ce soit dans les laboratoires de recherche académiques ou industriels [1]. L'objectif est d'aboutir – par une approche transdisciplinaire se situant aux interfaces entre la chimie analytique, les sciences des matériaux, l'instrumentation et la microfabrication – à des améliorations des systèmes d'analyse existants, en termes de portabilité et d'autonomie, mais aussi en termes de durée d'analyse et de coût. *In fine*, ces systèmes miniaturisés de chromatographie en phase gazeuse pourraient être utilisés directement sur le terrain, ce qui présente un intérêt majeur pour de nombreuses applications, que ce soit dans le domaine environnemental (contrôle de la qualité de l'air ambiant, détection de polluants tels que les composés organiques volatils), dans le domaine industriel (contrôle des procédés industriels, des effluents gazeux), dans le domaine

médical (dépistage et diagnostic), dans le domaine de la défense et de la sécurité (détection d'armes chimiques, d'explosifs), ou encore dans le domaine spatial (recherche de molécules organiques dans des environnements extraterrestres).

Afin de gagner en portabilité, la miniaturisation doit permettre de réduire de façon globale la taille et le poids du système d'analyse. On aboutit alors à des systèmes miniaturisés qui possèdent généralement une dimension micrométrique, d'où l'appellation de « microsystèmes » ou « systèmes microfluidiques ». Dans le domaine de la chromatographie en phase gazeuse, la miniaturisation porte sur l'ensemble des éléments composant le chromatographe : préconcentrateur, injecteur, colonne, détecteur, vanne et pompe. Pour ce faire, on utilise généralement la technologie silicium (encore appelée technologie MEMS, pour « micro electro mechanical systems » en anglais) qui permet l'intégration de l'ensemble de ces éléments sur un substrat de silicium. On parle alors de microchromatographie en phase gazeuse ou encore de chromatographie en phase gazeuse sur puce. Le principal intérêt de l'utilisation du silicium en tant que matériau pour la fabrication de microsystèmes de chromatographie en phase

gazeuse réside dans le fait qu'il est possible de recourir à tous les procédés de fabrication précédemment développés dans le domaine de la microélectronique. Par exemple, les techniques aujourd'hui mures de photolithographie, d'oxydation ou de gravure chimique – qui sont utilisées pour la fabrication des semi-conducteurs ou des circuits intégrés – sont mises à profit afin de miniaturiser chacune des briques technologiques constitutives du système analytique. On parle alors de micropréconcentrateur, microinjecteur, micro-colonne, microdétecteur, microvanne et micropompe.

Afin de gagner en autonomie, le système miniaturisé de chromatographie en phase gazeuse doit permettre de résoudre deux problématiques distinctes, l'une concernant la consommation énergétique globale du système, et l'autre concernant la source de gaz vecteur, tout en nécessitant un minimum de maintenance. En effet, afin d'aboutir à un système analytique miniaturisé complètement autonome, il est nécessaire que le système soit alimenté par des batteries. Cela implique le développement de composants nécessitant moins de puissance électrique, tout en étant aussi, voire plus, efficaces. Par ailleurs, afin de pouvoir être utilisé directement sur le terrain, le système miniaturisé de chromatographie en phase gazeuse doit être autonome en termes de gaz vecteur. Il est possible, par exemple, d'intégrer au sein du système un petit réservoir pressurisé (cartouche) de gaz vecteur tel que l'hélium. La capacité d'un tel réservoir reste cependant limitée. Pour des utilisations de longue durée dans des emplacements difficiles d'accès, il devient alors nécessaire que le système puisse fonctionner en utilisant l'air ambiant en tant que gaz vecteur. Cela implique que les phases stationnaires des microcolonnes soient compatibles avec l'air, et notamment résistantes à la décomposition par oxydation. Il est également nécessaire de prendre en compte le fait que l'utilisation de l'air ambiant en tant que gaz vecteur, comparé à l'hélium ou l'hydrogène, implique des plus faibles vitesses optimales de gaz vecteur, sauf à subir rapidement des pertes en efficacité lorsque la vitesse du gaz vecteur devient supérieure à sa valeur optimale. En effet, comparé à l'hélium, l'air est caractérisé par une grande viscosité et par un faible coefficient de diffusion des composés organiques.

Parmi les différents éléments composant le chromatographe, la colonne de séparation est le cœur du système analytique. Sa géométrie et sa phase stationnaire conditionnent en effet la qualité du processus de séparation chromatographique. Le développement de colonnes miniaturisées performantes pour la chromatographie en phase gazeuse représente donc un véritable challenge. C'est ainsi que le Laboratoire Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation (LSABM) de l'ESPCI Paris se focalise sur le développement de microcolonnes sur puce, notamment en concevant des phases stationnaires originales, performantes, et adaptées aux spécificités de ces dernières (procédé d'insertion, géométrie et longueur des microcanaux, etc.). Nos travaux de recherche ont consisté à relever un double défi, à savoir développer des microcolonnes sur puce capables, d'une part, de séparer des composés très volatils (*i.e.* sous forme gazeuse à température ambiante et pression atmosphérique), et d'autre part, de fournir des séparations ultra-rapides. L'obtention de microcolonnes sur puce permettant des séparations à l'échelle de quelques secondes représente en effet un axe de recherche particulièrement attractif dans la mesure où cela permettrait des analyses en continu presque en temps réel (NRT, pour « near real-time » en anglais). Ainsi, le système miniaturisé de chromatographie en phase gazeuse, en plus d'être portable et autonome, aurait

la capacité de réaliser des analyses automatisées ultra-rapides, c'est-à-dire à haut débit. Deux différentes approches permettant l'obtention de microcolonnes sur puce fonctionnalisées avec des phases stationnaires solides sont présentées dans cet article. Ce choix privilégiant les phases stationnaires solides s'explique par le fait que ces dernières offrent des valeurs de rétention et de sélectivité particulièrement adaptées à l'analyse des composés très volatils, tels que les alcanes légers (du méthane au pentane).

Spécificités des microcolonnes de chromatographie en phase gazeuse sur puce

Par rapport aux colonnes conventionnelles de chromatographie en phase gazeuse, les microcolonnes sur puce (encore appelées colonnes MEMS) possèdent un certain nombre de spécificités, qui peuvent se révéler être autant d'obstacles à leur développement.

Tout d'abord, elles correspondent généralement à des microsystèmes verre-silicium. La dernière étape du procédé de microfabrication consiste en effet en une soudure anodique qui permet de sceller un substrat de verre sur le substrat de silicium. En plus de la possibilité de pouvoir recourir à tous les procédés de fabrication précédemment développés dans le domaine de la microélectronique, l'utilisation de microsystèmes verre-silicium présente par ailleurs d'autres avantages pour la réalisation de microcolonnes sur puce, tels qu'une étanchéité aux gaz, une résistance à la pression, une compatibilité avec de nombreux solvants, ainsi que de bonnes propriétés de conductivité et capacité thermique. La surface interne des microcolonnes, qui est en verre-silicium, est ainsi très différente de celle des colonnes conventionnelles, qui est en silice fondue.

Les microcolonnes sur puce sont des colonnes planaires, en forme de serpent, de spirale carrée ou de spirale circulaire. Généralement obtenues par un procédé de gravure anisotrope (DRIE, pour « deep reactive ion etching » en anglais) [2], elles ont une section interne rectangulaire ou carrée, contrairement aux colonnes conventionnelles qui ont une section interne circulaire.

Enfin, de par la faible surface disponible sur une puce (habituellement inférieure à 4 cm^2), une microcolonne aura nécessairement une longueur limitée, en général à 2 mètres. Par rapport à une colonne capillaire conventionnelle qui mesure communément entre 30 et 60 mètres environ, une microcolonne sur puce est donc 15 à 30 fois plus courte. Par conséquent, le volume interne (ou volume mort V_m) de la colonne est plus faible et, *in fine*, les durées d'analyse plus courtes. Cependant, cela s'accompagne d'une efficacité totale limitée de la colonne, étant donné que le nombre total de plateaux théoriques d'une colonne est proportionnel à sa longueur totale. Le défi de la miniaturisation des colonnes de chromatographie en phase gazeuse est donc d'obtenir, sur des longueurs limitées à 1 ou 2 mètres, des performances chromatographiques comparables à celles obtenues avec des colonnes capillaires conventionnelles mesurant entre 30 et 60 mètres. Cette contrainte de longueur courte inhérente aux microcolonnes sur puce impose ainsi d'optimiser trois paramètres différents :

- les distances de diffusion doivent être réduites afin de favoriser la cinétique des échanges, ce qui est généralement obtenu *via* une diminution de la section interne des microcolonnes ;

- le système d'injection doit être optimisé de manière à minimiser l'élargissement des pics chromatographiques dû aux volumes extra-colonnes ;
- enfin, il est nécessaire de mettre au point de nouvelles phases stationnaires apportant suffisamment de rétention, de sélectivité, et bien sûr, d'efficacité.

Parmi ces trois paramètres, le développement de nouvelles phases stationnaires, performantes et adaptées aux spécificités des microcolonnes sur puce représente aujourd'hui le principal verrou technologique qui limite leur développement. Pour lever ce verrou technologique, deux différentes approches ont été développées au sein du LSABM, l'une mettant en jeu des phases stationnaires déposées par pulvérisation cathodique, et l'autre des phases stationnaires monolithiques synthétisées par voie sol-gel [3-7].

Vers des phases stationnaires performantes et adaptées aux spécificités des microcolonnes de chromatographie en phase gazeuse sur puce

Différentes techniques peuvent être utilisées pour le dépôt de phases stationnaires au sein de microcanaux.

Les techniques classiques de dépôt statique ou dynamique, habituellement utilisées pour les colonnes conventionnelles, peuvent être mises à profit afin de déposer des films liquides de phase stationnaire au sein de microcanaux, tels que des films de polydiméthylsiloxane (PDMS). Ces techniques consistent en la dissolution de la phase stationnaire dans un solvant, suivi du remplissage du microcanal par la solution, puis de l'évaporation du solvant. Cependant, dans le cas des microcolonnes sur puce, il a été montré que ces techniques ne permettaient pas de contrôler l'épaisseur du film de phase stationnaire déposé, en raison de la section interne non circulaire des microcanaux [8]. Cela se caractérise, d'une part, par une dégradation des performances chromatographiques en raison de problèmes d'homogénéité du film de phase stationnaire le long du microcanal, et d'autre

part, par une variabilité des performances chromatographiques d'une microcolonne à l'autre. Par ailleurs, les films de phase stationnaire liquide d'épaisseur conventionnelle sont généralement trop peu rétentifs vis-à-vis des composés très volatils. La séparation de tels composés est alors uniquement possible en refroidissant la colonne en dessous de la température ambiante et/ou en augmentant sa longueur, ce qui est préjudiciable à l'obtention d'analyses ultra-rapides. Quant aux films plus épais de phase stationnaire liquide, leur faible efficacité est rédhibitoire pour pouvoir envisager leur utilisation dans des microcolonnes qui sont nécessairement courtes. C'est ainsi que le choix des phases stationnaires solides s'impose pour l'analyse des composés très volatils, en raison des valeurs de rétention et de sélectivité plus élevées de ces dernières en comparaison des phases stationnaires liquides.

Il serait par ailleurs souhaitable que le procédé de dépôt de la phase stationnaire au sein de microcanaux soit compatible avec les contraintes de la fabrication en salle blanche, de manière à aboutir à un procédé de fabrication de microcolonnes qui soit entièrement collectif, un même substrat de silicium servant alors de support à la réalisation de plusieurs microcolonnes. En fin de procédé, ce substrat est divisé en plusieurs puces, chaque puce correspondant à une microcolonne.

Phases stationnaires déposées par pulvérisation cathodique

La première approche a consisté à recourir à un procédé de dépôt physique en phase vapeur (PVD, pour « physical vapor deposition » en anglais), précédemment développé dans le domaine de la microélectronique : la pulvérisation cathodique. C'est la première fois que ce procédé de dépôt de couche mince est mis en œuvre pour déposer des phases stationnaires solides sur les parois internes de microcanaux (figure 1a) [3-5].

Le principe de la pulvérisation cathodique réside dans la création d'une décharge lumineuse entre deux électrodes. Cette décharge, réalisée sous vide (1-50 mTorr), permet la

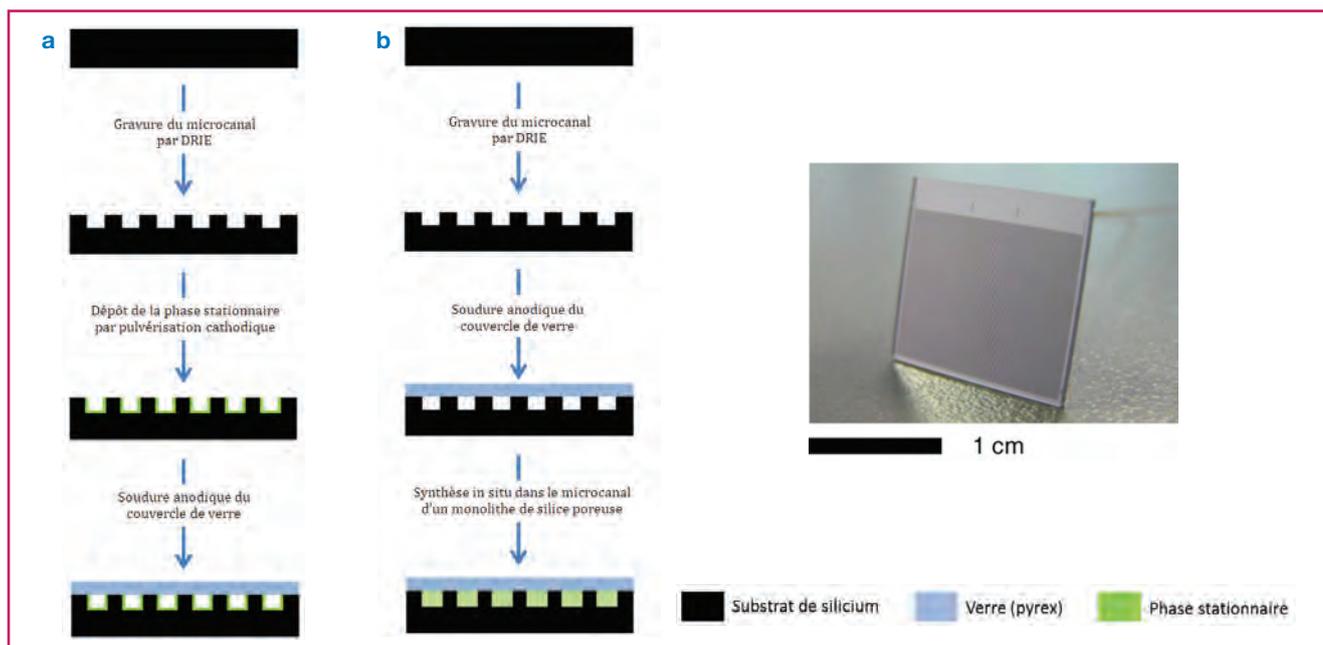


Figure 1 - Procédés de fabrication des microcolonnes sur puce de silicium intégrant des phases stationnaires (a) pulvérisées et (b) monolithiques. Reproduit avec autorisation de [3-4].

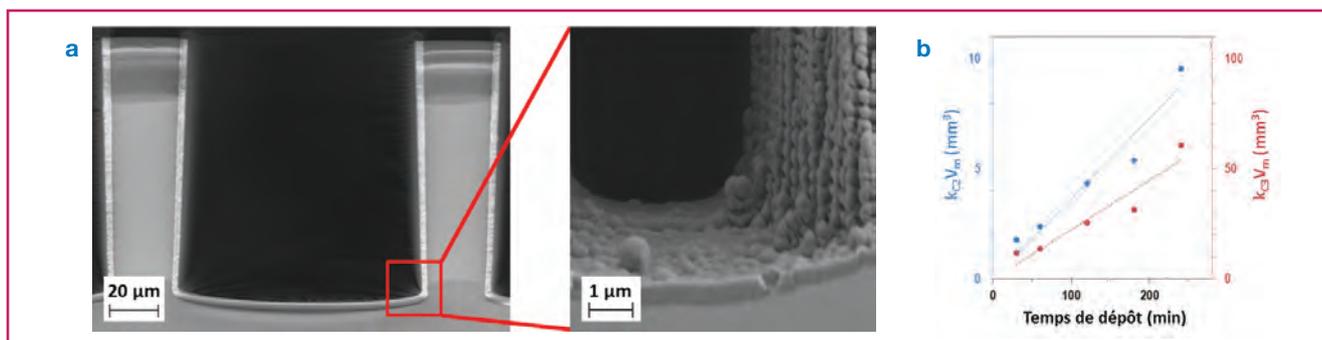


Figure 2 - a) Images de microscopie électronique à balayage de la section interne d'un microcanal de $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$ dont les parois internes sont recouvertes d'une couche de $3\ \mu\text{m}$ d'épaisseur de silice pulvérisée en tant que phase stationnaire ; b) évolution du facteur de rétention (k) en fonction de la durée de dépôt (i.e. en fonction de l'épaisseur de la couche de phase stationnaire pulvérisée). Reproduit avec autorisation de [3].

création d'un plasma composé de particules chargées (électrons, ions, photons) et neutres (atomes). Le champ électrique engendré par la différence de potentiel induit un mouvement des particules chargées positivement du plasma qui sont attirées par la cathode (cible) et entrent en collision avec cette dernière, ce qui aboutit à un transfert d'énergie cinétique et de quantité de mouvement. Ce bombardement provoque ainsi la pulvérisation d'atomes ou d'agrégats d'atomes de la cible qui vont se condenser sur le substrat, de manière à former un dépôt sous forme de couche mince. Dans notre cas, la cible correspond au matériau solide à déposer, c'est-à-dire la phase stationnaire solide, le substrat correspond au « wafer » de silicium, et le gaz plasmagène utilisé est l'argon.

Ce procédé plasma est habituellement utilisé en micro-électronique pour le dépôt de couches minces métalliques non poreuses. Cependant, une phase stationnaire solide utilisée en chromatographie en phase gazeuse doit nécessairement présenter une certaine porosité, ce qui permet d'accroître sa surface spécifique, et donc les interactions qu'elle peut développer avec les composés gazeux à séparer (interactions de type adsorption gaz-solide). En se basant sur le diagramme de Thornton – représentation graphique mettant en évidence l'influence de la pression du gaz plasmagène dans l'enceinte sous vide et de la température du substrat sur la morphologie de la couche mince déposée –, les paramètres de dépôt ont été optimisés afin d'obtenir des couches minces poreuses de phase stationnaire. La morphologie et la microstructure des matériaux ainsi déposés ont révélé une certaine porosité (figure 2a) qui a été confirmée chromatographiquement (figure 2b). En effet, il a été montré qu'une augmentation de l'épaisseur de la couche de phase stationnaire déposée au sein des microcanaux – par augmentation de la durée de dépôt – entraînait une augmentation du facteur de rétention (k).

Plusieurs phases stationnaires solides, telles que la silice, l'alumine, le graphite, le dioxyde de titane ou encore le dioxyde de magnésium, ont ainsi été déposées par pulvérisation cathodique, de manière à obtenir des microcolonnes capillaires caractérisées par des épaisseurs de phase stationnaire allant de $0,1$ à $5\ \mu\text{m}$ environ. Par la suite, ces microcolonnes ont été évaluées chromatographiquement [3-4]. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la silice pulvérisée, avec des microcolonnes présentant des efficacités de l'ordre de $2\ 600$ plateaux théoriques par mètre (soluté : éthane). Le graphite pulvérisé, qui est plus rétif que la silice pulvérisée, a, quant à lui, montré un intérêt pour des séparations à hautes températures ($T \sim 100\ \text{°C}$) (figure 3a).

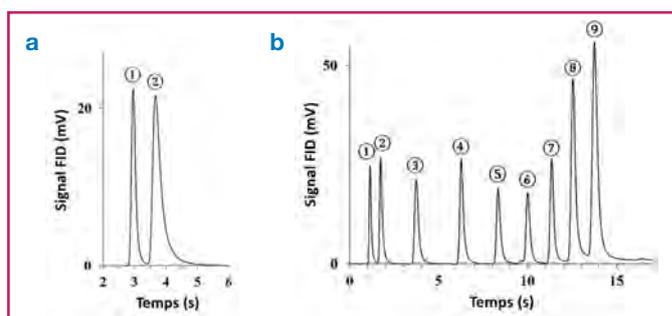


Figure 3 - (a) Séparation méthane (1)-éthane (2) à haute température et en régime isotherme ($T = 100\ \text{°C}$) obtenue avec une microcolonne sur puce de silicium ($2,2\ \text{m} \times 100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$) contenant du graphite pulvérisé (épaisseur : $2,5\ \mu\text{m}$) ; (b) séparation ultra-rapide en programmation de température (de $15\ \text{°C}$ à $200\ \text{°C}$ – $15\ \text{°C/s}$) d'un mélange d'alcane linéaires inférieurs au décane obtenue avec une microcolonne sur puce de silicium ($2,2\ \text{m} \times 100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$) contenant de la silice pulvérisée (épaisseur : $3,0\ \mu\text{m}$). Composés : méthane (1), éthane (2), propane (3), *n*-butane (4), *n*-pentane (5), *n*-hexane (6), *n*-heptane (7), *n*-octane (8), *n*-nonane (9). Reproduit avec autorisation de [4].

Par la suite, les performances des microcolonnes sur puce contenant des phases stationnaires solides pulvérisées ont été améliorées en termes de rapidité d'analyse. Pour ce faire, un système de gestion thermique autorisant des gradients a été intégré directement sur la puce de silicium, de manière à pouvoir chauffer et refroidir cette dernière. Le chauffage de la microcolonne permet de diminuer le facteur de rétention (k) des composés les plus retenus, en diminuant le coefficient de distribution (K) des composés entre la phase stationnaire de la colonne et le gaz vecteur. Ainsi, les composés les plus retenus sont élués plus rapidement, ce qui permet de diminuer le temps de séparation. Le système de chauffage était constitué de deux résistances chauffantes et d'une résistance de mesure de température en platine (RTD, pour « resistance temperature detector » en anglais). Le système de refroidissement était constitué d'un module à effet Peltier. Des rampes de montée en température très rapides ont pu être ainsi obtenues, jusqu'à $20\ \text{°C/s}$, tout en restant linéaires (figure 4). Ces vitesses de montée en température sont presque vingt fois supérieures à ce qu'il est possible d'obtenir avec les fours équipant les instruments conventionnels de chromatographie en phase gazeuse, ces derniers étant limités par leur grande inertie thermique. Ainsi, en permettant des montées en température très rapides par un chauffage résistif direct de la puce, ces microcolonnes contenant des phases stationnaires solides pulvérisées ont permis d'obtenir des séparations

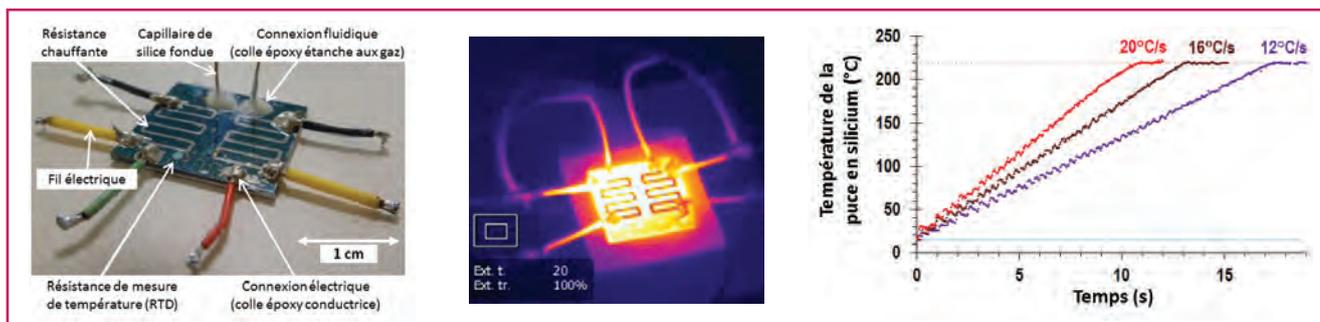


Figure 4 - Système de chauffage autorisant des montées en température ultra-rapides par un chauffage résistif direct de la microcolonne sur puce de silicium. Reproduit avec autorisation de [4].

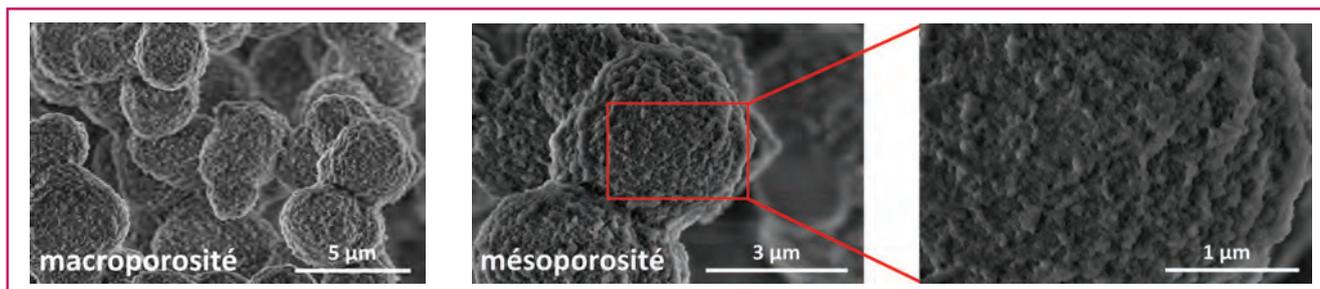


Figure 5 - Images de microscopie électronique à balayage d'un monolithe de silice synthétisé *in situ* dans un microcanal et présentant une porosité double ou hiérarchisée (macro- et mésoporosité).

ultra-rapides. Par exemple, un mélange d'alcane linéaires inférieurs à l'hexane a pu être séparé en moins de dix secondes, alors qu'un mélange d'alcane linéaires inférieurs au décane a pu être séparé en moins de quinze secondes (figure 3b) [4]. En plus de permettre des séparations à l'échelle de quelques secondes, ce système de chauffage résistif permet de s'affranchir du volume d'un four conventionnel tout en nécessitant moins de puissance électrique, ce qui représente donc un avantage en termes de portabilité et d'autonomie.

La fabrication de ces microcolonnes sur puce est, pour la première fois, entièrement basée sur des techniques issues du domaine de la microélectronique – que ce soit pour la gravure du microcanal (par DRIE), le dépôt de la phase stationnaire solide et des filaments résistifs (par pulvérisation cathodique) et le scellage silicium-verre (par soudure anodique) –, donc compatible avec les contraintes de la fabrication en salle blanche. D'un point de vue industriel, le procédé de fabrication de ces microcolonnes permet ainsi de profiter du même avantage que les procédés de fabrication de la microélectronique, à savoir un caractère entièrement collectif. Cette fabrication à grande échelle permet ainsi d'assurer une grande reproductibilité et des coûts unitaires de production limités.

Phases stationnaires monolithiques

La deuxième approche a consisté à développer des matériaux poreux monolithiques à base de silice, par chimie douce. L'avantage de ces matériaux, en termes de procédé d'insertion au sein de microcanaux, provient de leur procédé de synthèse. En effet, ces matériaux sont élaborés par un procédé sol-gel, ce qui permet leur synthèse *in situ* dans les microcanaux. On aboutit alors à des microcolonnes sur puce dont le volume intérieur est entièrement rempli par un matériau poreux silicique de structure monolithique, c'est-à-dire continue (en un seul bloc, une seule pièce) (figure 1b).

Dans le domaine de la chimie analytique, les monolithes de silice ont initialement été développés pour des applications en tant que phase stationnaire pour la chromatographie en phase liquide. Les travaux pionniers réalisés par Tanaka *et coll.* au sein du Kyoto Institute of Technology font état de la synthèse de monolithes de silice par procédé sol-gel à partir : d'un précurseur inorganique qui est une solution d'alcates de silicium, l'orthosilicate de tétraméthyle $[\text{Si}(\text{OME})_4]$ (TMOS, pour « tetramethyl orthosilicate » en anglais) ; d'un agent de séparation de phase ou porogène organique, le polyéthylène glycol (PEG) ; d'un solvant, l'eau ; et d'un catalyseur acide, l'acide acétique [9]. Des réactions d'hydrolyse et de polycondensation du précurseur inorganique permettent alors d'obtenir un matériau solide, constitué d'un squelette interconnecté et continu de silice amorphe, à travers duquel se trouve des chemins d'écoulement (« flow paths » ou « through-pores » en anglais).

Afin de pouvoir étendre le champ d'application des monolithes de silice en tant que phase stationnaire pour la chromatographie en phase gazeuse, l'influence des paramètres de synthèse sur la structure tridimensionnelle finale du matériau a été étudiée. Le ratio des réactifs utilisés au cours du procédé sol-gel a pu être optimisé, de manière à obtenir un monolithe de silice dont la structure macroporeuse, et donc la perméabilité, était compatible avec les écoulements gazeux (figure 5) [6]. Les phases stationnaires de silice monolithique ainsi obtenues présentaient une perméabilité améliorée aux gaz, ce qui a permis d'obtenir, pour la première fois, des séparations en chromatographie en phase gazeuse à des pressions conventionnelles en tête de colonne, c'est-à-dire à des pressions couramment délivrées par les instruments classiques de chromatographie en phase gazeuse ($P_{\text{in}} < 10$ bar). Ces résultats diffèrent significativement de ceux précédemment reportés par Kurganov *et coll.* concernant des phases stationnaires de silice monolithique nécessitant des hautes pressions en tête de colonne ($P_{\text{in}} \sim 80$ bar) [10]. Pour atteindre de telles pressions, une

Le premier « microsystème d'analyse totale » : un microchromatographe en phase gazeuse sur puce de silicium

Les « systèmes miniaturisés d'analyse chimique totale » ou « microsystèmes d'analyse totale » (μ TAS, pour « micro total analysis system » en anglais) correspondent à des dispositifs intégrés qui rassemblent sur une puce l'intégralité de la chaîne d'analyse, de l'introduction de l'échantillon brut à la lecture du résultat de l'analyse. C'est en 1990 que ce concept de « μ TAS » a été rationalisé par Manz *et coll.* [a]. C'est cependant au cours de sa thèse de doctorat, menée conjointement entre Stanford University et la NASA et soutenue en 1975, que S.C. Terry a développé ce que l'on peut considérer comme le premier « microsystème d'analyse totale » [b-d], soit quinze ans avant la rationalisation du concept par Manz *et coll.*

Ce microsystème consistait en un dispositif miniaturisé complet d'analyse de gaz, par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Les trois principaux éléments composant le microchromatographe en phase gazeuse furent intégrés sur un même substrat de silicium (« wafer » en anglais) de 5 cm de diamètre et 200 μ m d'épaisseur, à savoir : une vanne d'injection, une colonne capillaire et un détecteur à conductivité thermique (figure A). L'intégration de ces éléments sur un même substrat de silicium fut permise par l'utilisation de techniques de microfabrication habituellement utilisées dans le domaine des semi-conducteurs (photolithographie, oxydation, gravure chimique, etc.).

Le système d'injection était constitué d'une vanne microfabriquée à actionneur solénoïde, comportant un diaphragme en nickel. Cette vanne d'injection permettait de délivrer des impulsions d'échantillon brèves (de l'ordre de la milliseconde) et de faibles volumes (de l'ordre du nanolitre), ce qui est indispensable lorsque l'on utilise des colonnes miniaturisées qui sont, de fait, des colonnes plus courtes et donc de volume interne plus faible que les colonnes conventionnelles. Le volume interne des systèmes d'injection conventionnels est trop important en regard du faible volume interne des colonnes miniaturisées. Ainsi, le fait de miniaturiser le système d'injection permettait de minimiser le volume interne associé, d'où une minimisation de l'élargissement des pics chromatographiques dû aux volumes extra-colonne. Le système miniaturisé de CPG développé par Terry *et coll.* permettait ainsi d'obtenir un pic dont la largeur n'était que de 2 ms, dans le cas d'un composé non retenu (l'azote). Le détecteur à conductivité thermique microfabriqué était constitué, quant à lui, d'une résistance en nickel, et possédait une constante de temps très rapide (de l'ordre de la milliseconde) compte tenu de la finesse des pics à détecter. De plus, le détecteur possédait une grande sensibilité, ce qui permettait d'analyser des composés à l'état de trace (limite de détection de l'ordre de 10 ppm).

La colonne capillaire microfabriquée était constituée d'un canal en spirale circulaire de 1,5 m de longueur, gravé dans le substrat de silicium. Ce canal, de section interne rectangulaire, mesurait 200 μ m de large et 30 μ m de profondeur. Fonctionnalisée avec un film liquide de phase stationnaire commerciale non polaire de type PDMS (OV-101), à l'aide d'une technique de dépôt conventionnelle, cette microcolonne capillaire présentait une efficacité de l'ordre de 1 500 plateaux théoriques par mètre (soluté : *n*-heptane). En utilisant de l'hélium en tant que gaz vecteur, le microsystème était ainsi capable de séparer une dizaine de composés en moins de 10 secondes à température ambiante ($T \sim 23\text{-}27^\circ\text{C}$) (figure B). La qualité des séparations obtenues, et en particulier leur rapidité, est d'autant plus frappante que le but premier du travail de Terry *et coll.* n'était pas la recherche d'une analyse rapide, mais plutôt la miniaturisation requise par les projets d'exploration spatiale. Des séparations d'alcane composés de cinq à sept atomes de carbone, d'hydrocarbures chlorés (chloroforme, dichlorométhane, trichloroéthane, trichloréthylène) et aromatiques (toluène) furent ainsi démontrées. La séparation de composés très volatils, telle que la séparation du méthane et de l'éthane, ne fut néanmoins pas

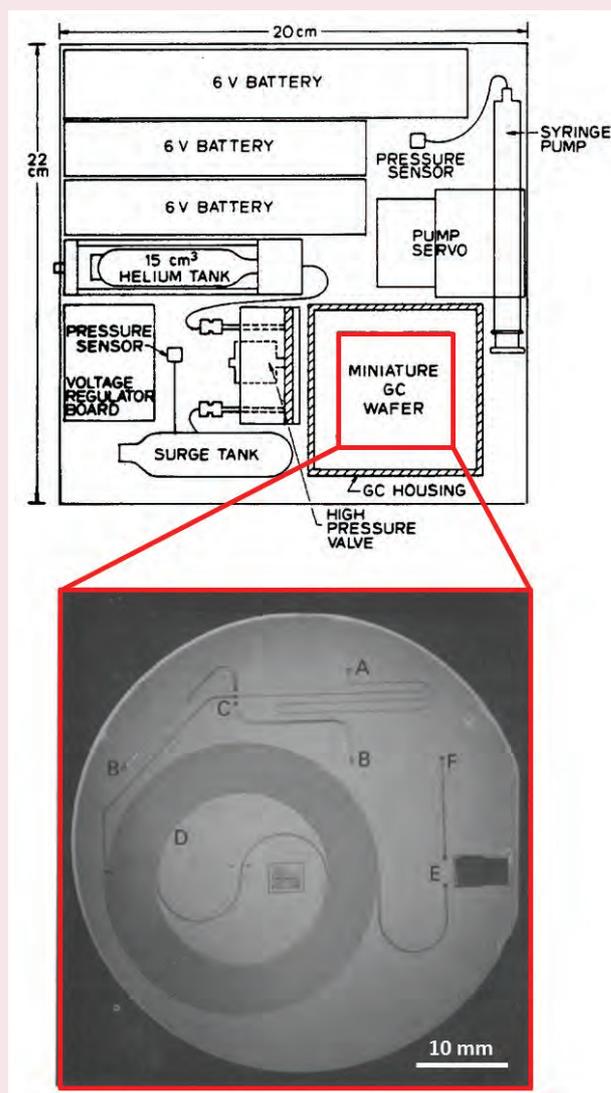


Figure A - Architecture du premier microchromatographe en phase gazeuse et photographie du substrat de silicium (diamètre : 5 cm ; épaisseur : 200 μ m) intégrant un orifice d'entrée de gaz vecteur (A), des orifices d'entrée et de sortie de l'échantillon (B), une vanne d'injection solénoïde (C), une colonne capillaire (D), un détecteur à conductivité thermique (E) et un orifice de sortie vers l'atmosphère (F). Reproduit avec autorisation de [d].

reportée. Ceci peut probablement s'expliquer par le fait que, même à température ambiante, la géométrie de la colonne, et notamment sa longueur, ainsi que l'épaisseur et la nature de sa phase stationnaire ne permettaient pas de telles séparations.

Le système miniaturisé complet présentait des dimensions de 22 x 20 x 10 cm (L x l x h) pour un poids de 2,8 kg, et comprenait différents composants électroniques, des systèmes de régulation, des pompes, des batteries et un réservoir de 15 cm³ d'hélium utilisé en tant que gaz vecteur (figure A). Cela représentait une réduction de la taille globale du système d'analyse d'un facteur 3 en comparaison des instruments conventionnels de laboratoire.

Ce travail avant-gardiste de Terry *et coll.* venait de donner naissance au premier chromatographe en phase gazeuse sur puce (« GC-on-chip » en anglais), où l'injecteur, la colonne et le détecteur étaient intégrés sur un même substrat de silicium. Ce système

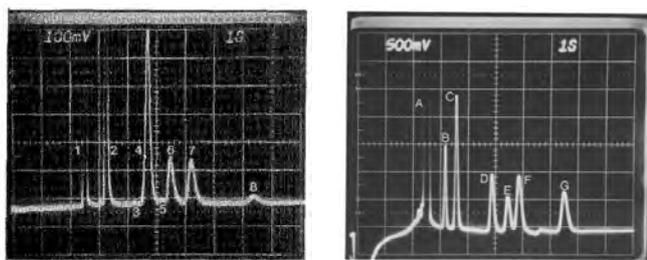


Figure B - Exemples de séparations rapides obtenues à l'aide du premier microchromatographe en phase gazeuse sur puce de silicium. Phase stationnaire : OV-101. Composés : azote (1), *n*-pentane (2), 3-méthylpentane (3), *n*-hexane et trichlorométhane (4), 2,4-diméthylpentane (5), 1,1,1-trichloroéthane (6), cyclohexane (7), *n*-heptane (8) ; azote (A), *n*-pentane (B), dichlorométhane (C), trichlorométhane (D), 1,1,1-trichloroéthane (E), trichloréthylène (F), toluène (G). Reproduit avec autorisation de [c-d].

miniaturisé d'analyse, en plus d'être portable et autonome, permettait des séparations rapides, ce qui présentait un intérêt majeur pour de nombreuses applications, notamment dans le domaine environnemental et spatial. Un nouveau champ de recherche venait de voir le jour, celui de la micro-chromatographie en phase gazeuse.

- [a] Manz A., Graber N., Widmer H.M., Miniaturized total chemical analysis systems: a novel concept for chemical sensing, *Sens. Actuators B Chem.*, **1990**, 1, p. 244, doi:10.1016/0925-4005(90)80209-1.
- [b] Terry S.C., *A gas chromatography system fabricated on a silicon wafer using integrated circuit technology*, PhD dissertation, Stanford University. Also published as Stanford Electronics Laboratories/NASA Technical Report N° 4603-1, **1975**, p. 1-128.
- [c] Terry S.C., Jerman J.H., Angell J.B., A gas chromatographic air analyzer fabricated on a silicon wafer, *IEEE Trans. Electron Devices*, **1979**, 26, p. 1880, doi:10.1109/T-ED.1979.19791.
- [d] Jerman J.H., Terry S.C., A miniature gas chromatograph for atmospheric monitoring, *Environ. Int.*, **1981**, 5, p. 77, doi:10.1016/0160-4120(81)90126-4.

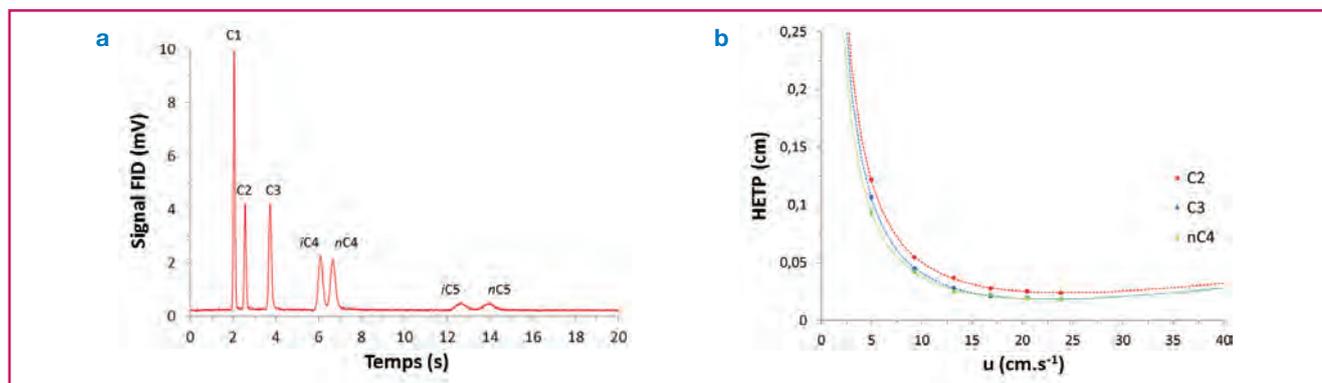


Figure 6 - (a) Séparation ultra-rapide à haute température et en régime isotherme ($T = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$) d'un mélange d'alcane légers inférieurs à l'hexane obtenue sur une microcolonne sur puce de silicium comportant un monolithe de silice poreuse en tant que phase stationnaire ; (b) courbes de Van Deemter montrant l'évolution de la hauteur équivalente à un plateau théorique (HETP) en fonction de la vitesse linéaire du gaz vecteur (u) pour plusieurs alcanes légers.

modification du chromatographe était nécessaire, ce qui peut notamment expliquer l'intérêt marginal accordé jusqu'à aux phases stationnaires monolithiques en chromatographie en phase gazeuse.

Par la suite, la structure mésoporeuse des monolithes de silice, et donc leur physico-chimie de surface, a été optimisée, tout en conservant leur structure macroporeuse (figure 5). Pour ce faire, différents traitements post-synthèse ont été développés [7] et ont permis une amélioration significative des performances chromatographiques des microcolonnes, avec notamment une augmentation de la rétention et de l'efficacité. Ainsi, ces microcolonnes contenant des phases stationnaires solides monolithiques ont permis d'obtenir des séparations ultra-rapides, notamment en utilisant de l'air en tant que gaz vecteur. Un mélange d'alcane légers inférieurs à l'hexane comprenant plusieurs isomères a pu par exemple être séparé en moins de quinze secondes (figure 6). En raison de la rétention élevée du monolithe de silice, ces séparations ont pu être effectuées en régime isotherme et à haute température ($T > 100\text{ }^{\circ}\text{C}$), en utilisant des microcolonnes courtes ($< 1\text{ m}$). Dans le cas d'analyses cyclées (en continu), il peut être intéressant de réaliser les séparations chromatographiques en régime isotherme plutôt qu'en programmation de température car il n'est alors plus nécessaire de refroidir la colonne entre deux analyses. Le temps de cycle (durée entre deux injections) est ainsi diminué, ce qui est particulièrement avantageux pour l'analyse à haut débit, et notamment pour le contrôle en continu de procédés industriels.

Dans le domaine des phases stationnaires solides (adsorbants), le développement de ces microcolonnes monolithiques sur puce peut être considéré comme la seule vraie alternative aux colonnes conventionnelles, que ce soit des colonnes remplies ou des colonnes capillaires (PLOT, pour « porous layer open tubular » en anglais). En effet, de par leur structure unique à porosité hiérarchisée, ces phases stationnaires monolithiques présentent, d'une part, une perméabilité plus élevée que les colonnes remplies, et d'autre part, une rétention et une capacité supérieures aux colonnes capillaires PLOT, tout en ayant une efficacité similaire.

Conclusion

Deux approches différentes ont été développées afin de fonctionnaliser avec des phases stationnaires solides – originales et performantes – des microcolonnes de chromatographie en phase gazeuse sur puce de silicium. D'une part, la pulvérisation cathodique a permis le dépôt de couches minces de différents matériaux poreux sur les parois internes de microcanaux, selon un procédé entièrement compatible avec les contraintes et avantages de la fabrication en salle blanche, donc collectif. Grâce à l'apport d'un chauffage résistif direct de la microcolonne autorisant des montées en température ultra-rapides, des séparations d'alcane ont pu être obtenues en quelques secondes. D'autre part, il a été démontré l'intérêt de la silice, sous forme de monolithe poreux, en tant que phase stationnaire dans des microcolonnes

sur puce. Obtenus par un procédé sol-gel autorisant leur synthèse directement dans les microcanaux, ces matériaux monolithiques combinent une macroporosité et une surface spécifique élevées. Ces propriétés structurales et texturales confèrent au matériau monolithique une perméabilité aux gaz permettant des séparations rapides à des pressions conventionnelles en tête de microcolonne, et une rétention élevée autorisant des séparations de composés très volatils à haute température et en régime isotherme. *In fine*, les microcolonnes sur puce développées pourraient être associées à un microinjecteur et un microdétecteur de manière à former un système miniaturisé complet de microchromatographie en phase gazeuse sur puce, avec notamment des applications pour de l'analyse en continu et à haut débit, ou en environnement extrême (haute température, etc.).

Références

- [1] Terry S.C., *A gas chromatography system fabricated on a silicon wafer using integrated circuit technology*, PhD dissertation, Stanford University. Also published as Stanford Electronics Laboratories/NASA Technical Report N° 4603-1, **1975**, p. 1-128.
- [2] Defforge T., Song X., Gautier G., Tillocher T., Dussart R., Kouassi S., Tran-Van F., Scallop removal on DRIE via using low concentrated alkaline solutions at low temperature, *Sens. Actuators Phys.*, **2011**, *170*, p. 114, doi:10.1016/j.sna.2011.05.028.
- [3] Vial J., Thiébaud D., Marty F., Guibal P., Haudebourg R., Nachev K., Danaie K., Bourlon B., Silica sputtering as a novel collective stationary phase deposition for microelectromechanical system gas chromatography column: feasibility and first separations, *J. Chromatogr. A*, **2011**, *1218*, p. 3262, doi:10.1016/j.chroma.2010.12.035.
- [4] Haudebourg R., Vial J., Thiébaud D., Danaie K., Breviere J., Sassiati P., Azzouz I., Bourlon B., Temperature-programmed sputtered micromachined gas chromatography columns: an approach to fast separations in oilfield applications, *Anal. Chem.*, **2013**, *85*, p. 114, doi:10.1021/ac3022136.
- [5] Fleury J., Haudebourg R., Vial J., Thiébaud D., Sassiati P., Danaie K., Breviere J., Towards innovative micro machined gas chromatography columns for oilfield applications, in *Proc. 38th Int. Symp. Capill. Chromatogr. 11th GCxGC Symp.*, Riva del Garda, Italie, **2014**.
- [6] Azzouz I., Essoussi A., Fleury J., Haudebourg R., Thiébaud D., Vial J., Feasibility of the preparation of silica monoliths for gas chromatography: fast separation of light hydrocarbons, *J. Chromatogr. A*, **2015**, *1383*, p. 127, doi:10.1016/j.chroma.2015.01.012.
- [7] Fleury J., Thiébaud D., Vial J., Monolithic column-on-a-chip for ultra-fast gas chromatography, in *Proc. 19th Int. Conf. Miniaturized Syst. Chem. Life Sci. - MicroTAS 2015*, Gyeongju, Corée, **2015**.
- [8] Progent F., Ricoul F., Evaluation of film thickness of stationary phase and loading capacity of microfabricated GC columns, in *Proc. 38th Int. Symp. Capill. Chromatogr. 11th GCxGC Symp.*, Riva del Garda, Italie, **2014**.
- [9] Ishizuka N., Minakuchi H., Nakanishi K., Soga N., Nagayama H., Hosoya K., Tanaka N., Performance of a monolithic silica column in a capillary under pressure-driven and electrodriven conditions, *Anal. Chem.*, **2000**, *72*, p. 1275, doi:10.1021/ac990942q.
- [10] Korolev A.A., Shiryayeva V.E., Popova T.P., Kurganov A.A., Fast separation of light hydrocarbons by gas chromatography on monolithic capillary columns based on silica gel, *J. Anal. Chem.*, **2007**, *62*, p. 313, doi:10.1134/S106193480704003X.



J.P. Fleury



D. Thiébaud



J. Vial

Joachim Pragash Fleury (auteur correspondant) est doctorant à l'ESPCI Paris*. Ses travaux portent sur le développement de phases stationnaires monolithiques pour la chromatographie en phase gazeuse miniaturisée ultra-rapide. Ingénieur diplômé de l'ESPCI Paris, il est spécialisé en sciences analytiques et en sciences des matériaux (chimie inorganique, matériaux poreux, physico-chimie des surfaces, adsorption). **Didier Thiébaud** est directeur de recherche au CNRS au LSABM, UMR Chimie Biologie et Innovation de l'ESPCI Paris*. Son activité de recherche concerne les techniques séparatives, en particulier SFC, GC, LC, leurs versions multidimensionnelles (GCxGC, LCxLC et SFCxSFC) et miniaturisées (GC sur puce). Ancien président de l'Association francophone des sciences séparatives (AfSep), il est membre de l'Académie nationale de pharmacie et président de l'EuSSS (European Society for Separation Science).

Jérôme Vial est maître de conférences à l'ESPCI Paris*. Ses activités de recherche combinent les réflexions sur les mécanismes chromatographiques et la chimométrie. Il travaille depuis 2010 sur les nouvelles phases stationnaires pour la chromatographie sur puce.

* Laboratoire Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation (LSABM), UMR CBI 8231, CNRS, ESPCI Paris, PSL Research University, 10 rue Vauquelin, F-75005 Paris.
Courriel : joachim.fleury@espci.fr

45
Sc
21

Culture
iencesChimie



ENS



MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE, DE
L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE



Site de ressources en **Chimie** pour les enseignants

Thèmes en lien avec les
**PROGRAMMES
D'ENSEIGNEMENT**

Contenu validé par des
CHERCHEURS

● **Articles, Vidéos, Diaporamas**

● **AGENDA, ACTUALITÉS**
événements, conférences, parutions
scientifiques...

http://culturesciences.chimie.ens.fr



La miniaturisation pour la découverte de candidats médicaments

Pascal Villa

Résumé

La nécessité d'accélérer la découverte de nouvelles entités chimiques pour en faire des médicaments a conduit l'industrie pharmaceutique à développer des essais miniaturisés et robotisés dans les années 1990. En 2003, la complétion du séquençage du génome humain a permis d'accéder à une multitude de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles parmi les protéines codées par les 25 000 gènes mis en évidence. Un effort supplémentaire a été mis en œuvre depuis pour perfectionner les techniques de miniaturisation afin d'aider les chercheurs à déterminer et comprendre les fonctions de ces cibles. Cet effort s'est d'abord porté sur la chimie et les modèles biologiques moléculaires et cellulaires, et se poursuit avec des modèles prédictifs des effets potentiels des futurs médicaments sur l'homme. Cet article décrit les avancées de la miniaturisation dans ces domaines.

Mots-clés

Miniaturisation, criblage à haut débit, chémobiologie, médicament.

Abstract

Miniaturization for the discovery of drug candidates

The need to accelerate the discovery of new chemical entities into drugs led the pharmaceutical industry to develop miniaturized and robotic tests in the 1990s. In 2003, the completion of human genome sequencing allowed to access to many new potential therapeutic targets among the proteins encoded by the 25,000 genes highlighted. An additional effort has since been put in place to improve miniaturization techniques to help researchers to identify and understand these target functions. This effort was initially focused on chemistry and molecular and cellular biological models, and is carrying on with predictive models of the potential effects of future drugs on humans. This article describes the advances in miniaturization in these areas.

Keywords

Miniaturization, high throughput screening, chemical biology, drug.

Le chemin qui mène à la mise sur le marché d'un nouveau médicament est long et coûteux. Il faut en moyenne de douze à quinze ans avant que le patient puisse bénéficier d'un nouveau traitement.

Les nouveaux médicaments sont principalement issus de la synthèse chimique, de substances naturelles ou des biotechnologies (comme les anticorps par exemple). La nécessité de trouver de nouvelles molécules actives a conduit l'industrie pharmaceutique à développer des outils de synthèse chimique performants et robotisés, à mettre en place des tests robotisés pour faire du criblage à haut débit (« high throughput screening », HTS), et à élaborer des stratégies pour tester rapidement les effets des substances actives issues de ces criblages.

Miniaturisation et synthèse chimique

Pour pouvoir disposer d'un socle minimal de molécules aux structures chimiques diverses permettant d'identifier les futurs précurseurs de médicaments, il a fallu augmenter la taille des collections de molécules (les chimiothèques) ainsi que leurs diversités (jusqu'à plusieurs millions de composés dans les industries pharmaceutiques). Ceci a été rendu possible grâce à la chimie combinatoire [1-2] qui, en miniaturisant, automatisant et parallélisant les réactions chimiques [3], permet de produire plusieurs centaines de molécules en un minimum de temps (*figure 1*) et ainsi d'obtenir rapidement des chimiothèques [4-6]. Ces dernières purent ainsi passer de 100 000 molécules à la fin des années 1990 à plusieurs



Figure 1 - Robot de synthèse chimique en parallèle (SOPHAS® Automated Synthesizer, Zinsser Analytic). Avec une capacité allant jusqu'à plusieurs milliers de composés par jour, ce type de synthétiseur est adapté au format des microplaques (96 puits) gérées par les robots de criblage. Employant aussi bien la synthèse sur support solide que la méthode classique en solution, ils permettent d'accomplir des synthèses combinatoires complexes. Ils ont ainsi contribué à réaliser de grandes collections de composés les plus divers possible dans les premiers temps. Aujourd'hui, leur utilisation est plus axée sur la création de chimiothèques de tailles plus modestes (quelques dizaines à centaines de produits de structures chimiques voisines) dans le but de contribuer aux phases d'optimisation des futurs médicaments.

millions quelques années plus tard. En même temps, des critères de qualité des composés testés permettent aujourd'hui d'accélérer le développement des projets de recherche de médicaments [7-8].

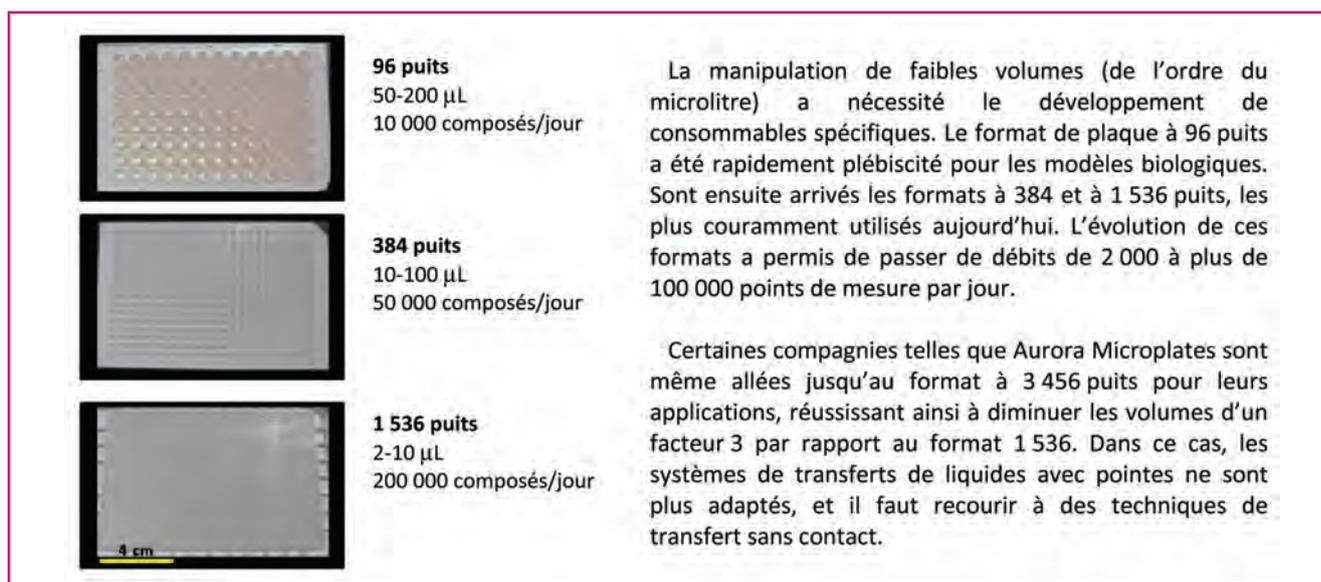


Figure 2 - Microplaques à 96, 384 et 1 536 puits avec leurs volumes de travail et les débits journaliers atteints lors des criblages.

Essais biologiques miniaturisés et criblage

Le criblage à haut débit consiste à tester un grand nombre de substances (molécules de synthèse, extraits ou substances naturelles, fragments, siRNA, etc.) sur des modèles biologiques en un minimum de temps. Il a été rendu possible grâce au développement simultané i) de formats de microplaques ou d'autres supports compatibles avec les essais biologiques, ii) d'appareils de transferts de faibles volumes de liquides, et iii) de lecteurs adaptés à ces formats et compatibles avec les technologies basées sur les mesures physiques.

Les formats miniatures

Le format de plaque à 96 puits a été adopté par une grande partie de la communauté scientifique (figure 2). Il a prouvé sa pertinence dans le déploiement de modèles biologiques très variés, moléculaires ou cellulaires.

Dans certains cas, un cap de miniaturisation supplémentaire a été franchi. Il a été rendu nécessaire pour les tests sur les acides désoxyribonucléiques réalisés sur puces ou des tests biochimiques mis en place sur des lames d'histologie (2,6 x 7,6 cm). Jusqu'à 6 000 réactions simultanées sont possibles sur ces lames grâce à des dépôts de l'ordre du picolitre [9] (société Reaction Biology Corp.).

Les types de tests

Une fois la pathologie sélectionnée, il s'agit de construire le modèle biologique miniaturisé pertinent pour tenter d'identifier les molécules actives. Les tests de criblage sont habituellement classés en deux catégories : les tests de liaison et les tests fonctionnels. Les tests de liaison sont pour la grande majorité des tests moléculaires permettant de mesurer la liaison directe d'une molécule chimique avec une protéine ou un acide nucléique. Les tests fonctionnels font appel à la détection d'un élément ou d'une cascade d'éléments suite à l'effet d'une molécule sur sa cible. Parmi ces tests, la mesure de flux calcique est l'un des plus répandus.

Il consiste à mesurer l'augmentation du calcium intracellulaire induite par la liaison d'un ligand sur son récepteur (par exemple les récepteurs membranaires couplés aux protéines G qui constituent une famille ciblée par plus d'un tiers des médicaments actuellement sur le marché). On peut également rechercher l'effet d'une molécule sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires après activation de cellules sanguines – en général des monocytes humains activés par des extraits de paroi bactérienne, modèle classique mimant la réaction inflammatoire chez l'homme. D'autres tests permettront de suivre la migration cellulaire ou leur prolifération. Enfin, des tests sur enzymes purifiées à l'aide de kits commerciaux permettront d'identifier des inhibiteurs ou activateurs de kinases, phosphatases, protéases ou autres enzymes.

Lorsque la cible est connue, les essais en liaison ou en fonction sont privilégiés. Si la cible n'est pas connue, on fait appel à des modèles phénotypiques (changement de morphologie, survie, etc.) donnant la possibilité de trouver des molécules actives dont on recherchera la cible ultérieurement [10].

Transfert de liquide : vers la suppression des contacts

En général, les tests de criblage se font selon une succession d'étapes où sont mis en présence le modèle biologique (moléculaire ou cellulaire) et les molécules d'intérêt, puis les substrats nécessaires à la mesure de l'effet biologique. Ces séquences d'événements sont généralement prises en charge par des robots de transferts de liquides (figure 3). La plupart des stations robotisées de ce type sont équipées de modules gérant les volumes allant de 100 nanolitres à 1 millilitre.

On sait aujourd'hui que les individus ne répondent pas forcément tous de la même façon à un traitement. Ceci conduit progressivement les médecins à envisager une médecine personnalisée. Pour envisager des thérapies individualisées, il devient alors nécessaire de pouvoir étudier l'effet de futurs médicaments sur des cellules de patients. Pour cela, il faut développer des technologies permettant de travailler avec de faibles quantités d'échantillons prélevés sur les personnes



Figure 3 - Robot de pipetage Biomek FX^P (Beckman Coulter) en mesure de tester 384 molécules en quelques secondes (système par aspiration de volumes de 1 à 250 μL). Dans les procédés de criblage, le modèle biologique est disposé dans une plaque « essai ». Les substances à tester sont prélevées dans une plaque de stockage puis mises en contact du modèle biologique. Enfin, les substrats nécessaires à l'activation du modèle biologique sont ajoutés. Après une période d'incubation, la plaque est insérée dans un lecteur permettant de vérifier l'efficacité des substances testées.

à soigner. La microfluidique se montre aujourd'hui bonne candidate pour répondre à ce défi. Elle consiste à encapsuler des microgouttes (de l'ordre du nanolitre) dans des circuits de capillaires très fins (figure 4), chaque goutte pouvant contenir une cellule de patient sur laquelle seront testées les molécules d'intérêt. Les flux sont créés par l'action de pompes et le débit généré atteint jusqu'à 2 000 gouttes par seconde.

Le souci de rentabilité et d'économie des produits synthétisés en faibles quantités a incité les chercheurs à concevoir une technologie basée sur les ultrasons, susceptible de transférer des liquides sans les toucher (figure 5). Un des intérêts de cette technologie est le déplacement de très petites quantités de produits (nanolitres) qui permet ainsi de fortement limiter la consommation des substances à tester.

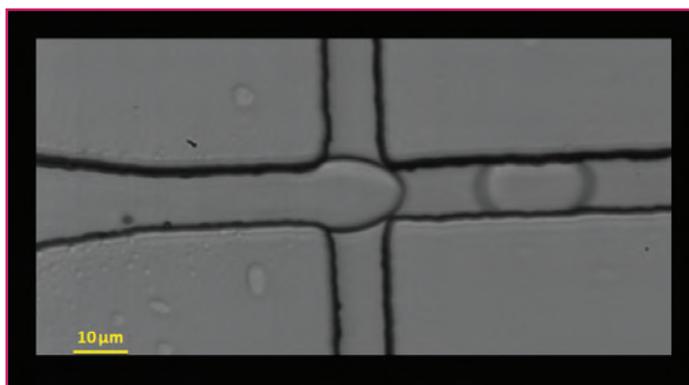


Figure 4 - Zoom sur une puce de microfluidique où l'on observe la création de gouttes grâce à l'utilisation de caméras ultra-rapides. Chaque goutte formée constituera un milieu réactionnel de quelques dizaines de nanolitres permettant de déterminer l'effet d'une molécule d'intérêt.

La détection des effets biologiques

Au fur et à mesure des développements technologiques, un nombre croissant de cibles sont devenues accessibles aux tests à haut débit.

Pour chacune de ces cibles, des essais ont été mis au point et des lecteurs assurant la détection de l'effet biologique se sont multipliés. Ils sont équipés pour mesurer la fluorescence, la luminescence ou l'absorbance en milieu homogène. En plus de ces lecteurs classiques de microplaques, l'emploi d'analyseurs d'images à haut débit est souvent utilisé. Ces analyseurs d'images utilisent les principes de l'imagerie avec un microscope adapté aux microplaques pour des tests cellulaires. Ils sont catégorisés dans la rubrique du « criblage à haut contenu » (ou « high content screening », HCS) car ils permettent d'obtenir plusieurs informations à partir d'une image de cellules dans les puits. On arrive ainsi à déterminer et suivre une activité précise d'un candidat médicament au niveau cellulaire. Ils sont majoritairement dédiés aux criblages phénotypiques [10].

Les canaux ioniques sont impliqués dans de multiples processus physiologiques et leurs dysfonctionnements est la source de nombreuses maladies. Les tests miniaturisés basés sur des mesures de fluorescence permettent d'évaluer rapidement l'effet de candidats médicaments. Ils ont

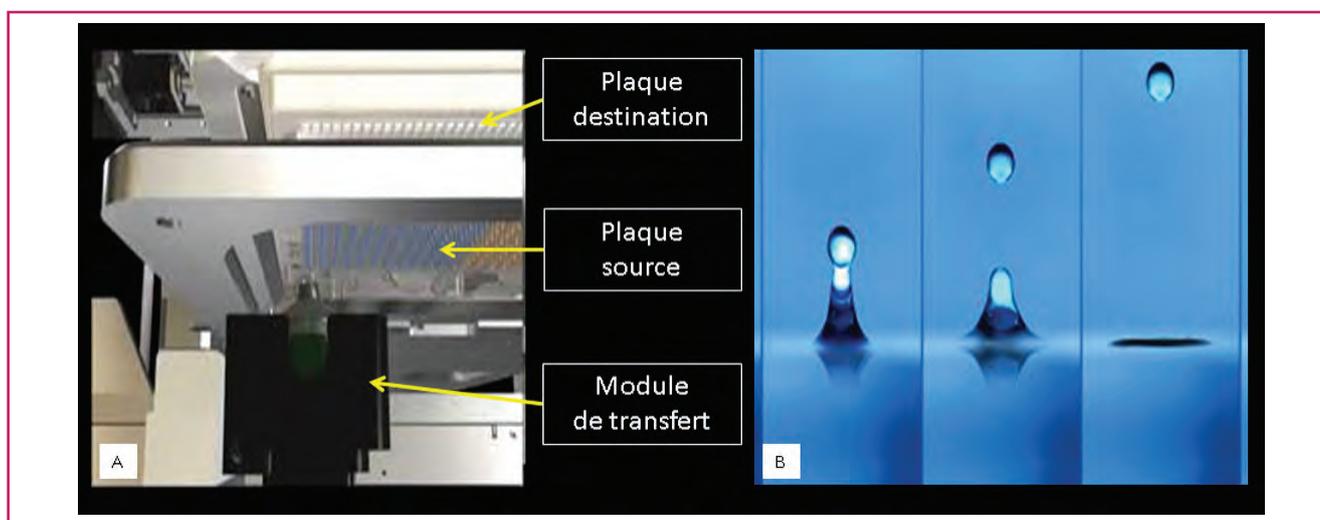


Figure 5 - Appareil de transfert de liquide sans contact Echo[®]555 (Labcyte Inc.) (A) utilisant l'énergie acoustique, qui provoque la projection d'une goutte de liquide vers le haut depuis la plaque source vers la plaque destination où elle ira se fixer au fond d'un puits. La taille de la goutte projetée (B) est déterminée par la fréquence de l'ultrason employée et peut varier de 2,5 à 25 nL.



Figure 6 - Les tests miniaturisés se font également sur petits organismes comme la levure qui fait 10 μm de diamètre (A) © J. Schacherer, J. de Montigny/Université de Strasbourg 2017), le nématode *C. elegans* long de 1 mm (B) © Ian D. Chin-Sang/Queen's University 2016) ou le poisson zèbre qui atteint les 5 cm (C) © Christine THISSE/CNRS Photothèque).

permis de s'affranchir des essais de liaison ou de mesure de flux, plus lents, et nécessitant la gestion d'éléments radioactifs. Ils restent cependant imparfaits car ils mesurent soit un potentiel membranaire, soit une variation de fluorescence dépendante d'une modification de la concentration en ion.

La dernière décennie a vu l'éclosion de techniques permettant de réaliser des mesures aussi sophistiquées que du « patch-clamp » à haut débit (jusqu'à 20 000 mesures par jour avec la SynchroPatch 384PE, Nanion Technologies) et ainsi d'évaluer avec précision l'effet de substances sur les canaux ioniques [11].

Miniaturisation de modèles prédictifs

Les tests précliniques sur animaux sont coûteux et doivent répondre aux obligations croissantes de la législation concernant les expérimentations sur animaux. Depuis plusieurs années, le challenge consiste à mettre en place des modèles biologiques les plus prédictifs possibles des effets attendus sur l'homme.

Dans le but d'optimiser les travaux de prédiction, le développement graduel de modèles intégrés miniaturisés poursuit son essor. Ces modèles sont cellulaires ou sur petits organismes. Ils comprennent par exemple les tests de toxicité cellulaire à haut débit [12]. De la même façon, on observe l'augmentation du nombre de modèles sur la levure *Saccharomyces cerevisiae* [13], le nématode *Caenorhabditis elegans* [14] ou le poisson zèbre *Danio rerio* [15] (figure 6). Dans ces cas, même si l'on n'est pas à ultra haut débit, ce dernier reste suffisant pour détecter de nombreux effets sur le développement et ainsi éliminer des composés délétères avant les tests sur mammifères.

Ces travaux de mise au point de modèles prédictifs s'avèrent ardues mais permettront certainement de limiter encore les tests nécessaires sur les animaux dans le futur. Il n'en reste pas moins que la réponse biologique globale avec l'observation des effets secondaires sur des mammifères reste indispensable avant d'envisager d'administrer un produit à l'homme.

Conclusion

La miniaturisation permet d'augmenter le débit des tests tout en réduisant la consommation de réactifs, ce qui rend les systèmes miniaturisés très pertinents pour un grand nombre d'essais, de la découverte de candidats médicaments à la toxicologie, en passant par la recherche sur les cellules souches à des fins thérapeutiques.

Ces technologies de miniaturisation et de mise en place de tests automatisés, qui restaient l'apanage de l'industrie pharmaceutique avant les années 2000, ont aujourd'hui trouvé leur place au sein des laboratoires de recherche. En effet, le déploiement d'initiatives destinées à constituer des chimiothèques et créer des plateformes spécialisées

dans les tests à haut débit [16] permet aux chercheurs du secteur public d'accéder à la chimobiologie. Ils ont ainsi la possibilité de mieux appréhender les fonctions du vivant grâce à l'utilisation de petites molécules chimiques et de contribuer à la découverte de futurs médicaments.

Références

- [1] Geysen H.M., Schoenen F., Wagner D., Wagner R., Combinatorial compound libraries for drug discovery: an ongoing challenge, *Nat. Rev Drug Discov.*, **2003**, 2, p. 222.
- [2] Bellamy F., La synthèse à haut débit (synthèse combinatoire), une discipline arrivée à maturité dans la recherche pharmaceutique ?, *L'Act. Chim.*, **2000**, 238, p. 4.
- [3] Thomson L.A., Ellman J.A., Synthesis and applications of small molecule libraries, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, p. 555.
- [4] Schreiber S.L., Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery, *Science*, **2000**, 287, p. 1964.
- [5] Nielsen T.E., Schreiber S.L., Towards the optimal screening collection: a synthesis strategy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 48.
- [6] Pathak A.K., Pathak V., Reynolds R.C., Solution-phase parallel synthesis of acyclic nucleoside libraries of purine, pyrimidine, and triazole acetamides, *ACS Comb. Sci.*, **2014**, 16, p. 485.
- [7] Mignani S., Huber S., Tomás H., Rodrigues J., Majoral J.P., Compound high-quality criteria: a new vision to guide the development of drugs, current situation, *Drug Discov. Today*, **2016**, 21, p. 573.
- [8] Galzi J.L., Ruggiu F., Gizzi P., Didier B., Quality control of chemical libraries, *Med. Sci. (Paris)*, **2015**, 31, p. 660.
- [9] Horiuchi K.Y., Wang Y., Diamond S.L., Ma H., Microarrays for the functional analysis of the chemical-kinase interactome, *J. Biomol. Screen.*, **2006**, 11, p. 48.
- [10] Soleilhac E., Nadon R., Lafanechere L., High-content screening for the discovery of pharmacological compounds: advantages, challenges and potential benefits of recent technological developments, *Expert Opin. Drug Discov.*, **2010**, 5, p. 135.
- [11] Obergrussberger A. *et al.*, Automated patch clamp meets high-throughput screening: 384 cells recorded in parallel on a planar patch clamp module, *J. Lab. Autom.*, **2016**, 21, p. 779.
- [12] Szymański P., Markowicz M., Mikiciuk-Olasik E., Adaptation of high-throughput screening in drug discovery-toxicological screening tests, *Int. J. Mol. Sci.*, **2012**, 13, p. 427.
- [13] Norcliffe J.L., Alvarez-Ruiz E., Martin-Plaza J.J., Steel P.G., Denny P.W., The utility of yeast as a tool for cell-based, target-directed high-throughput screening, *Parasitology*, **2014**, 141, p. 8.
- [14] Kinser H.E., Pincus Z., High-throughput screening in the *C. elegans* nervous system, *Mol. Cell. Neurosci.*, in press, doi: 10.1016/j.mcn.2016.06.001.
- [15] Truong L. *et al.*, Optimizing multi-dimensional high throughput screening using zebrafish, *Reprod. Toxicol.*, **2016**, 65, p. 139.
- [16] Hibert M.F., French/European academic compound library initiative, *Drug Discov. Today*, **2009**, 14, p. 723.



Pascal Villa

est ingénieur de recherche au CNRS et directeur de PCBIS (Plate-forme de Chimie Biologique Intégrative de Strasbourg), Unité Mixte de Service (UMS) CNRS/Université de Strasbourg (et membre du LabEx Medalis)*.

* Université de Strasbourg, CNRS, PCBIS UMS 3286, 300 bd S. Brant, F-67413 Illkirch.
Courriel : pvilla@unistra.fr

Les microfaisceaux de rayons X

Un moyen efficace d'étudier la microstructure d'objets anciens

Philippe Sciau et Chantal Brouca-Cabarrecq

Résumé

Les rayons X permettent d'analyser la matière et d'en obtenir des informations chimiques et structurales avec une résolution qui est directement liée à la taille du faisceau utilisé. Les microfaisceaux de rayons X disponibles sur les installations synchrotron permettent actuellement de réaliser ces analyses avec des résolutions spatiales de l'ordre du micromètre, voire submicrométrique. Cet article montre, à travers quelques exemples concrets, que ces microfaisceaux sont bien adaptés à l'étude de matériaux complexes et hétérogènes. Ils permettent, avec des temps raisonnables, d'analyser une zone significative de ces matériaux avec une résolution spatiale permettant d'appréhender la complexité et l'hétérogénéité de leur structure.

Mots-clés

Microdiffraction, synchrotron, résolution, céramiques, héritage culturel.

Abstract

X-ray micro-beams: an efficient method for the study of old materials structure

The use of X-ray methods in the field of materials analysis allows to obtain chemical and structural information with spatial resolution given by the X-ray beam size. Currently, X-ray micro-beams available at synchrotron facilities allow such analysis with micrometric or even sub-micrometric resolutions. Relying on some actual examples, this paper shows that these X-ray micro-beams are suitable for analysing complex and heterogeneous materials thanks to their ability to investigate significant zones at the micrometre scale within a reasonable time.

Keywords

Micro-diffraction, synchrotron, resolution, pottery, cultural heritage.

Les matériaux constituant les artefacts archéologiques, ou plus généralement les objets anciens, constituent une source d'information sur les communautés et les sociétés humaines qui les ont façonnés [1]. Leur étude permet d'appréhender certaines des connaissances techniques de ces sociétés, mais également les relations et les apports qu'elles ont eus entre elles. Pour déterminer comment et à partir de quelles matières premières un matériau a été élaboré, il est nécessaire d'identifier les réactions chimiques et physiques mises en œuvre lors du processus d'élaboration, et pour cela, il est souvent indispensable d'en connaître la composition élémentaire et structurale. La plupart des matériaux anciens étant plutôt des composites à structure complexe, la zone analysée doit être suffisamment grande pour être représentative et la résolution spatiale adaptée aux informations recherchées.

Les techniques d'analyses par spectroscopie et diffraction des rayons X sont très performantes pour obtenir des informations de composition élémentaire et structurale. Elles sont faciles à mettre en œuvre et peuvent, souvent, être réalisées directement sans préparation particulière des échantillons. Toutefois, leur résolution spatiale étant directement liée à la taille du faisceau de rayons X incident, les appareils de laboratoire ne permettent pas de travailler à une échelle inférieure à quelques dizaines de micromètres. Utilisant des faisceaux d'électrons, plus facilement focalisables, les microscopes électroniques en transmission permettent d'atteindre des résolutions élevées (inférieures au nanomètre) et de révéler des détails intimes de la structure des objets anciens [2]. Néanmoins, en sus du problème de préparation

des échantillons, qui dans certains cas peut s'avérer difficile, la zone analysée, notamment à très haute résolution, est très petite. Ce qui, dans le cas de matériaux complexes et hétérogènes, pose le problème du choix et de la représentativité de la zone étudiée. En revanche, un bon compromis entre bonne résolution spatiale et grande zone analysée peut être obtenu en ayant recours aux possibilités offertes par les synchrotrons [3]. De plus en plus de lignes permettent d'analyser des surfaces de tailles conséquentes, pouvant aller jusqu'au mm^2 , avec des résolutions spatiales de l'ordre du micromètre, voire de quelques centaines de nanomètres [4]. L'analyse peut être réalisée, comme dans un microscope électronique à balayage, en balayant la surface à analyser par le faisceau de rayons X, sauf qu'ici ce n'est pas le faisceau qui se déplace, mais l'échantillon. La résolution spatiale dépend de la taille du faisceau, du pas du déplacement et de la poire d'interaction entre le rayonnement et la matière.

Depuis quelques années, certaines lignes offrent une autre possibilité d'imagerie, souvent désignée par le terme « full-field » (ou plein champ en français), qui consiste à enregistrer une série de radiographies de la zone d'intérêt à différentes énergies [4-5]. La résolution spatiale dépend de la taille des pixels des images et peut varier de quelques centaines à quelques dizaines de nanomètres. Ce mode d'imagerie permet, en positionnant la série de radiographies autour d'un seuil d'absorption d'un élément donné, d'obtenir les cartographies de sa concentration, de sa valence et de sa spéciation qui peut aller jusqu'à l'identification des phases cristallographiques auxquelles il participe. Ce mode ne permet toutefois pas d'obtenir le diagramme de diffraction de chaque

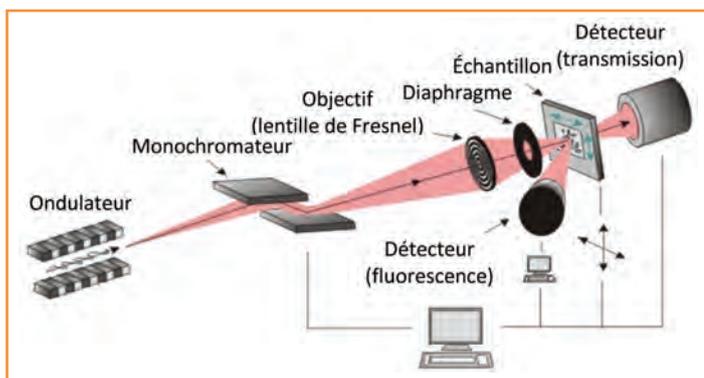


Figure 1 - Représentation schématique du microscope à rayons X de la ligne ID21 de l'ESRF (Grenoble, France).

point de l'image. Seul le mode balayage le permet, mais comme la résolution spatiale de ce mode est directement liée à la taille du faisceau, l'obtention de cartographies haute résolution nécessite l'utilisation de microfaisceaux. Toutefois, comme la diffraction des rayons X est très dépendante des conditions d'orientation, l'obtention de diagrammes de diffraction exploitables à partir d'un microfaisceau n'est pas toujours triviale et peut requérir la mise en place de stratégies adaptées que nous présenterons dans le paragraphe dédié aux techniques utilisant le mode balayage. Nous exposerons ensuite les techniques basées sur le mode plein champ (« full-field ») permettant de remonter aux données élémentaires et chimiques.

Analyse élémentaire et cristallographique en mode balayage

Dans ce mode d'analyse, le faisceau est focalisé afin que le point d'impact sur l'échantillon soit le plus petit possible. Pour cela, différents dispositifs sont utilisés dont les plus fréquents sont les lentilles diffractives de Fresnel qui permettent des focalisations submicrométriques, et les miroirs de Kirkpatrick-Baez (KB), un peu moins focalisants, mais aussi moins dépendants de l'énergie du faisceau et qui peuvent être utilisés pour focaliser des faisceaux blancs ou polychromatiques.

Le schéma du dispositif expérimental présenté sur le site web de la ligne ID21 de l'ESRF est reproduit dans la figure 1. La focalisation est assurée par une lentille diffractive de Fresnel permettant d'obtenir sur l'échantillon un spot compris entre 0,2 et 1 micron en fonction de l'énergie des photons X

sélectionnée par le monochromateur. Des miroirs de KB peuvent également être utilisés [4]. La taille de faisceau au niveau de l'échantillon est légèrement supérieure ($0,35 \times 0,7 \mu\text{m}^2$), mais elle ne dépend pas de l'énergie et le flux est plus important. Des détecteurs permettent de mesurer la transmission et la fluorescence X de la zone irradiée. En déplaçant l'échantillon dans le plan (x,y) perpendiculaire au faisceau, on peut ainsi obtenir pour chaque point la transmission et le spectre de fluorescence X à partir duquel il est possible d'obtenir des données quantitatives et de tracer des cartographies de composition élémentaire (figure 2b). Ces résultats peuvent être complétés par des analyses ponctuelles de la spéciation d'un élément (figure 2c). Par exemple, les spectres XANES, obtenus en mesurant l'intensité de la raie d'émission $K\alpha$ du cobalt en fonction de l'énergie des photons incidents, permettent de préciser l'environnement chimique de cet élément qui joue un rôle essentiel dans la couleur bleue des porcelaines chinoises à décor bleu/blanc. Deux types d'environnement du cobalt ont ainsi pu être mis en évidence [6]. Dans les zones concentrées, la signature XANES est celle de la structure du spinelle CoAl_2O_4 (figure 2c). Dans les zones de faible concentration, le cobalt est aussi en environnement tétraédrique, mais le spectre XANES est différent et correspond à des ions Co^{2+} dispersés dans une matrice vitreuse. En principe, rien n'empêche d'enregistrer le spectre XANES d'un élément en chaque point de l'image avec une résolution spatiale identique à celle utilisée pour les cartographies de composition élémentaire, mais la procédure peut s'avérer très longue. Aussi dans de nombreux cas, on se contentera de cartographier l'état de valence de l'élément en enregistrant point par point la fluorescence pour un nombre restreint (3 à 4) de valeurs d'énergie. Cette méthode a été utilisée par exemple pour déterminer la répartition spatiale de la valence du fer dans des poteries romaines dans le but d'obtenir des informations sur leur mode de cuisson [7].

Dans cette configuration, il est aussi possible d'enregistrer le diagramme de diffraction soit en transmission, avec des échantillons suffisamment minces, soit en réflexion pour des échantillons massifs. En réflexion, le faisceau incident n'est pas normal à la surface de l'échantillon, comme en transmission, mais fait un angle de quelques degrés (incidence rasante) à quelques dizaines de degrés par rapport à la surface. La zone analysée est plus grande, voire bien plus grande que la taille du faisceau. Le diagramme de diffraction est habituellement collecté par une caméra, ou détecteur 2D, de grande taille permettant de sonder une zone importante de l'espace réciproque. Toutefois, comme les conditions de diffraction sont très restrictives, il est nécessaire qu'un très

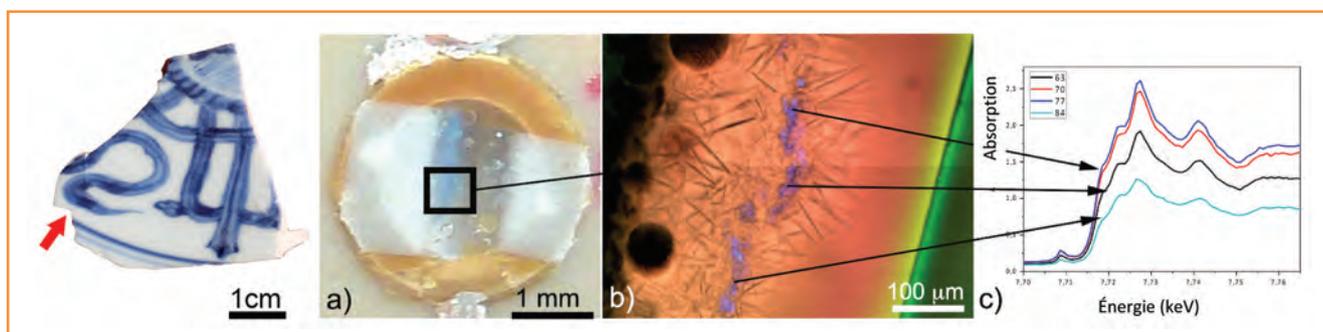


Figure 2 - Étude d'un décor sous glaçure d'une porcelaine chinoise de la période Ming (1368-1644) réalisée à l'ESRF sur la ligne ID21. La flèche rouge indique la zone de prélèvement qui a servi à préparer la lame mince de la coupe transverse (a), les détails de la méthode de préparation et de l'étude sont donnés dans les références [1] et [6]. b) Représentation trichromatique de la distribution en fer (vert), manganèse (rouge) et cobalt (bleu) obtenue à partir des spectres de fluorescence. c) Spectres XANES du seuil K du cobalt de zones de fortes concentrations.

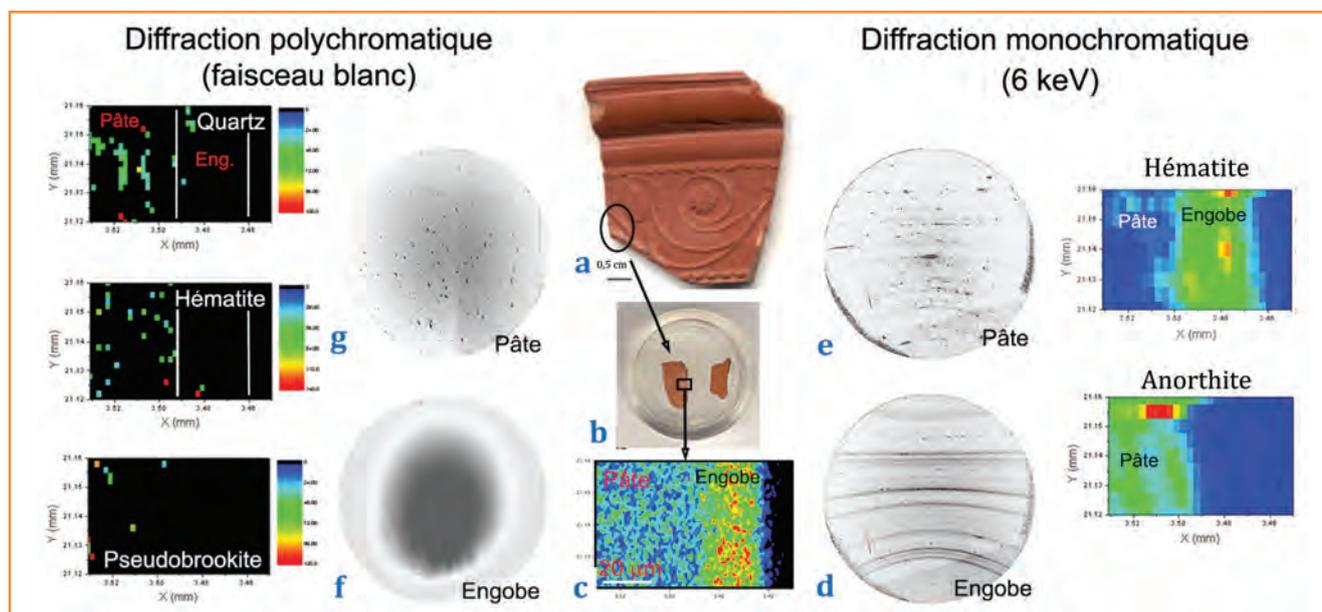


Figure 3 - Étude d'un fragment de sigillée (a) de l'époque romaine (I^{er} s. av. J.-C.) réalisée à l'ALS (Berkeley, E.-U.) sur la ligne de microdiffraction (12.3.2) sur un échantillon (b) préparé en coupe transversale et enrobé dans de la résine. Cet échantillon préparé pour des observations optiques et par microscopie électronique à balayage a été utilisé tel quel pour les études par diffraction des rayons X [8-9]. Dans un premier temps, des cartographies de composition élémentaire ont été enregistrées afin de sélectionner la zone d'étude. La différence de concentration entre l'engobe et la pâte est bien visible sur la cartographie (d) élémentaire du fer (faisceau 1 μm , pas 1 \times 1 μm^2). Les diagrammes de diffractions de la zone choisie ont ensuite été enregistrés point par point en utilisant un faisceau monochromatique (6 keV), puis un faisceau blanc [5-24 keV]. Des exemples de diagrammes de diffraction monochromatique (d, e) et polychromatique (f, g) provenant d'un même point de l'engobe (d, f) et de la pâte (e, g) sont présentés de part et d'autre de la cartographie (d). Des diagrammes monochromatiques (à droite) ont été extraits des cartographies de répartition de l'hématite, principalement présente dans l'engobe, et de l'anorthite (pâte), tandis que les trois cartographies de gauche montrent la répartition et l'orientation des grains micrométriques de quartz, d'hématite et de pseudobrookite.

grand nombre de cristaux soient présents dans le volume analysé afin d'avoir un diagramme de diffraction permettant l'identification des phases présentes ; ce qui n'est pas toujours le cas avec des petits faisceaux. Par exemple, certaines des cristallites présentes dans les céramiques anciennes ont des tailles de plusieurs micromètres, et avec des faisceaux de l'ordre du micromètre, voire submicrométrique, une seule de ces cristallites sera irradiée. Son diagramme de diffraction dépendra de son orientation par rapport au faisceau incident et pourra être réduit à quelques taches, voire aucune si aucun de ces plans réticulaires n'est en position de diffraction.

L'identification de toutes les phases dans une zone balayée par un microfaisceau monochromatique peut s'avérer difficile et même impossible. La figure 3 illustre une situation de ce type [8]. Les diagrammes de diffraction monochromatique provenant de l'engobe (figure 3d) sont constitués d'anneaux permettant l'identification des phases présentes, à savoir l'hématite, le corindon et le quartz. En revanche, les diagrammes de diffraction monochromatique de la pâte (figure 3e) sont moins bien définis. Ils sont principalement constitués de taches ponctuelles réparties sur des anneaux attribuables à l'hématite et à un plagioclase de type anorthite. Les autres phases identifiées en macrodiffraction comme le quartz et les pyroxènes sont difficilement identifiables sur ces clichés. La situation est inversée pour les clichés enregistrés en utilisant un faisceau polychromatique. La plupart de ceux de l'engobe ne contiennent aucune information (figure 3f), tandis qu'un grand nombre de clichés de la pâte présentent un diagramme de diffraction de Laue parfaitement identifiable, comme celui de la figure 3g. Contrairement au mode monochromatique, les différentes longueurs d'onde du faisceau incident permettent que de nombreux plans réticulaires

d'un même cristal satisfassent simultanément les conditions de diffraction. L'indexation du cliché permet d'identifier la nature du (ou des) cristal (cristaux) et son (leur) orientation par rapport au faisceau incident. Dans l'exemple de la figure 3, la différence de répartition des phases submicrométriques (hématite et anorthite) entre la pâte et l'engobe est bien mise en évidence par la diffraction monochromatique, tandis que la diffraction de Laue permet d'étudier la répartition et l'orientation des cristaux de taille micrométrique même en très faible proportion comme pour les cristaux de pseudobrookite. La sigillée fut une vaisselle de table très prisée de la période romaine et l'apport de la microdiffraction a été déterminant pour mettre en évidence un changement technologique majeur entre les fabrications italiennes de la République (I^{er} s. av. J.-C.) et celles de l'Empire (I^{er} s. ap. J.-C.) [9].

La sensibilité différente à la taille des cristallites des deux modes de diffraction peut également être exploitée [8]. Cela a été utilisé, par exemple, pour étudier l'effet du traitement thermique pratiqué par des communautés du Chasséen (4200-3500 av. J.-C.) du sud de la France (Vaucluse) sur des silex du Barrémo-Bédoulien. Ces silex, relativement purs ($\text{SiO}_2 = 97-98\%$ massique), sont essentiellement constitués de calcédoine (grains de quartz de quelques dizaines de nm agencés en fibres) et de cristaux de quartz détritiques de quelques μm à quelques dizaines de μm . Les cristaux de quartz constituant les fibres de calcédoine sont assez petits pour donner des diagrammes de diffraction de poudre en monochromatique (figure 4a). Les fibres de calcédoine sont de direction aléatoire et suffisamment fragmentées dans un silex pour ne pas être gêné par des problèmes d'orientation préférentielle à l'échelle du micromètre. Les paramètres de maille (figure 4c) et la taille des cristallites, ou plus exactement

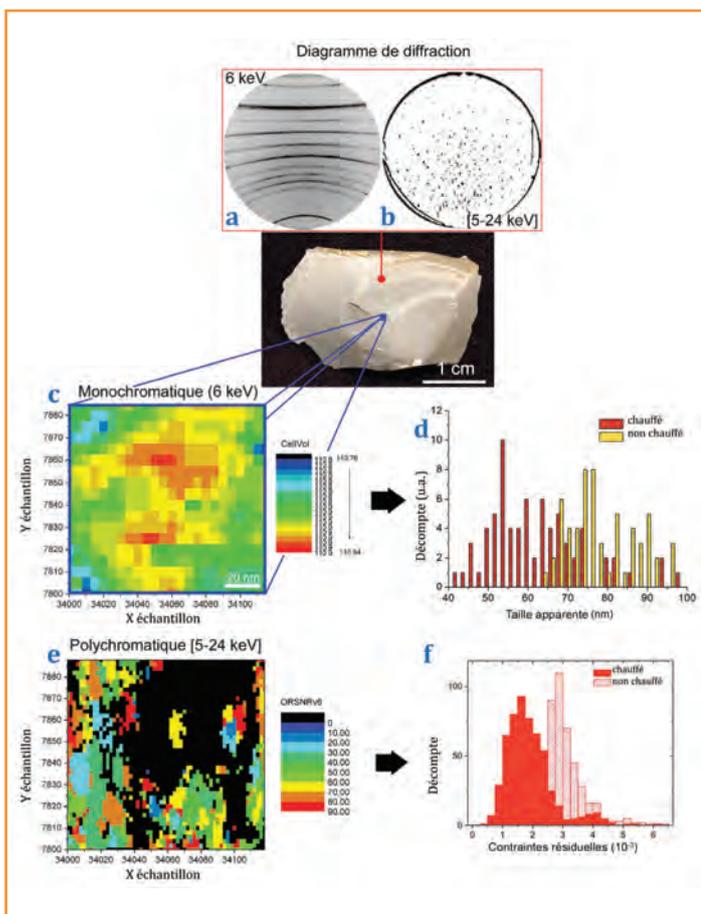


Figure 4 - Étude d'un silex barrémo-bédoulien du Vaucluse réalisée à l'ALS (Berkeley, E.-U.) sur la ligne de microdiffraction (12.3.2). Ce silex est essentiellement constitué de grains de quartz submicrométriques (calcédoine), qui répondent uniquement en diffraction monochromatique (a), et de grains micrométriques de quartz détritiques (micrométriques) qui donnent des diagrammes de Laue (diffraction polychromatique) bien identifiables (b). Cette séparation des deux types de population de quartz permet de suivre séparément leur évolution en température et de montrer ainsi que le traitement thermique augmente la taille des domaines cohérents des petits cristaux (d) et diminue les contraintes résiduelles des gros cristaux (f).

celle des domaines cohérents (figure 4d), ont été déterminés par affinement des diagrammes de diffraction monochromatique par la méthode Rietveld. La comparaison des résultats obtenus entre silex chauffés et non chauffés a mis en évidence une augmentation de la taille des domaines cohérents par le traitement thermique. Les cristaux détritiques quant à eux répondent bien en diffraction de Laue (figure 4b). Leur distribution et leur orientation peuvent être facilement déduites des clichés de diffraction (figure 4e). Les contraintes résiduelles peuvent également être mesurées à partir d'un cliché de Laue. La comparaison entre silex chauffés et non chauffés a révélé une diminution des contraintes résiduelles dans les quartz détritiques des silex chauffés. Le traitement différentiel des deux populations de grains de quartz a permis de montrer que d'un point de vue cristallographique, le traitement thermique – montée en température lente jusqu'à 230 °C environ –, pratiqué par les communautés du Chasséen du sud de la France, avait pour effet de relaxer partiellement les contraintes dans les gros grains de quartz et d'augmenter les domaines cohérents des grains submicrométriques.

Analyse chimique en mode plein champ

Une autre façon d'aborder l'imagerie chimique haute résolution consiste à enregistrer une série de radiographies de l'échantillon autour des seuils d'absorption des éléments que l'on désire étudier [10]. Différents dispositifs d'agrandissement permettent actuellement d'obtenir des radiographies [4, 10] avec une résolution de quelques centaines à quelques dizaines de nanomètres (figure 5). L'expérience consiste à enregistrer pour chaque énergie une image de l'échantillon et une image sans échantillon afin d'obtenir une cartographie de l'absorption de la zone sélectionnée de l'échantillon. La série de cartographies (figure 5b) est ensuite alignée en utilisant des détails caractéristiques de l'échantillon afin de faire coïncider les pixels des images et de pouvoir pour chaque pixel reconstituer son spectre XANES (figure 5c). Différents traitements peuvent être appliqués à ces spectres afin d'obtenir par exemple la répartition de l'état de valence de l'élément étudié, sa spéciation ou, si l'on dispose de références, la répartition des phases cristallines dans lesquelles il est inséré (figure 5d). L'enregistrement des radiographies est très rapide et cette approche permet d'obtenir les spectres XANES d'une zone significative de l'échantillon (1/4 à 1/2 mm²) avec des temps raisonnables, de l'ordre de l'heure, tout en gardant une résolution élevée (0,5 μm). Une résolution de quelques dizaines de nm peut être obtenue, avec des temps d'enregistrement comparables, mais sur des surfaces moins étendues de l'ordre de quelques centaines de μm² (figure 5d). Ce type d'investigation a permis de cartographier la spéciation du fer de zone suffisamment représentative pour mettre en évidence de petites différences de mode de cuisson parmi des céramiques antiques à vernis noir [10]. Ces enregistrements étant réalisés en transmission, il est nécessaire de préparer l'échantillon sous forme d'une lame mince dont l'épaisseur dépend à la fois de l'absorption de l'échantillon dans la gamme d'énergie sélectionnée, mais également de la concentration de l'élément étudié. Le compromis entre une transmission correcte et un saut au seuil exploitable n'est pas toujours facile, et dans de nombreuses situations, cette technique est difficile à mettre en œuvre. Malgré cela, des résultats intéressants peuvent être obtenus, comme cela a été le cas dans l'étude des porcelaines à décors bleu/blanc de la période Ming, où les résultats « full-field » ont permis de visualiser la répartition des cristaux d'aluminate de cobalt (CoAl₂O₄) et de comprendre l'origine des variations de couleur de certains de ces décors [6].

Conclusion

Dans l'étude des matériaux anciens, et plus généralement des matériaux complexes et hétérogènes, les techniques utilisant des microfaisceaux de rayons X proposent un intéressant compromis entre résolution spatiale et taille de la zone analysée. Les sources synchrotron permettent d'obtenir des informations sur la composition chimique et la structure de zones significatives du matériau, de l'ordre du mm², avec des résolutions spatiales submicrométriques, de l'ordre de quelques centaines de nm, soit des résolutions cent mille fois supérieures à celles d'appareils de laboratoire. Ces résolutions restent toutefois bien inférieures à celles que l'on peut obtenir en microscopie électronique, notamment dans les microscopes électroniques en transmission, mais avec comme avantage majeur que les zones analysées sont bien plus grandes et plus représentatives du matériau étudié.

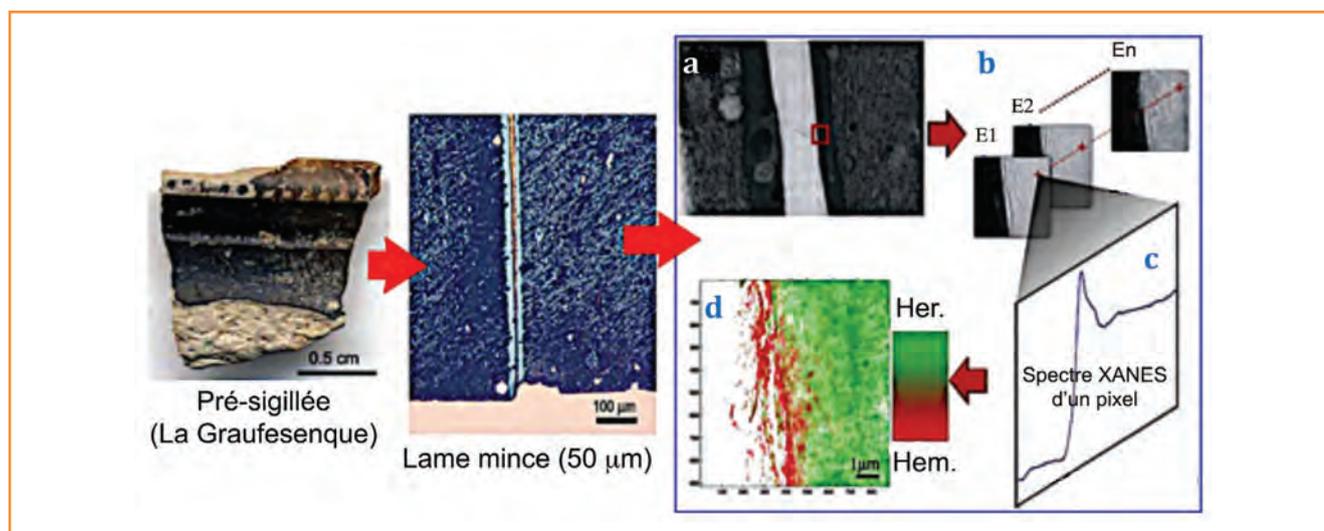


Figure 5 - Étude d'une pré-sigillée de la période romaine (I^{er} s. av. J.-C.) par full-field XANES réalisée au SSRL sur la ligne 6-2C (Stanford, E.-U.). La technique nécessite la préparation d'une lame mince dont l'épaisseur est déterminée en fonction de la composition du matériau et du seuil de l'élément dont on veut étudier la spéciation. Les détails de la méthode de préparation sont donnés dans les références [1], [6] et [10]. L'expérience consiste à enregistrer une série de radiographies (a, b) autour du seuil d'absorption d'un élément (ici le seuil K du fer), afin de reconstituer pour chaque pixel de l'image le spectre XANES (c). Un traitement de l'ensemble des spectres permet ensuite de remonter à la spéciation de l'élément et, si l'on dispose de références, à la répartition des phases cristallines auxquelles il contribue (d). On peut ainsi observer, dans le cas exposé, la présence d'hématite en surface d'un engobe contenant de l'hercynite d'une pré-sigillée de la période romaine [10].

L'utilisation conjointe de rayons X monochromatiques et polychromatiques permet de profiter pleinement des petits faisceaux et ainsi de la résolution spatiale qu'ils apportent. La séparation des cristallites en fonction de leur taille par rapport à celle du faisceau peut, comme dans l'exemple de l'étude de silex, être avantageusement exploitée. Avec la diminution de la taille des faisceaux (inférieure à la centaine de nm) actuellement en cours sur les installations synchrotron, la diffraction de Laue, de par la rapidité d'enregistrement d'un diagramme et la richesse des informations obtenues (nature, orientation et contrainte résiduelle de la cristallite), est bien positionnée pour tirer pleinement partie de l'augmentation de la résolution spatiale qui en résultera.

Références

- [1] Sciau P., Goudeau P., Ceramics in art and archaeology: a review of the materials science aspects, *Eur. Phys. J. B*, **2015**, *88*, p. 132, doi: 10.1140/epjb/e2015-60253-8.
- [2] Sciau P., Transmission electron microscopy: emerging investigations for cultural heritage materials, *Adv. Imag. Electr. Phys.*, **2016**, *198*, p. 43, doi: 10.1016/bs.aiep.2016.09.002.
- [3] Bertrand L. *et al.*, Emerging approaches in synchrotron studies of materials from cultural and natural history collections, *Top. Curr. Chem.*, **2016**, *374(1)*, art. 7, doi: 10.1007/s41061-015-0003-1.
- [4] Cotte M. *et al.*, The ID21 X-ray and infrared microscopy beamline at the ESRF: status and recent applications to artistic materials, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2017**, *32*, p. 477, doi: 10.1039/C6JA00356G.
- [5] Meirer F., Cabana J., Liu Y.J., Mehta A., Andrews J.C., Pianetta P., Three-dimensional imaging of chemical phase transformations at the nanoscale with full-field transmission X-ray microscopy, *J. Synchrotron Rad.*, **2011**, *18*, p. 773, doi: 10.1107/S0909049511019364.
- [6] Wang T., Synchrotron radiation-based multi-analytical approach for studying underglaze color: the microstructure of Chinese Qinghua blue decors (Ming dynasty), *Anal. Chim. Acta*, **2016**, *928*, p. 20.

- [7] Sciau P. *et al.*, Reverse engineering the ancient ceramic technology based on X-ray fluorescence spectromicroscopy, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2011**, *26*, p. 969, doi:10.1039/C0JA00212G.
- [8] Dejoie C. *et al.*, Complementary use of monochromatic and white-beam X-ray micro-diffraction for the investigation of ancient materials, *J. Appl. Crystallogr.*, **2015**, *48*, p. 1522, doi:10.1107/S1600576715014983.
- [9] Leon Y. *et al.*, Evolution of terra sigillata technology from Italy to Gaul through a multi-technique approach, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2015**, *30*, p. 658, doi: 10.1039/C4JA00367E.
- [10] Meirer F. *et al.*, Full-field XANES analysis of Roman ceramics to estimate firing conditions: a novel probe to study hierarchical heterogeneous materials, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2013**, *28*, p. 1870, doi: 10.1039/c3ja50226k.



P. Sciau

Philippe Sciau est directeur de recherche au CNRS et **Chantal Brouca-Cabarrecq**, maître de conférences de l'Université Toulouse III, au Centre d'élaboration des matériaux et d'études structurales (CEMES), Toulouse*.



C. Brouca-Cabarrecq

* CEMES, CNRS, Université de Toulouse, 29 rue Jeanne Marvig, F-31055 Toulouse Cedex 4.
Courriel : philippe.sciau@cemes.fr

Analyse micro-nano d'aciers et de verres corrodés à très long terme

Delphine Neff et Philippe Dillmann

Résumé Dans plusieurs domaines appliqués, on désire comprendre et modéliser la corrosion des aciers doux sur de très longues durées, dépassant largement le siècle. Pour ce faire, la compréhension des mécanismes à différentes échelles – de l'échelle fonctionnelle au nanomètre – est nécessaire. Cet article montre comment la mise en œuvre de techniques de caractérisation à l'échelle submicrométrique permet la compréhension de ces mécanismes, notamment à l'issue d'expériences de remise en corrosion de systèmes analogues en milieux marqués. Les techniques évoquées sont en particulier la microscopie électronique (FESEM, MET), la spectroscopie d'absorption des rayons X sous rayonnement synchrotron (STXM) et les spectrométries de masse (nanoSIMS).

Mots-clés Corrosion, acier, échelle nanométrique, analyses, FESEM, MET, STXM, nanoSIMS.

Abstract **Analysis at micro and nanometric scales of long-term corroded low alloy steels and glasses**
In several domains of applied research, it is necessary to understand and model the corrosion of low alloy steels during very long periods, sometimes more than several centuries. To that purpose, the understanding of mechanisms at different scales is crucial. This paper shows how the implementation of characterisation techniques at sub-micrometric scales allows to understand these mechanisms. The techniques evocated here are: electronic microscopy (FESEM, TEM), X-ray absorption spectrometry under synchrotron radiation (STXM) and mass spectrometry (nanoSIMS) applied after isotopic labelling.

Keywords Corrosion, low alloy steel, nanometric scale, analysis, FESEM, MET, STXM, nanoSIMS.

Une part importante du patrimoine culturel est constituée par les objets et artefacts métalliques, parmi lesquels figurent en bonne place ceux constitués de fer et d'aciers non alliés. Ces objets peuvent être issus de fouilles archéologiques, constituer les collections de musées, voire être des éléments structurants de monuments historiques – des cathédrales gothiques à l'architecture du XX^e siècle. Dans l'ensemble de ces cas de figure, il est nécessaire de protéger ce patrimoine, d'une part par des traitements de restauration adaptés, d'autre part par des stratégies de conservation *ad hoc* [1-2].

Or, le patrimoine métallique ne peut être protégé par des approches anticorrosion communément mises en œuvre dans le milieu industriel, basées par exemple sur l'application de peintures ou d'agents inhibiteurs. En effet, les traitements de conservation mis en œuvre sur les matériaux du patrimoine nécessitent impérativement de ne pas altérer l'aspect de l'objet considéré et de pouvoir être réversibles. Par ailleurs, les couches de corrosion développées sur l'objet, parfois formées sur des durées multiséculaires, font partie de son intégrité et ne peuvent être décapées avant l'éventuelle application de traitements. Ainsi, les conservateurs sont confrontés à des choix difficiles afin de protéger les matériaux considérés, pour lesquels la connaissance de l'évolution du système de corrosion et des produits formés est cruciale. Ajoutons enfin que, dans certains contextes de conservation préventive, les objets archéologiques ou les éléments d'architecture doivent être conservés sur site (enfouis pour les objets archéologiques). Il devient alors fondamental de saisir les mécanismes de corrosion mis en œuvre et de modéliser les cinétiques d'altération. Dans ce cadre, afin de mettre en place des stratégies adaptées de conservation, une étape cruciale réside dans la compréhension des mécanismes de corrosion, et même parfois dans leur modélisation à des fins prédictives.

Ainsi, en complément de la mesure sur site de l'évolution de l'environnement et de certaines approches empiriques, l'étude multiéchelle – du nanomètre à l'échelle fonctionnelle – des systèmes de corrosion anciens à l'aide de techniques de caractérisation adaptées est un enjeu majeur.

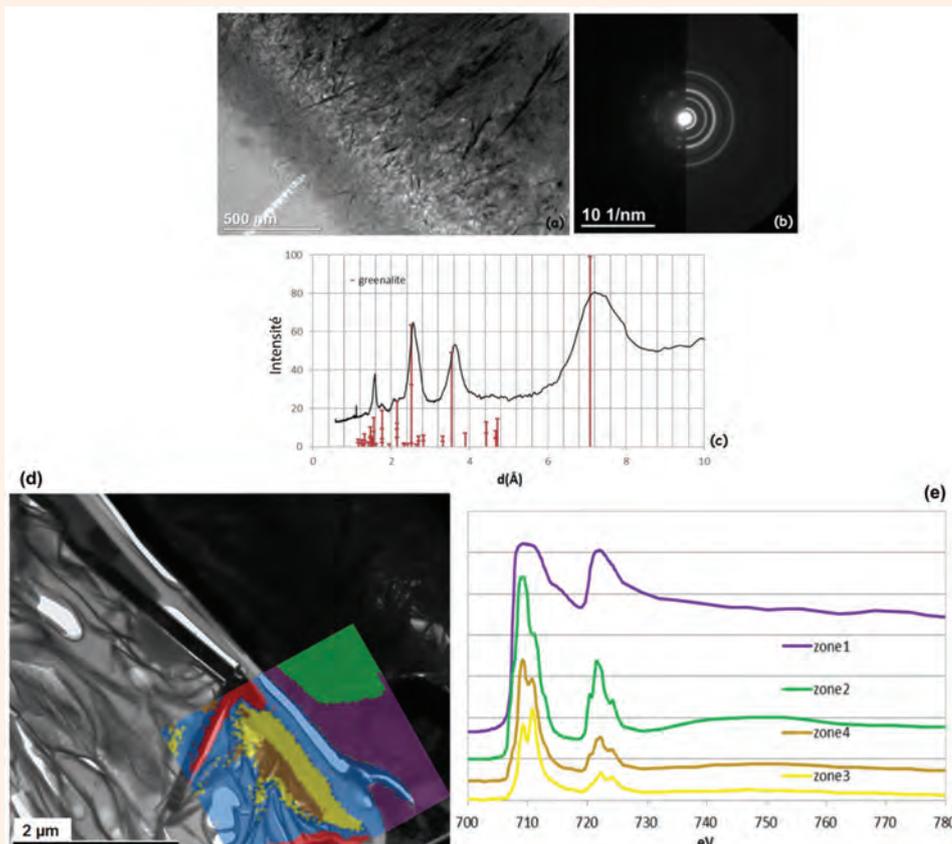
Dans un domaine totalement différent, la conception de matériaux qui devront être utilisés sur de grandes échelles de temps, dépassant parfois largement celle d'une génération humaine, est un des défis actuels de l'ingénierie et de la science. En effet, par exemple pour le stockage ultime des déchets nucléaires en couches géologiques profondes (concept reposant, en France, sur une succession de barrières de différentes natures entre les radionucléides et la biosphère), dont la sûreté doit être garantie sur plusieurs dizaines de milliers d'années, on demande aux ingénieurs de dimensionner les ouvrages et aux chercheurs de prédire le comportement des matériaux sous certaines contraintes (mécaniques, conditions de l'environnement) pour des durées inaccessibles à l'expérimentation classique [3].

Un des aspects majeurs est l'altération de ces matériaux, qui va progressivement affecter leurs propriétés fonctionnelles (résistance mécanique, confinement, etc.). Il est en conséquence crucial de pouvoir modéliser cette altération en fonction du temps et de l'environnement, sur les très longues durées envisagées. Les prévisions sur des durées séculaires, voire millénaires, ne peuvent pas uniquement s'appuyer sur les démarches semi-empiriques classiques (extrapolation à partir de données issues de systèmes reconstitués en laboratoire). Il est en effet indispensable de valider le choix des mécanismes pris en compte dans la modélisation prédictive. Pour cela, en complément des études en laboratoire, les chercheurs ont recours aux analogues naturels ou archéologiques [4]. Les études sur des systèmes reconstitués en laboratoire et reproduisant fidèlement les conditions des

Encadré 1

Caractériser les phases nanométriques développées sur le verre nucléaire

Dans le cadre du stockage des déchets radioactifs, la compréhension du processus d'altération du verre utilisé pour vitrifier les déchets (composition typique simplifiée : SiO_2 : 46 % ; B_2O_3 : 14 % ; Al_2O_3 : 5 % ; alcalins : 13 % ; CaO : 4 % ; Fe_2O_3 : 3 % ; autres : 16 %) fait l'objet de nombreuses recherches. L'une des questions cruciales est d'identifier les mécanismes susceptibles de gêner la formation du gel (pellicule d'altération ralentissant significativement les cinétiques d'altération) en surface du matériau. Or la présence dans l'environnement du verre de fer issu des processus de corrosion des surconteneurs en acier, faisant partie de la multibarrière envisagée pour le stockage, pourrait générer la précipitation de phases ferrosilicatées influençant les mécanismes de formation du gel sur le verre. Afin d'étudier précisément la nature de ces phases et leur effet, il est nécessaire de mettre en œuvre un certain nombre de méthodes de caractérisation à l'échelle nanométrique. Parmi celles-ci, les observations en microscopie électronique à transmission couplées à la diffraction des électrons permettent d'identifier les phases cristallisées. Par ailleurs, la mise en œuvre de la microscopie X sous rayonnement synchrotron couplée à l'absorption des rayons X (« scanning transmission, X-ray microscopy ») permet d'étudier l'environnement atomique des atomes constitutifs de ces phases (fer et silicium).



(a) Observation en MET du gel formé sur un verre nucléaire en présence de fer dans le milieu ; (b) diagramme de diffraction des électrons associé ; (c) diagramme de diffraction et identification de la phase ; (d) micrographie MT de la zone externe de produits de corrosion d'une feuille de fer corrodée au contact du verre nucléaire et représentation des différentes zones présentant un spectre d'absorption des rayons X différent par analyse STXM ; (e) spectres STXM obtenus dans les différentes zones, montrant une valence variable du fer. D'après [24].

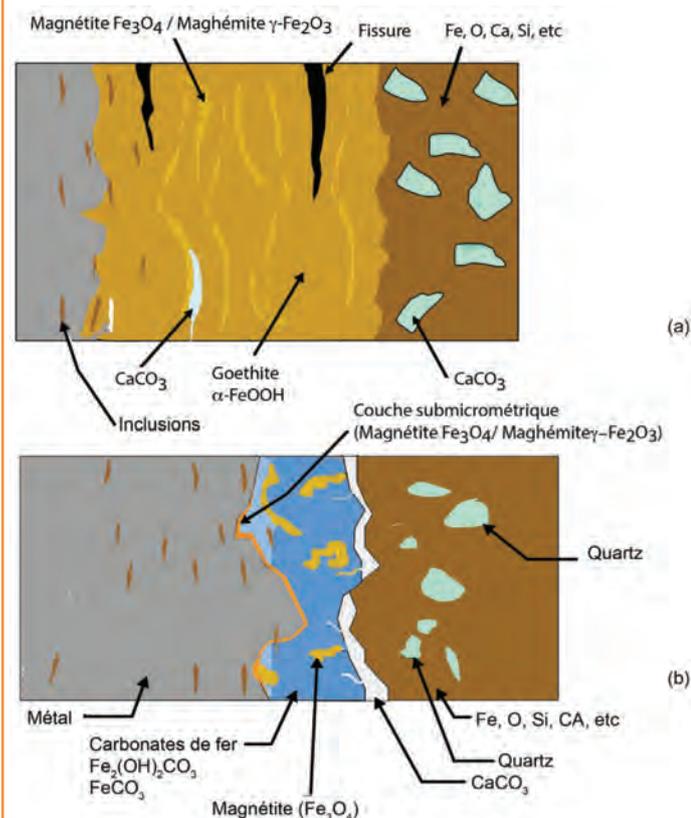
environnements d'altération sont également des approches clés. D'une part, elles concernent la mise en place d'expériences paramétriques permettant d'étudier la variation du comportement du matériau en fonction d'une variable donnée (concentration d'une espèce, température, pH, débit de solution, etc.). D'autre part, les effets de rétroaction entre les paramètres de l'environnement et les mécanismes d'altération nécessitent de mettre en place des expériences, dites intégrales, dans lesquelles ces synergies peuvent être étudiées. Ces deux types d'expériences concernent différentes durées, de quelques jours à plusieurs mois, voire plusieurs années. Leur interprétation passe par la mise en œuvre de méthodes de caractérisation fines permettant de tester le système à différentes échelles, typiquement du millimètre (échelle macroscopique) au nanomètre (échelle moléculaire). Afin de mieux cerner les synergies entre les différents

composants des systèmes étudiés, des expériences *in situ*, c'est-à-dire grandeur nature, peuvent être mises en place. Celles-ci permettent de prendre en compte l'ensemble des effets de couplages entre l'environnement et les matériaux d'intérêt. La modélisation et la simulation sont également une étape importante de la démarche. Basées sur les mécanismes déterminés par les précédentes approches, elles permettent l'extrapolation sur la longue durée. Or il s'avère qu'en France et dans plusieurs autres pays du monde, le colis de déchets nucléaires vitrifié est placé dans un conteneur métallique dont la partie externe est réalisée en acier non allié (par exemple la nuance P265 : % C < 0,16 ; 0,15 < % Si < 0,4 ; 0,8 < % Mn < 1,4 ; % P < 0,025 ; % S < 0,015 ; % Cr < 0,3 ; % Ni < 0,3 ; % Nb < 0,02 ; % Ti < 0,03) [5]. Les durées sur lesquelles on demande aux prédictions d'être fiables sont de l'ordre du millier d'années.

Encadré 2

Les faciès de corrosion à très long terme

En fonction de la composition de l'environnement de corrosion (sol, argile, conditions plus ou moins aérées de l'eau poreuse, atmosphère...), les mécanismes de la corrosion des aciers vont varier et conduire à des faciès de long terme de nature très différente. La figure donne l'exemple de deux faciès observés sur des alliages ferreux corrodés pendant plusieurs siècles, d'une part dans un sol aéré dont l'eau est peu chargée en chlorures, d'autre part dans un sol carbonaté en l'absence d'oxygène. Dans les deux cas, l'épaisseur des couches de corrosion atteint quelques centaines de micromètres. Les couches sont cependant très hétérogènes et, afin de saisir correctement les mécanismes de corrosion, il est nécessaire de les caractériser avec des techniques dont les résolutions spatiales doivent souvent être submicrométriques.



Représentation schématique des faciès de corrosion observés en coupe transversale sur des objets provenant d'un sol (a) aéré et (b) désaéré.

Ces dernières années, les études sur les systèmes que nous venons d'évoquer ont pu montrer que dans plusieurs cas, c'étaient des phénomènes aux échelles submicrométriques qui contrôlaient les cinétiques de corrosion. Il est alors nécessaire de mettre en œuvre des méthodes de caractérisation à ces échelles pour comprendre les mécanismes mis en jeu.

Corrosion atmosphérique

Dans un premier temps nous allons considérer la corrosion sous atmosphère ambiante qui recouvre une grande partie des cas de la corrosion des matériaux ferreux, notamment du patrimoine. Pour les monuments historiques par exemple, les renforts en matériaux ferreux (cas des cathédrales gothiques, figure 1) doivent être préservés pour leurs informations historiques sur les chaînes opératoires qui ont conduit à leur élaboration [6]. On notera que dans le domaine

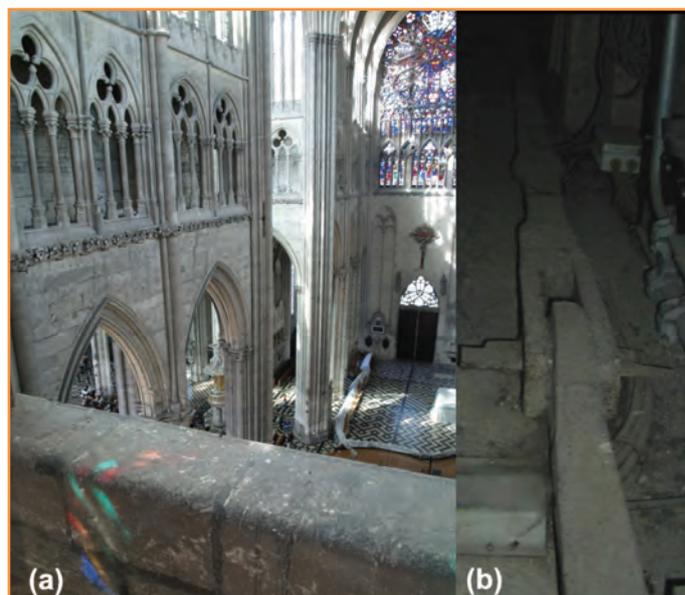


Figure 1 - (a) Vue du triforium de la cathédrale d'Amiens et (b) du chaînage de renfort mis en place dans le triforium suite à une visite d'experts missionnés afin de régler le problème du flambage progressif des quatre piliers de la croisée du transept. Le chaînage est constitué de « maillons » formés par des barres de plusieurs mètres de long reliées entre elles par un système de clavettes que l'on aperçoit sur la photographie.

du stockage des déchets nucléaires, la corrosion atmosphérique est un phénomène également à prendre en compte, notamment lors de l'entreposage des déchets, avant enfouissement, pour des durées qui, potentiellement, peuvent dépasser le siècle [7]. Dans toutes ces situations, les conditions de contrôle de l'environnement sont souvent complexes, voire inenvisageables. Il convient donc de développer des outils de diagnostic fiables et précis de l'état de dégradation de ces éléments afin d'optimiser leur protection, de programmer une intervention de restauration (patrimoine), ou de mettre en place une démarche de modélisation prédictive (stockage des déchets).

Pour cela, du fait des durées très longues de la corrosion dans ces contextes, il est nécessaire de comprendre les mécanismes de corrosion. Les couches de produits de corrosion formées dans ces conditions sur plusieurs dizaines d'années sont épaisses de quelques centaines de micromètres. Elles sont constituées de mélanges d'oxyhydroxydes de fer comme la goethite ($\alpha\text{-FeOOH}$), la lépidocrocite ($\gamma\text{-FeOOH}$), et d'oxydes plus ou moins hydratés et cristallisés tels que la magnétite (Fe_3O_4), la maghémite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ou la ferrihydrite ($5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$). En présence de polluants externes, et notamment dans les milieux marins, l'akaganéite ($\beta\text{-FeOOH}$) est également observée [8-9]. Les mécanismes de corrosion atmosphérique sont contrôlés par le cycle humidification-séchage au cours duquel une couche d'électrolyte de quelques monocouches d'épaisseur se forme et s'évapore de manière cyclique en fonction des conditions atmosphériques auxquelles est soumis l'objet [10]. En particulier, durant la phase de mouillage au cours de laquelle la couche d'électrolyte croît, ce n'est pas l'oxygène de l'atmosphère qui joue le rôle d'oxydant du métal, mais les composés de la couche elle-même, constitués de phases de fer(III), qui interviennent dans les processus de corrosion. Dans ces conditions, la détermination des constituants de la couche et la localisation des différentes phases à l'échelle micrométrique est primordiale pour la compréhension des processus et la prédiction

de la corrosion. En effet, il a été montré que les phases de fer(III), si elles sont électriquement connectées au métal, peuvent être électrochimiquement réactives et induire par leur réduction en phases de fer(II) l'oxydation du substrat métallique. Ainsi, le comportement électrochimique des phases de fer(III) a été largement étudié afin de comprendre ces phénomènes [11]. Un index de réactivité des couches de produits de corrosion a été proposé à partir de ces observations afin d'exprimer la corrosivité de celles-ci [12-13]. Il consiste à exprimer un rapport de la quantité de phases les plus réactives, telles que la ferrihydrite, la lépidocrocite ou l'akaganéite, sur celles de phases peu réactives électrochimiquement, comme la goéthite. Il a été également montré que la taille des grains des phases considérées a une influence sur cette réactivité [8].

Ces éléments sont donc à prendre en considération afin de mettre en place un outil de diagnostic pertinent de l'état de corrosion du système observé. Par exemple, dans le cadre de l'étude du chaînage de la cathédrale d'Amiens mis en place en 1498 pour éviter l'effondrement de cette dernière [14], les tailles des grains des couches de produit de corrosion prélevées ont été mesurées. Il a ainsi été montré, grâce à des mesures en MET haute résolution combinées à des analyses de spectroscopie par perte d'électrons sur 130 cristallites de goéthite, que les tailles de grain de cette phase varient entre 10 et 70 nm (figure 2). Cette taille de cristallite relativement faible était associée à des réactivités électrochimiques relativement peu élevées et la couche de produits de corrosion a pu être considérée dans ce cas comme relativement protectrice [15].

Corrosion en milieu anoxique

Nous allons considérer dans cette partie des exemples d'objets corrodés dans des sols anoxiques. En effet, il est important d'étudier la corrosion du fer dans ce milieu à la fois dans le domaine de la conservation du patrimoine et dans le domaine industriel (conduites enterrées à certains niveaux de profondeur ou sites de stockage de déchets radioactifs en argilite re-saturante par exemple). Ainsi, pour le domaine du patrimoine, un grand nombre d'objets archéologiques peuvent être retrouvés dans des sols présentant des caractéristiques anoxiques, notamment dans des zones de tourbière ou lacustres. Pour certains de ces sites, la préservation *in situ* des objets métalliques est préconisée. Elle repose sur le fait que des conditions anoxiques stables réduisent le risque de perte des objets par rapport à une sortie à l'air lors de fouilles qui réactiverait les processus de corrosion [16]. Dans ce cas, il convient cependant de s'assurer que les conditions anoxiques sont maintenues et que les mécanismes de corrosion induisent bien des vitesses de corrosion faibles. Le suivi des conditions environnementales ainsi que la mise en place de modèles de corrosion prédictifs est donc un enjeu important dans ce type d'approche.

Les corrosionnistes ont ainsi été amenés à étudier les mécanismes de corrosion en conditions anoxiques sur des sites saturés en eau, assurant le maintien de très faibles teneurs en oxygène à partir d'une certaine profondeur. Pour cela, des objets archéologiques collectés sur deux sites archéologiques ont été étudiés. Le premier d'entre eux est le site de Nydam Mose localisé au Danemark et daté de l'âge

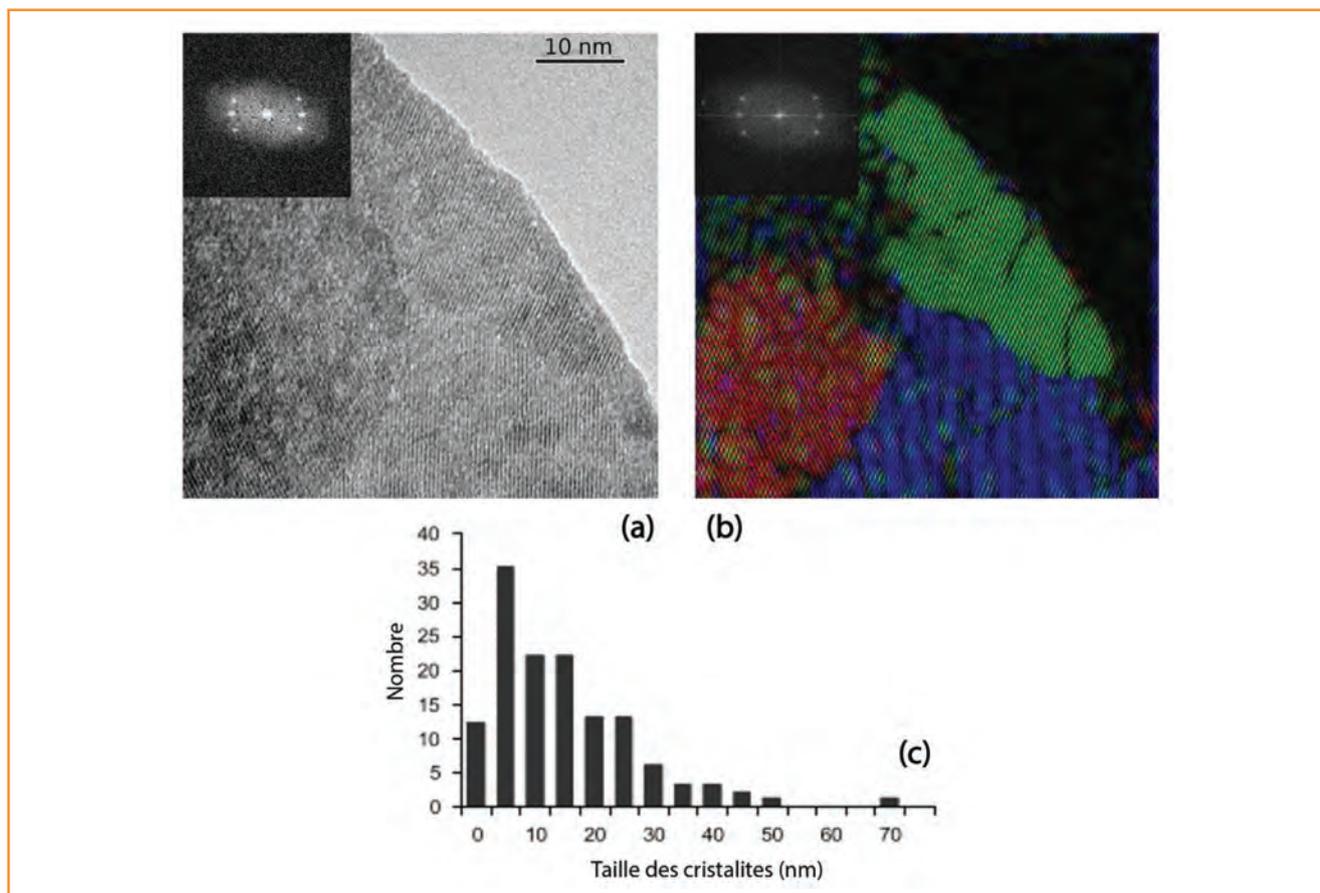


Figure 2 - (a) Images HR-TEM de la goéthite prélevée dans les produits de corrosion du chaînage de renfort mis en place dans la cathédrale d'Amiens (1498) ; (b) image de la transformée de Fourier correspondante ; (c) diagramme des tailles des cristallites mesurées [8].

du fer danois. Auparavant, entre les III^e et le V^e siècle ap. J.-C., le site était un lac dans lequel des offrandes sacrificielles étaient déposées et qui s'est progressivement comblé au cours du temps [16]. C'est à l'heure actuelle une tourbière qui garantit une complète saturation en eau des zones d'enfouissement des objets. Un grand nombre d'armes et d'objets en alliages ferreux ont été retrouvés (épées, flèches, lances, etc.) lors de fouilles qui ont débuté au milieu du XIX^e siècle et ont été poursuivies jusqu'en 1997. À cette date, les conservateurs ont décidé de mettre en œuvre une étude scientifique afin de déterminer si les conditions environnementales du sol permettaient d'envisager la préservation *in situ* des nombreux objets encore restants. Le second site archéologique qui a fait l'objet d'une étude approfondie des mécanismes de corrosion est celui de Glinet, localisé en Normandie. Il s'agit d'un site de production de fer daté du XV^e siècle. Du fait de l'utilisation de la force hydraulique, des installations adaptées à ce développement industriel ont été mises en place, notamment une retenue d'eau en amont des zones de travail. Celle-ci, toujours en place sur le site, a maintenu une saturation en eau des zones d'enfouissement des objets. Pour ces deux sites, des conditions de corrosion en milieu anoxique ont été

établies [17-18]. Les objets archéologiques métalliques issus de ces sites constituent donc de bons analogues pour étudier la corrosion sur le long terme.

Ainsi, sur le site de Glinet par exemple, des objets de faible valeur historique tels que des clous ont été collectés pour mener des études poussées de corrosion. La première étape a consisté en l'analyse des couches de produits de corrosion afin de déterminer, grâce à des outils d'analyse multiéchelle, quelles étaient les phases formées dans ces conditions. Sur ces objets, les couches présentent des épaisseurs de quelques centaines de micromètres et sont principalement constituées de carbonates de fer comme la sidérite (FeCO_3), d'hydroxycarbonates comme la chukanovite ($\text{Fe}_2(\text{OH})_2\text{CO}_3$) et d'oxydes de fer comme la magnétite (Fe_3O_4) [19]. Les vitesses de corrosion moyennes ont été estimées à partir de la mesure des épaisseurs des couches ou de la forme initiale de l'objet parfois toujours repérable par radiographie X. Elles sont assez faibles et de l'ordre de quelques micromètres par an. Ces valeurs sont en accord avec des expérimentations menées en laboratoire sur de plus courtes échéances (quelques mois à quelques années) afin de simuler la corrosion en milieu anoxique [20]. Par ailleurs, des expérimentations par spectroscopie d'impédance sur des éprouvettes de laboratoire dans ce même type de milieu ont été menées afin de comprendre les mécanismes de corrosion conduisant à ces faibles vitesses [20]. Elles ont montré que la couche épaisse de carbonates de fer formée sur le métal ne peut expliquer à elle seule la diminution des vitesses de corrosion sur le long terme, mais qu'une couche barrière dense contrôlant les vitesses de corrosion peut être présente à l'interface avec le métal [21]. Afin de vérifier cette hypothèse, des objets archéologiques du site de Glinet ont été examinés à l'échelle nanométrique grâce à l'utilisation conjointe du MET et du STXM (« scanning transmission X-ray microscope ») sous rayonnement synchrotron sur des échantillons minces (100 nm d'épaisseur) préparés par FIB (« focus ion beam ») et prélevés au niveau de l'interface métal/produits de corrosion. Cette technique permet d'obtenir une information chimique sur l'environnement atomique des atomes sondés (ici le fer) avec une résolution spatiale de l'ordre de 24 nm. Il a été mis en évidence la présence dans cette zone d'une fine couche d'épaisseur variant entre 50 et 100 nm [22]. Cette couche est par ailleurs constituée d'un mélange d'oxydes de fer (magnétite et maghémite) qui lui confère des propriétés conductrices (figure 3).

La porosité ainsi que les propriétés de protection de cette couche ont également été étudiées grâce à des expériences en milieu marqué. Un clou archéologique du site de Glinet a été immergé entier durant trois mois dans une solution anoxique carbonatée de D_2O représentative des conditions mesurées sur le site archéologique. Une coupe transverse a ensuite été préparée et analysée en nanoSIMS afin de déterminer la localisation des éléments ^{16}O , D, et H [22]. Sur la figure 4, la répartition de ^{16}O permet de distinguer les produits de corrosion et le métal. En complément de ces informations, la cartographie et le profil de distribution du rapport D/H a permis de montrer l'existence d'une déplétion en D à l'interface avec le métal dans les produits de corrosion. Cette déplétion peut être expliquée par une moindre pénétration de D_2O au niveau de la couche interfaciale. Ainsi, la couche nanométrique localisée à l'interface avec le métal et composée d'oxydes de fer de type magnétite/maghémite semble être une barrière au transport de l'eau dans le système. La formation de cette couche nanométrique est expliquée par certains auteurs par une augmentation locale du pH due à

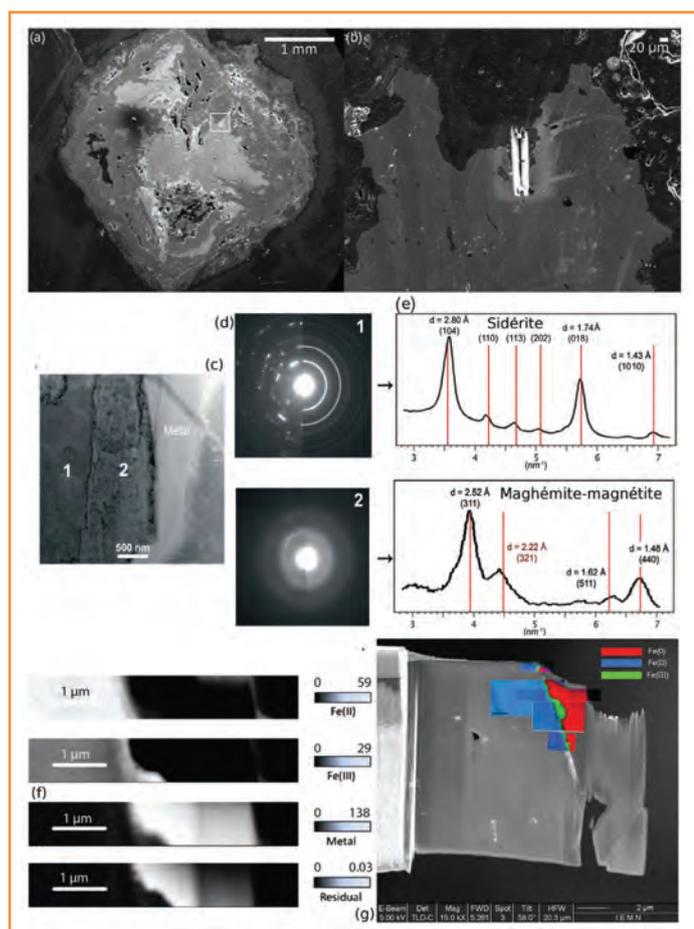


Figure 3 - (a) Image MEB d'une coupe transversale d'un clou archéologique daté du XV^e siècle dans un milieu anoxique carbonaté (site de Glinet); (b) localisation de la lame mince prélevée à l'interface métal/produits de corrosion; (c) image MET associée; (d, e) diagrammes de diffraction électronique mettant en évidence la présence de sidérite (FeCO_3) et d'une couche interfaciale nanométrique composée de magnétite (Fe_3O_4) et/ou de maghémite $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$; (f, g) cartographie STXM obtenue au seuil L du fer (résolution du pixel : 25 nm), localisation des valences Fe(0), Fe(II) et Fe(III) et confirmation de la présence de la couche interfaciale nanométrique [22].

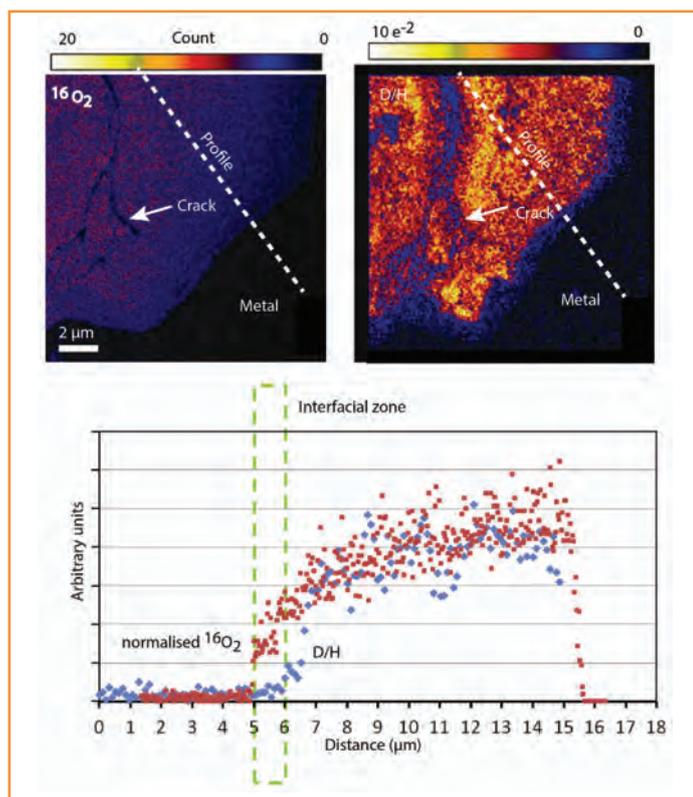


Figure 4 - Cartographies nanoSIMS de $^{16}\text{O}_2$ et du rapport D/H obtenu à l'interface métal/produits de corrosion sur des clous archéologiques datés du XV^e siècle et immergés durant trois mois dans une solution anoxique deutérée [22]. Profil de distribution de $^{16}\text{O}_2$ et D/H le long de la ligne pointillée indiquée sur les cartographies. Rectangle pointillé vert : localisation de l'interface.

une consommation des protons H^+ lors de l'oxydation du fer associée à la difficulté de renouvellement de ces protons dans la solution porale à l'interface, du fait de la présence d'une couche de carbonate superficielle [21]. Ces observations de premier ordre permettent de confirmer le rôle protecteur que peut jouer la couche interfaciale et son influence sur les vitesses de corrosion telles que ces hypothèses ont été proposées par certains auteurs [23].

Conclusion

Nous avons montré comment, dans le cadre de la corrosion à très long terme du fer et des aciers non alliés, l'investigation du système à l'échelle nanométrique permettait de cerner des mécanismes spécifiques contrôlant les cinétiques de corrosion. La connaissance du matériau à cette échelle s'avère donc une étape nécessaire à l'heure actuelle pour les études de la corrosion à très long terme. Dans ce cadre, en complément des études de laboratoire sur le court terme, l'examen d'objets archéologiques considérés dans certains cas comme des analogues, peut amener des informations cruciales pour la compréhension de ces mécanismes. Par ailleurs, la compréhension des mécanismes à l'échelle nanométrique nécessite l'emploi et le couplage de méthodes analytiques permettant de sonder la matière à ces échelles. La mise en place de méthodologies adaptées demande un réel savoir-faire original, développé aujourd'hui dans différents laboratoires à l'échelle nationale et internationale. Ce savoir-faire concerne d'une part la préparation des échantillons à étudier, parfois extrêmement délicate afin de ne pas les modifier. D'autre part, l'usage maîtrisé, le couplage

et le développement de méthodes analytiques en tant que telles, allant de l'usage d'appareils mi-lourds (TOF et nanoSIMS, microsonde nucléaire...) à celui des grands instruments tels que les sources de lumière synchrotron, fait également partie des savoir-faire développés par la communauté en ce domaine.

Références

- [1] Dillmann P., Watkinson D., Angelini E., Adriens A., *Corrosion and Conservation of Cultural Heritage Metallic Artefacts*, Woodhead Publishing, 2013.
- [2] L'Hostis V., Dillmann P., Chitty W.-J., Millard A., Faquin R., Du Palais des Papes en Avignon au château d'eau Perret à Saclay, *L'Act. Chim.*, 2007, 312-313, p. 17.
- [3] Feron D., Cruset D., Gras J.M., Corrosion issues in the French high-level nuclear waste program, reprinted from Proceedings of the Corrosion/2008 Research topical symposium, *Corrosion*, 2009, 65, p. 213.
- [4] Gin S., Neff D., Dillmann P., Verney-Caron A., Les analogues naturels et archéologiques, outils privilégiés pour la prédiction du comportement à long terme des matériaux, M. Balasse, D. Philippe (eds), *Regards croisés : quand les sciences archéologiques rencontrent l'innovation*, Éditions des Archives Contemporaines, 2017, p. 73.
- [5] Clanfield A., Cattant F., Cruset D., Feron D., Corrosion issues in nuclear industry today, *Mater. Today*, 2008, 11, p. 32.
- [6] Leroy S., L'Héritier M., Delqué-Kolic E., Dumoulin J.-P., Moreau C., Dillmann P., Consolidation or initial design? Radiocarbon dating of ancient iron alloys sheds light on the reinforcements of French gothic cathedrals, *J. Archaeol. Sci.*, 2015, 53, p. 190.
- [7] Hoerlé S., Mazaudier F., Dillmann P., Santarini G., Advances in understanding atmospheric corrosion of iron. II - Mechanistic modelling of wet-dry cycles, *Corros. Sci.*, 2004, 46, p. 1431.
- [8] Monnier J., Neff D., Reguer S., Dillmann P., Bellot-Guret L., Leroy E., Foy E., Legrand L., Guillot I., A corrosion study of the ferrous medieval reinforcement of the Amiens cathedral: phase characterisation and localisation by various microprobes techniques, *Corros. Sci.*, 2010, 52, p. 695.
- [9] Bouchard M., Foy E., Neff D., Dillmann P., The complex corrosion system of a medieval iron rebar from the Bourges' Cathedral: characterization and reactivity studies, *Corros. Sci.*, 2013, 76, p. 361.
- [10] Stratmann M., Streckel H., On the atmospheric corrosion of metals which are covered with thin electrolyte layers - II. Experimental results, *Corros. Sci.*, 1990, 30, p. 697.
- [11] Antony H., Perrin S., Dillmann P., Legrand L., Chaussé A., Electrochemical study of indoor atmospheric corrosion layers formed on ancient iron artefacts, *Electrochim. Acta*, 2007, 52, p. 7754.
- [12] Kashima K., Hara S., Kishikawa H., Miyuki H., Evaluation of protective ability of rust layers on weathering steels by potential measurement, *Corrosion Engineering*, 2001, 49, p. 25.
- [13] Dillmann P., Mazaudier F., Hoerle S., Advances in understanding atmospheric corrosion of iron. I - Rust characterisation of ancient ferrous artefacts exposed to indoor atmospheric corrosion, *Corros. Sci.*, 2004, 46, p. 1401.
- [14] Dillmann P., From Soissons to Beauvais: the use of iron in some French cathedrals, J. Hasek, H. Cleere, L. Mihok (eds), *The Archaeometallurgy of Iron - Recent Developments in Archaeological and Scientific Research*, 2011, p. 173.
- [15] Monnier J., Guillot I., Legrand L., Dillmann P., Reactivity studies of atmospheric corrosion of heritage iron artefacts, P. Dillmann et al. (eds), *Corrosion and Conservation of Cultural Heritage Metallic Artefacts*, Woodhead Publishing, 2013, p. 285.
- [16] Matthiesen H., Gregory D., Jensen P., Sørensen B., Environmental monitoring at Nydam, a waterlogged site with weapon sacrifices from the Danish Iron age. I: A comparison of methods used and results from undisturbed conditions, *Journal of Wetland Archaeology*, 2004, 4, p. 55.
- [17] Matthiesen H., In situ measurement of soil pH, *J. Archaeol. Sci.*, 2004, 31, p. 1373.
- [18] Saheb M., Descostes M., Neff D., Matthiesen H., Michelin A., Dillmann P., Iron corrosion in an anoxic soil: comparison between thermodynamic modelling and ferrous archaeological artefacts characterised along with the local in situ geochemical conditions, *Appl. Geochem.*, 2010, 25, p. 1937.
- [19] Saheb M., Neff D., Demory J., Foy E., Dillmann P., Characterisation of corrosion layers formed on ferrous archaeological artefacts buried in anoxic media, *Corros. Eng. Sci. Tech.*, 2010, 45, p. 381.
- [20] Schlegel M.L., Bataillon C., Brucker F., Blanc C., Pret D., Foy E., Chorro M., Corrosion of metal iron in contact with anoxic clay at 90 °C: characterization of the corrosion products after two years of interaction, *Appl. Geochem.*, 2014, 51, p. 1.
- [21] Han J., Young D., Colijn H., Tripathi A., Nešić S., Chemistry and structure of the passive film on mild steel in CO_2 corrosion environments, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2009, 48, p. 6296.
- [22] Leon Y., Saheb M., Drouet E., Neff D., Foy E., Leroy E., Dynes J.J., Dillmann P., Interfacial layer on archaeological mild steel corroded in carbonated anoxic environments studied with coupled micro and nano probes, *Corros. Sci.*, 2014, 88, p. 23.
- [23] Bataillon C., Bouchon F., Chainais-Hillairet C., Desgranges C., Hoarau E., Martin F., Perrin S., Tupin M., Talandier J., Corrosion modelling of iron based alloy in nuclear waste repository, *Electrochim. Acta*, 2010, 55, p. 4451.
- [24] Dillmann P., Gin S., Neff D., Gentaz L., Rebiscol D., Effect of natural and synthetic iron corrosion products on silicate glass alteration processes, *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 2016, 172, p. 287.



D. Neff

Delphine Neff est docteure-ingénieure au CEA et Philippe Dillmann (auteur correspondant), directeur de recherche au CNRS, NIMBE, CEA-CNRS, Université Paris-Saclay*.



P. Dillmann

* LAPA-IRAMAT, NIMBE, CEA-CNRS, Université Paris-Saclay, CEA Saclay, F91191 Gif-sur-Yvette.
Courriels : delphine.neff@cea.fr ; philippe.dillmann@cea.fr

Le laboratoire mobile au chevet des œuvres d'art

Quelques exemples

Philippe Colomban et Ludovic Bellot-Gurlet

Résumé	L'étude des œuvres d'art, de par les contraintes inhérentes à ce type d'analyse – rareté et/ou caractère unique des objets, pas ou très peu de prélèvement, fragilité et impossibilité de déplacer les objets, variété des matières, etc. – a été l'un des premiers domaines où les instruments transportables puis portables ont été utilisés. Des exemples didactiques choisis au travers des campagnes d'analyses effectuées sur site depuis plus de quinze ans sont présentés, illustrant les difficultés et les progrès réalisés.
Mots-clés	Œuvres d'art, patrimoine culturel, analyses, dispositifs portables, spectroscopies.
Abstract	Mobile instruments for works of art studies: some examples The study of works of art, due to the constraints inherent in this type of analysis – rarity and/or unique character of the objects, no or restricted sampling, fragility and impossibility of moving objects, variety of materials, etc. – has been one of the first fields where transportable and portable/handheld instruments have been used. Didactic examples chosen through the on-site analysis campaigns performed since more than fifteen years are presented, illustrating the difficulties and progress achieved.
Keywords	Masterpieces, cultural heritage, analysis, mobile instruments, spectroscopy.

Si les premières analyses d'objets d'art remontent au début du XVIII^e siècle avec les travaux de R.A. Ferchault de Réaumur sur les porcelaines et les aciers [1] (voir encadré 1), l'analyse des objets du patrimoine se développe à partir des années 1950-1960 avec l'essor des méthodes analytiques et des instruments associés [2]. Les analyses des compositions chimiques et/ou des structures de la matière sont alors employées afin d'identifier les matériaux, les matières premières et de documenter les techniques anciennes.

Les premières techniques analytiques dont l'usage s'est développé dans le domaine sont d'une part, pour les analyses élémentaires, les spectroscopies d'émission atomique (dites aussi « de flamme »), la spectroscopie de fluorescence X (XRF, « X-ray fluorescence ») et l'activation neutronique (NAA, « neutron activation analysis »), et d'autre part, pour les analyses structurales, la diffraction des rayons X (XRD, « X-ray diffraction »). Par rapport aux méthodes chimiques en voie humide, ces nouvelles approches pour l'analyse élémentaire permettaient de doser simultanément et très efficacement de nombreux éléments chimiques en limitant la quantité de matière consommée. Mise à part l'analyse par activation neutronique qui est parfois réalisée directement sur un objet – ce qui implique ensuite un isolement de celui-ci le temps que son activité radioactive revienne à un niveau autorisant sa manipulation –, l'ensemble de ces mesures doivent alors être réalisées sur prélèvements.

Les aspects microanalyse sont eux très largement associés à la microscopie électronique avec, au-delà des études morphologiques, des analyses élémentaires réalisées grâce au couplage avec l'analyse EDS (« energy dispersive (X-ray) spectroscopy »). Dans les années 1990, le développement des faisceaux extraits pour les analyses utilisant

Encadré 1

Les origines de l'archéométrie

Les travaux de René Antoine Ferchault de Réaumur (1683-1757) sur l'analyse des porcelaines et la transformation du verre en porcelaine, comme ceux sur l'acier [1], peuvent être considérés comme les premières analyses scientifiques d'objets d'art. Quelques années auparavant, à Dresde et Meissen en Saxe, Ehrenfried Walther von Tschirnhaus (1651-1708) et Johann Friedrich Böttger (1682-1719) conduisirent une recherche systématique des matières premières (kaolins, sables, fondants) et développèrent les technologies de cuisson à très haute température nécessaires à la réalisation des premières porcelaines dures européennes, mais aucun recueil de leurs travaux ne nous est parvenu.

La démarche de Réaumur s'épanouit pour les céramiques et le verre avec des personnalités marquantes comme avec Alexandre Brongniart (1770-1847), le duc Honoré T. d'Albert de Luynes (1802-1867), L. Alphonse Salvétat (1820-1882), Théodore Deck (1823-1891)... qui analysèrent les compositions d'une grande variété d'objets céramiques ou en verre [2].

Ces analyses étaient totalement destructives : par exemple, en 1815, Humphry Davy (1778-1829) demandait de larges fragments de peintures murales trouvées à Pompéi et de pigment de bleu égyptien pour les analyser. Plus de cent ans plus tard, en 1922, Herbert A. Eccles et Bernard Rackham réclamaient encore plusieurs pièces d'un service de porcelaine pour en analyser la composition de la pâte et de l'émail. Les analyses étaient faites selon les techniques chimiques de mise en solution par broyage, attaque acide (HF + H₂SO₄ et/ou eau régale) et solubilisation en creuset de platine, précipitation et pesage sélectivement pour chaque élément. L'analyse des quelques dixièmes de millimètres de couches d'émail nécessitait donc de très grandes quantités d'objets ! Ces approches ont été utilisées jusque dans les années 1960.

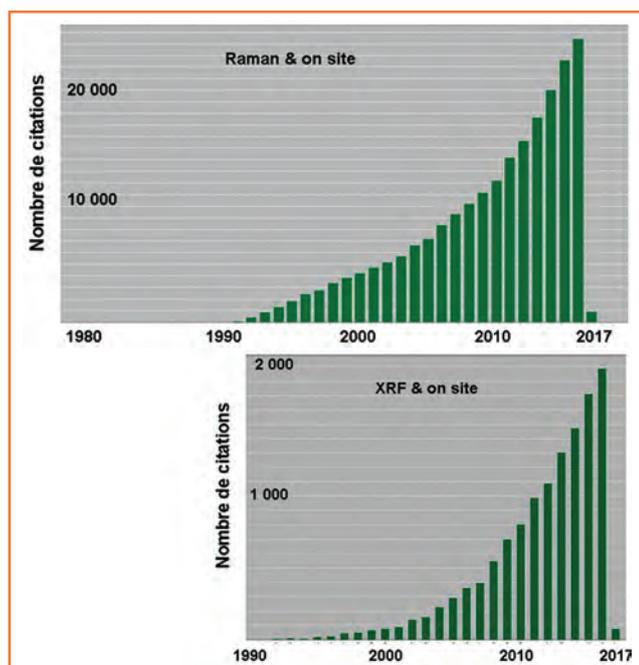


Figure 1 - Évolution du nombre de citations *Web of Science*™ pour les mots « Raman & on site » et « XRF & on site » visualisant le développement de l'usage des spectromètres mobiles XRF et Raman. Bien que les dispositifs mobiles XRF soient apparus en même temps que les dispositifs Raman, leur utilisation « académique » significative est plus tardive.

les accélérateurs de particules, PIXE (« particle induced X-ray emission ») et/ou PIGE (« proton induced gamma emission »), ont permis d'étendre les microanalyses non invasives sans limitations importantes sur la géométrie des objets, en particulier avec l'accélérateur AGLAE du CR2MF (Palais du Louvre, Paris) [3], le seul dispositif de cette nature consacré uniquement à l'analyse des objets d'art. C'est aussi à partir des années 1990 que se sont développées les analyses micro-invasives utilisant l'ablation laser combinée à l'analyse par plasma couplé par induction associée à la spectrométrie de masse (« laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry », LA-ICP-MS) [2]. De larges possibilités d'application sont ainsi offertes par cette miniaturisation de la prise d'échantillon pour une analyse multi-élémentaire de très grande sensibilité, possibilités qui s'étendent encore avec les dernières générations de ces instruments donnant accès à la mesure des rapports isotopiques.

Au-delà de la démocratisation de ces appareillages analytiques (baisse des coûts, convivialité d'utilisation, robustesse...), qui offre des accès de plus en plus larges pour les analyses des objets anciens, la révolution suivante arrive dans les années 2000 avec la diminution en taille des instruments qui autorise les analyses hors des laboratoires, comme le montre la *figure 1* présentant le nombre de citations *Web of Science*™ concernant les analyses Raman ou XRF sur site.

Au laboratoire, sur prélèvement ou sur de petits objets, toutes les techniques disponibles peuvent être utilisées [2-6]. Avec au départ des prototypes, puis de plus en plus des instruments commerciaux, l'analyse élémentaire par fluorescence X (pXRF) et par LIBS (« laser-induced breakdown spectroscopy »), une variante de la spectroscopie d'émission atomique [2], les analyses structurales par diffraction X, spectroscopies Raman et infrarouge [2], peuvent être effectuées sur site (bâtiments, abri sous roche...) ou au musée directement sur les objets, sans prélèvements. Bien que

certaines limites soient inhérentes à ces approches sur site sans prélèvements, comme des performances réduites pour certains instruments ou des analyses restreintes à la surface « accessible » des objets, elles ouvrent de nouvelles perspectives en élargissant le champ des objets étudiés et les problématiques pouvant être traitées.

Cette multiplication des possibilités analytiques permet de passer d'une analyse de quelques pièces à l'étude de séries, en d'autres termes, de passer d'une étude limitée de fragments d'objets ou de prélèvements à l'étude globale d'objets plus communs ou de plus larges représentativités des observations, mais aussi à l'analyse d'objets exceptionnels, trop précieux, fragiles ou rares pour être transportés hors de leur lieu de conservation. Ceci permet de développer des problématiques larges à l'échelle de productions, de régions, de périodes, pour documenter l'histoire des techniques ainsi que les sociétés anciennes et leurs interactions (l'histoire « connectée »). Ce sont aussi les études relatives à la conservation du patrimoine qui deviennent possibles, pour comprendre *in situ* les mécanismes de vieillissement/d'altération, diagnostiquer l'état des objets et évaluer des protocoles de restauration.

Suite à la multiplication des données ainsi disponibles (nombre d'éléments/paramètres mesurés et nombre d'objets concernés), l'utilisation des approches d'analyses multivariées pour le traitement des données (chimiométrie) s'est développée parfois en avance de phase avec l'analyse industrielle, grande utilisatrice de la chimiométrie, que ce soit pour des protocoles d'étalonnage des mesures ou pour l'identification de groupes (ensembles d'objets), ou de l'appartenance à ces groupes, représentatifs de productions ou de matières premières identiques. Les problématiques analytiques actuelles s'orientent vers des stratégies permettant d'intégrer l'ensemble des caractérisations réalisées (multi-techniques) depuis le laboratoire jusqu'au site.

Nous illustrons ci-après au travers de quelques exemples le potentiel du travail sur site avec une sélection de travaux du LADIR (ex LASIR) et de son successeur MONARIS, laboratoires engagés dans l'étude des œuvres/objets d'art et des matériaux du patrimoine depuis une quarantaine d'années. L'origine de cette activité remonte à l'invention de la MOLE (« molecular laser examiner » : le microscope Raman) par le LASIR, en étroite collaboration avec la société Dilor [7], qui permit les premières caractérisations Raman pour une variété de problématiques concernant la connaissance et la conservation du patrimoine. Actuellement, quatre types d'instruments mobiles sont utilisés à MONARIS : des spectromètres Raman excités par des lasers verts (532 nm) ou proche infrarouge (785 nm), des spectromètres de réflectance UV-visible à fibre optique (FORS), des spectromètres de fluorescence X portables (pXRF) et des spectromètres de réflectance/absorption (ATR) infrarouge. Toutes ces techniques optiques permettent une analyse non invasive, sans ou quasi sans contact avec l'objet. La miniaturisation des dispositifs permet leur transport sur le lieu de conservation des objets, mais offre aussi une approche « non agressive » de l'analyse en favorisant l'accès aux œuvres sous la responsabilité des personnes en charge de leur conservation. Au-delà, transporter les mesures hors du laboratoire facilite la possibilité de rassembler les différents acteurs impliqués dans ces études interdisciplinaires. La *figure 2* montre l'un des tout premiers dispositifs mobiles d'analyse Raman issu de l'assemblage des parties développées pour l'analyse en milieu industriel : rack contenant un spectromètre sans partie mobile (donc sans besoin de réglage), fibres optiques de plusieurs mètres de



Figure 2 - En haut, premier dispositif mobile (2003, [8]) montrant le rack sur roulette comprenant le spectromètre (1, flèche noire), le laser YAG refroidi par air (2, flèche verte), les fibres optiques (3, flèche rouge) et la tête de mesure déportée analysant une porcelaine de Médicis (4, flèche mauve) au musée national de la Céramique (Cité de la Céramique, Sèvres). En bas, les différents composants (spectromètre, laser et dispositifs électroniques de commande) d'un système de dernière génération à haute détectivité tiennent sur les couvercles des caisses de transport. Noter le spectre (raies « fines » Raman sur le fond croissant de fluorescence) mesuré sur un bol de porcelaine émaillé produit pour un empereur Qing au musée national des arts asiatiques-Guimet ; un tissu noir doit recouvrir l'objet et la tête pendant la mesure pour éviter la « pollution lumineuse » des éclairages et assurer la protection des opérateurs (photos P. Colombar, DR).

longueur et tête de mesure déportée pour aller au plus près de l'objet [8].

Quelques exemples d'œuvres analysées

La palette du peintre gothique (figure 3)

Les études des pigments utilisés dans les peintures sur panneau de bois restent rares, et en particulier celles concernant le XVI^e siècle et les périodes antérieures. La quasi-absence de liant organique dans les manuscrits illuminés fait que les pigments de ces ouvrages sont beaucoup mieux connus. Longtemps, les analyses ont été réalisées par fluorescence X, mais ces analyses élémentaires ne permettent pas toujours d'identifier l'ensemble des phases colorantes (comme les organiques) ou de préciser la nature exacte des phases utilisées. La possibilité offerte par un collectionneur d'analyser un panneau d'une *Lamentation du Christ Mort* du début du XVI^e siècle a permis l'identification complète de la palette utilisée par l'artiste : blanc de plomb ($2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2$), calcite (CaCO_3), gypse ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) pour les tons blancs ; vermillon (HgS), rouge de plomb (minium Pb_3O_4), litharge (PbO), hématite (Fe_3O_4) pour les rouges ; azurite ($2\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$), indigo ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$),

Encadré 2

Art rupestre San : analyse et conservation

Le peuple San, appelé aussi Buschmann ou Boschiman, a vécu pendant des millénaires sur une grande partie de l'Afrique du Sud et de la Namibie. Depuis plus de 70 000 ans et jusqu'au milieu du XX^e siècle, il a réalisé des peintures rupestres d'abord non figuratives, puis figuratives, sur les parois de nombreux abris sous roche.

Dans le cadre d'une collaboration avec l'Université de Pretoria et le RARI (Rock Art Research Institute) de l'Université de Witwatersrand (Johannesburg), plusieurs sites de peintures rupestres, à Giant's Castle dans les montagnes de l'uKhahlamba-Drakensberg Park, province du KwaZulu-Natal, un site patrimoine mondial de l'UNESCO et à RSA, BUF1, un site dans la province est du Cap, les sites non gardés portant un nom codé pour leur protection, ont été étudiés *in situ*. Les objectifs étaient d'identifier les pigments et d'évaluer le degré de conservation des peintures par investigation de la couche minérale recouvrant les pigments. Ceci a nécessité un transport à dos d'hommes sur près de 5 km par un sentier de montagne de l'instrumentation scientifique (lasers, spectromètres, optiques et pied, environ 75 kg) et du générateur électrique (75 kg). La configuration du terrain rendait difficile le positionnement et la mise au point au micron près, avec en plus la difficulté de se protéger de la lumière ambiante. Cependant, la comparaison des spectres obtenus avec ceux enregistrés sur des répliques faites par un artiste sud-africain (Steve Bassett) selon les recettes recueillies auprès de peintres San a permis d'identifier les pigments et les problèmes de conservation.

Un film relatant le travail, réalisé par CNRS Images, a été primé au festival international du film archéologique de Bruxelles*.

*Disponible sur <http://videotheque.cnrs.fr/doc=2223>



À gauche : transport par porteurs de l'équipement Raman sur un sentier de montagne pour accéder aux peintures rupestres de Giant's Castle en Afrique du Sud [23]. À droite : la tête déportée analyse les pigments d'un théranthrope (personnage fantastique mi-homme mi-animal) ainsi que les couches d'efflorescence se formant sur la peinture. Photos : C. Paris et A. Tournié, DR.

lapis lazuli ($(\text{Na,Ca})_8[(\text{SO}_4, \text{S,Cl})(\text{AlSiO}_4)_6]$) pour les bleus, ces pigments étant identifiés avec des spectromètres Raman soit portables, soit transportables, excités par différents lasers [9]. Les lasers proche infrarouge (785 nm) et rouge (633 nm) apparaissent les plus efficaces car ils permettent d'identifier respectivement dix et douze agents colorants tandis que seuls trois sont identifiés avec un laser vert. Des examens complémentaires ont aussi été effectués par spectrométrie infrarouge en mode ATR et par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). La spectrométrie infrarouge identifie plus de sept ingrédients : des pigments comme le smalt (verre contenant ~ 0,5 % en poids de cobalt), le gypse, la calcite, le blanc de plomb, le minium, l'(hydro)cérusite, mais aussi des

liants (triglycérides, protéines, oxalates, acides gras) indiquant l'utilisation d'œufs (technique tempera) et de résine terpénique, attribution confirmée par GC-MS. Comme à cette époque les peintres préparaient eux-mêmes leur matière picturale, l'utilisation de plusieurs agents donnant

des couleurs similaires est une signature de la palette de l'artiste.

Le lapis lazuli, un pigment plus commun qu'on ne croyait !

La couleur bleue est difficilement obtenue dans les verres, l'ion Co^{2+} étant souvent considéré comme le seul colorant donnant un véritable bleu. Peu de minéraux présentent en effet cette couleur ; le principal est le lapis lazuli, une roche riche en lazurite $((\text{Na,Ca})_8(\text{SO}_4, \text{S,Cl})(\text{AlSiO}_4)_6)$, un feldspathoïde rare hébergeant quelques ions sulfure à l'origine de sa couleur : bleu outremer pour l'ion S_3^- et tirant sur le violet pour l'ion S_2^- . Jusqu'à la découverte des mines chiliennes au XVII^e siècle, la principale source de lapis lazuli se trouvait dans les montagnes du Badakhshan en Afghanistan. La céramique étant perçue en Europe comme un art mineur, de nombreux auteurs ont considéré que ce minéral était trop rare pour être utilisé comme pigment d'émail, l'approvisionnement étant difficile à certaines périodes du Moyen Âge et de la Renaissance. Ce pigment était alors réservé aux parties les plus nobles des tableaux destinés à de grands commanditaires. Cependant, en Arménie et le long de la route de la soie, des centaines de m^2 de fresques sont à base de lapis lazuli.

L'étude d'un objet commun, une verseau Lajvardina irannienne du XIII^e siècle, qui s'est avérée colorée en bleu à la fois par des ions cobalt et par des grains de lapis lazuli, nous incita à étudier les chromophores bleus de céramiques et de verres émaillés. En effet, la lazurite étant un silicate de composition très proche de celle du verre, les méthodes d'analyse élémentaire (XRF, LA-ICP-MS, SEM-EDS) faites sur tesson ou micro-prélèvement ne peuvent que noter la présence ou l'absence de cobalt sans discriminer dans la matrice vitreuse la présence du lapis lazuli. Or, excitée par un laser vert, le spectre Raman de la lazurite est résonant et donc la signature des chromophores S_n^- est remarquablement intense.

Nous avons ainsi montré l'utilisation du lapis lazuli pour colorer des verres bleus d'objets de régions et contextes variés, la lazurite étant stable jusqu'à près de 900 °C. C'est le cas de l'émail bleu des verres ptolémaïques du trésor de Begram du I^{er} siècle (musée national des arts asiatiques-Guimet), de rares fragments émaillés de la cour Normande/Souabe (château de Melfi, Soprintendenza ai Beni archeologici della Puglia) et des fameuses lampes émaillées Mamelouk (XIII^e/XIV^e siècles, musée du Louvre et musée des Arts décoratifs) [11-12] (figure 4). Dans certains cas, associé à un pigment jaune (pyrochlores Pb-Sb-Sn-Fe, aussi appelé jaune de Naples), le lapis lazuli est aussi utilisé pour produire la couleur verte.

La très grande rareté des objets émaillés et leur grande fragilité qui excluait tout prélèvement et déplacement pour des analyses ne sont plus des obstacles pour les méthodes mobiles non invasives qui viennent à l'objet.

Distinguer vitraux originaux et restaurations : des productions médiévales à celles de l'Art nouveau

Le vitrail est certainement l'innovation la plus importante de l'art médiéval en Occident. Comme tout objet réalisé par une technologie complexe, il conserve en son sein de multiples informations sur son cycle de vie, depuis sa fabrication, son histoire et sa dégradation. Au-delà des analyses pouvant être réalisées en laboratoire à l'occasion de démontages/restauration des vitraux, effectuer des analyses sur site



Figure 3 - En haut : coupe d'un microfragment (en haut à gauche) montrant la stratigraphie dans une zone peinte en rouge du tableau du XVI^e siècle dont le détail est présenté au-dessus (Coll. privée) [9]. L'utilisation d'objectif de haute qualité à très longue distance de travail, comme ici un objectif x200 à grande ouverture donnant un spot au diamètre inférieur au micron, permet d'analyser un grain de pigment d'un dessin Renaissance (Coll. privée) sans que le spectre soit masqué par la forte fluorescence du support papier [10]. Au milieu et en bas : analyse d'un manuscrit illuminé avec une caméra hyperspectrale (milieu) et par diffusion Raman (bas), Bibliothèque Nationale de France, Paris (photos : P. Colombari, DR).



Figure 4 - Détails d'objets en verre émaillé : à gauche, une bouteille Mamelouk (milieu du XIV^e siècle, Syrie ou Égypte, Collection Département Islam, musée du Louvre) dont l'émail bleu est coloré au lapis lazuli [11] ; à droite, une lampe de mosquée de la fin du XIX^e siècle, attribuée à Philippe-Joseph Brocard (Coll. privée) où l'émail bleu est coloré au cobalt [12] (photos : P. Colombar, DR).

élargit les possibilités d'une connaissance analytique de ces objets.

La Sainte-Chapelle, située dans l'enceinte du Palais de Justice (île de la Cité, Paris) fut édifée par Louis IX (Saint-Louis) de 1240 à 1248 pour héberger les reliques de la Passion achetées en Orient (la Couronne, la Lance, des morceaux de la Croix, etc.), aujourd'hui en partie conservées à Notre-Dame. Mis à part la Rosace plus tardive (XV^e siècle), l'ensemble des vitraux des quinze baies ont été réalisés au XIII^e siècle. Après la Révolution, l'utilisation de la Sainte-Chapelle comme local d'archives conduisit à la destruction des verres de la partie basse des 600 m² de verrières médiévales représentant des épisodes de l'Ancien Testament. Deux restaurations, peu ou pas documentées, furent conduites en 1765, puis entre 1846 et 1855 sous la direction de collaborateurs de Viollet-le-Duc. Ces derniers prélevèrent des morceaux des parties hautes pour, avec l'apport de morceaux de verre « modernes », refaire les parties basses. Dans les années 1950, Louis Grodecki *et coll.*, dans le cadre du *Corpus Vitraerum Medii Aevi*, « identifièrent » les parties médiévales sur la base d'un examen aux jumelles des verrières. En prélude au nettoyage et à la pose de vitrages de protection, une campagne d'analyse des vitraux avec le soutien du LRMH (Laboratoire de Recherche des Monuments Historique) a concerné trois baies du chœur (analyse côté intérieur) et la Rosace (analyse côtés intérieur et extérieur) [13].

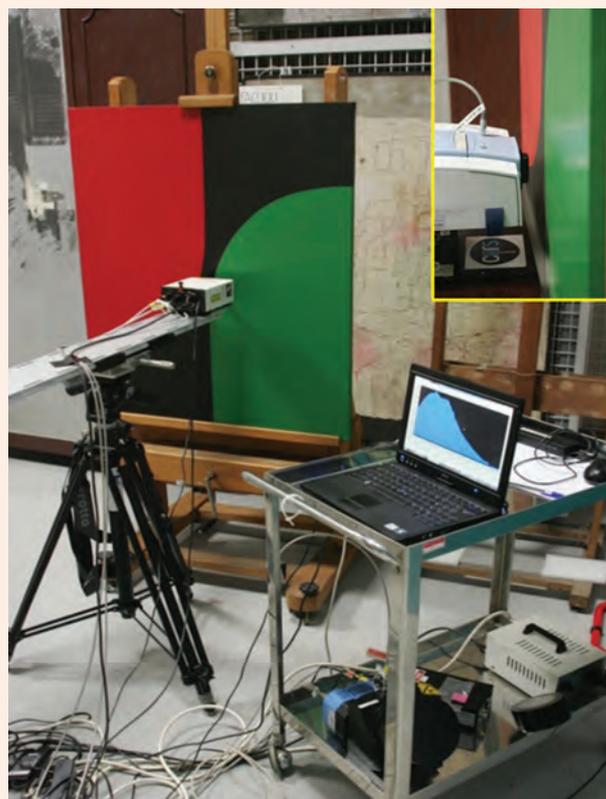
Au IX^e siècle, les difficultés d'approvisionnement en soude produite au Levant conduisirent au remplacement de la composition sodocalcique du verre romain au profit d'une composition potassocalcique préparée à partir de cendres de plantes (fougères, chêne ou algues). À la fin du Moyen Âge, la soude produite en Espagne et dans le sud de la France à partir de plantes permit le retour à une composition sodique. À la fin du XVIII^e siècle, la soude chimique, Leblanc puis Solvay, contribua au développement de la production vitrière. Chacun de ces types de verre a une signature Raman spécifique. La composition des éléments constitutifs d'un vitrail permet ainsi d'identifier les parties médiévales sans ambiguïté. La surface du verre étant lentement attaquée par une atmosphère humide et polluée (lixiviation et multi-fissurations associées), l'intensité du signal Raman mesuré est aussi affectée par cette dégradation et le signal

Encadré 3

Techniques mixtes en Art moderne

Dans les années 1960, de nouveaux matériaux polymères (acryliques, vinyliques) sont utilisés comme liants dans les peintures à usages industriels. Des artistes s'en emparent rapidement pour leurs œuvres. Avec des caractéristiques techniques et esthétiques nouvelles, ils offrent des alternatives aux peintures à base de liants traditionnels : l'huile et la gomme arabique (gouache). L'image de ces matériaux « modernes » est en résonance avec les démarches des artistes souhaitant renouveler l'art. Ces liants synthétiques sont associés à des charges (souvent des oxydes de titane comme le rutile) supportant les pigments à base notamment de phtalocyanines ou de Naphtol AS.

Reconnaître les types de peintures utilisés, c'est-à-dire les liants, n'est pas toujours trivial par une observation visuelle, ce qui impose le recours à des approches analytiques. Au-delà, ceci peut aussi permettre de préciser les charges et les pigments associés pour définir plus précisément les produits mis en œuvre. L'un des premiers enjeux de ces études est de caractériser les différents composants des peintures avec des mesures réalisées en musée ou en réserves, avec des instruments portables, et ceci sans aucun contact avec les œuvres. Deux problématiques complémentaires sont le moteur de ces recherches : d'une part préciser l'histoire de l'usage de ces matériaux nouveaux en regard des démarches et des pratiques des artistes ; d'autre part, la nature des composants des tableaux est une information nécessaire pour définir les conditions de conservation ou proposer des protocoles de nettoyage ou de restauration adaptés.



Étude par spectroscopies infrarouge et Raman de peintures des années 1960 (ici une œuvre de Lia Drei, 1922-2005) à la Galleria Nazionale d'Arte Moderna, Rome [24]. Le spectre infrarouge est recueilli en mode réflexion spéculaire (encart). Photos : P. Colombar, DR.

« brut » permet de comparer l'ancienneté des éléments. Les résultats analytiques permettent une attribution fiable des pièces à l'une des périodes de réalisation au XIII^e ou au XIX^e siècle.

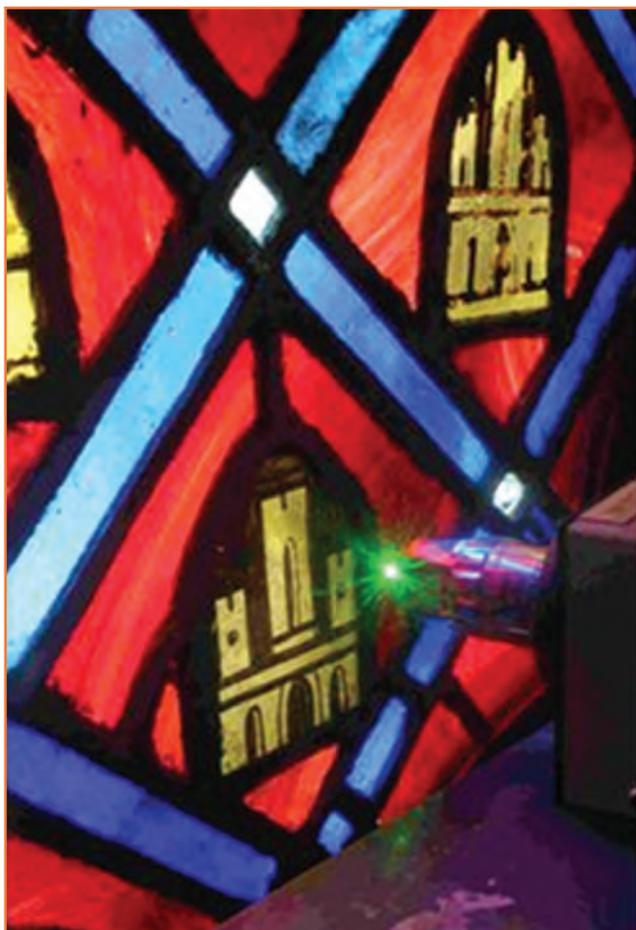


Figure 5 - Détail d'une verrière de la Sainte-Chapelle aux armes de Blanche de Castille en cours d'analyse [13]. La couleur rouge est obtenue par la dispersion de nanoparticules de cuivre, tandis que la couleur jaune vient de la dispersion de nanoparticules d'argent [15-16]. © C. Lebedinsky/CNRS Photothèque.

Au Moyen Âge, la réalisation de certaines couleurs était très délicate, comme le rouge et le jaune des armes de la mère de Saint-Louis, Blanche de Castille. Le rouge est obtenu par du verre flashé alternant des couches de quelques dizaines de microns contenant ou non une dispersion de nanoparticules de cuivre (Cu^0) sur un support transparent « épais » [2]. Cette couleur rouge est due principalement à l'absorption à la résonance plasmon des électrons de la surface des nanoparticules de cuivre. La couleur jaune est de même nature, mais du fait de nanoparticules d'argent créées par diffusion au travers d'une face du morceau de verre à partir d'une pâte argileuse contenant différents ingrédients (figure 5).

Ce n'est qu'au XIX^e siècle que le développement de la synthèse des sulfures et séléniures fournit aux artistes une gamme de couleurs complète et vive allant du rouge (séléniure) au jaune (sulfure). L'incorporation à une matrice vitreuse, brevetée par Welz en 1892, se développa avec les créations Art nouveau. Dans ce contexte, des analyses peuvent aussi permettre de caractériser les productions Art nouveau et les différencier des répliques ou réparations modernes. En effet, les rouges/oranges/jaunes sont obtenus par la dispersion de quelques pourcents de nanoparticules de la solution solide $\text{Cd}_{1-x}\text{M}_x\text{S}_{1-y}\text{Se}_y$ (M : Ba, Zn...), la taille et la composition ajustant la couleur [14]. La signature résonnante Raman, le gap et le seuil d'Urbach (dédduit des mesures de

réflectance UV-visible) identifient avec précision la composition des nanoparticules et caractérisent les techniques et les périodes de production [14].

Les porcelaines des Médicis : l'Europe réinvente la porcelaine

La découverte de la voie maritime vers l'Inde et la Chine par les Portugais provoqua l'arrivée de la porcelaine de Chine en Europe, et la beauté de cette nouvelle matière incita les cours d'Europe à collectionner ces objets. Les textes rapportent qu'à Venise (1519) et à Ferrare (vers 1570), des tentatives de production de porcelaines furent faites, mais aucun objet ne nous est parvenu. De 1575 à 1587, au château de San Marco à Florence, sous la direction du Duc Francesco 1^{er} de Medici, une soixantaine de porcelaines furent produites d'après les sources textuelles et quarante-cinq restent actuellement attribuées à cette production. Il est possible que la production continuât épisodiquement à Florence et à Pise jusque vers 1620. Cette production est contemporaine des faïences de Bernard Palissy en France et des « fritwares » d'Iznik en Turquie. Il faudra attendre plus d'un siècle pour que la porcelaine tendre (une fritware très bien densifiée) soit inventée à Rouen, Saint-Cloud, Chantilly, à la fin du XVII^e siècle, et que vers 1710, la première porcelaine dure (c'est-à-dire avec du kaolin et du feldspath) européenne soit obtenue en Saxe.

Les connaissances concernant la porcelaine de Médicis restaient très limitées car seuls quelques tessons étaient conservés, au Musée de Faenza (Italie) et au British Museum, et avaient pu faire l'objet d'analyses avant l'avènement de mesures non destructives. Le grand céramiste W.D. Kingery réalisa la première analyse en 1985 sur un des trois tessons connus. Le musée national de Céramique de Sèvres possède dix pièces et deux pièces sont au musée Adrien Dubouché à Limoges. Ces pièces décorées en bleu dans le style des porcelaines Ming, présentant des variations de couleurs de pâte et d'émail, ont fait l'objet de la première analyse avec un dispositif Raman portable [8] (figure 6). On observe dans la pâte la présence de quartz et de feldspath, comme dans les porcelaines dures, mais aussi de wollastonite (CaSiO_3), comme dans les porcelaines tendres et les fritwares. On observe aussi la présence d'anatase, ce qui indique une température de cuisson inférieure à 1 200 °C. L'émail est opacifié par des précipités de phosphates de calcium, une technique utilisée pour opacifier les verres islamiques. Le décor bleu est obtenu par un minerai de cobalt riche en arsenic recouvert d'un émail au plomb. Aucune différence notable n'est observée entre les quatre objets analysés à Sèvres et celui analysé à Limoges, malgré les différences de teintes observées visuellement. La porcelaine de Médicis apparaît donc être une pâte hybride entre la porcelaine dure (utilisation de feldspath) et la porcelaine tendre (formation de wollastonite), en accord avec les textes rapportant l'usage d'une terre blanche de Vicence et l'aide d'un artisan Levantin (l'émail est proche de ceux utilisés pour certains verres mamelouk).

Originaux et copies de porcelaines et grès de l'époque moderne

Avec le développement des cabinets de curiosités, les souverains des différentes cours, fascinés par les porcelaines et grès chinois (« *boccaro* »), collectionnèrent ces objets de grand prix, alors inimitables. À Meissen, au tournant des XVII^e-XVIII^e siècles, la production des premières porcelaines



Figure 6 - Assiette et flacon en porcelaine de Médicis en cours d'analyse (Coll. Cité de la Céramique, Sèvres et Limoges) (photo : P. Colombar, DR).

blanches et rouges concurrençaient les productions chinoises. Le succès de ces céramiques auprès des amateurs fit qu'au XIX^e et au XX^e siècles, de nombreuses imitations furent fabriquées et de nombreux musées et collectionneurs se posent aujourd'hui la question de l'authenticité de leurs objets [17-18]. Des critères analytiques permettant de distinguer les régions et périodes de production sont donc recherchés.

L'analyse des toutes premières porcelaines blanches réalisées par Böttger vers 1710 montre une pâte très riche en mullite (seule phase stable du diagramme alumine-silice de composition comprise entre $3 \text{ Al}_2\text{O}_3 \cdot 2 \text{ SiO}_2$ et $2 \text{ Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{SiO}_2$), mais un peu grise. L'émail n'est opacifié que par des microbulles, ce qui ne permet pas d'avoir une porcelaine blanche pouvant rivaliser avec les productions Ming. L'analyse Raman montre que Böttger utilisait une astuce que sa formation de lapidaire lui suggérait : il dispersait sur le tesson avant dépôt et cuisson de l'émail des grains de lapis lazuli, bleus, qui en azurant donnent la blancheur à ses pièces.

Dans le cadre d'une collaboration avec la Cité de la Céramique de Sèvres et l'Art Institute de Chicago, une étude d'un large corpus (70 pièces « rouges » dites « *boccaro* » de collections françaises et américaines) de porcelaines de Böttger a été réalisée en combinant des analyses portables par fluorescence X et spectroscopie Raman. Sachant que la plupart des pièces de la collection de Sèvres ont été obtenues au début du XIX^e siècle par échange entre les manufactures de Sèvres et de Meissen, elles constituent des références de choix. Les contraintes inhérentes à l'analyse non invasive sur site nécessitent de développer des procédures adaptées (mesures d'objets ou d'échantillons référence, travail sur signaux bruts et traitements avancés des données). La *figure 7* montre par exemple que les intensités normalisées au silicium des signaux XRF du titane et du fer (comme aussi ceux du manganèse, du rubidium et du strontium) permettent de différencier les objets réalisés par Böttger de ses modèles chinois ou de copies plus récentes. D'un autre côté, l'étude par XRF des « dorures » décorant une partie des pièces montre qu'en fait la plupart ne sont pas à base d'or, mais de poudre de laiton ou bien de sels de mercure.

État de l'art et perspectives

Combiner analyses élémentaires et structurales permet non seulement d'obtenir un maximum d'informations sur les objets étudiés – composition élémentaire et nature des phases caractéristiques de la technologie de fabrication, traces signant l'origine de certaines matières premières... –, mais aussi souvent d'assister et d'approfondir les interprétations des différentes approches analytiques. Actuellement, en considérant des appareillages mobiles et commerciaux, ceci peut être efficacement réalisé avec les microspectroscopies optiques (Raman, infrarouge, FORS) pour les analyses structurales/moléculaires et la fluorescence X pour les analyses élémentaires. Cependant, la géométrie des objets du patrimoine limite souvent la possibilité d'approcher la partie active des appareillages de certaines zones d'intérêt.

Une spectroscopie optique comme la diffusion Raman permet d'identifier les liaisons chimiques et leur arrangement structural (on la qualifie de microscopie moléculaire) [2-3]. L'analyse Raman est une diffusion et de ce fait, aucune préparation, autre qu'un dépoussiérage de l'objet d'étude, n'est nécessaire. Mises à part certaines différences issues de la compacité et des spécificités des spectromètres (gamme spectrale réduite, moins bonne résolution), les signaux obtenus avec des systèmes mobiles sont assez comparables à ceux obtenus au laboratoire. Comme c'est une microscopie optique, des analyses à l'échelle du micron sont possibles et l'utilisation d'objectifs à grande distance de travail (15 mm et plus) garantit l'intégrité des objets.

Les analyses en spectroscopie infrarouge permettent d'accéder à des informations similaires, cependant moins précises sur le plan structural mais plus représentatives des proportions relatives des phases présentes. Pour ces analyses, il est possible de s'affranchir d'un prélèvement avec des mesures en mode « réflexion totale atténuée » (ATR, « *attenuated total reflectance* ») par contact d'un cristal à haut indice optique (diamant, germanium...) avec la surface à analyser. Si un contact correct entre le cristal et l'échantillon est obtenu – ce qui nécessite une certaine pression qui peut marquer un échantillon « malléable » ou à l'inverse dégrader

le cristal –, les spectres obtenus sont alors quasiment aussi informatifs que les spectres classiquement mesurés en mode transmission. Afin d'éviter tout contact avec l'objet, le mode de mesure en réflexion est aussi possible si la surface à analyser est suffisamment plane. Les appareillages sont généralement conçus pour recueillir préférentiellement le signal concernant soit la réflexion diffuse, soit la réflexion spéculaire, la première étant prédominante pour les échantillons « rugueux », la seconde pour les échantillons « lisses ». Comme le spectre résultant contient à la fois les informations sur l'état optique de la surface et sur la chimie de l'échantillon, calculer l'un nécessite de connaître l'autre. Puisque la qualité de surface des objets typiquement étudiés est très variable, il n'est en principe possible de calculer des spectres d'absorbance significatifs à partir des spectres de réflexion que dans le cas où l'approximation d'une surface totalement réfléchissante ou totalement diffusante est valide. Selon les situations, ces mesures sans contact en mode réflexion peuvent donc donner des signatures délicates à interpréter. Généralement, c'est grâce à des comparaisons avec des bases de données de spectres de composés de référence présentant des caractéristiques semblables que sont réalisées les identifications. Du côté des dimensions des zones analysées en spectroscopie infrarouge, elles vont au mieux de quelques centaines de μm^2 pour le mode ATR, à la centaine de mm^2 pour les modes réflexion.

Pour les mesures de réflectance dans le domaine UV-visible-NIR à l'aide de sondes utilisant des fibres optiques (FORS, « fiber optics reflectance spectroscopy ») [14, 19-20], les identifications de composés nécessitent aussi de disposer de références. Les identifications des arrangements moléculaires/transitions électroniques sont très efficaces pour l'identification des chromophores (ions de transitions, plasmons, gaps... [19-20]), mais pas toujours spécifiques/univoques

pour une interprétation structurale précise dans le cas de la chimie complexe des objets anciens. La miniaturisation et l'efficacité des dispositifs optiques pour ces longueurs d'ondes conduisent à une large dissémination de ces instruments pour des analyses « multi-spectrales » à l'échelle du micron, jusqu'à des imageries plein champ métriques.

Du côté des analyses par fluorescence X (XRF), selon les dispositifs, les mesures sont effectuées avec un quasi-contact ou une distance pouvant aller jusqu'à quelques centimètres [17]. Cela dépend des compromis/choix réalisés pour garantir la reproductibilité d'une distance de travail et/ou les éléments (énergies des rayons X) à détecter et du besoin de limiter l'absorption de la fluorescence dans l'air (avec l'utilisation possible d'une petite pompe à vide ou d'un flux d'hélium pour exclure l'air de l'essentiel du chemin de collection des rayons X). Selon les échantillons analysés, l'obtention de mesures quantitatives peut s'avérer délicate en raison des interactions entre les excitations/émissions X et l'échantillon (avec toutes ses hétérogénéités) qu'il faut correctement modéliser. Mais ces dernières années, les savoir-faire nécessaires se sont développés avec la multiplication des études. Les surfaces d'analyse minimales en XRF sont largement millimétriques pour les dispositifs courants, mais il faut aussi considérer les profondeurs sondées qui varient selon l'élément mesuré, les caractéristiques des objets et l'instrument utilisé.

D'une façon générale, les technologies des instruments cités ici sont actuellement matures, et même si des progrès réguliers sont toujours d'actualité pour encore élargir des performances ou potentialités d'application, ces nouvelles potentialités techniques de « mesures mobiles » renouvellent déjà complètement le champ des potentiels d'analyse et, point important, les stratégies analytiques possibles [2, 21-22].

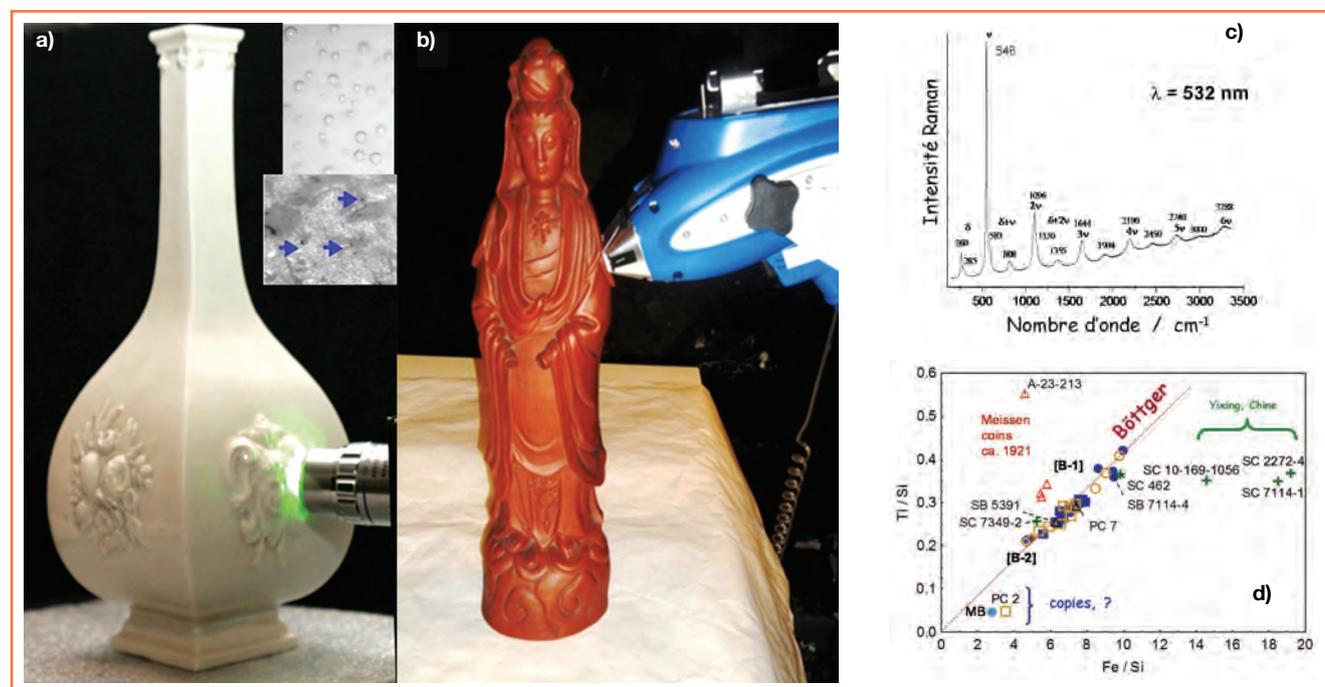


Figure 7 - Exemples de premières porcelaines blanches (a) [14] et rouges « boccaro » (b) [18] réalisées par J.F. Böttger à Meissen au tout début du XVIII^e siècle, analysées au musée national de Céramique (Sèvres) avec un microspectromètre Raman (a) et un spectromètre XRF (b) ; les inserts montrent en (a) les microbulles opacifiant l'émail et la dispersion de grains de lapis lazuli (flèches) ; un spectre Raman résonnant caractéristique du lapis lazuli est montré en (c), et en (d) un exemple de diagramme binaire (signaux des éléments Ti et Fe normalisés par rapport à celui de l'élément Si) identifiant les productions Böttger (alignées sur une droite à l'origine car faites avec les mêmes matières premières) parmi des productions chinoises, des copies ou des productions de Meissen du XX^e siècle (photos : P. Colombar, DR).

Les auteurs remercient toutes les personnes ayant permis l'accès aux œuvres, ainsi que les nombreux collègues, post-docs, doctorants et étudiants ayant contribué à ces travaux.

Références

- [1] Ferchault de Réaumur R.A., Idée générale des différentes manières dont on peut faire la porcelaine et quelles sont les véritables matières de celle de la Chine, *Mémoires Académie des Sciences*, Paris, **1727** ; Second mémoire sur la porcelaine ou suite des principes qui doivent conduire dans la composition des porcelaines de différents genres et qui établissent les caractères des matières fondantes qu'on ne peut choisir pour tenir lieu de celle qu'on emploie à la Chine, *ibid.*, **1729** ; Mémoire sur l'art de faire une nouvelle espèce de porcelaine par des moyens extrêmement simples et faciles ou de transformer le verre en porcelaine, *ibid.*, **1739**.
- [2] Colombar P., Analyse non destructive des objets d'art par méthodes spectroscopiques portables, *Techniques de l'Ingénieur, Recherche*, **2012**, RE217, p. 1.
- [3] <http://c2rmf.fr/analyser/un-laboratoire-de-haute-technologie-pour-les-collections-des-musees/aglae>
- [4] Colombar P., Analyse sans contact des céramiques anciennes par diffusion Raman, *L'Act. Chim.*, fév. **2003**, 263, p. 12.
- [5] Mialocq J.-C. (coord.), Chimie et patrimoine culturel, vol. 1, *L'Act. Chim.*, **2007**, 312-313, p. 5-117 ; Matières picturales, pigments, colorants et substances organiques, vol. 2, *L'Act. Chim.*, **2008**, 318, p. 7-57.
- [6] Dinh-Audouin M.-T., Jacquesy R.A., Olivier D., Rigny P. (coord.), *La Chimie et l'Art*, EDP Sciences, **2013**.
- [7] Delhay M., Dhamelincourt P., Raman microprobe and microscope with laser excitation, *J. Raman Spectrosc.*, **1975**, 3, p. 33 ; Dhamelincourt P., Wallart F., Leclercq M., Nguyen A.T., Landon D.O., Laser Raman molecular microprobe, *Anal. Chem.*, **1979**, 51, p. A414 ; Colombar P., Une nouvelle technique d'analyse : la microsonde Raman, *L'Industrie Céramique*, **1979**, 734, p. 815 ; Numéro spécial « Compte rendu des Premières journées d'étude sur les applications de la microsonde Mole », *L'Act. Chim.*, avril **1980**, 71, www.lactualitechimique.org/numero/294-294?var_mode=calcul
- [8] Colombar P., Milande V., Lucas H., On-site Raman analysis of Medici porcelain, *J. Raman Spectrosc.*, **2004**, 35, p. 68 ; Vandenebeele P., Edwards H.G.M., Jehlicka J., The role of mobile instrumentation in novel applications of Raman spectroscopy: archaeometry, geosciences, and forensics, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, p. 2628.
- [9] Stanzani E., Bersani D., Lottici P.P., Colombar P., Analysis of artist's palette on a 16th century wood panel painting by portable and laboratory Raman instruments, *Vib. Spectrosc.*, **2016**, 85, p. 62.
- [10] Caggiani M.C., Colombar P., Testing of Raman spectroscopy as a non-invasive tool for the investigation of glass-protected pastels, *J. Raman Spectrosc.*, **2011**, 42, p. 790.
- [11] Colombar P., Tournié A., Caggiani M.C., Paris C., Pigments and enamelling/gilding technology of Mamluk mosque lamps and bottle, *J. Raman Spectrosc.*, **2012**, 43, p. 1975.
- [12] Caggiani M.C., Valloteau C., Colombar P., Inside the glassmaker technology: search of Raman criteria to discriminate between Emile Gallé and Philippe-Joseph Brocard enamels and pigment signatures, *J. Raman Spectrosc.*, **2014**, 45, p. 456.
- [13] Colombar P., La Sainte-Chapelle au laser, *La Recherche*, **2006**, 398, portfolio p. 68-73 ; Colombar P., Tournié A., On-site Raman identification and dating of ancient/modern stained glasses at the Sainte-Chapelle, Paris, *J. Cult. Herit.*, **2007**, 8, p. 242.
- [14] Fornacelli C., Colombar P., Turbanti Memmi I., Toward a Raman/FORS discrimination between Art Nouveau and contemporary stained glasses from CdS_xSe_{1-x} nanoparticles signatures, *J. Raman Spectrosc.*, **2015**, 46, p. 1129.
- [15] Colombar P., The use of metal nanoparticles to produce yellow, red and iridescent colour, from Bronze Age to present times in lustre pottery and glass: solid state chemistry, spectroscopy and nanostructure, *J. Nano Research*, **2009**, 8, p. 109.
- [16] Colombar P., Nano-optique, céramiques et verres nano-structurés, des pratiques millénaires, in *Regards croisés : quand les sciences archéologiques rencontrent l'innovation*, M. Balasse, P. Dillmann (coord.), Éditions des Archives Contemporaines (EAC), collection Sciences archéologiques, Paris, **2017** p. 99.
- [17] Simsek G., Casadio F., Colombar P., Faber K., Bellot-Gurlet L., Zelleke G., Milande V., Moinet E., On-site identification of earlier Meissen Böttger red stonewares using portable XRF: 1, body analysis, *J. Am. Ceram. Soc.*, **2014**, 97, p. 2745 ; Simsek G., Colombar P., Casadio F., Bellot-Gurlet L., Faber K., Zelleke G., Milande V., Tilliard L., On-site identification of earlier Böttger red stonewares using portable XRF/Raman instruments: 2, glaze and gilding analysis, *J. Am. Ceram. Soc.*, **2015**, 98, p. 3006.
- [18] Colombar P., Milande V., On site analysis of the earliest known Meissen porcelain and stoneware, *J. Raman Spectrosc.*, **2006**, 37, p. 606.
- [19] Panayotova S., Jackson D., Ricciardi P., *Colour, the art & science of illuminated manuscripts*, Harvey Miller Publishers, Londres, **2016**.
- [20] Vieira Ferreira L.F., Casimiro T.M., Colombar P., Portuguese tin-glazed earthenware from the 17th century: pigments and glazes characterization, *Spectrochim. Acta, Part A*, **2013**, 104, p. 437.



Dedicated Raw Material Analyzer

BRAVO - A new era of Handheld Raman Spectroscopy

- SSE™ – Sequentially Shifted Excitation mitigates fluorescence
- Duo LASER™ provides the highest sensitivity throughout a large spectral range including the CH-stretching region
- IntelliTip™ – automated recognition of measurement tips
- Class 1M Laser safe in all modes of operation
- Intuitive and guided touch screen operation

BRAVO makes Raman analysis accessible to everybody. New technologies especially designed for BRAVO provide an efficient verification of the widest range of materials. BRAVO supports the complete manufacturing process from raw material verification to finished product inspection with functionality that meets your requirements.

Contact us for more details www.bruker.com/bravo

Innovation with Integrity

RAMAN

- [21] Colombar P., The on-site/remote Raman analysis with portable instruments: a review of drawbacks and success in cultural heritage studies and other associated fields, *J. Raman Spectrosc.*, **2012**, 43, p. 1529.
- [22] Casadio F., Daher C., Bellot-Gurlet L., Raman spectroscopy of cultural heritage materials: overview of applications and new frontiers in instrumentation, sampling modalities, and data processing, *Top. Curr. Chem.*, **2016**, 374, p. 1.
- [23] Prinsloo L.C., Tournié A., Paris C., Colombar P., Smith B., The first *in-situ* Raman spectroscopic study of Bushman/San rock art in South Africa: procedures and preliminary results, *J. Raman Spectrosc.*, **2011**, 42, p. 399.
- [24] Mancini D., Percot A., Colombar P., Bellot-Gurlet L., en cours de rédaction.



P. Colombar

Philippe Colombar (auteur correspondant)

est directeur de recherche au CNRS ; il co-dirige le pôle « Du nanomatériau au solide » du Laboratoire MONARIS (« De la Molécule au Nano-objets, Réactivité, Interactions et Spectroscopies »), UPMC Paris*.



L. Bellot-Gurlet

Ludovic Bellot-Gurlet

est professeur à l'UPMC ; il anime l'activité « Matériaux et Objets du Patrimoine » au Laboratoire MONARIS*, et est président du Groupe des Méthodes Pluridisciplinaires Contribuant à l'Archéologie (GMPCA).

* Laboratoire MONARIS, UMR 8233, Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu, F-75252 Paris Cedex 05*.
Courriel : philippe.colombar@upmc.fr

Préparer sur Terre la recherche des traces de vie sur les planètes

L'utilisation des spectromètres Raman miniaturisés

Jan Jehlička et Adam Culka

Résumé	Les spectromètres Raman portables et légers permettent aujourd'hui d'obtenir des spectres Raman de bonne qualité dans des conditions de laboratoire et extérieures. Les données obtenues ainsi peuvent servir à identifier les phases minérales et organiques d'une grande importance dans plusieurs domaines, y compris la géoscience, la recherche planétaire et le patrimoine culturel. L'expérience pratique acquise dans des conditions de terrain complexes dans le cadre des colonisations extrêmophiles des séries évaporitiques et des endolithes est importante pour le déploiement futur d'instruments miniatures sous conditions martiennes.
Mots-clés	Spectromètres Raman portables, miniaturisation, minéraux, biomarqueurs, applications planétaires, exobiologie.
Abstract	Preparing on Earth the search for traces of life on the planets: the use of miniature Raman spectrometers Miniature handheld portable and lightweight Raman spectrometers allow nowadays to obtain good quality Raman spectra under indoors and outdoors conditions. Such a data can serve to identify mineral and organic phases which are of high importance in several areas including geoscience, planetary research as well as cultural heritage. Practical experience obtained under complex field conditions in the frame of extremophiles colonisations (i.e. evaporitic series and endoliths) is important for future deployment of miniature instruments under Martian conditions.
Keywords	Portable Raman spectrometers, miniaturization, minerals, biomarkers, planetary applications, exobiology.

L'une des méthodes modernes de détermination rapide et non destructive des minéraux et composés organiques est la microspectrométrie Raman. L'analyse directe et l'identification de phases minérales et organiques sont aujourd'hui possibles avec des instruments Raman portatifs, de plus en plus légers et petits. Ces spectromètres sont le plus souvent équipés de diodes laser rouges (785 nm) ou plus récemment vertes (532 ou 514 nm), et leurs performances techniques (maniabilité, compacité, autonomie) et spectroscopiques (résolution) permettent un travail analytique commode et une identification rapide sur le terrain (*figure 1*) [1-3].

De tels instruments très miniaturisés seront prochainement utilisés dans le cadre de projets ayant pour but l'obtention d'une meilleure connaissance des surfaces des planètes ou de leurs satellites. Ils sont également considérés en exobiologie, c'est-à-dire dans ce domaine où les chercheurs essaient de trouver des traces de vie (existante ou éteinte) hors de la Terre [3-4]. Nous montrons ici comment ces applications peuvent être préparées avant même de s'envoler vers Mars, Vénus, Europa ou ailleurs. Pour cela, les instruments miniatures du marché – plusieurs marques se spécialisant dans ce secteur (DeltaNu, Thermo Fisher, Rigaku, Bruker...) – sont testés en comparaison des prototypes développés pour les agences ESA et NASA [5].

Identification sur le terrain de minéraux

Comment reconnaître un minéral sur le terrain ? Les minéralogistes d'hier, les amateurs, collectionneurs, le savent

bien. Diverses techniques de diffraction des rayonnements électromagnétiques sont couramment utilisées par les minéralogistes professionnels pour identifier d'une manière précise les phases minérales en fonction des questions posées. Il peut s'agir de déterminer les phases mineures de poudres et la diffractométrie par rayons X sera alors suffisante. Dans ces domaines, la microspectrométrie Raman va montrer beaucoup d'avantages pratiques, comme celui d'être un mode d'analyse non destructif et permettant l'obtention très rapide de résultats, en particulier d'identifier d'un seul coup les traces organiques et la composition d'une matrice minérale. Ces avantages ont été très bien accueillis dès son invention au LASIR et la commercialisation dans les années 1970 de la microsonde Raman la MOLE (« molecular optics laser examiner »), utilisée avec grand succès (voir l'article sur le laboratoire mobile au chevet des œuvres d'art p. 82 [6]).

Peut-on imaginer que des instruments miniatures – des minispectromètres Raman – pourront un jour nous livrer des informations valables concernant la composition précise de la surface des planètes ? Pourrons-nous prochainement obtenir rapidement des signatures d'une présence potentielle de molécules organiques ou même de biomarqueurs, pourquoi pas quelques mètres sous la surface de Mars ? Comment tirer avantage des possibilités analytiques ainsi que d'une miniaturisation encore plus forte des instruments ? En fait, il y a des domaines où cette technique peut déjà être utilisée, à savoir l'identification de minéraux et la détection de biomarqueurs.



Figure 1 - L'instrumentation portable : spectromètres Raman et leur utilisation pour : (A) l'identification de phases minérales au sein d'affleurements superficiels de charbons (Thermo Fisher, 785 nm) ; (B) la recherche de silicates dans les sédiments (Bravo, Bruker) ; (C) l'étude d'altération de sulfates (DeltaNu, 785 nm) ; (D) un test de stabilité d'instrumentation Raman dans des conditions de haute montagne, à 3 200 m, -24 °C (Ahura, 785 nm) ; (E) la détection de sulfates en croûtes superficielles (Rigaku, 532 nm) ; (F) l'étude de distribution de pigments d'algues psychrophiles (Rigaku, 532 nm).

Les missions planétaires

L'Agence spatiale européenne (ESA) a annoncé l'utilisation future d'un spectromètre Raman dans le cadre du paquet du protocole analytique Pasteur consacré à la détection de traces de vie. Celui-ci fera partie de la mission ExoMars II (2020) du programme Aurora. Ce programme très ambitieux propose d'étudier le système solaire et de préparer des missions exploratoires de la Lune ou de Mars. Le rover ExoMars II va ainsi être équipé de moyens permettant une excellente visualisation et cartographie d'objets afin d'obtenir des détails importants de texture et de signatures morphologiques ou biologiques (PanCam). Il comprendra un mécanisme de forage capable de pénétrer 2 m en dessous de la régolite de la surface martienne dans le but de pouvoir accéder à des niches potentielles ou des assemblages moléculaires originaux où des traces de vie auraient eu plus de chances d'être conservées. Cette instrumentation va permettre, pour la première fois, de se pencher sur la détection de minéraux, biominéraux et molécules biologiques témoins d'une vie planétaire éteinte ou encore existante.

Les archives géologiques terrestres suggèrent que les microorganismes autotrophes simples sont apparus sur la Terre au cours d'une période remontant de 3,5 à 3,8 milliards d'années. Il existe maintenant de nombreuses preuves que les planètes Terre et Mars primitives étaient très similaires dans leur composition physico-chimique. Mars est nettement plus petite que la Terre et il est très probable que le refroidissement planétaire y a eu lieu plus rapidement et que Mars

a été en mesure de maintenir un environnement aqueux sur sa surface plus tôt que cela a été possible sur la Terre. McKay a énoncé l'hypothèse qu'au cours de la période nommée Epoch I de Mars (il y a environ de 4,65 à 3 milliards d'années), la planète était probablement plus tempérée et humide, et il y a des preuves géologiques claires que la vie avait déjà commencé sur la Terre au cours de cette période (figure 2). Il semble donc raisonnable de penser que la vie ait pu également commencer sur Mars. Dans le cadre d'Epoch IV, il y a environ 1,5 milliards d'années, des changements catastrophiques survenus sur Mars auraient compromis la survie des organismes sur la surface de la planète ; et il est possible que des analogues martiens des extrémophiles terrestres aient été les derniers survivants de la vie sur Mars, grâce à leur adaptation à l'environnement dans des niches géologiques martiennes. On suppose que Mars pourrait avoir conservé des traces chimiques du début de la vie dans les roches de l'ère Noachian, ère martienne qui chevauche l'histoire géologique Archéen terrestre, il y a environ 3,8 milliards d'années.

L'entraînement sur Terre

La recherche de la vie éteinte ou existante sur Mars doit donc se centrer sur l'identification et la reconnaissance de niches géologiques spécialement protégées dans lesquelles les signatures biomoléculaires seraient conservées. L'approche fondamentale doit alors envisager la détection de biomarqueurs, probablement dans les roches et certainement au sein d'assemblages souterrains, peut-être même dans les anciens sédiments lacustres, ce qui nécessitera le déploiement de capteurs d'analyse à distance avec des protocoles prédéfinis et une stratégie de reconnaissance de la base de données établie pour les minéraux des couches géologiques et les résidus biomoléculaires. L'étude de sites terrestres analogues conduit à s'intéresser aux roches contenant des carbonates, de l'hydroxyfluoroapatite, du gypse, des oxalates de calcium hébergeant des porphyrines, des caroténoïdes, du scytonemin ou encore des anthraquinones, et à effectuer ces recherches avec des instruments de taille et de poids comparables à ceux pouvant être envoyés sur les autres planètes.

Rechercher des minéraux et des pigments microbiens dans des roches martiennes ? Pour mieux comprendre les limites du processus, on collecte les spectres Raman de minéraux connus en commençant par ceux que l'on peut

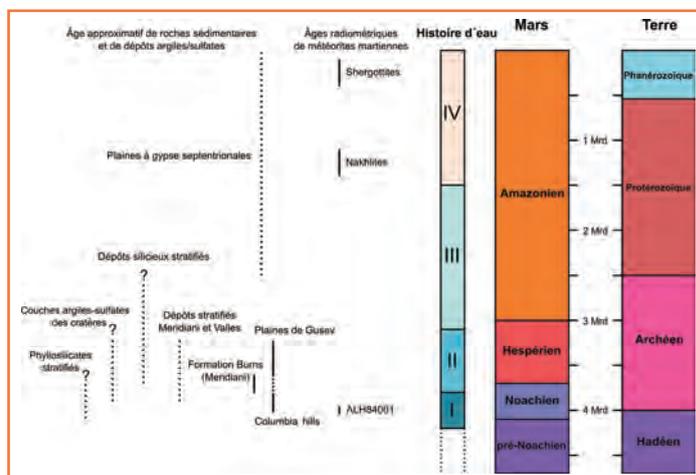


Figure 2 - L'histoire géologique comparée de Terre et de Mars.

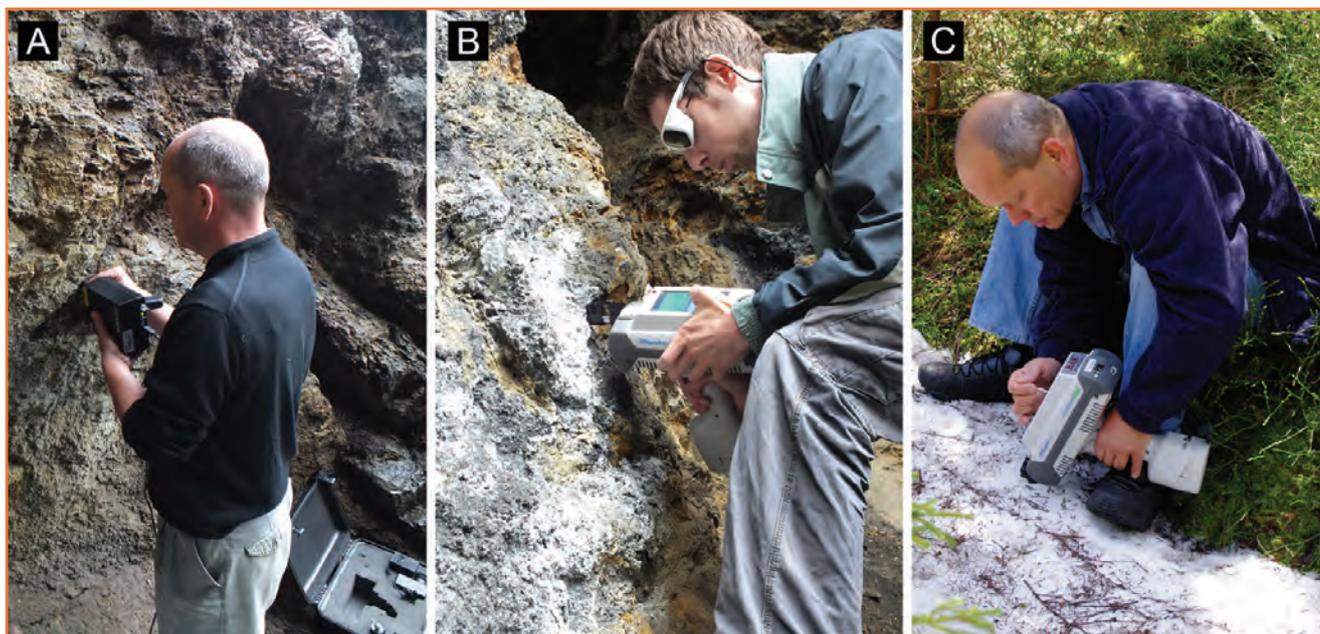


Figure 3 - L'instrumentation portable : spectromètres Raman et leur utilisation pour l'identification de phases minérales au sein d'affleurements superficiels et de colonisations par des algues psychrophiles dans la neige fondante. Travail avec positionnement manuel. (A) spectromètre Raman DeltaNu (excitation 785 nm) et son application pour l'identification de sulfates secondaires sur schistes précambriennes à Valachov en Bohême ; (B) spectromètre Raman Rigaku (excitation 532 nm) et son application pour l'identification de sulfates secondaires et biomolécules potentielles sur schistes précambriennes à Valachov ; (C) spectromètre Raman Rigaku (excitation 532 nm) et recherche des caroténoïdes des algues psychrophiles près du lit de Labe dans les montagnes de Krkonoše (Sudètes).

Tableau I - Quelques minéraux d'importance pour l'exobiologie de Mars et les valeurs de bandes Raman de référence obtenues par l'instrumentation portable (les valeurs en gras correspondent aux signaux les plus forts).

Minéral	Formule	Nombre d'ondes (cm ⁻¹)
aragonite	CaCO ₃	1 439, 1 306, 1 089 , 713, 282
calcite	CaCO ₃	1 085 , 707
hydromagnésite	Mg ₅ (CO ₃) ₄ (OH) ₂ ·4(H ₂ O)	1 118
whewellite	CaC ₂ O ₄ ·H ₂ O	1 631 , 1 490 , 1 464 , 949, 897 , 515, 224
mellite	Al ₂ C ₆ (COO) ₆ ·16H ₂ O	1 553 , 1 467 , 1 386, 1 346 , 1 227, 810 , 780, 329
idrialite	C ₂₂ H ₁₄	1 606 , 1 429 , 1 394 , 1 371, 1 352, 1 263, 1 019 , 753, 709 ,

emprunter dans les musées ou dans les collections de minéraux, puis on les emmène dans un environnement extérieur et on évalue les possibilités de leur identification [7]. De par leur compacité, les spectromètres Raman miniatures ont une résolution spectrale très inférieure en comparaison aux « gros » systèmes optiques de laboratoire. Ainsi par exemple, il a été intéressant de constater qu'un système DeltaNu déjà très compact équipé de la diode à 785 nm permet de distinguer les carbonates et sulfates courants (et moins courants) en suivant surtout l'évolution des positions de la bande d'élongation $\nu_1(\text{CO}_3)$ autour de 1 100-1 200 cm⁻¹ et de la bande $\nu_1(\text{SO}_4)$ autour de 1 000 cm⁻¹ [8] (figure 3 et tableau I). Les carbonates et les sulfates sont des phases d'une très grande importance et d'une très grande distribution dans les évaporites, roches actuelles ou produites dans le passé par l'évaporation de l'eau des bassins endoréiques.

D'une façon assez étonnante, dans des zones à très haute salinité (comme des bassins naturels) ou construits (comme des salines), de riches écosystèmes de microorganismes halophiles se développent. C'est pour cela que les astrobiologistes s'intéressent à ces systèmes, et par le fait que sur Mars par exemple, de telles zones évaporitiques se sont développées dans le passé, là où on pense que l'eau courante

a probablement existé autrefois en surface. L'identification de ces minéraux évaporitiques permettra donc de mieux comprendre les procédés précis de formation de ces ensembles de roches sur Mars. Par ailleurs, en utilisant un système Raman portable (RA100 de Renishaw), il a été possible de vérifier la présence de minéraux du basalte au sein de blocs de lave à peine refroidis dans l'ensemble volcanique Piton de la Fournaise (Réunion) [9]. Avec les dernières générations instrumentales, des phases plus complexes sont identifiées, même dans les conditions difficiles du terrain, en surface ou en milieux souterrains.

Des champs d'essai idéaux pour l'entraînement à l'identification des couches évaporitiques sont le désert d'Atacama et les bassins de cristallisation de sel des zones méditerranéennes, de la mer Rouge ou du golfe du Mexique, etc. Dans leurs conditions extrêmes de sécheresse et de radiation UV (Atacama : cas des microorganismes endolithiques) ou de concentrations élevées de sels (Eilat, golfe du Mexique : cas d'halophiles), des microorganismes bien adaptés y forment même des écosystèmes complexes. Ils y colonisent des couches de carbonates ou de sulfates et recueillent l'énergie par des mécanismes de sources diverses. Certains doivent se protéger du rayonnement trop fort (en surface), d'autres

Tableau II - Sélection de biomarqueurs revêtant une importance pour l'exobiologie de Mars et les valeurs de bandes Raman de référence obtenues par l'instrumentation portable (les valeurs en gras correspondent aux signaux les plus forts) [3, 10-12].

Composé		Nombre d'ondes (cm ⁻¹)
β carotène	caroténoïde commun, C ₄₀ H ₅₆	1 516, 1 154, 1 005
astaxanthine	caroténoïde (xanthophylle) caractéristique des algues, C ₄₀ H ₅₂ O ₄	(<i>Chlamydomonas</i> cf. <i>nivalis</i>)
bactériorubérine	caroténoïde de microorganismes halophiles, C ₅₀ H ₇₆ O ₄	1 506, 1 353, 1 285, 1 213, 1 152, 1 001, 964 (<i>Halobacterium salinarum</i> , NRC-1)
salinixanthine	caroténoïde de microorganismes halophiles, C ₆₁ H ₉₂ O ₉	1 511, 1 154, 1 003 Colonisation de gypse par halophiles 1 657, 1 512 , 1 390, 1 286, 1 275, 1 199, 1 187, 1 155, 1 003 , 996, 966, 880 (<i>Salinibacter ruber</i>)
spirilloxanthine	pigment UV protecteur, C ₄₂ H ₆₀ O ₂	1 509, 1 149, 1 002 Colonisation par <i>Ectothiorhodospira marismortui</i>
scytonémine	pigment UV protecteur des cyanobactéries, C ₃₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	1 595, 1 554, 1 173 Colonisation endolithique par cyanobactéries

photosynthétisent dans des zones plus profondes, d'autres encore utilisent des sources différentes en réduisant les sulfates. Ces microbes produisent souvent des composés qui participent à la protection des cellules ou au captage d'énergie et constituent des marqueurs chimiques fiables. Plusieurs d'entre eux peuvent être détectés et identifiés par leurs spectres Raman caractéristiques avec des instruments miniaturisés [10-11]. Le *tableau II* rassemble les caractéristiques de quelques microorganismes et leurs biomarqueurs identifiés par spectrométrie Raman.

La détection a été possible grâce à l'illumination par une diode appropriée permettant d'obtenir un signal stimulé par l'effet de résonance – la longueur d'onde du laser d'excitation correspond à la couleur d'absorption du chromophore, l'interaction avec les niveaux électroniques simplifie et amplifie alors la signature Raman permettant la détection de traces. Cette possibilité augmente les chances d'approche basée sur l'application de lasers d'une longueur d'onde verte pour la détection de polyènes, et plus spécifiquement ceux de la famille des caroténoïdes, composés communs à des organismes de différentes origines.

Les spectromètres Raman plus ou moins mobiles sont utilisés depuis l'année 2000. Les applications dans les domaines de la caractérisation d'objets d'arts (pigments de textes enluminés, de statues, de céramiques, etc.) ont été les premières à être effectuées [1-2]. L'utilisation de sondes déportées à fibres optiques a été l'un des avantages de ces premières applications. Malheureusement, ces systèmes ont un poids toujours considérable même s'ils sont transportables, et la possibilité de les utiliser, « en crapahutant » sur des terrains diversifiés, auprès d'affleurements de roches, demeure difficile, et il est hors de propos de les incorporer à des véhicules d'exploration spatiale où le volume et le poids des équipements sont affinés aux cm³/g près.

Plusieurs problèmes peuvent apparaître en obtenant des spectres Raman avec l'instrumentation portable et miniature sur le terrain. En premier, il y a l'étape de positionnement de la tête optique et sa stabilisation/fixation, afin d'assurer les conditions nécessaires au recueillement du rayonnement Raman diffusé après l'illumination. La *figure 4* montre les différences que l'on obtient avec un spectre acceptable (C) ou avec des spectres « limites » perturbés soit par la fluorescence (A), soit par un mauvais positionnement (B).

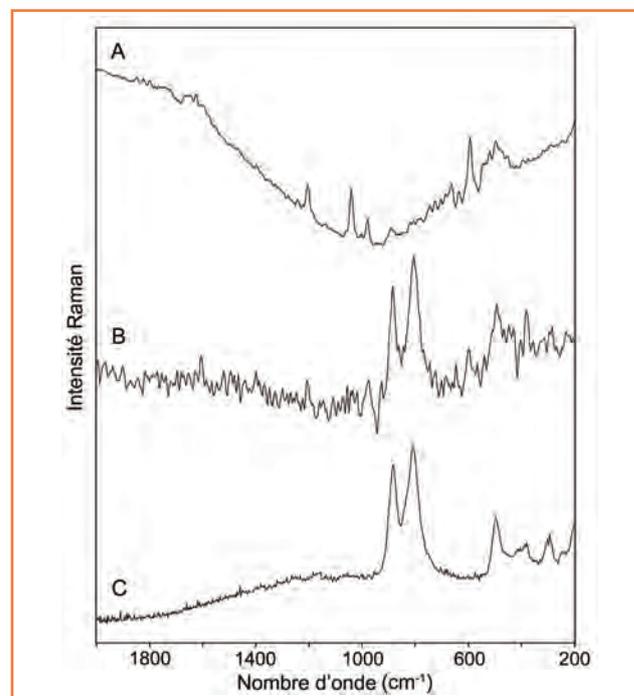


Figure 4 - La figure montre les différences obtenues entre un spectre Raman acceptable à plusieurs accumulations (C) ou des spectres « limites » perturbés soit par fluorescence (A), soit par un mauvais positionnement (B) : exemple de la kankite (Fe³⁺AsO₄·3,5(H₂O)) avec bandes caractéristiques à 883, 808 493, 377 et 291 cm⁻¹.

En conclusion

L'instrumentation Raman légère et portable permet aujourd'hui la collection de données analytiques dans les conditions difficiles, voire extrêmes de terrain. Ceci représente un avantage et un progrès majeur dans les domaines de la géochimie, de la minéralogie et de l'exobiologie. Dans un futur très proche, des études vont pouvoir être menées directement sans prélèvements et transport d'échantillons vers les laboratoires. D'une manière encore plus excitante, des données vont prochainement être obtenues concernant des séries rocheuses de Mars qui vont pouvoir témoigner ou non d'une présence de biomarqueurs.

Références

- [1] Vandenaabeele P., Weis T.L., Grant E.R., Moens L.J., A new instrument adapted to in situ Raman analysis of objects of art, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2004**, 379, p. 137.
- [2] Tournié A., Prinsloo L.C., Paris C., Colombari P., Smith B., The first in situ Raman spectroscopic study of San rock art in South Africa: procedures and preliminary results, *J. Raman Spectrosc.*, **2011**, 42, p. 399.
- [3] Vitek P., Edwards H.G.M., Jehlička J., Hutchinson I., Ascaso C., Wierzbos J., The miniaturized Raman system and detection of traces of life in halite from the Atacama desert: some considerations for the search for life signatures on Mars, *Astrobiology*, **2012**, 12, p. 1095.
- [4] Vandenaabeele P., Jehlička J., Mobile Raman spectroscopy in astrobiology research, *Phil. Trans. R. Soc. A*, **2014**, 372, 20140202, p. 1.
- [5] Culka A., Osterrothová K., Hutchinson I., Ingley R., McHugh M., Oren A., Edwards H.G.M., Jehlička J., Detection of pigments of halophilic endoliths from gypsum: Raman portable instrument and European Space Agency's prototype analysis, *Phil. Trans. R. Soc. A*, **2014**, 372, 20140203, p. 1.
- [6] Colombari P., Bellot-Gurlet L., Le laboratoire mobile au chevet des œuvres d'art: quelques exemples, *L'Act. Chim.*, **2017**, 418-419, p. 82.
- [7] Vitek P., Jehlička J., Edwards H.G.M., Practical considerations for the field applications of miniaturized portable Raman instrumentation for the identification of minerals, *Appl. Spectrosc.*, **2013**, 67, p. 767.
- [8] Culka A., Kosek F., Drahotka P., Jehlička J., Use of miniaturized Raman spectrometer for detection of sulfates of different hydration states: significance for Mars studies, *Icarus*, **2014**, 243, p. 440.
- [9] Guimbretiere G., Canizares A., Finizola A., Delcher E., Raimboux N., Di Muro A.A., Simon P., Devouard B., Bertil A., Raman spectroscopy as suitable tool for the field study of recent volcanic environments, *J. Raman Spectrosc.*, **2016**, 47, p. 740.
- [10] Jehlička J., Edwards H.G.M., Osterrothová K., Novotná J., Nedbalová L., Kopecký J., Němec I., Oren, A., Potential and limits of Raman spectroscopy for carotenoid detection in microorganisms: implications for astrobiology, *Phil. Trans. R. Soc. A*, **2014**, 372, 20140199, p. 1.
- [11] Jehlička J., Oren A., Use of a handheld Raman spectrometer for fast screening of microbial pigments in cultures of halophilic microorganisms and in microbial communities in hypersaline environments in nature, *J. Raman Spectrosc.*, **2013**, 43, p. 1275.
- [12] Jehlička J., Culka A., Nedbalová L., Colonization of snow by microorganisms as revealed using miniature Raman spectrometers: possibilities for detecting carotenoids of psychrophiles on Mars?, *Astrobiology*, **2016**, 16, p. 1.



J. Jehlička



A. Culka

Jan Jehlička (auteur correspondant) est professeur de géologie et **Adam Culka**, postdoctorant, à l'Institut de Géochimie, Minéralogie et Ressources Minérales (IGMRM) de la Faculté des Sciences de l'Université Charles à Prague*.

* IGMRM, Université Charles, Albertov 6, 12843 Prague 2 (Rép. Tchèque).
Courriels : jehlicka@matur.cuni.cz ; culka@matur.cuni.cz

HORIBA
Scientific

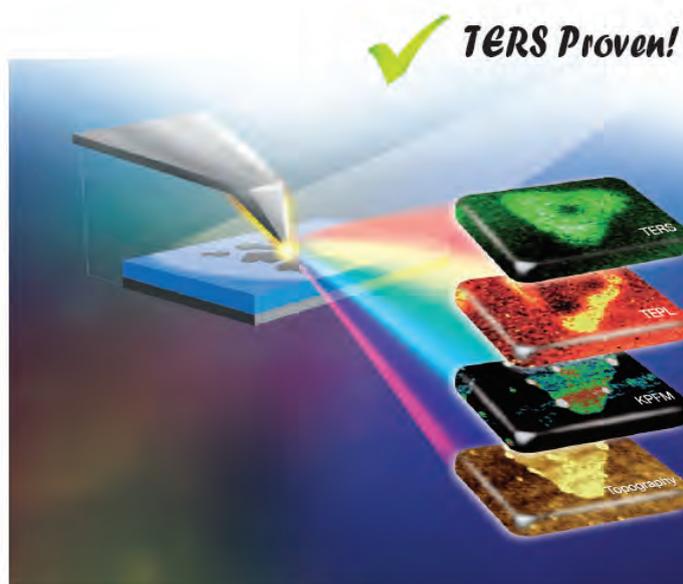


NanoRaman™: Quand la Microscopie à Force Atomique intègre la Spectroscopie Optique

- ✓ Plateforme d'analyse multi-techniques du macro au nanoscopique
- ✓ Spectroscopie Raman confocale
- ✓ AFM robuste, stable, à résolution ultime
- ✓ Facile d'utilisation, résultats rapides

www.horiba.com/nanoraman
info-sci.fr@horiba.com

Suivez-nous    



Analyse vibrationnelle at-line/on-line en milieu industriel

David Chapron, Élise Dropsit, Thomas Kauffmann, Jean Guilment, Marie Veitmann, Aurélie Filliung, Nadège Brun et Patrice Bourson

Résumé D'un point de vue technologique, les techniques de spectroscopies vibrationnelles ont fortement évolué ces dernières années. Elles sont plus rapides, ont de meilleures résolutions spectrale et spatiale et sont plus sensibles. De plus, associées à des méthodes d'analyses statistiques, elles permettent des mesures at-line/on-line avec des temps compatibles avec les procédés industriels. Ces évolutions technologiques (sources plus puissantes, détecteurs plus sensibles, utilisation de fibres optiques, etc.) conduisent aussi à la miniaturisation des instruments qui peuvent désormais être utilisés dans des environnements industriels ou hostiles. La miniaturisation des systèmes de mesure entraîne des performances souvent moindres que sur des appareils de laboratoire. Il est donc nécessaire de réaliser une étude amont sur des prélèvements du procédé industriel afin d'identifier le(s) paramètre(s) spectroscopique(s) lié(s) aux propriétés physico-chimiques d'intérêt et ensuite de construire un modèle pouvant être adapté aux performances moindres de l'équipement sur site. C'est ce compromis performance du capteur/efficacité/prix qu'il faut optimiser.

Mots-clés **Spectroscopie vibrationnelle, spectroscopie Raman, infrarouge, proche infrarouge (NIR), chimiométrie.**

Abstract **Vibrational analysis at-line/on-line in industrial environment**
From a technological point of view, vibrational spectroscopies techniques have evolved greatly in recent years. They are faster, have better spectral and spatial resolutions and are more sensitive. In addition, when combined with statistical analysis methods, they can be used for at-line/on-line measurements with times compatible with industrial processes. These technological developments (more powerful sources, more sensitive detectors, use of optical fibers, etc.) lead to the miniaturization of instruments, which can now be used in industrial or hostile environments. The miniaturization of measurement systems often results in less performance than on laboratory devices. It is therefore necessary to carry out a study on samples taken from the industrial process in order to identify the spectroscopic parameter(s) related to the physico-chemical properties of interest and then to build a model adapted to the lower performance of the onsite equipment. It is this compromise of performance of the sensor/efficiency/price that must be optimized.

Keywords **Vibrational spectroscopy, Raman spectroscopy, infrared, near infrared (NIR), chemometrics.**

Quel est l'intérêt de faire des mesures *in situ* en temps réel ?

En laboratoire, des mesures en temps réel permettent une meilleure connaissance des matériaux, une meilleure compréhension de la cinétique, le suivi et la surveillance des propriétés physico-chimiques lors de réactions, les couplages avec d'autres techniques et l'obtention d'informations corrélées, ainsi qu'une meilleure compréhension des propriétés chimiques et physiques.

Pour l'industrie, ce type de mesures permet :

- de contrôler en direct la production ;
- de réduire les imperfections et les produits non-conformes ;
- de fournir au client un produit qui répond aux spécifications ;
- d'améliorer le procédé (fiabilité, efficacité, sécurité) ;
- de mieux comprendre différentes étapes du procédé ;
- d'identifier les étapes clés du procédé pour les optimiser.

Les innovations technologiques et mesures on-line

Depuis quelques décennies, de nombreuses innovations technologiques concourent à rendre les spectroscopies

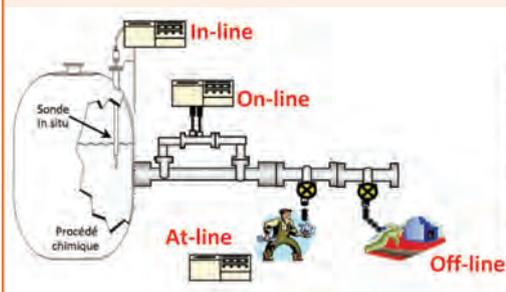
vibrationnelles de plus en plus performantes et adaptées à des mesures *in situ*. Par exemple, ces mesures sont passées en dix ans d'un temps d'acquisition caractéristique de quelques milliers de secondes à quelques secondes, ceci grâce à des sources de plus en plus puissantes, en particulier des lasers puissants et compacts, mais aussi grâce à un ensemble d'éléments de la chaîne de mesure : détecteurs sensibles, filtres et modulateurs optiques performants, fibres optiques adaptées, systèmes électroniques d'acquisition et de traitement des données rapides, et enfin grâce à des sondes adaptées à la mesure ou à l'environnement industriel.

La mise en place d'un système de mesure par spectroscopie optique sur un procédé passe par un apprentissage de la technique par des corrélations avec des techniques de références éprouvées et ensuite par une modélisation.

Les techniques de spectroscopie vibrationnelle telles que les spectroscopies Raman et infrarouge sont particulièrement adaptées pour effectuer des mesures *in situ* en temps réel. Elles sont notamment sensibles, rapides et non destructives. Aussi, suivant le type de sonde optique utilisée, il est possible de faire des mesures au cœur du procédé, par l'utilisation de sondes à immersion par exemple, ou des mesures non invasives, comme à travers une fenêtre optique. Enfin, la mesure

Encadré 1

Mesures sur un procédé industriel en temps réel



Mesure	Avantages	Inconvénients
Off-line (hors ligne)	Mesure déportée Précision de laboratoire Méthodes d'analyse élaborées	Temps de réponse long
At-line (sur la ligne)	Mesure déportée Analyse sur zone	Méthodes d'analyse simples Temps de réponse du procédé
In-line/On-line (en ligne)	Mesure <i>in situ</i> et temps réel Pas d'intervention humaine Méthodes d'analyse <i>in situ</i>	Maintenance régulière

Le suivi d'un procédé industriel nécessite des mesures régulières et si possible avec des temps de réponse inférieurs aux temps caractéristiques du procédé. Une mesure est dite en temps réel si le résultat d'analyse est donné au bout d'un temps du même ordre de grandeur que celui du procédé.

Ainsi une mesure off-line, bien qu'utilisant des méthodes d'analyses robustes de laboratoire, est souvent inadaptée pour un suivi en temps réel à cause des conditions d'échantillonnage, de préparation des échantillons et du protocole de mesure, pouvant prendre des dizaines de minutes, voire des heures. Une mesure at-line peut être en temps réel si le procédé est lent, l'ordre de grandeur étant généralement de quelques minutes. Une technique de mesure in-line ou on-line permet de supprimer ou de minimiser les temps d'échantillonnage et de préparation d'échantillon ce qui autorise des mesures le plus souvent de l'ordre de quelques secondes à quelques dizaines de secondes, compatibles avec beaucoup de procédés industriels.

peut être déportée, c'est-à-dire qu'une fibre optique peut être utilisée entre la sonde sur le procédé et le spectromètre situé loin du procédé industriel.

En fonction des besoins liés au procédé et à la mesure, des équipements de performance moindre qu'un spectromètre de laboratoire peuvent être utilisés. La contrainte principale est d'avoir un temps de mesure compatible avec le temps caractéristique du procédé industriel. Dans ce contexte, il est souvent nécessaire d'y associer des outils de statistiques (chimométrie) afin de modéliser au mieux la mesure ou la propriété à mesurer.

Exemples de mesures on-line en milieu industriel

La réaction majeure de la formation des polymères amidiés est la réaction de polycondensation. La polymérisation peut se faire en milieu fondu ou en phase solide. Cette dernière se passe à l'intérieur d'un « séchoir » où se produit une remontée en viscosité (REV) des poudres. L'eau est éliminée et les poudres voient leur masse moléculaire augmenter progressivement jusqu'à une certaine valeur de la viscosité. La mesure de cette viscosité (viscosité capillaire effectuée en solution dans le métacrésol ou l'acide sulfurique) nécessite des prises d'échantillons régulières et demande un temps assez long entre le prélèvement et le résultat.

Il est possible de relier la viscosité η et la masse moyenne M par une relation de type Mark-Houwink-Sakurada :

$$[\eta] = K M^a, \text{ où } K \text{ et } a \text{ sont des constantes}$$

Cette relation permet de corréler une mesure proche infrarouge (NIR), sensible à la longueur des chaînes donc la masse, avec la viscosité dans le but de suivre la polymérisation en phase solide (figure 1).

Par rapport à l'infrarouge moyen, le proche infrarouge possède un gros avantage puisqu'il nous permet d'effectuer des analyses de produits solides sans préparation à travers un récipient en verre ou directement dans un réacteur par l'intermédiaire de fibres optiques. Comparativement aux mesures de viscosité off-line, le proche infrarouge nous permet de suivre les mesures de viscosité at-line (prélèvement

et mesure directement dans l'atelier par un opérateur) ou on-line (fibre optique directement dans le réacteur), et ainsi de diminuer le temps d'analyse.

L'utilisation de techniques de modélisation de type PLS (chimométrie, voir encadré 2) permet en plus des valeurs de prédiction de la propriété à mesurer d'obtenir des données statistiques (par exemple sur la cohérence entre le spectre mesuré et ceux utilisés dans les modèles : distance de Mahalanobis) qui permettent de n'utiliser les valeurs prédites que dans la zone stable en température du procédé (zone entre les pointillés sur la figure 2).

Lors de l'étape de mise en forme d'un matériau solide, il est également possible grâce aux techniques spectroscopiques de réaliser une mesure *in situ* afin de suivre une ou des caractéristiques physico-chimiques tout au long du procédé. Par exemple, lors de la déformation d'un matériau polymère, il est possible de suivre *in situ* l'évolution de son état de contrainte et l'orientation moléculaire tout au long du procédé. Une première étude en laboratoire permet de corréler un critère spectroscopique comme un ratio d'intensité de raies Raman à une mesure d'orientation moléculaire $F_{040,z}$

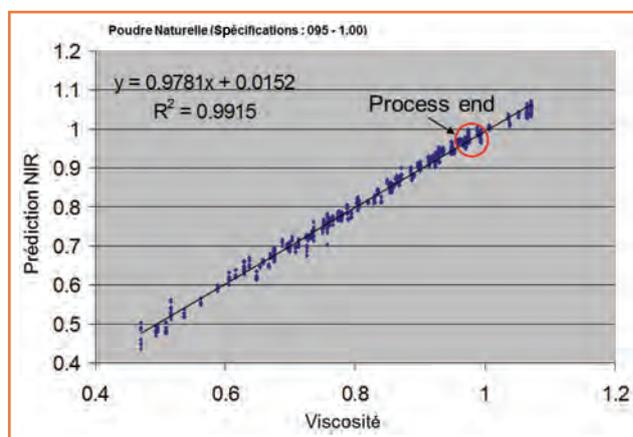


Figure 1 - Corrélation entre la mesure de viscosité capillaire mesurée au laboratoire et les spectres proche infrarouge obtenus at-line (Arkema).

Encadré 2

La chimiométrie ou une façon de donner du sens à ses données

La chimiométrie est une discipline de la statistique permettant de traiter et d'analyser des données. Elle présente un ensemble d'outils mathématiques pour extraire l'information à partir de ces données. Certains de ces outils sont primordiaux pour comprendre les informations inscrites dans des flux de données ; ils sont conçus pour montrer ce qu'il serait impossible de voir avec une analyse univariée.

Les deux principaux outils sont l'analyse en composantes principales (ACP) [5-7] qui est une méthode d'analyse de données statistique multivariée, qui permet de mettre en évidence des corrélations dans un jeu de données, par exemple pour suivre une variation d'une spécification du produit qui peut être liée à un ou plusieurs paramètres du procédé.

Le second outil est la régression par les moindres carrés partiels (PLS) [7] qui permet de corréler linéairement les données issues de mesures optiques on-line à un paramètre du procédé grâce à un modèle le plus souvent développé en laboratoire avec des échantillons synthétiques et des prélèvements du procédé. Par exemple, il est ainsi possible de suivre simultanément des concentrations de plusieurs produits à partir d'une seule mesure Raman ou infrarouge.

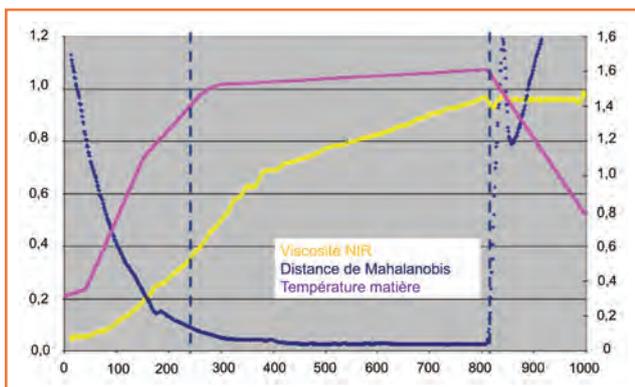


Figure 2 - Suivi de la réaction à l'usine par NIR on-line (courbe jaune). La courbe violette correspond à la température et la courbe bleue à la distance de Mahalanobis (Arkema).

déterminé par rayons X comme le facteur de Hermans (figure 3a). Ce dernier permet de quantifier l'orientation moléculaire ou la cristallinité d'un matériau polymère soumis à une déformation (figure 3b) ou sur une pièce d'usage (figure 3c) tout en s'affranchissant de techniques lourdes à mettre en place dans un milieu industriel [1-3]. Il est ainsi possible de s'affranchir de mesures post-mortem longues (quelques

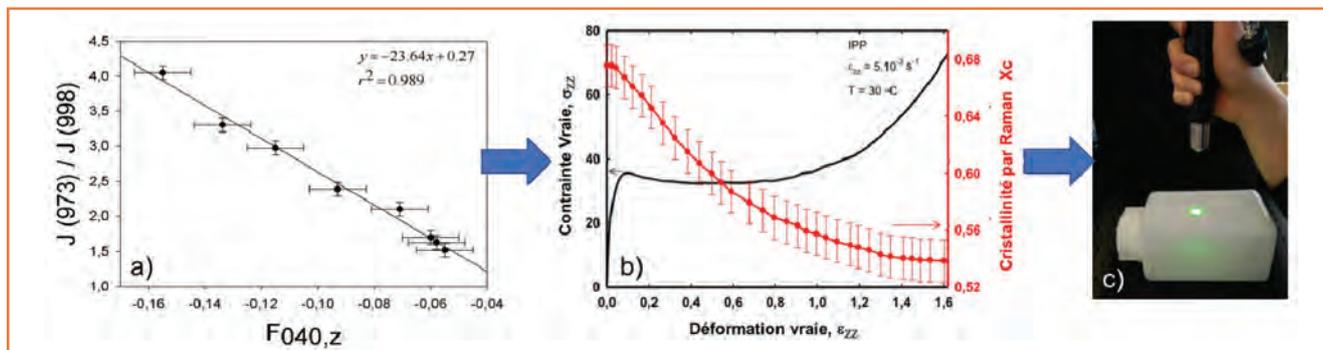


Figure 3 - Corrélation entre le ratio d'intensité de deux raies Raman à 973 cm^{-1} et 998 cm^{-1} et le facteur de Hermans $F_{040,z}$ (RX) (a) pour la mesure *in situ* de l'orientation de la phase cristalline du polypropylène. La figure du milieu montre un suivi *in situ* lors d'une déformation de ce polymère (b) et cette même mesure sur une pièce d'usage (c).

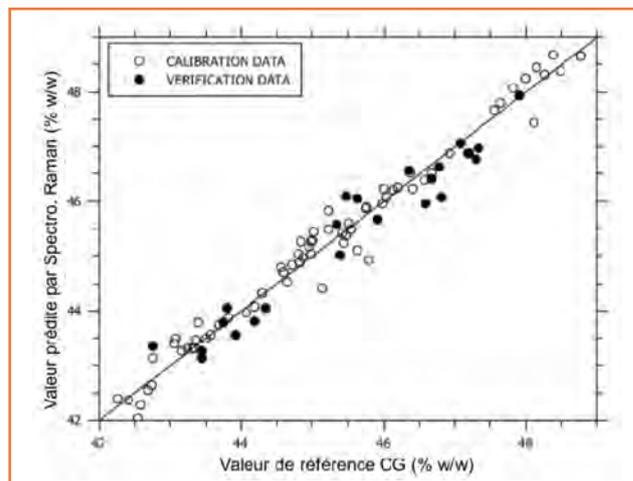


Figure 4 - Modélisation en laboratoire par une régression PLS de la quantification d'un ester.

heures en laboratoire) par une mesure *in situ* de quelques secondes par spectroscopie.

La difficulté d'une modélisation pour des mesures en ligne est qu'elle doit être la plus représentative possible de la variabilité du flux industriel étudié, d'autant plus si l'appareil de mesure utilisé à des performances moindres qu'un appareil de laboratoire. Idéalement, il faut construire un modèle statistique en laboratoire avec un nombre important d'échantillons issus du procédé industriel et couvrir au moins l'ensemble des paramètres autorisés par le procédé. Il est souvent commode de réaliser des échantillons synthétiques à partir d'échantillons industriels pour augmenter la statistique et avoir ainsi un modèle robuste sur une gamme large. La figure 4 montre l'exemple de la quantification d'un produit de réaction chimique, ici un ester dans une réaction d'estérification de la société Arkema. Le modèle a été construit avec peu d'échantillons industriels, mais complété par des échantillons synthétiques. En abscisse est donnée la valeur obtenue par la méthode de mesure de référence, chromatographie en phase gazeuse (GC), en fonction de la valeur déterminée par spectrométrie Raman, et ceci avec une précision de l'ordre de 0,3 % [4].

Une fois ces étapes d'apprentissage, de modélisation et quantification faites, il est possible de l'appliquer au procédé industriel. La figure 5a montre l'application du modèle au procédé industriel, mesures faites lors d'une période de maintenance des équipements. La sonde Raman à immersion a été placée dans le flux industriel et reliée au spectromètre par plus de 100 m de fibre optique.

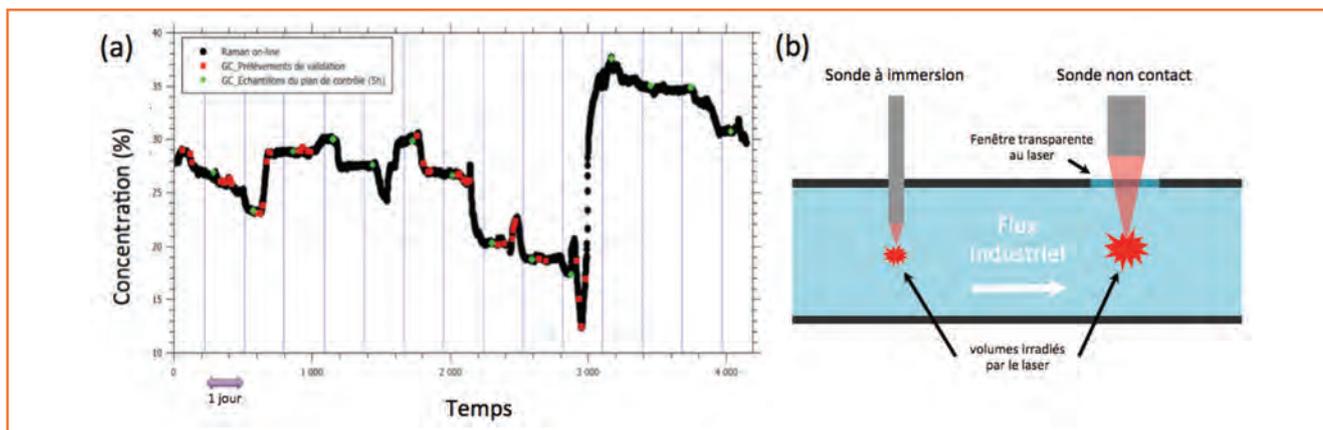


Figure 5 - (a) Analyse par spectrométrie Raman d'un flux industriel de transestérification (Arkema) ; les lignes verticales représentent les jours d'analyse, les points verts sont les mesures faites tous les jours à heure fixe par chromatographie gaz (GC), les points noirs, les mesures faites par spectrométrie Raman toutes les cinq minutes, et les points rouges par GC pour confirmation. (b) Schéma de principe de mesures Raman *in situ* par une sonde à immersion et une sonde non contact.

Dans cette figure, les lignes verticales représentent les jours, les points verts sont les mesures faites tous les jours à heure fixe par GC, les points noirs, les mesures faites par spectrométrie Raman toutes les cinq minutes, et les points rouges, d'autres mesures GC de validation. Ces mesures *in situ* montrent l'intérêt d'un tel suivi et la pertinence d'utiliser les techniques de spectroscopie pour l'analyse d'un procédé industriel. Ici, une seule mesure de quelques secondes permet l'analyse de l'ensemble des constituants de ce flux (dans ce cas six produits + quelques impuretés) avec une erreur de mesure du même ordre de grandeur que celle de la méthode de référence off-line (GC).

Pour ce type de mesure Raman, il est possible d'utiliser une sonde à immersion placée directement au sein du procédé (figure 5b). Comme pour tout capteur avec une sonde immergée, les contraintes sont l'étanchéité et l'encrassement de la sonde. Il faut noter aussi que le volume d'analyse est faible, or il doit être représentatif du flux industriel. Une deuxième possibilité est la mesure par une sonde non contact à condition d'avoir une fenêtre transparente au laser sur le procédé. Ceci autorise une mesure sans placer d'élément perturbateur au sein du flux et le volume d'analyse est plus important qu'une sonde à immersion. Lors de la construction du modèle pour les mesures *in situ*, le type de sonde utilisée pour les mesures en laboratoire doit être pris en compte.

Conclusion

Les techniques optiques vibrationnelles sont idéales pour des mesures on-line et/ou *in situ*, en particulier de par les innovations technologiques récentes. Les spectromètres sont aujourd'hui compacts et efficaces, permettant des analyses sur des sites industriels et des mesures sans contact, sans altération du produit analysé et parfois déportées ou à travers des contenants. De plus, la qualité des sondes actuelles et leur stabilité permettent des mesures dans des conditions extrêmes de température et pression, en milieu corrosif, et tout en satisfaisant aux normes des instruments industriels (ATEX par exemple).

Pour atteindre un haut niveau de performances, ces techniques optiques nécessitent un apprentissage rigoureux, par des corrélations avec des techniques de référence, et une modélisation efficace, en particulier par une analyse chimio-métrique pour pouvoir suivre les procédés industriels par une méthode robuste.

Références

- [1] Ponçot M., Martin J., Chaudemanche S., Ferry O., Schenk T., Tinnes J.P., Chapron D., Royaud I., Dahoun A., Bourson P., Complementarities of high energy WAXS and Raman spectroscopy measurements to study the crystalline phase orientation in polypropylene blends during tensile test, *Polymer*, **2015**, *80*, p. 27.
- [2] Martin J., Ponçot M., Bourson P., Dahoun A., Hiver J.M., Real-time Raman spectroscopy to study the uniaxial tension of isotactic polypropylene: a global overview of microstructural mechanisms, *J. Raman Spectrosc.*, **2013**, *44*, p. 776.
- [3] Martin J., Ponçot M., Bourson P., Dahoun A., Hiver J.M., Study of the crystalline phase orientation in uniaxially stretched polypropylene: validation and use of a time-resolved measurement method, *Polym. Sci. Eng.*, **2011**, *51*, p. 1607.
- [4] Filling A., Chapron D., Bourson P., Finqueneisel G., Riondel A., Guilment J., Raman spectroscopy and chemometrics for quantitative analysis of complex flows in an industrial transesterification process, *J. Raman Spectrosc.*, **2014**, *45*, p. 941.
- [5] Cordella C., L'analyse en composantes principales: une des techniques fondatrices de la chimiométrie, *L'Act. Chim.*, **2010**, *345*, p. 13.
- [6] Ducauze C., *Chimie analytique, analyse chimique et chimiométrie : concepts, démarche et méthodes*, Lavoisier, **2014**.
- [7] Miller J., *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*, 6th ed., Pearson, **2010**.



D. Chapron



E. Dropsit



T. Kauffmann



J. Guilment



M. Veitmann



A. Filling



N. Brun



P. Bourson

David Chapron est maître de conférences, Élise Dropsit, doctorante, et Thomas Kauffmann, ingénieur de recherche, au Laboratoire Matériaux Optiques, Photonique et Systèmes (LMOPS), Université de Lorraine¹.

Jean Guilment est ingénieur et responsable d'un laboratoire d'analyse Certado, Marie Veitmann (ancienne doctorante du LMOPS) est ingénieur au laboratoire d'analyse Certado, Arkema².

Aurélié Filling et Nadège Brun (anciennes doctorantes du LMOPS) sont ingénieurs à l'Institut de Soudure³.

Patrice Bourson (auteur correspondant) est professeur des universités et coordinateur de l'axe « Contrôle optique et capteurs Raman » du laboratoire LMOPS, Université de Lorraine¹.

¹ Université de Lorraine et Centrale Supélec, Laboratoire Matériaux Optiques, Photonique et Systèmes (LMOPS EA-4423), 2 rue E. Belin, F-57070 Metz.

Courriel : patrice.bourson@univ-lorraine.fr
² Arkema, Certado, Laboratoire d'Étude des Matériaux (LEM), Route du Rilsan, F-27470 Serquigny.

³ Institut de Soudure, 4 bd Henri Becquerel, F-57970 Yutz.

Du capteur Raman miniaturisé au produit pédagogique à faible coût

Thomas Kauffmann, Pascal Ney, Hadrien Chaynes, Joris Huguenin, David Chapron, Marc Fontana et Patrice Bourson

Résumé Cet article présente un capteur Raman et un ensemble didactique de spectroscopie Raman utilisant les mêmes éléments intégrés. Le capteur Raman a pour objectif de répondre à des demandes diverses de mesures de terrain pour lesquelles un système léger, rapide, fiable et à faible coût est souhaitable et préférable à un système commercial onéreux. Le capteur se compose d'éléments intégrés (diode laser, spectromètre standard compact, filtres et fibres optiques) agencés de façon à obtenir un outil compact pour réaliser des mesures Raman. L'ensemble didactique ambitionne quant à lui de satisfaire à des besoins pédagogiques concernant les principes de la spectroscopie Raman et sa mise en œuvre à travers plusieurs applications. Ces travaux pratiques, premiers du genre, utilisent les mêmes éléments que le capteur, lesquels sont disposés sur une table optique afin de comprendre leur rôle. Différentes notions fondamentales sont abordées (diffusions Raman et Rayleigh, fluorescence, phonons, modes de vibration, polarisation...) et appliquées à plusieurs domaines (physique, chimie, biologie). Un logiciel spécifique a été développé afin d'acquérir, de visualiser et de traiter de façon didactique les spectres Raman.

Mots-clés Capteur, spectroscopie Raman, laser, filtre de réjection, filtres notch et edge.

Abstract **From miniaturized Raman sensor to low cost didactic tool**
This article presents a Raman sensor and a didactic set of Raman spectroscopy using the same integrated elements. The purpose of the Raman sensor is to respond to various requests for field measurements for which a light, fast, reliable and low cost system is desirable and preferable to an expensive commercial system. The sensor consists of integrated elements (laser diode, compact standard spectrometer, filters and optical fibers) arranged to obtain a compact tool for Raman measurements. The didactic set aims to satisfy educational needs concerning the principles of Raman spectroscopy and its implementation through several applications. These Raman practical works, the first of its kind, use the same elements as the sensor, which are arranged on an optical table in order to understand their role. Different basic concepts are discussed (Raman and Rayleigh scattering, fluorescence, phonons, vibration modes, polarization...) and applied to several domains (physics, chemistry, biology). Specific software has been developed to acquire, visualize and didactically approach the Raman spectra.

Keywords Sensor, Raman spectroscopy, laser, rejection filter, notch and edge filters.

La spectrométrie Raman : une technique en pleine évolution technologique

La spectroscopie Raman (SR) est un outil bien connu pouvant répondre à des besoins d'analyse de milieux très divers et assez répandue dans les laboratoires de recherche. Ce n'est qu'assez récemment (une à deux décennies) que cette technique a pénétré les milieux non académiques, grâce aux progrès technologiques, tant au niveau des sources lasers que des spectromètres ou des systèmes de détection du signal, rendant ainsi les équipements Raman transportables, ou même portables, pour des analyses *in situ*, on-line, voire en temps réel.

Dans ce contexte, une application industrielle particulière et simple (le suivi de la concentration d'un produit par exemple) ou le suivi d'une propriété physico-chimique (orientation moléculaire d'un polymère par exemple) ne requiert pas toujours une très bonne résolution spectrale, ni l'acquisition du spectre Raman dans une large bande de nombre d'onde, et souvent une information Raman partielle peut

s'avérer suffisante pour répondre à une finalité précise. Ainsi une mesure simple, comme celle de l'intensité d'une seule raie ou le calcul d'un ratio d'aires de deux bandes Raman, suffit parfois pour donner l'information pertinente nécessaire. Néanmoins, ceci nécessite une étude en amont pour la détermination de la signature spécifique Raman liée à la propriété ou au paramètre à analyser. Cette étude est souvent suivie d'une phase de modélisation par des études statistiques (chimiométrie) pour permettre une quantification de la propriété ou du milieu à analyser par la spectrométrie Raman (voir les vidéos des cours de chimiométrie par Douglas Rutledge (AgroParistech Paris [1])). Les récentes innovations techniques en SR permettent maintenant d'avoir des équipements de plus en plus compacts et de résolution plus faible, mais avec néanmoins le suivi efficace d'un mesurande (terme qui définit la grandeur que l'on veut mesurer).

Parmi ces innovations, on peut citer des lasers de plus en plus compacts et puissants, de plusieurs centaines de mW, alimentés sous quelques volts et d'une taille d'une quinzaine de cm, tout en gardant une qualité de faisceau suffisamment bonne et des raies fines compatibles avec la SR

Encadré 1

Les lasers



Alimenté en 380 volts
15 KW consommés
Refroidissement eau
2 m de long
quelques watts utiles

www.spectra-physics.com



Quelques volts, quelques
centaines de mW
Compact (100*40*32mm³)
Bon marché

www.oxtus.com

Voici l'évolution des lasers utilisés pour la spectroscopie Raman, avec en particulier de nouvelles diodes laser utilisées maintenant dans les capteurs ou les dispositifs plus compacts. Ce type de laser a fait beaucoup de progrès dans la qualité, nécessaire pour faire de la spectroscopie, mais aussi de plus en plus en puissance (quelques centaines de mW), ne nécessitant que quelques volts d'alimentation. Son prix est de plus maintenant tout à fait abordable (quelques milliers d'euros contre quelques dizaines, voire centaines de milliers d'euros il y a quelques dizaines d'années).

(voir encadré 1). Par ailleurs, les détecteurs sont de plus en plus lumineux (ou sensibles) et également très compacts. L'apport récent le plus important impactant directement les spectromètres Raman et améliorant leurs performances provient des filtres de réjection (filtre de coupure (notch) ou filtre passe-bande (edge) – voir encadré 2). Pour différencier le laser de la réponse Raman, les systèmes nécessitent de grandes longueurs de diffraction et donc des spectromètres ayant des chemins optiques importants. L'avènement de ces filtres de réjection a changé drastiquement cela ; en effet, ce filtre réfléchit une longueur d'onde (celle du laser) et laisse passer toutes les autres, et donc seule la réponse Raman est alors détectée, ce qui a permis de faire des spectromètres de petite taille et ne gardant que la réponse Raman nécessaire.

Un capteur basé sur la SR nécessite des mesures robustes et fiables, mais également de trouver un bon compromis entre performances pour l'application visée, prix et adaptabilité de la mesure. Pour chaque application, le système doit être modulable, intégrant une modélisation spécifique par chimométrie de la mesure.

La possibilité d'un capteur simple et à bas coût

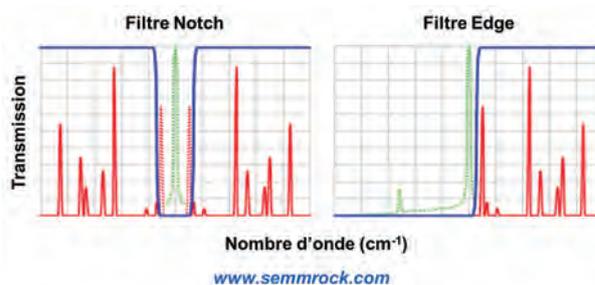
La figure 1 montre à titre d'exemple un capteur conçu et réalisé dans le laboratoire LMOPS en intégrant divers éléments du commerce, choisis dans le but d'une application ciblée et pour le meilleur compromis robustesse, coût et performance pour l'application [2].

La figure 2 donne un spectre Raman SERS obtenu à l'aide de cet instrument « bas coût », comparé avec celui obtenu avec l'aide d'un spectromètre de laboratoire de la société Horiba Jobin Yvon, de type Aramis. Cette figure montre la capacité de notre capteur pour ce type de mesure malgré une moins bonne résolution spectrale.

Ce capteur Raman, de par son faible poids et son encombrement réduit, a pu être utilisé pour des mesures en milieu industriel dans des espaces difficilement accessibles, comme par exemple dans le second exemple de la figure 3c.

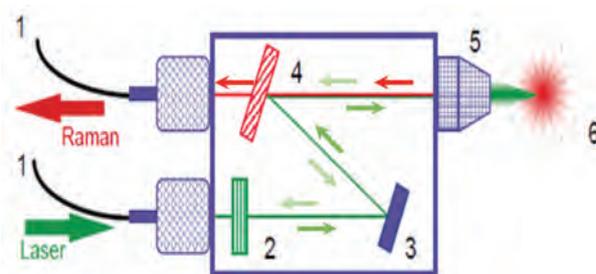
Encadré 2

Filtres de réjection : filtre de coupure (notch) ou filtre passe-bande (edge)



Dans cette figure, la transmission de ces filtres est représentée en bleu. Dans le cas d'un filtre « notch », ou filtre de coupure, ce filtre transmet toutes les longueurs d'onde, sauf autour de la longueur d'onde du laser qui est réfléchi par ce filtre ; quant au filtre « edge », filtre passe-bande, il transmet les longueurs d'onde au-dessus (ou en dessous) de la raie laser, comme un passe-bande en électronique.

Les filtres notch sont chers et d'une durée de vie plus courte que les filtres edge ; c'est pour cela que les filtres edge sont principalement utilisés dans les applications de capteurs. Ces filtres sont soit holographiques, soit constitués de couches de gélamines.



La figure ci-dessus décrit une tête Raman : le laser (rayon en vert) arrive par fibre optique (1) sur cette tête, passe par un filtre (2) pour épurer le rayon laser, est réfléchi par le miroir (3) sur le filtre edge (4) et passe par l'objectif (5) pour analyser l'échantillon (6). La diffusion Raman (flèche rouge) et le laser réfléchi (flèche vert clair) repassent ensuite par l'objectif ; le laser (flèche vert clair) est réfléchi sur le filtre et ne passe que la réponse Raman (flèche rouge), qui est ensuite transmise par la fibre optique et analysée dans le spectromètre.



Figure 1 - Exemple d'un spectromètre expérimental « bas coût » développé par le laboratoire LMOPS permettant une mesure *in situ* et rapide ; ce capteur est compact (20 x 18 x 3 cm³).

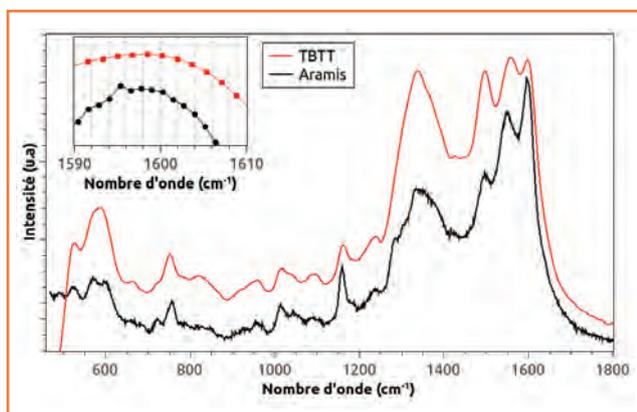


Figure 2 - Exemple de spectre Raman obtenu à l'aide de notre capteur (en rouge) en comparaison avec celui obtenu à l'aide d'un spectromètre de laboratoire Aramis de la société Horiba Jobin Yvon (en noir).

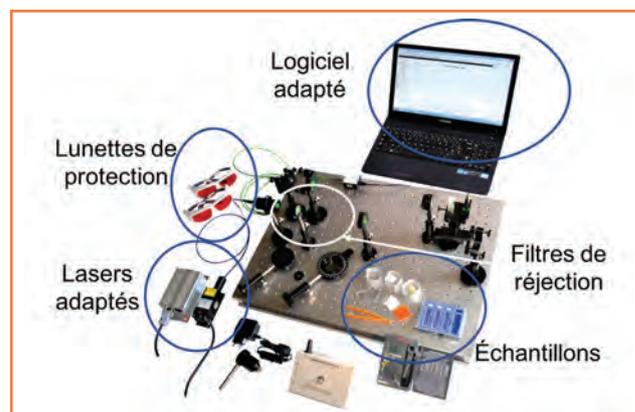


Figure 4 - Travaux pratiques sur les principes et applications de la spectroscopie Raman développés dans le cadre d'une collaboration entre le laboratoire LMOPS et la société DIDA CONCEPT avec le soutien de la Région Lorraine.



Figure 3 - Exemples d'utilisation de notre capteur pour le suivi de pollution dans des conditions difficiles (ici sous une tente (b)) et pour l'étude des propriétés de films polymères en temps réel (la flèche bleue représente le mouvement du film devant le capteur) ; dans ce second exemple, le faible encombrement de ce capteur est un atout très important.

Vers un outil pédagogique et didactique

À partir de ces capteurs, nous avons sélectionné différents éléments qui nous ont permis de concevoir un ensemble didactique original qui a pour but de répondre à des besoins pédagogiques concernant les principes de la spectroscopie Raman et sa mise en œuvre à travers plusieurs applications (figure 4). Ce TP Raman, unique sur le marché, utilise les mêmes éléments que le capteur précédent, qui sont cette fois disposés sur une table optique magnétique afin de pouvoir les étudier indépendamment et comprendre leur rôle. Différentes notions fondamentales sont abordées : diffusions

Raman et Rayleigh, fluorescence, phonons, modes de vibration, polarisation... et appliquées à plusieurs domaines (physique, chimie, biologie). De nombreuses expériences sont proposées pour illustrer des exemples d'applications de la SR : caractérisation de polymères (PMMA, PC, PE, PS...), identification de matériaux plastiques inconnus, études de minéraux et de cristaux, détection de composés dans un liquide, mesures de concentration, comparatif de médicaments, etc. Un logiciel spécifique a également été développé afin d'acquérir, de visualiser, de traiter et d'exploiter de façon didactique les spectres Raman, comme présenté dans la figure 5.

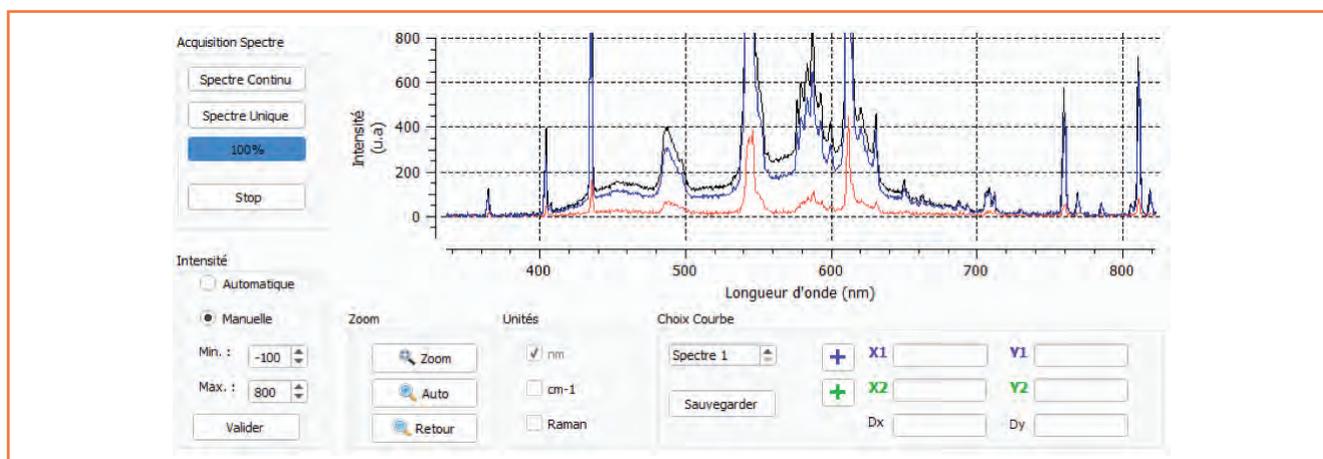


Figure 5 - Exemple d'un écran de ce TP pour l'analyse d'un spectre d'un liquide.

Conclusion

Les innovations technologiques actuelles permettent maintenant une miniaturisation des équipements pour concevoir des capteurs Raman compacts, légers et à bas coût dédiés à des mesures industrielles avec un compromis prix/performance/adaptabilité de la mesure. Mais il faut associer ce type de matériel à des modélisations par des mesures statistiques (chimiométrie). Ceci ouvre de nouvelles possibilités et perspectives d'utilisation de ces technologies pour des applications industrielles.

À partir de ce capteur et de ces innovations, nous avons pu concevoir un ensemble pédagogique innovant sur la spectroscopie Raman et permettre ainsi le développement et la diffusion de cette technique auprès des étudiants en master et écoles d'ingénieurs.

Références

- [1] Cours de chimiométrie : Analyse exploratoire des données (ACP, clustering), D. Rutledge, Master M2 (R) R & D analytique : de la molécule active à sa bioanalyse (www.agroparistech.fr/podcast/Chimiometrie-Douglas-Rutledge-Partie-1-4.html).
- [2] Fontana M.D., Kauffmann T.H., Chaynes H., Chapron D., Bourson P., Raman sensors for the control and improvement of optical materials, 5th Int. conference on materials and applications for sensors and transducers (Mykonos, Grèce), 27-30 sept. 2015.



T. Kauffmann



H. Chaynes



J. Huguenin



D. Chapron



M. Fontana



P. Ney



P. Bourson

Thomas Kauffmann est ingénieur de recherche, **Hadrien Chaynes**, ingénieur d'études, **Joris Huguenin**, doctorant, **David Chapron**, maître de conférences, **Marc Fontana**, professeur des universités, au Laboratoire Matériaux Optiques, Photonique et Systèmes (LMOPS), Université de Lorraine*.

Pascal Ney est enseignant-chercheur associé et invité (PAST) au Laboratoire LMOPS et PDG de la société DIDA CONCEPT qui conçoit et réalise des travaux pratiques didactiques pour les universités**.

Patrice Bourson (auteur correspondant) est professeur des universités et coordinateur de l'axe « Contrôle optique et capteurs Raman » du laboratoire LMOPS, Université de Lorraine*.

* Université de Lorraine et Centrale Supélec, Laboratoire Matériaux Optiques, Photonique et Systèmes (LMOPS EA-4423), 2 rue E. Belin, F-57070 Metz.
Courriel : patrice.bourson@univ-lorraine.fr

** DIDA CONCEPT, 50 rue de Metz, F-54580 Auboué.

Le plus compact des spectromètres Raman portables

Simplicité d'utilisation

- Lecture au travers du contenant ou au contact du produit
- Lecteur code barre intégré
- Accessoires : porte comprimés, porte vials...

Conforme CFR 21 part 11 :

- Gestion des comptes utilisateurs
- Audit trail intégré
- Signature électronique

Renseignez



Scannez



Contrôlez !



MIRA M3 une autre idée du Raman portable

Plus d'informations :

Tél. 01 64 86 97 00
www.metrohm.fr
info@metrohm.fr

Metrohm
France SAS

Intensification et miniaturisation en génie des procédés

Laurent Falk, Jean-François Portha et Jean-Marc Commenge

Résumé Grâce à l'intensification des procédés et à la miniaturisation des équipements qui en découle, on entrevoit le concept d'usine chimique miniature et modulaire « miniplant » comme un des scénarios de l'industrie chimique du futur. Les principaux avantages sont une plus grande rapidité d'implantation sur site permettant de générer plus rapidement des revenus, la flexibilité des ateliers pouvant être reconfigurés en fonction des besoins, la possibilité de production sur place et à la demande, au plus proche du client... Au travers de quelques exemples dans les domaines de la chimie fine et de la pharmacie, de la sécurité et de l'énergie, cet article présente les intérêts d'un tel concept mais aussi les difficultés scientifiques, techniques et financières qu'il faut surmonter.

Mots-clés Intensification des procédés, miniaturisation, usine du futur, usine modulaire, fabrication additive.

Abstract **Process intensification and miniaturization**
The concept of process intensification, closely linked to miniaturization of equipment, is seen as one of the founding concepts of the plant of the future by developing new production methods, based on miniaturized and modular "miniplant". Among new business models that could be generated, there are onsite production, decrease in stocks, reduced transportation of raw materials and products, and manufacturing process flexibility... Applications and developments in fine chemistry, pharmaceuticals and energy sectors illustrate the main stakes of the concept without omitting scientific, technical and economic difficulties that have to be overcome.

Keywords **Process intensification, miniaturization, plant of the future, modular plant, additive manufacturing.**

L'un des enjeux majeurs de l'usine chimique du futur est de répondre aux défis importants que sont la réduction des coûts liés à la consommation des matières premières ou de l'énergie et des investissements, l'amélioration des conditions de sécurité, la meilleure qualité des produits et des performances environnementales accrues, la réduction des stocks et une plus grande flexibilité des capacités de production.

Parallèlement à ces enjeux du développement durable, on assiste à une évolution un peu contradictoire où le consommateur est en quête croissante d'une différenciation et d'une personnalisation du produit propre à ses besoins [1]. Ce besoin de personnalisation engendre une multiplicité accrue du nombre de produits et donc des technologies différenciantes de fabrication permettant la production de produits individualisés susceptibles de donner un avantage industriel et de répondre au besoin de progrès social. Il en résulte une difficulté accrue également pour le recyclage des matières et l'usage de matières biosourcées, en particulier de variabilité, si les filières de collecte, de tri et de séparation ne sont pas assurées convenablement.

Dans le domaine de l'énergie, l'utilisation grandissante des énergies renouvelables décarbonées (éolien et solaire) pose également le problème d'un éventuel marché de l'énergie prenant en compte le taux décarboné, avec une pénalité éventuellement variable, qui sera fortement volatile en fonction du temps et du lieu. Dans le cas de certaines filières industrielles où le coût énergétique dans le produit final est important, on peut prévoir qu'il sera nécessaire de concevoir des procédés intermittents et flexibles pouvant s'effacer

ou redémarrer rapidement (de l'ordre de la demi-heure) ou opérant à certaines périodes de l'année où l'offre est abondante et les prix plus bas. L'impact prévisible est une augmentation des coûts des procédés industriels.

L'usine chimique du futur en tant qu'intermédiaire entre les intrants et les sortants se positionne donc comme la « variable d'ajustement » devant répondre de façon flexible mais robuste à des contraintes de grande variabilité des flux (quantité et qualité) et de l'accroissement des réglementations, tout en assurant une cible de performances socio-technico-économiques. La question est de savoir si les technologies et les modes de production actuels permettent de répondre favorablement à ces grands enjeux.

À l'heure actuelle, une part très importante de la production chimique mondiale en volume, et bien plus importante en valeur, est faite en réacteurs agités en discontinu pour près de 97 % des synthèses organiques [2-3]. Ceci s'explique facilement car la cuve agitée classique offre une très grande flexibilité et polyvalence des ateliers. C'est aussi un outil de production, dont l'intensité capitalistique est relativement modérée, qui semble le plus facile à adapter à partir des recettes de fabrication élaborées en laboratoire. Il est frappant de remarquer que certains produits de grande technicité et de hautes valeurs ajoutées sont issus d'ateliers de fabrication mettant en œuvre des équipements relativement peu performants et qui présentent de nombreux inconvénients préjudiciables à la fois à la qualité des produits synthétisés, à l'environnement par une consommation excessive d'énergie ou de solvants, mais aussi à la sécurité des installations et des personnes. Par exemple, les cuves agitées possèdent des

performances thermiques limitées pour lesquelles la mise en œuvre de réactions exothermiques rapides demande souvent une dilution des réactifs qui nécessite par la suite une étape de séparation. Une consommation importante de solvants, dont le recyclage ne peut être total et qui induit donc des rejets environnementaux directs ou indirects, est bien sûr un premier élément négatif. L'usage de procédés de séparation des produits de réaction et de recyclage des solvants induit des consommations énergétiques d'autant plus grandes que la quantité de solvant est importante. Par ailleurs, les vitesses des réactions chimiques étant directement liées à la concentration des réactifs, la dilution contribue de fait à un ralentissement des cinétiques et donc à un allongement des durées de synthèse et des tailles des équipements qui entraînent une augmentation des coûts, mais aussi des consommations énergétiques. Enfin, les étapes d'extrapolation entre le laboratoire et l'atelier de production, en particulier pour de nouveaux produits, restent particulièrement délicates. L'utilisation d'équipements peu performants et difficilement extrapolables augmente les durées des phases d'industrialisation et de mise sur le marché des produits, et les coûts associés peuvent être particulièrement pénalisants dans un contexte de compétition économique marqué.

L'intensification au service de la miniaturisation

Il existe depuis plusieurs années un attrait important pour l'amélioration notable des méthodes de fabrication grâce à la substitution des équipements conventionnels par des équipements intensifiés et en transformant les ateliers discontinus en ateliers continus, dans lesquels on contrôle plus étroitement les conditions opératoires.

L'intensification des procédés consiste, par le développement de méthodes, de techniques et d'appareils adaptés, à concevoir des procédés plus performants, plus compacts et plus économiques, dont la capacité de production est de plusieurs fois supérieure à celle d'un procédé conventionnel. Les principes techniques mis en œuvre visent à s'affranchir des limitations de transfert de chaleur (évacuation et apport), et plus généralement des apports d'énergie, de transfert de matière, mais aussi à déplacer les limitations thermodynamiques (solubilités, équilibres réactionnels) qui limitent le rendement de transformation et/ou de séparation d'un procédé.

Les objectifs applicatifs ci-dessus ne sont pas nouveaux et relèvent bien entendu de la mission générale de l'ingénieur en génie des procédés, mais ils se présentent dans un contexte en constante évolution. L'intensification découle donc d'un besoin essentiel d'évolution du génie des procédés, particulièrement dans le contexte actuel de la mondialisation des échanges, d'une concurrence accrue et d'un réel souci lié au développement durable [4]. La réponse à ces objectifs demande une vision intégrée et complexe de l'ensemble des trois composantes principales du développement durable dites des « 3P » (profit, people, planet) ou « 3E » (économie, éthique, environnement).

Les grands principes de la miniaturisation par l'intensification

Les premiers travaux sur l'intensification des procédés dans le monde industriel remontent à la fin des années 1970,

lorsque la société ICI a en premier mis en avant que le concept d'intensification était un moyen efficace permettant la réduction des coûts d'investissement d'un système de production en développant la technologie HiGee qui permet de séparer des mélanges par centrifugation. Une application à très grande échelle de cette technologie a permis de remplacer des colonnes de séparation de 30 mètres de haut travaillant sous vide par des appareils rotatifs de 1,5 mètres de diamètre pour une même séparation.

Les concepts de l'intensification ont ensuite été théorisés dans les années 1980 par Colin Ramshaw, puis par Stanekiewicz et Moulijn [5]. Une façon d'aborder l'intensification consiste à analyser les limitations d'un procédé de transformation et à mettre en œuvre les technologies et équipements appropriés. Les procédés de transformation de la matière et de l'énergie font intervenir de multiples phénomènes couplés à différentes échelles spatiales et temporelles. Les processus les plus lents ont les temps caractéristiques les plus élevés, ce qui traduit l'influence des phénomènes limitants. Les moyens d'action de l'intensification varient donc suivant la nature des processus limitants. Ces limitations sont de quatre types : **limitations de transfert de matière et de chaleur, limitations thermodynamiques, limitations énergétiques et limitations cinétiques.**

Limitation par les transferts de matière, de chaleur et mélange

En pratique, ces limitations peuvent être partiellement levées par une intensification des transferts obtenue en dégradant un surplus d'énergie mécanique, mais cette forme d'intensification est très pénalisante. Pour doubler le coefficient de transfert thermique dans la cuve agitée, il faut dépenser une puissance mécanique plus de dix fois plus importante en augmentant la vitesse d'agitation du mobile. Une alternative très intéressante car très efficace énergétiquement est de faire l'intensification par microstructuration. Pour cela, il est nécessaire de transposer la cuve agitée à un réacteur continu multi-tubulaire, dont les tubes sont refroidis par circulation d'un fluide caloporteur. Pour simplifier les choses, cet échangeur-réacteur peut être vu comme un simple échangeur thermique dont le fluide réactif s'écoule en régime laminaire dans des canaux cylindriques rectilignes et se refroidit par contact avec la paroi à température constante. Dans ce cas, le coefficient d'échange thermique est inversement proportionnel au diamètre du canal d'écoulement. Comme la surface d'échange par unité de volume réactionnel est également inversement proportionnelle au diamètre, le flux de refroidissement par unité de volume devient inversement proportionnel au carré du diamètre du canal. L'effet d'intensification est donc très important puisqu'il suffit d'une diminution du diamètre du canal d'un facteur 10 pour augmenter le flux volumique d'échange d'un facteur 100 !

Cet effet important d'intensification se retrouve dans de nombreux autres processus comme le mélange et le transfert de matière [6]. Grâce au développement considérable de la microfabrication, on peut réaliser des réacteurs, des mélangeurs et des contacteurs microstructurés de très faibles dimensions, de quelques millimètres à quelques centimètres. En contrôlant mieux les conditions d'écoulement et de transfert, les réactions secondaires parasites peuvent être supprimées, permettant ainsi d'obtenir des produits de très grande

pureté avec une grande sélectivité. Ces objets offrent de nouvelles possibilités pour les procédés de transformation en permettant une intensification sélective des processus physiques et chimiques : nouvelles voies de synthèse produisant moins d'effluents non valorisables, sécurisation d'installations à risque, diminution des taux de solvant, nouveaux matériaux et produits, etc.

Limitations thermodynamiques

Une limitation thermodynamique courante concerne les réactions chimiques équilibrées. Pour déplacer les équilibres réactionnels, on procède souvent à des excès stœchiométriques des réactifs qui induisent plusieurs problèmes dans les équipements conventionnels. Cela conduit à l'accélération des cinétiques réactionnelles ainsi qu'à des augmentations adiabatiques de température plus importantes qui peuvent être difficiles à gérer si les capacités de refroidissement des réacteurs sont insuffisantes. L'excès de réactifs nécessite également la séparation des produits en aval et le recyclage, pouvant conduire à des équipements de séparation importants et coûteux en investissement et en fonctionnement (énergie de séparation et de recyclage). Les équipements multifonctionnels dans lesquels on réalise en même temps la réaction et la séparation présentent l'avantage d'une diminution potentielle importante du coût des équipements et, grâce à l'intégration thermique, d'une consommation énergétique réduite [7]. L'exemple le plus emblématique est celui de la production d'acétate de méthyle par distillation réactive développée par Eastman Chemical Inc. qui permet de réduire non seulement l'intensité capitalistique des équipements par 5 (réduction du nombre des équipements de 28 à 3), mais aussi les coûts énergétiques du même facteur [5]. Il existe de nombreux autres principes, comme les réacteurs couplés à l'adsorption et à l'absorption, les réacteurs à membrane, les couplages réaction-cristallisation et précipitation [7].

Un autre type de limitation thermodynamique est lié à la solubilité des réactifs et des produits qui peut induire une diminution des vitesses de réactions et des sélectivités ou des efficacités de séparation. L'utilisation des liquides ioniques, dont le domaine d'application est beaucoup plus large que celui des simples solvants, entre dans ce cadre. Citons à titre d'exemple le procédé Difasol de dimérisation des oléfines proposé par IFP-Axens qui est un procédé diphasique mettant en œuvre une phase liquide ionique et la phase organique [8]. Par rapport au procédé homogène Dimersol, les liquides ioniques du procédé diphasique présentent l'avantage d'une solubilité des octènes beaucoup plus faible que celles des butènes. La réduction significative des réactions consécutives des octènes permet un gain de sélectivité de 68 à 75 %. Le procédé Difasol présente également l'avantage par rapport au procédé Dimersol d'une réduction d'un facteur 10 de la consommation en catalyseur, une compacité importante (quatre réacteurs de 120 m³ pour un réacteur de 50 m³), soit au final un gain économique de 15 % sur les coûts d'investissement (CAPEX) et de 20 % sur les coûts opératoires (OPEX).

Limitation par l'apport énergétique

Un autre mode d'intensification vise à apporter de l'énergie au système de manière non conventionnelle en jouant sur les modes d'apport (micro-ondes, ondes acoustiques), la localisation, la nature de l'énergie ou de la dissipation.

Dans un certain nombre de procédés mettant en œuvre des fluides diphasiques, la force de gravité est un paramètre important qui conditionne la mise en contact, l'écoulement ou la séparation des phases. Il est parfois nécessaire de disposer d'équipements de grande taille pour parvenir à des efficacités élevées. Une façon de diminuer la taille des équipements est d'augmenter le champ d'accélération gravitationnelle par la mise en rotation des fluides, comme cela est pratiqué en centrifugation. Mais l'application de ces champs centrifuges peut également être très bénéfique pour intensifier les transferts de masse et de chaleur par l'obtention de films liquides très minces, ou des aires interfaciales spécifiques très élevées. Il existe de nombreuses utilisations de la technologie des disques tournants pour des applications réactionnelles, les procédés d'absorption, d'extraction ou de distillation [9].

Limitations cinétiques

Il existe un certain nombre de systèmes réactionnels dont les cinétiques sont relativement lentes (temps caractéristique de réaction de l'ordre de plusieurs dizaines de minutes) et donc non limitées par les phénomènes de transfert de matière ou de chaleur. Les temps de séjour importants sont difficilement compatibles avec les réacteurs intensifiés et ces classes de réaction ont été, pendant un certain temps, éliminées du domaine d'action de l'intensification [10]. De manière classique, on peut bien sûr accélérer ces vitesses de réaction par une augmentation des températures ou des pressions de travail, ou même en augmentant les concentrations. Ces modes d'activation sont cependant délicats à maîtriser dans des réacteurs agités conventionnels car les vitesses de chauffe ou de refroidissement sont limitées (temps importants de montée et descente en température néfastes à la productivité). D'autre part, les synthèses complexes font souvent intervenir des réactions secondaires thermiquement activées qui sont préjudiciables à la sélectivité et aux rendements, et difficiles à maîtriser. Le passage du mode de production de batch à continu ouvre des voies nouvelles car il est possible de travailler dans de nouvelles fenêtres opératoires (fortes pression et température) sans occasionner un surcoût important des équipements, tout en améliorant de façon importante les rendements de réaction [11].

Lien entre intensification et miniaturisation

La performance de tout équipement (réacteur, échangeur de chaleur, échangeur de matière, séparateur) peut être représentée par son efficacité. Dans un réacteur, elle s'apparente à la conversion définie comme le rapport du débit ou de la quantité (masse ou mole) de matière transformée au débit ou à la quantité de matière disponible pour la transformation. Dans un échangeur de chaleur ou de matière, dans un séparateur, cette efficacité est le ratio de la quantité (*i.e.* débit) de chaleur ou de matière transférée à la quantité (ou au débit) de matière ou de chaleur potentiellement transférable.

En première approximation, dans de nombreux cas de procédés continus, l'efficacité est une relation asymptotique fonction du rapport entre le temps de passage (rapport du volume de fluide dans l'équipement par le débit volumique de fluide en entrée) et le temps caractéristique global t_{op} des processus qui gouvernent ce procédé. Le temps caractéristique est un indicateur de la vitesse à laquelle s'effectuent les transformations ou les transferts dans l'équipement ; il est d'autant plus petit que la cinétique ou la vitesse de transfert est grande.



Figure 1 - Réacteur photochimique (James Robinson Ltd). Comparaison des réacteurs de même capacité : discontinu conventionnel (droite) et continu intensifié (gauche) (www.chemspeceurope.com/content-images/main/Conferences/Continuous-Processing-to-make-better-particles_lan-Laird_RSC-Symposium-2011.pdf).

On conçoit donc aisément que plus le rapport du temps de passage au temps caractéristique est élevé, meilleure est l'efficacité de l'équipement.

On déduit de ces relations que, pour une efficacité donnée, le volume V de l'équipement est directement proportionnel au temps caractéristique du processus t_{op} et au débit de fluide Q [6].

Cette idée très simple montre que l'intensification des procédés, qui consiste à augmenter les vitesses des processus ou, autrement dit, à diminuer les temps caractéristiques, implique la diminution du volume des équipements pour un même débit traité, ou l'augmentation des débits traités pour un même volume d'équipement, voire une combinaison des deux cas précédents. Dans le cas de procédés limités par le transfert de matière ou de chaleur, les temps caractéristiques dépendent fortement, souvent par une relation quadratique, de la dimension caractéristique des canaux dans lesquels circulent les fluides. C'est pourquoi les microréacteurs, micromélangeurs et microéchangeurs présentent des performances étonnantes pour des volumes particulièrement faibles (figure 1).

Cette miniaturisation des équipements entraîne cependant plusieurs difficultés importantes, comme celle du risque de bouchage par l'introduction ou la formation de produits solides et une perte de charge très élevée, qui ont longtemps été vues comme un obstacle majeur à l'industrialisation de ces équipements très compacts. Les écoulements internes dans ces équipements sont souvent en régime laminaire. La perte de charge, estimée à partir de la relation de Poiseuille, est inversement proportionnelle au diamètre du canal d'écoulement à la puissance 4. Cette relation indique que passer la totalité du débit à traiter dans un canal unique se fait au prix d'une perte de charge et donc d'une consommation d'énergie très importante, contraire aux objectifs du développement durable dans lequel s'inscrit le principe d'intensification. L'alternative consiste à utiliser de nombreux canaux en parallèle afin de subdiviser le débit principal en sous-débits élémentaires, très faibles, permettant ainsi de compenser l'augmentation de perte de charge due à la réduction des diamètres des canaux. Dans un certain nombre de cas, la réduction du diamètre des canaux s'accompagne d'une intensification notable qui permet de réduire la longueur des canaux, ce qui conduit à des équipements multicanaux très courts,

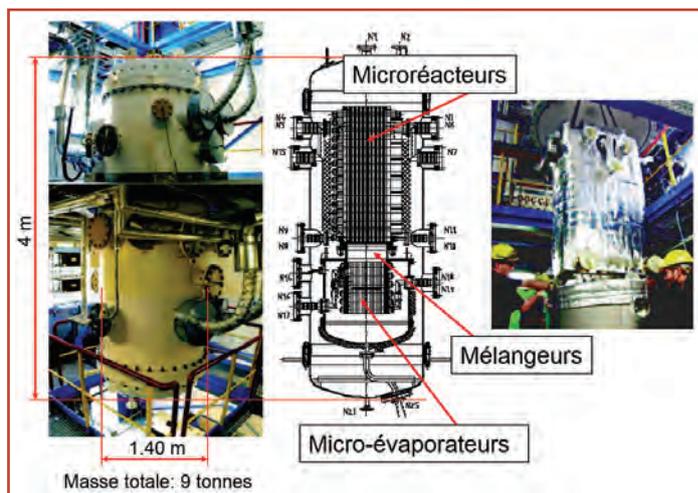


Figure 2 - Réacteur multi-structuré du projet DEMIS sur l'époxydation catalytique du propène [12].

avec une perte de charge très inférieure à celle d'un équipement conventionnel [6]. La nature applique ce principe depuis bien longtemps dans les organismes vivants, comme par exemple dans le système d'échange pulmonaire où environ 200 millions d'alvéoles offrent une surface d'échange de près de 100 m² pour quelques litres occupés.

Ce principe de structuration des écoulements a donné naissance au concept d'équipement micro- ou multi-structuré, qui correspond à des équipements de grandes tailles permettant de traiter des débits importants dans lesquels la structuration interne des écoulements permet l'intensification, la miniaturisation, mais une perte de charge modérée. L'exemple typique est le réacteur-échangeur à plaques ; un exemple industriel proposé par Degussa est le procédé DEMIS (« Demonstration project for the evaluation of micro-reaction technology in industrial systems ») d'époxydation catalytique du propène [12], dont les canaux sont inférieurs au millimètre (figure 2).

L'innovation potentielle importante apportée par la miniaturisation des procédés réside dans la possibilité d'extrapoler par multiplication et parallélisation des équipements, en s'affranchissant des nombreux problèmes classiques de l'extrapolation par augmentation d'échelle. Cette notion de parallélisation idéale, qui requiert toutefois une équidistribution parfaite des débits entre les échelles élémentaires, induit que si les conditions optimales de fonctionnement sur une partie élémentaire d'un équipement peuvent être déterminées en laboratoire, alors les conditions de fonctionnement du réacteur industriel sont identiques. Il suffit alors d'optimiser les conditions opératoires en laboratoire ou sur un petit pilote pour définir les conditions de fonctionnement du système industriel. On entrevoit que cette technique d'extrapolation en nombre (ou « numbering-up », par opposition au « scaling-up ») permettrait de faire un gain important sur les coûts et les temps de développement d'un procédé industriel.

Applications en chimie fine, en sécurité et dans les procédés pour l'énergie

Chimie fine

L'intensification nécessite souvent la transformation des ateliers de chimie fine du mode discontinu au mode continu et permet de fait une plus grande automatisation des modes

de production. On estime ainsi que le coût de la main d'œuvre par masse de produit manufacturé par un procédé continu hautement automatisé peut être réduit jusqu'à environ 50 % par rapport à un atelier batch [13]. L'intensification peut également permettre de réduire le nombre des étapes des synthèses, ce qui est aussi un facteur de réduction des coûts de manutention [10]. La société Corning, producteur de procédés intensifiés, estime que le taux de réduction des coûts de main d'œuvre peut atteindre environ 20 % [14]. Suivant les différents exemples rapportés en chimie fine, les gains apportés par l'intensification sont de l'ordre de 15 à 25 % en moyenne [10-11].

Sécurité des procédés

L'intensification intervient à plusieurs titres dans l'amélioration de la sécurité des procédés [15]. En premier lieu, l'augmentation importante des transferts thermiques permet de refroidir très efficacement les réacteurs chimiques et d'éviter la formation de points chauds et l'emballement des réactions [16]. La miniaturisation des équipements est également un des éléments clés de l'amélioration de la sécurité où la réduction des volumes permet de réduire la gravité des impacts en cas de fuite ou d'accident. Cette réduction des volumes se traduit par des volumes de stockage des réactifs et des produits plus faibles, une taille réduite des réacteurs et des tuyauteries, et donc une réduction de l'énergie potentiellement emmagasinée, et facilite le confinement.

À titre d'exemple, la rupture d'une canalisation de phosgène de 5 cm de diamètre nécessite la mise en place d'un périmètre de sécurité (20 ppm de chlore dans l'atmosphère) de 5,5 km ; en passant à un diamètre de 2,5 cm, la distance est ramenée à 700 m, et 1 cm à 80 m [17]. Pour des installations de petite taille, la solution du confinement dans un bunker devient possible car on réduit considérablement les coûts des bâtiments. Ceci permet d'assurer une sécurité passive très importante et c'est pourquoi on associe souvent les procédés intensifiés à des procédés intrinsèquement sûrs.

Une autre application concerne la synthèse directe à la demande de phosgène qui a permis de réduire les quantités de stockage de 25 tonnes à seulement 70 kg [17]. La société AET Group a mis au point une petite unité de synthèse de phosgène (4 à 40 kg/h) pour les applications en chimie fine sur place et à la demande immédiatement consommé dans un réacteur continu placé en aval, par réaction avec un deuxième réactif (par exemple avec un alcool pour faire des chloroformiates ou des carbonates, ou avec une amine pour faire un chlorure de carbamoyle, un isocyanate ou une urée) pour des applications de synthèses à façon [18] (figure 3).

Procédés intensifiés pour l'énergie

Les applications de l'intensification dans le domaine des économies d'énergie sont très importantes [15]. Rien que pour le Royaume-Uni et les Pays-Bas, on estime que le potentiel de réduction de la consommation d'énergie dans l'industrie chimique et connexe, grâce à l'intensification, est de près d'un million de tonnes équivalent pétrole [15]. Mais l'intensification offre également de nouvelles perspectives grâce à la microstructuration des écoulements (monolithe ou plaques structurées) et des dépôts catalytiques (dépôts en couche mince par « wash-coating ») avec la diminution considérable de la taille des réacteurs. Dans certaines applications, le processus limitant devient la réaction chimique elle-même et il est nécessaire d'améliorer la formulation et le dépôt de



Figure 3 - Module de génération de phosgène en continu et à la demande (AET Group [18]).

catalyseur. Les sociétés Velocys et Oxford Catalysts ont ainsi développé de nouveaux catalyseurs Fischer-Tropsch pour des réacteurs microstructurés qui permettent d'accélérer les cinétiques d'un facteur 10 à 15 par rapport à des réacteurs conventionnels, permettant des conversions de l'ordre de 70 % par passe (contre 50 % pour un réacteur classique). La taille des installations de Fischer-Tropsch peut être réduite de près de 90 % par rapport à une installation conventionnelle [19]. Un intérêt direct concerne les installations GTL (« gas to liquid ») implantées par les sociétés TOYO et MODEC sur les plateformes offshore FPSO (« floating production storage and offloading units »).

Grâce à la réduction du coût des équipements, la miniaturisation des procédés catalytiques ouvre également des perspectives complètement nouvelles d'unités de petites capacités distribuées pour couvrir des besoins locaux en énergie (production, valorisation, stockage), mais aussi pour la production de gaz de synthèse, de méthanol ou d'hydrogène pour la chimie et les industries de transformation. Parmi les applications potentielles, on peut citer le développement intensifié de réacteurs de production d'hydrogène. Selon une étude réalisée par le projet européen Roads2HyCom [20], il existe un marché de production sur site et à la demande d'hydrogène de capacité comprise entre 30 et 800 Nm³/h pour lequel la conception de petites unités miniaturisées de production par reformage du méthane (procédé SMR) aurait un intérêt.

Concept de l'usine modulaire intensifiée

Le concept d'intensification étant étroitement lié au concept de miniaturisation des équipements, on entrevoit le développement de nouveaux modes de production qui génèrent de nouveaux modèles d'activités grâce aux concepts d'usine chimique miniature (« miniplant ») et modulaire [9, 21-23]. Sans être totalement nouveau, le concept de modularité que l'on rencontre dans l'industrie du pétrole est renforcé grâce à la compacité des équipements et ouvre des perspectives économiques nouvelles pour l'industrie chimique du

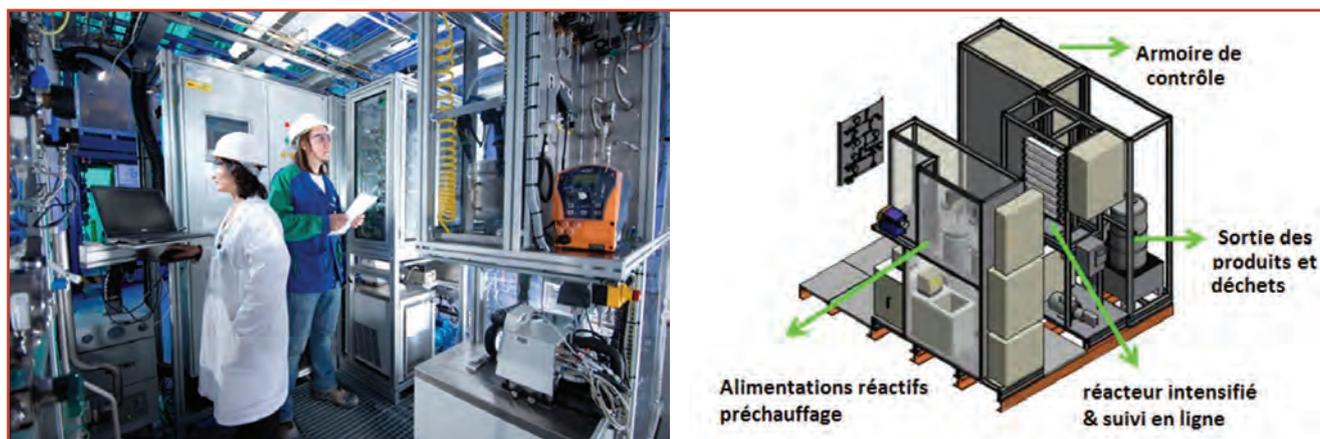


Figure 4 - Exemple d'un système modulaire de polymérisation monté sur skid [22].

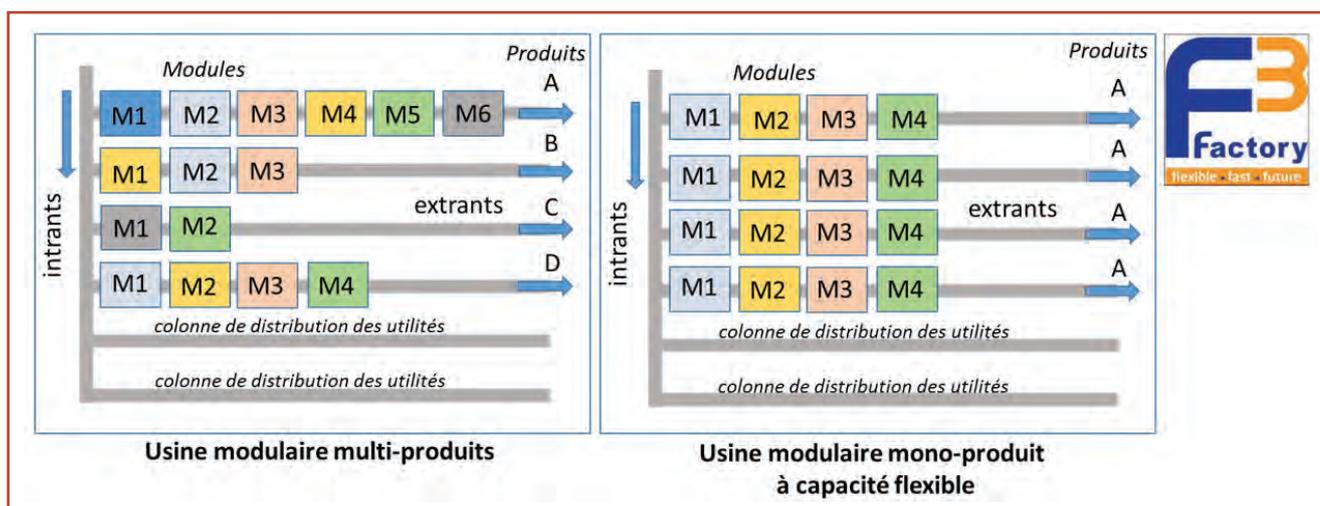


Figure 5 - Concept d'usines modulaires intensifiées développées dans le cadre du projet européen F3Factory [22].

futur. Cette modularité contribue à une meilleure flexibilité des ateliers, la possibilité de production sur place et à la demande, la diminution des stocks, la réduction du transport des matières premières et des produits par des circuits courts...

Les premiers concepts d'usines modulaires pour l'industrie chimique et pharmaceutique ont vu le jour dans les années 2000 et sont passés aujourd'hui au stade de la réalisation concrète. La *figure 4* montre des réalisations de modules pour mini-usine développés dans le cadre du projet européen F3Factory, permettant de faire la production sur place et à la demande pour certaines campagnes de production [21].

L'usine modulaire permet d'associer un certain nombre de modules flexibles et interchangeable dont les dimensions et les connectiques doivent être standardisées afin de faciliter les procédures d'assemblage et d'interconnexion. L'objet du projet européen F3Factory [22] a porté sur la conception et la mise au point de tels modules basés sur des équipements intensifiés et automatisés qui sont assemblés sur une colonne vertébrale délivrant les utilités d'une plateforme dédiée (*figure 5*). L'intérêt d'une plateforme multi-partenaires est de partager les coûts d'investissement et de fonctionnement.

Cette conception est basée sur des modules réutilisables, fabriqués en grande série et non spécifiques, mais considérés comme des parties élémentaires fonctionnelles et polyvalentes qui peuvent être utilisées dans différents types de procédés. Pour une diminution maximale des coûts, chaque module répond à une norme (dimension, connectique,

débit...) afin de faciliter les procédures d'assemblage et d'interconnexion. Dans le cas d'une unité de synthèse d'alkylamine, une usine modulaire de 36 kt/an permettrait d'atteindre une capacité de production pourtant cinq fois supérieure à celle d'une usine conventionnelle avec des coûts globaux de production 10 % plus faibles [21].

L'intérêt économique de petites unités de production modulaire n'apparaît pas comme une évidence *a priori* car les règles classiques du développement industriel établissent que les coûts d'investissement sont proportionnels à la capacité de production, soit la taille des équipements à la puissance 0,6 [13]. Cet effet d'échelle favorise le développement d'unités de grande capacité et désavantage de fait l'utilisation des technologies intensifiées basées sur la duplication en nombre et la mise en parallèle des équipements et des systèmes périphériques (pompes, capteurs, organes de commande).

En réalité, dans cette approche comparative, il est nécessaire de tenir compte du fait que la capacité de production d'un équipement conventionnel n'est pas toujours proportionnelle à son volume, comme c'est le cas par exemple pour une réaction limitée par le transfert de chaleur où la productivité d'une cuve agitée discontinue est seulement proportionnelle au volume à la puissance 2/3. Dans ce cas, le coût des équipements devient donc proportionnel à la productivité à la puissance 0,9 (0,45 dans le cas de l'atelier batch de chimie fine), dénotant un effet d'échelle beaucoup moins marqué.

La société AET Group a ainsi développé un réacteur intensifié (RAPTOR®) très compact de moins d'un litre [18], dont la capacité de production est celle d'une cuve agitée de plusieurs m³ pour un coût d'investissement bien moins important. Ceci démontre que le coût d'un équipement intensifié peut dans certains cas être sensiblement plus faible que celui d'un équipement conventionnel, mais il n'existe pas de règles générales.

Il faut également garder à l'esprit qu'en général dans un procédé complexe, le réacteur ne constitue qu'environ 10 à maximum 20 % du coût total ; même pour une réduction notable par deux du coût du réacteur, le gain global en investissement n'est que de 5 à 10 %. La réduction notable des coûts d'investissement est plutôt due à l'impact de l'intensification sur la chaîne complète de production, comme le montrent un certain nombre d'exemples en chimie fine utilisant des technologies éprouvées (IMM, Corning, Nitech). Un des arguments souvent identifiés de la diminution des coûts d'investissement est la réduction du nombre d'étapes (réaction ou séparation) par rapport à un procédé conventionnel [10]. Suivant les cas, les procédés intensifiés permettent un gain d'investissement de l'ordre de 15 à 25 % par rapport à un atelier conventionnel.

L'usine modulaire se positionne donc comme l'une des alternatives pour répondre aux difficultés d'une compétitivité internationale très forte, à la diminution du cycle de vie des produits (entre le lancement et le déclin) et une volatilité importante des marchés, à laquelle s'ajoute un surcoût des coûts de l'énergie, qui conduisent à des prévisions économiques particulièrement fragiles. Dans ce contexte difficile, l'usine de demain doit gagner en flexibilité pour s'adapter au mieux à la demande des marchés.

Il apparaît que les modèles économiques établis après la Seconde Guerre mondiale, basés sur l'augmentation de la consommation de masse, sont de moins en moins adaptés. Les économies d'échelles liées aux grandes capacités de production nécessitent des investissements très importants qui, dans des marchés fluctuants, conduisent à une augmentation des risques et à la diminution de la valeur actuelle nette. L'usine modulaire plus petite et plus efficace que l'usine conventionnelle peut être développée plus rapidement et permet ainsi de générer des revenus et de prendre des parts de marché plus vite. Ceci est un avantage notable pour une société qui fabrique de nouveaux produits avec un cycle de vie assez court demandant des efforts conséquents en recherche et développement. Par ailleurs, l'étalement dans le temps des dépenses capitalistiques est un avantage conséquent par rapport à une usine conventionnelle de forte

capacité dont les pleines performances, permettant de réelles économies d'échelles, seront seulement atteintes plusieurs années plus tard [23-24]. Les coûts d'investissement d'un atelier ou d'une usine conventionnelle, qui représentent près de quatre à cinq fois le coût des équipements (indice de Lang) et qui sont trop importants, sont dus à une conception trop spécifique de chaque unité de fabrication, même pour un produit manufacturé identique. Les raisons sont nombreuses, comme l'âge des installations qui peut être différent, certaines unités pouvant avoir bénéficié d'améliorations techniques, ou les contraintes locales (approvisionnement des matières premières, spécificités du marché des produits et réglementation). L'usine modulaire, basée sur des modules identiques, standardisés, réutilisables et fabriqués en grande série, permettrait de diminuer de manière conséquente les coûts d'investissement et rendrait ces usines modulaires tout à fait compétitives par rapport à des unités de grande taille bénéficiant des économies d'échelles [23-24].

Enjeux de la réduction des coûts d'investissement grâce à la fabrication additive

L'un des principaux problèmes de l'usine modulaire, basée sur des équipements intensifiés, est que dans son ensemble, le marché de ces équipements intensifiés n'est actuellement pas mature, et on estime que le coût de beaucoup de prototypes sont trop élevés et non représentatifs d'un marché stabilisé. Les enjeux concernent donc la réduction importante des coûts d'investissement.

De premières études de développement montrent que les techniques de fabrication additives deviennent maintenant compétitives pour la fabrication économique d'équipements intensifiés de génie chimique en utilisant des matériaux performants [25]. DSM a récemment développé un microréacteur échangeur de 1 à 8 mL interne réalisé par fabrication additive 3D en inox 3016 permettant de traiter un débit par unité de volume d'équipement pouvant atteindre 600 000 kg/m³/h (figure 6). À ce niveau, un réacteur d'un litre est capable d'assurer une capacité de production de près de 5 000 t/an. Il est possible de construire des équipements avec des parois internes d'un millimètre d'épaisseur résistant à des pressions internes de quelques centaines de bars. La consommation de matière première extrêmement faible permet à terme d'envisager l'utilisation de matériaux très résistants à la corrosion comme le tantale, sans compromettre le coût final de l'équipement.

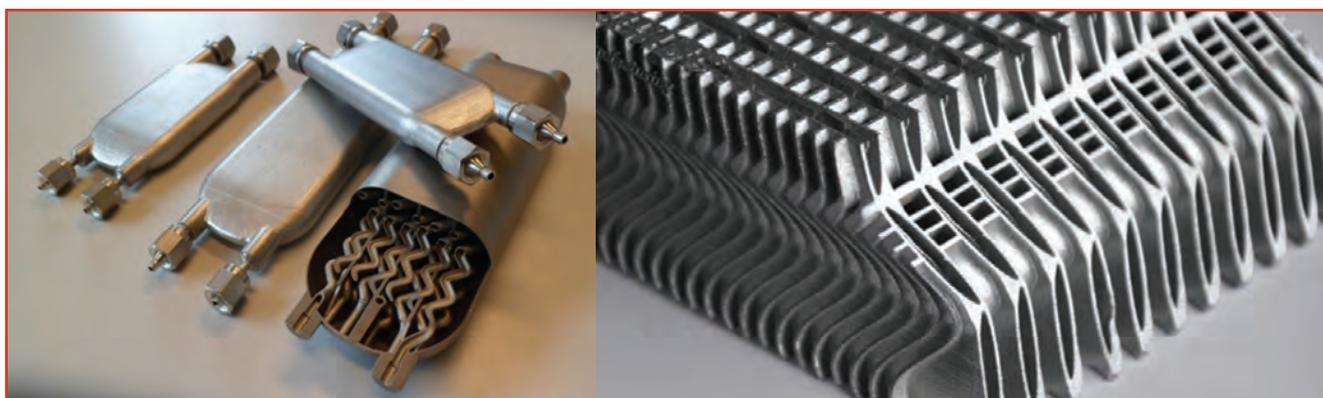


Figure 6 - Réacteurs échangeurs en inox réalisés par fabrication additive. À gauche : réacteur DSM (<https://www.melotte.be/en/news/3d-printing-metal-micro-flow-reactors-dsm>) ; à droite : échangeur Poly-Shape (www.3dnatives.com/poly-shape-petite-parle-grands).

La France n'est pas en reste avec le projet FAIR (« Fabrication additive pour intensification de réacteurs ») qui a pour ambition de développer une nouvelle filière industrielle française centrée sur la fabrication additive d'équipements intensifiés (procédés, produits) pour de nouveaux usages. Le groupe Air Liquide et la PME française Poly-Shape sont à l'origine de cette initiative appuyée par deux autres industriels, Adisseo et Auer, ainsi que par cinq partenaires académiques. Les objectifs de ce projet concerneront les aspects conception, fabrication, fonctionnalisation, intégration et usages de ces nouveaux équipements intensifiés de grande taille (supérieur à 50 cm de côté). La fabrication additive est donc susceptible de permettre une réduction notable des coûts des équipements en grande série ou même spécifiques par rapport aux procédés conventionnels. Les analystes tablent sur un potentiel de réduction important des coûts de la fabrication additive de 60 % à cinq ans et de 30 % supplémentaires à dix ans, soit une diminution de près de 75 % à l'horizon 2025.

Conclusions

Les perspectives qu'offre l'usine miniature et modulaire sont nombreuses et peuvent avoir du sens dans les industries de petites à moyennes capacités, pharmacie, chimie fine et dans le domaine de l'énergie. Pour autant, les concepts de cette usine, qui reposent très souvent sur le passage du mode batch au mode continu des équipements de production, ne sont pas encore établis pour de nombreux procédés. La manipulation très courante de produits solides (catalyseurs, dissolution de solides, formation de produits précipités ou cristallisés) reste une réelle difficulté pour certains procédés intensifiés mettant en œuvre des petits volumes d'équipement.

Il serait donc illusoire d'affirmer que grâce à l'intensification, toutes les usines de demain seront de petites unités propres, sûres et confinées. Les produits de base de grand tonnage resteront fabriqués dans des usines de grande taille. Par ailleurs, le potentiel d'intensification n'est pas le même pour chaque procédé ; certains procédés peuvent bénéficier de sauts technologiques importants, d'autres non. Enfin, suivant le montant des investissements à réaliser, on pourra préférer garder des installations plus conventionnelles qui auront été améliorées, modernisées et dégoûtées plutôt que de construire des unités complètement nouvelles. Il reste enfin un certain nombre de procédés qui ont encore été très peu abordés par l'intensification, comme les bioprocédés dont les cinétiques réactionnelles sont lentes et les micro-organismes très sensibles à toutes conditions opératoires « intensifiées » donc plus stressantes.

Malgré les difficultés encore nombreuses, il n'en reste pas moins que l'intensification au travers de l'usine miniature et modulaire porte des concepts d'innovation qui permettent de repenser les modes de production conventionnels et qui renouvellent les modèles économiques d'entreprises.

Références

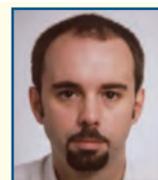
- [1] Duvallet R., La personnalisation ou la nouvelle quête de sens du consommateur, *Les Échos*, 8 août 2011 (http://archives.lesechos.fr/archives/cercle/2011/08/08/cercle_36870.htm).
- [2] Ripplin D., Simulation of single and multiproduct batch chemical plants for optimal design and operation, *Comput. Chem. Eng.*, **1983**, 7, p. 137.
- [3] Schwalbe T., Better processes for better compounds at minimal cost – The economics and science of switching from batch to continuous, **2006** (http://depts.washington.edu/cpac/Activities/Meetings/Satellite/2006/Wednesday/Schwalbe_Rome_2006.pdf).
- [4] Charpentier J.-C., In the frame of globalization and sustainability, process intensification, a path to the future of chemical and process engineering (molecules into money), *Chem. Eng. J.*, **2007**, 134, p. 84.
- [5] Stankiewicz A., Moulijn J.A., *Re-engineering the chemical processing plant – Process intensification*, Marcel Dekker, **2004**.
- [6] Commenge J.M., Falk L., Corriou J.P., Matlosz M., Intensification des procédés par microstructuration, *C. R. Physique*, **2004**, 5, p. 597.
- [7] Stankiewicz A.I., Reactive separations for process intensification: an industrial perspective, *Chem. Eng. Proc.*, **2003**, 42, p. 137.
- [8] Favre F., Forestière A., Hugues F., Olivier-Bourbigou H., Chodorge J.A., From monophasic dimersol to biphasic difasol, *Oil Gas Eur. Mag.*, **2005**, 31, p. 83.
- [9] Reay D., Ramshaw C., Harvey A., *Process intensification engineering for efficiency, sustainability and flexibility*, Elsevier, **2008**.
- [10] Roberge D.M., Ducry L., Bieler N., Cretton P., Zimmermann B., Microreactor technology: a revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries?, *Chem. Eng. Technol.*, **2005**, 28, p. 318 (www.teknoscienze.com/lp/Paris_Symposium_presentations/Roberge.pdf).
- [11] Hessel V., Novel process windows: gate to maximizing process intensification via flow chemistry, *Chem. Eng. Technol.*, **2009**, 32, p. 1655.
- [12] Markow G., Schirmeister S., Albrecht J., Becker F., Schütte R., Caspary K.J., Klemm E., Microstructured reactors for heterogeneously catalyzed gas-phase reactions on an industrial scale, *Chem. Eng. Technol.*, **2005**, 28, p. 459.
- [13] Peters M., Timmerhaus K., West R., *Plant Design and Economics for Chemical Engineers* (5th ed.), McGraw Hill, **2003**.
- [14] Pissavini S., Guidat R. (Corning), micro-reactor flow chemistry: impact on plant economics, guidelines and case review, *2nd Symposium on continuous flow reactor technology for industrial applications*, Paris, 3-4 oct. **2010**.
- [15] Falk L., La place des procédés intensifiés dans l'usine du futur, in *Le génie des procédés et l'entreprise*, Chap. 12, J.P. Dal Pont (dir.), Hermès, Lavoisier, **2011**.
- [16] Anxionnaz Z., Cabassuda M., Gourdon C., Tochon P., Heat exchanger/reactors (HEX reactors): concepts, technologies: state-of-the-art, *Chem. Eng. Process.*, **2008**, 47, p. 2029.
- [17] Hendershot D.C., Process minimization: making plants safer, *Chem. Eng. Prog.*, janv. **2000**, p. 35.
- [18] <http://la-mesta.coteweb.net/wp-content/uploads/LaMesta-PDF-presentation.pdf>; www.teknoscienze.com/lp/Paris_Symposium_presentations/Panthou.pdf
- [19] Lerou J.J., Enabling small-scale GTL, *9th Novel gas conversion symposium*, Lyon, 30 mai-3 juin **2010**.
- [20] https://www.ika.rwth-aachen.de/r2h/index.php/Main_Page.html
- [21] Shah S., Modular miniplants: a new paradigm, *Chem. Eng. Prog.*, mars **2007**, p. 36.
- [22] www.f3factory.com/scripts/pages/en/home.php
- [23] Mothes H., No-regret solutions: modular production concepts for times of complexity and uncertainty, *ChemBioEng Rev.*, **2015**, 2, p. 423.
- [24] Sievers S., Seifert T., Franzen M., Schembecker G., Bramschiep C., Fixed capital investment estimation for modular production plants, *Chem. Eng. Sci.*, **2017**, 158, p. 395.
- [25] Reintjens R., De Vries A., Microreactors: lessons learned from industrial applications, *Chem. Eng.*, août **2016**, p. 40.



L. Falk



J.-F. Portha



J.-M. Commenge

Laurent Falk (auteur correspondant) est directeur de recherche au CNRS et directeur du Laboratoire Réaction et Génie des Procédés (LRGP), Université de Lorraine*.

Jean-François Portha est maître de conférences et **Jean-Marc Commenge**, professeur, à l'ENSIC-LRGP*.

* LRGP (UMR CNRS UL 7274), 1 rue Grandville, BP 20451, F-54001 Nancy Cedex.

Courriels : laurent.falk@univ-lorraine.fr ; jean-francois.portha@univ-lorraine.fr ; jean-marc.commenge@univ-lorraine.fr

SERPOL : la dépollution écologique des sols au cœur de la Vallée de la Chimie

Antoine Joubert et Vincent Desroches

La réhabilitation de la Vallée de la Chimie passe par une dépollution des sols, un défi que SERPOL souhaite relever grâce à son projet de Phytocentre.

Contexte et enjeux

Les préoccupations liées à l'état des sols se sont renforcées ces dernières années [1], pour plusieurs raisons :

- Les importantes mutations de l'industrie amènent des arrêts nombreux d'exploitations, parfois remplacées par de nouvelles industries. Ces changements d'exploitants sont souvent l'occasion de faire un état des lieux, notamment en lien avec l'obligation de remise en état qui incombe à l'ancien exploitant.
- La pression démographique et la concentration des populations dans les zones urbanisées créent également une demande foncière forte : des terrains laissés sans usage depuis de nombreuses années sont alors redécouverts, parfois pour y implanter de nouvelles activités industrielles, mais également pour y construire de l'habitat.

La découverte de pollutions oubliées à cette occasion appelle une réponse adaptée à ces enjeux qui sont au croisement des préoccupations de santé publique, de protection de l'environnement et d'utilisation durable de l'espace.

Les solutions de traitement

Les techniques de traitement des sols pollués sont classées en quatre grandes catégories : les procédés physico-chimiques, thermiques et biologiques, ainsi que le confinement. Leur choix dépend de la taille du chantier, du type de pollution, de la nature du sol, des délais de décontamination, des risques pour les opérateurs et des coûts des traitements. Elles se distinguent par leur mode de mise en œuvre : techniques *ex situ* (hors site et sur site) ou *in situ* [2].

Les techniques *in situ* sont directement effectuées dans le sol par des procédés permettant de traiter les polluants sans excavation.

Lorsque le terrain ne le permet pas, les terres excavées sont traitées hors du site, dans des centres de traitement fixes. Ces centres peuvent être des installations de lavage de terres, de désorption thermique, de stabilisation, de traitement biologique, ou encore d'incinération, et des cimenteries. Les terres peuvent également être envoyées en installations de stockage de déchets dangereux (ISDD), non dangereux (ISDND) ou inertes (ISDI).

Bien que la tendance soit au traitement *in situ*, la réalité est différente. En effet, à ce jour, 60 % des traitements de terres polluées se font *ex situ* et 40 % *in situ*.

Le projet de SERPOL

Le projet de SERPOL, filiale spécialisée dans la dépollution du groupe lyonnais SERFIM, est de créer un centre de

traitement fixe innovant par phytodégradation : le Phytocentre. La technique de rhizodégradation – procédé **PHYTOESOL** développé par SERPOL – rentre donc dans la catégorie des traitements biologiques *ex situ*.

Ce projet, qui a fait partie du premier Appel des 30 !* – lancé en 2014 par la Métropole de Lyon – et qui représente un investissement de plus de 1,3 millions d'euros, permettra de dépolluer les terres des hydrocarbures en utilisant des végétaux, comme la luzerne ou le trèfle, grâce à un procédé efficace et éprouvé depuis plus de cinq ans. « Ce procédé de phytoremédiation est basé sur le développement du système racinaire des plantes, et surtout sur la capacité des bactéries qui s'y trouvent à biodégrader les polluants organiques », explique Alain Dumestre, directeur général de SERPOL. C'est une alternative aux techniques conventionnelles de par sa technologie innovante, naturelle et écologique.

L'organisation du Phytocentre

Le site sera constitué de deux zones : une première dédiée aux contrôles réglementaires et à l'admission des matériaux, une seconde réservée à la préparation des terres et à leur traitement. Il sera capable, à terme, de gérer 60 000 tonnes de matériaux par an. Dans une volonté de respect de l'environnement, le site sera intégralement étanché et un suivi environnemental régulier sera mis en place. De plus, il offrira visuellement un espace de verdure et ne comportera pas de bâtiment, conférant ainsi une vraie intégration paysagère.

Le Phytocentre de SERPOL comprendra également une zone pilote de recherche et développement destinée à tester



Application du procédé **PHYTOESOL** sur un site pollué par des hydrocarbures pétroliers.

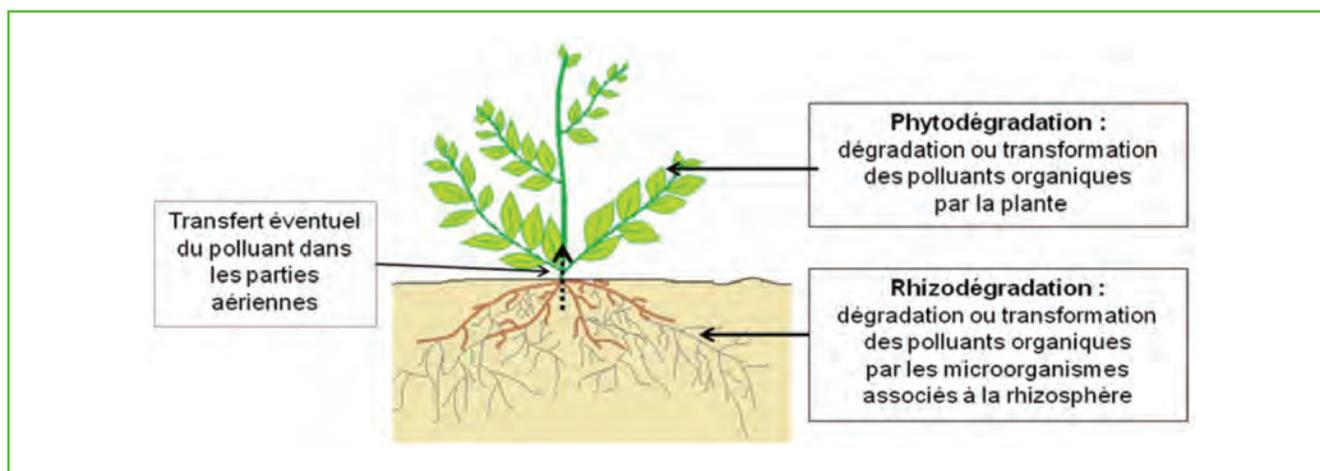


Schéma général de fonctionnement de la phyto/rhizodégradation [12].

le procédé **PHYTOSOL** sur d'autres molécules organiques que les hydrocarbures pétroliers et d'autres procédés innovants de phytodégradation. SERPOL a d'ores et déjà mené des projets de R & D sur des traitements biologiques voués à traiter des éthers carburants, ETBE/MTBE (projet TISATIE porté par AXELERA) ou des PCB (projet FUNGI EAT PCB porté par AXELERA). Fort d'une collaboration entamée il y a dix ans avec les acteurs de la recherche dans le domaine des traitements des sols pollués, SERPOL se veut porteur d'innovation écologique au service de notre environnement.

Focus sur la phytodégradation

La phytodégradation est une technique de dépollution *in situ* des sols contaminés par des polluants organiques en utilisant des plantes et les microorganismes associés [3]. Elle a pour but de transformer les polluants organiques toxiques en composés plus simples et moins dangereux pour l'homme et l'environnement. Cette phytotechnologie communément connue sous le terme de « phytodégradation » peut se faire principalement selon deux modes : direct et/ou indirect, désignés respectivement par phytodégradation (proprement dite) et rhizodégradation.

- La **phytodégradation** (proprement dite) désigne la dégradation des polluants organiques dans la plante elle-même, à travers son activité métabolique, au niveau des parties aériennes et/ou racinaires (ce qui suppose alors l'absorption du polluant au préalable), ou en dehors de la plante *via* la production d'enzymes extraracinaires (exsudats) [4-6].

- La **rhizodégradation** correspond à la dégradation des polluants organiques grâce à la stimulation de l'activité des microorganismes présents dans l'environnement des racines, la rhizosphère [7]. La plante fournit la source de carbone nécessaire à la croissance de la microflore rhizosphérique *via* son exsudation racinaire et permet l'aération du sol [8]. Ce sont les bactéries et les champignons saprotrophes qui ont plutôt été étudiés dans ce contexte [9], mais les champignons mycorrhiziens peuvent aussi favoriser la rhizodégradation, notamment en favorisant la survie et la croissance des plantes [10-11].

Les principaux polluants organiques capables d'être traités par rhizodégradation sont les hydrocarbures totaux (HCT) et les BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène et xylènes). Mais d'autres molécules organiques telles que les hydrocarbures aromatiques polycycliques HAP et les solvants chlorés

sont également susceptibles d'être traitées. D'autres molécules organiques encore sont également considérées comme dégradables par un tel procédé mais peu de retours d'expérience en conditions de terrain figurent dans la littérature.

Références

- * www.appeldes30.fr
- [1] www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/Politique-de-gestion-des-sites-et
- [2] <https://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/sols-pollues/techniques-depollution.php4>
- [3] Stanovych A., Deyris P.-A., Grison C., Phytotechnologies remédiatrices et chimie verte : une symbiose d'avenir, *L'Act. Chim.*, **2017**, 414, p. 1.
- [4] Criquet S., Joner E., Leglize P., Leyval C., Anthracene and mycorrhiza affect the activity of oxidoreductases in the roots and the rhizosphere of lucerne (*Medicago sativa* L.), *Biotechnol. Lett.*, **2000**, 22, p. 1733.
- [5] Pilon-Smits E., Phytoremediation, *Annu. Rev. Plant Biol.*, **2005**, 56, p. 15.
- [6] Schwitzguébel J.P., Comino E., Plata N., Khalvati M., Is phytoremediation a sustainable and reliable approach to clean-up contaminated water and soil in Alpine areas?, *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2011**, 18, p. 842.
- [7] Joner E., Leyval C., Phytoremediation of organic pollutants using mycorrhizal plants: a new aspect of rhizosphere interactions, *Agronomie*, **2003**, 23, p. 495.
- [8] Reilley K.A., Banks M.K., Schwab A.P., Organic chemicals in the environment: dissipation of polycyclic aromatic hydrocarbons in the rhizosphere, *J. Environ. Qual.*, **1996**, 25, p. 212.
- [9] Corgié S.C., Beguiristain T., Leyval C., Spatial distribution of bacterial communities and phenantrene (PHE) degradation in the rhizosphere of *Lolium perenne* L., *Appl. Environ. Microbiol.*, **2004**, 70, p. 3552.
- [10] Debiane J., Garçon G., Fontaine J., Verdin A., Shirali P., Durand R., Grandmougin-Ferjani A., Lounès-Hadj Sahraoui A., In vitro evaluation of the oxidative stress and genotoxic potentials of anthracene on mycorrhizal chicory roots, *Environ. Exp. Bot.*, **2008**, 64, p. 120.
- [11] Debiane J., Garçon G., Verdin A., Fontaine J., Durand R., Grandmougin-Ferjani A., Shirali P., Lounès-Hadj Sahraoui A., Mycorrhization alleviates benzo[a]pyrene-induced oxidative stress in an in vitro chicory root model, *Phytochemistry*, **2009**, 70, p. 1421.
- [12] Lounès-Hadj Sahraoui A. Fontaine J., Leyval C., Ouvrard S., *La phytodégradation : une solution de traitement pour les polluants organiques ?*, Journées techniques nationales, Paris, 7-17 oct. **2012**.



A. Joubert

Antoine Joubert est responsable scientifique et Vincent Desroches, ingénieur d'affaires, chez SERPOL*.



V. Desroches

* SERPOL, 2 chemin du Génie, BP 80, F-69633 Vénissieux Cedex.
www.serpolf.fr
 Courriels : antoine.joubert@serpol.fr ; vincent.desroches@serpol.fr

Distinctions

Médailles de cristal 2017 du CNRS

La Médaille de cristal distingue des ingénieurs, des techniciens et des administratifs, et récompense celles ou ceux qui, par leur créativité, leur maîtrise technique et leur sens de l'innovation, contribuent aux côtés des chercheurs à l'avancée des savoirs et à l'excellence de la recherche française.

• Louise-Anne Cariou



Louise-Anne Cariou (32 ans) se distingue par sa contribution exceptionnelle dans le domaine de l'hygiène-sécurité ainsi que pour sa démarche qualité.

Entrée comme ingénieure d'étude (BAP G : Prévention) au CNRS en 2011, après plus de deux années à la SNCF puis chez Equert pour Airbus, où elle était ingénieure qualité sécurité environnement, elle a intégré l'Institut des sciences chimiques de Rennes (ISCR), une unité de 500 personnes, dont 288 permanents, répartie sur six sites à Rennes et Lannion.

Aujourd'hui ingénieure prévention et sécurité (IPS), elle a récemment créé un réseau de correspondants afin d'améliorer la mise en œuvre de la prévention au plus près des usagers par une approche transversale dans différents domaines d'expertise technique et scientifique (risques chimiques, nano ou biologiques, gaz, lasers, bonnes pratiques de laboratoires, gestion des déchets, gestion et mise aux normes des réserves...), et ce en concertation avec le réseau des 23 assistants de prévention de l'unité. Afin de compléter cette approche pluridisciplinaire, elle a mis en place plusieurs groupes de travail qu'elle pilote et coordonne, impliquant aujourd'hui plus de 70 personnes dans l'unité. Un autre rôle majeur est la mise en œuvre de la zone à régime restrictif en 2013-2014.

Elle assure désormais le pilotage des différentes actions autour de l'aérialique : elle coordonne pour l'UMR, en tant qu'IPS et comme référent patrimoine de l'ISCR pour l'Université, les interventions liées à l'aérialique (diagnostics et mesures des bureaux d'études, travaux en toitures ou façades, vérifications périodiques d'équipements comme plus de 350 hottes et sorbonnes...), et plus particulièrement les (très) lourds travaux (1,8 M€) de mise en conformité aérialique engagés par l'Université en 2016

au sein des bâtiments hébergeant l'ISCR.

Ses activités dépassent même le cadre de ses fonctions d'IPS dans l'ISCR et elle intervient régulièrement au niveau de toute la délégation CNRS Bretagne-Pays de Loire. Elle a également suivi des cours de toxicologie afin de développer des compétences dans ce domaine et mieux adapter la prévention vis-à-vis du risque chimique au sein de l'unité.

La Médaille de cristal lui est attribuée pour son engagement et les actions exceptionnelles qu'elle a menées pour améliorer les conditions de travail, et en particulier la qualité de l'air au sein de l'ISCR. Après seulement six années d'exercice, elle a totalement transformé la vision de la prévention et de la sécurité au sein de l'unité et a su mettre en place une fonction essentielle, reconnue et acceptée de tous.

• Christophe Pécheyran



Physicien et chimiste de formation, Christophe Pécheyran est entré au CNRS en tant qu'ingénieur de recherche (IR) en 1999 et est aujourd'hui IR hors classe

(IRHC) à l'Institut des sciences analytiques et de physico-chimie pour l'environnement et les matériaux (IPREM, Université de Pau et des Pays de l'Adour).

Il a réalisé une série de développements originaux pour le prélèvement et l'analyse des formes chimiques des métaux dans l'atmosphère, l'analyse inorganique dans les produits pétroliers, et enfin ce qui constitue maintenant son domaine d'expertise : le développement de machines laser analytiques à impulsions brèves (femtosecondes) à haute cadence de tir (100 kHz) et de méthodologies appliquées à l'analyse multi-élémentaire et isotopique à très haute sensibilité. Toutes ces actions l'ont amené à déposer quatre brevets et une licence de savoir-faire.

Son travail lui permet de mettre en œuvre actuellement des technologies nouvelles sur l'analyse inorganique directe par couplage ablation laser femtoseconde et spectrométries de masse à plasma induit (ICPMS). Il a développé deux générations de machines laser analytiques totalement originales dans les domaines de puissance et fréquence peu utilisés par la communauté internationale. Dans ce contexte analytique, il a été le premier à combiner la haute cadence de tir à l'utilisation de scanners galvanométriques pour améliorer la sensibilité de la détection des éléments traces et de leurs

isotopes tout en gardant une résolution spatiale de l'ordre de la dizaine de microns. Ces développements avancés se font en étroite collaboration avec des sociétés industrielles (Amplitudes Système, Nexeya, etc.), avec lesquelles il fait évoluer les concepts fondamentaux et la mise en forme des outils pour une exploitation analytique tout à fait exceptionnelle.

Christophe Pécheyran a déjà reçu plusieurs prix d'instrumentation (prix Instrumentation de la division Chimie physique SCF/SFP en 2010) et distinctions sur les différents projets et concepts qu'il a mis en œuvre et développés, ce qui témoigne de ses capacités exceptionnelles d'innovation et de mise au point dans le domaine instrumental.

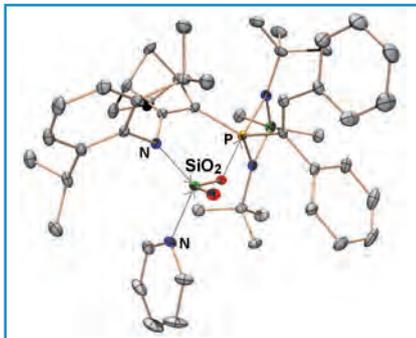
En 2010, avec le soutien de la Région Aquitaine, il a créé une plateforme d'analyse des éléments traces et de leurs isotopes par ablation laser et spectrométries ICPMS (quadripolaire, haute résolution, multicollection), sur la base des machines laser femtoseconde à haute cadence de tir développées précédemment, permettant d'obtenir des performances inégalées en termes de sensibilité et de précision isotopique.

Il a en outre une production scientifique remarquable : 84 articles (facteur h : 26), six chapitres de livres, et est un conférencier reconnu internationalement pour son expertise dans le domaine de l'ablation laser analytique et des avancées technologiques associées.

Recherche et développement

Le dioxyde de silicium enfin isolé !

Des chercheurs toulousains du Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée de Toulouse (LHFA, Univ. Paul Sabatier-CNRS) ont isolé pour la première fois un complexe de dioxyde de silicium. Contrairement au dioxyde de carbone, une molécule gazeuse parfaitement stable et omniprésente dans la nature, SiO₂ n'est stable que sous forme de réseaux tridimensionnels, comme par exemple dans le sable, mais reste particulièrement instable en tant qu'espèce monomère. L'équipe d'Antoine Baceiredo et Tsuyoshi Kato de l'Université de Toulouse a réussi à isoler SiO₂ à l'état moléculaire en utilisant une combinaison adaptée de ligands stabilisants. Ces nouveaux complexes étant solubles dans les solvants organiques, il devrait être possible de les utiliser comme réactifs de transfert de SiO₂



Structure moléculaire d'un complexe SiO_2 (en haut) et transformation de la silice en une forme soluble (en bas). © Tsuyoshi Kato.

pour le développement d'une nouvelle chimie du silicium dans des conditions douces.

Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour la chimie du silicium, l'un des éléments les plus abondants sur Terre, et élargissent le champ des possibles pour l'élaboration de nouveaux matériaux aux propriétés uniques. Ce travail de recherche a été réalisé dans le cadre du projet ERC Starting Grant (NEWSILICON).

• Source : CNRS, 31/03/2017.

Réf. : Rodriguez R., Gau D., Saouli J., Baceiredo A., Saffon-Merceron N., Branchadell V., Kato T., A stable monomeric SiO_2 complex with donor-acceptor ligands, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 3935.

Industrie

Un bilan 2016 satisfaisant pour l'industrie chimique en France

Le 21 mars dernier, Pascal Juery, président de l'Union des Industries Chimiques (UIC), a présenté à la presse le bilan du secteur pour l'année passée. En 2016, l'industrie chimique a enregistré une croissance de 2 % en volume (contre 0,5 % pour l'industrie manufacturière durant la même période), retrouvant ainsi des niveaux de production supérieurs à ceux d'avant crise. L'année a été très bonne pour la chimie de spécialités (+ 5,4 %), après une année 2015 exceptionnelle (+ 12,2 %) : la chimie « aval » tire la croissance de l'industrie chimique en fournissant des matériaux légers pour une mobilité durable, des principes actifs pour les médicaments, etc. Le secteur des savons, parfums et produits d'entretiens a également été

moteur dans cette croissance (+ 2,5 %).

La chimie est cette année encore l'un des principaux contributeurs de la balance commerciale de la France (54 Md€), troisième derrière l'industrie aéronautique et la fabrication de médicaments.

Ce contexte favorable a permis au secteur de maintenir des dépenses soutenues de R & D à 1,8 Md€ (soit environ 10 % de la valeur ajoutée) et de confirmer le redémarrage des dépenses d'investissement à 3,3 Md€ (soit environ 20 % de la valeur ajoutée), ce qui constitue un investissement pour l'avenir.

Pascal Juery a souligné que les engagements pris par le secteur en matière d'emploi – 47 000 postes sur la période 2015-2017 – sont en bonne voie puisque les 2/3, soit près de 31 500 embauches, ont été déjà faites en 2015-2016, et que les 5 000 contrats d'alternance par an visés ont bien été accueillis (+ 30 % par rapport à 2010). Cette dynamique a permis de maintenir les effectifs à 164 000 pour 2016, freinant ainsi la baisse constante des emplois du secteur depuis 2008.

Il a également mis l'accent sur la poursuite de l'effort en matière de diminution de l'empreinte environnementale entreprise il y a de nombreuses années par l'industrie chimique en France : - 57 % d'émissions de gaz à effet de serre depuis 1990, - 52 % de rejets dans l'air de composés organiques volatils, - 41 % de rejets dans l'air de particules en suspensions et - 76 % de rejets dans l'eau de métaux lourds depuis 2005, et enfin une efficacité énergétique en constante amélioration – la consommation d'énergie par unité produite ayant baissé sans relâche de 2,5 % par an en moyenne entre 2008 et 2014.

Pour 2017, l'UIC avance une prévision prudente de croissance à 1,6 %, du fait notamment du contexte géopolitique et

de l'évolution des prix des matières premières. Notons que cette prévision est quand même assez supérieure à celle de la chimie en Europe (0,5 %).

La mission pour les mois à venir : donner les moyens à l'industrie chimique française de trouver sa place au mieux dans la dynamique de croissance actuelle de l'industrie chimique mondiale (où les ventes restent très largement dominées par l'Asie, et particulièrement par la Chine). Pour l'UIC, cela implique notamment :

- de maîtriser la croissance des coûts liés à la réglementation en privilégiant le niveau européen, avec une réglementation intelligente et simple à appliquer (donc en supprimant les surcoûts pour la France par rapport aux autres pays de l'Union) ;

- de renforcer l'attractivité des plateformes dans lesquelles les services sont mutualisés par plusieurs entreprises en les dotant d'un statut réglementaire et d'un statut fiscal (par ex., un seul permis d'exploitation, un seul plan de prévention des risques technologiques (PPRT) et un seul statut d'énergie intensive par site) ;

- et enfin d'accompagner la chimie dans ses innovations, par exemple en accompagnant les PME dans la transition numérique pour la recherche et la production. Aujourd'hui, la France dispose d'une recherche d'excellence, mise en avant dernièrement par le prix Nobel de Jean-Pierre Sauvage, et d'une forte collaboration entre la recherche académique et l'industrie qui sont « *un levier de forte croissance pour notre pays* », comme l'a souligné Pascal Juery.

Selon les estimations de l'UIC, cela pourrait se traduire par un triplement de la valeur ajoutée, impliquant des créations d'emplois dans la filière, tout en apportant de nouvelles solutions pour une société durable.

Séverine Bléneau-Serdel

• Source : conférence de presse UIC, 21/03/2017.

	2013	2014	2015	2016	2017 prévision
Industrie chimique* en France	2,8	2,8	1,6	2	1,6
Chimie minérale	0,5	1,3	-2,4	-1,4	0
Chimie organique	-2,2	4,5	-2,7	0,8	1
Spécialités chimiques	11,7	1,8	12,2	5,4	2,5
Savons, parfums, produits d'entretien	2,3	4,4	-0,4	2,5	2,5
Industrie chimique en Europe	-0,1	0,6	1	0,4	0,5

Évolution annuelle, en volume, en %, indices CVS-CJO (correction des variations saisonnières-corréction des jours ouvrables), base 100 en 2010 (sources : Insee, CEFIC, UIC). *y compris chimie fine pharmaceutique.

Faits et chiffres 2016 de l'industrie chimique européenne

Le CEFIC a mis en ligne « European Facts & Figures 2016 »*. Ce document fournit l'information la plus récente basée sur les données actuellement disponibles et présente une analyse des dernières tendances de la concurrence dans l'industrie chimique européenne. Le secteur produit 14,7 % des produits chimiques mondiaux, emploie 1,2 million de collaborateurs et contribue pour 519 milliards d'euros à l'économie de l'Union européenne.

Toutefois, si les ventes de produits chimiques de l'Union ont augmenté de près de 60 % en vingt ans, sa part du marché mondial s'est réduite de moitié. La France est toujours dans le « top 10 », mais maintenant en septième position, dépassée par l'Inde et la Corée du Sud, et la Chine écrase tous ses concurrents avec une progression de 30 % entre 2014 et 2015 !

* <http://societechimiquedefrance.us1.list-manage.com/track/click?u=14a11848e0c2bac1583ac67a5&id=deea7abaab&e=b36f6782df>

Enseignement et formation

Les lauréats des 33^e Olympiades nationales de la chimie

Élèves finalistes, enseignants, sponsors, représentants des institutions, organisateurs... tous étaient au rendez-vous le 31 mars dernier à la Bibliothèque François Mitterrand pour découvrir dans une ambiance toujours aussi sympathique le palmarès des 33^e Olympiades nationales de la chimie (ONC).

Pour le **concours scientifique**, axé sur le thème « **Chimie et énergie** », dans la continuité de la COP21, 2 130 candidats (dont 46 % de filles) sont entrés en compétition. Sélections faites lors des épreuves régionales, ce sont 36 lauréats qui se sont retrouvés à Paris au lycée d'Arsonval de Saint-Maur pour affronter durant deux jours l'épreuve de manipulation au laboratoire (3 h 30) et le travail collaboratif (2 h) (où chaque groupe composé de trois candidats travaillait autour d'un thème avant de présenter ensemble le résultat de leur équipe et de répondre aux questions du jury), « *un moment unique d'échange, de partage et de découverte* ».

Le lauréat 2017 est **Marius Debussche**, élève de terminale S au lycée Mariette à Boulogne-sur-Mer (académie de Lille). **Hugo Mathevet**, en terminale S au lycée Pierre-Paul Riquet de Saint-Orens (acad. Toulouse), arrive second, suivi

par **Mirabelle Lusier**, étudiante en terminale STL au lycée Arthur Varoquaux de Tomblaine (acad. Metz-Nancy). Les deux premiers seront reçus sous la Coupole de l'Académie des sciences lors d'une séance solennelle de remise de prix.

Mirabelle Lusier – « *une super manipulatrice qui avait déjà retenu l'attention aux épreuves régionales* » – remporte l'épreuve de manipulation au laboratoire, et l'équipe formée par Marius Debussche, Louis Chirol (arrivé 5^e) et Yana Simonel (9^e) remporte l'épreuve de collaboration.

Quelques anciens lauréats ont profité de cette occasion pour venir partager leur expérience, tel Benjamin Verdier-Blatger, lauréat du concours scientifique des 32^e ONC, aujourd'hui en prépa PCSI au lycée Pierre de Farma de Toulouse. Reçu sous la coupole de l'Académie des sciences avec Joshua Sims, il a « *eu la chance de pouvoir « être en live » avec l'astronaute Thomas Pesquet, une expérience inoubliable* » a-t-il confié. Baptiste Haddou, second aux ONC il y a neuf ans, a rejoint l'ENS et prépare une thèse de chimie sur le mécanisme des réactions chimiques. Impliqué dans les Olympiades internationales, il s'occupera de la semaine de TP lors de laquelle quatre candidats seront sélectionnés pour représenter la France. Quant à Ilyess Adroug, la rencontre avec le monde de la chimie « *a complètement changé son regard* ». Après un bac STL et un BTS pilotage des procédés à Mulhouse, il vise une licence pro commerce et souhaite « *ouvrir sa propre boîte* ».

Pour le **concours de communication** « **Parlons chimie** », huit équipes avaient été sélectionnées pour présenter leur projet devant un jury composé de représentants de l'Éducation nationale et de professionnels de la communication. L'objectif du concours est de préparer un projet de communication valorisant la chimie et de le mettre en œuvre. Toutes les équipes ont fait preuve d'un fort investissement autour de thèmes très variés, souvent liés à une activité régionale.

Les lauréats sont des élèves de première S du lycée La Bourdonnais à l'Ile Maurice (candidats de l'AEFE, agence pour l'enseignement français à l'étranger), représentés par **Axelle Aliphon** et **Océane Rasolonjatovo**. Leur projet, « **La bagasse... de l'énergie en masse !** », porte sur la valorisation de la canne à sucre pour différents usages, notamment pour la production d'éthanol. Il montre comment l'industrie



Les trois lauréats du concours scientifique : au centre, Marius, le vainqueur, entouré de Hugo et Mirabelle, respectivement 2^e et 3^e. © UIC.



Axelle Aliphon et Océane Rasolonjatovo, premières S au lycée La Bourdonnais de Curepipe (Ile Maurice), présentent le projet « La bagasse... de l'énergie en masse », vainqueur du concours « Parlons chimie ». Photo : S. Bléneau-Serdel/SCF.

sucrière, qui représentait plus de 90 % des exportations du pays en 1968, a évolué ces dernières années en se diversifiant grâce à l'utilisation de tout ce qui constitue la canne, et pas seulement du sucre. Leur action de communication est notamment passée par des reportages à la télé et des interviews à la radio et des interventions dans des classes en primaire et au lycée. Au-delà de présenter un sujet essentiel dans l'économie de leur pays, les élèves avaient aussi pour ambition de « *susciter des vocations* » parmi les plus jeunes.

Le second projet primé, « **La chimie crée des matériaux pour l'impression 3D** », a été proposé par des élèves de terminale en bac pro « Procédés de la Chimie, de l'Eau et des Papiers Cartons » (PCEPC) du lycée Pierre Latécoère d'Istres, représentés par **Arnaud Merviel** et **Adrien Montagard**. Leur objectif était d'étudier quels matériaux sont utilisés pour l'impression 3D et pourquoi, et de réaliser différents objets à partir de cette étude. Tous les finalistes sont repartis avec de nombreux cadeaux offerts par les partenaires*, dont la Société Française de Chimie et *L'Actualité Chimique*. Bravo à tous !

Les Olympiades vivent grâce à l'implication de tous – organisateurs, sponsors, lycées, professeurs... – et on se souviendra pour cette 33^e édition de l'émotion de Marius, rappelant le rôle de son coach, préparateur au laboratoire,

L'équipe suisse remporte la NanoCar Race

Le 29 avril dernier, sur une surface d'or presque plane (111) et un trajet fait de trois lignes droites (20, 50 et 20 nm) et de deux virages à 45 degrés, c'est le véhicule suisse (« Swiss nano dragster ») qui est arrivé le premier à... 20 nm/h. Une vitesse sage permettant d'éviter les sorties de route, comme celle du véhicule austro-américain qui roulait à 75 nm/h, mais a pu rouler pendant 450 nm. En troisième position, on trouve l'« Ohio Bobcat nano-wagon » (43 nm), suivi du « Windmill » allemand (11 nm). Les véhicules français (« Green buggy ») et japonais (« Nims-Mana car ») n'ont connu que des déboires. À quand le second Grand Prix, surtout si, pour reprendre les mots de Claire-Marie Pradier, directrice-adjointe de l'Institut de Chimie du CNRS, « *Ce n'est pas une compétition, c'est une aventure humaine commune* » ?

• Revivez les meilleurs moments de la course : <https://www.youtube.com/watch?v=jkBqxJvYPTQ>

et des paroles chaleureuses de Hugo, arrivé second.

Rendez-vous est déjà pris pour l'année prochaine et les suivantes avec « **Chimie dans la ville** » comme nouveau thème du concours scientifique pour 2017-2020. Anne Szymczak, inspectrice générale de l'Éducation nationale (groupe physique-chimie), a par ailleurs annoncé que « *l'année scolaire 2018-2019 sera l'année de la chimie en France* » car la finale des Olympiades internationales se déroulera à Paris en juillet 2019 !

Séverine Bléneau-Serdel
et **Roselyne Messal**

• **Palmarès complet et vidéos retraçant les deux jours d'épreuves des deux concours :** www.olympiades-chimie.fr/03_deroulement_ceremonie.htm

* **Partenaires historiques :** Fondation de la Maison de la Chimie, Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Société Chimique de France, Union des Industries Chimiques (UIC), Union des Professeurs de physique et de chimie (UdPPC). **Partenaires 2017 :** Arkema, BASF, CNRS, Dow, ExxonMobil, Fédération Gay-Lussac, PlasticsEurope, Solvay. **Soutiens :** Académie des sciences, Agence pour l'enseignement du français à l'étranger (AEFE), Belin, Collège Stanislas, École Normale Supérieure (ENS), Ibis Budget, *L'Actualité Chimique*, Lycée d'Arsonval, *Pour la Science*, Union des Industries de la Protection des Plantes (UIPP), Universcience Partenaires.

Environnement

Le « paquet Déchets » voté au Parlement européen

La fin de la mise en décharge et le tri sélectif de tous les déchets d'emballage sont enfin reconnus comme moteurs de l'économie circulaire, à la grande satisfaction de PlasticsEurope*, qui milite depuis de nombreuses années pour le zéro déchets plastiques en décharge.

Ces mesures législatives vont stimuler l'investissement dans les équipements de traitement tout en créant un cercle vertueux. PlasticsEurope a toujours considéré comme un prérequis essentiel le tri à la source, par les ménages, de tous les emballages. C'est à cette condition que peuvent être garantis des approvisionnements constants, seuls susceptibles de soutenir les investissements nécessaires au recyclage de ces produits.

Cette mesure est une étape importante : **ces déchets sont enfin considérés comme une ressource**. Elle contribuera à limiter les pertes dans l'environnement, permettra de créer des emplois en Europe et de sécuriser la chaîne de valeur du recyclage déjà établie.

Les députés européens reconnaissent la nécessité de réduire la mise en décharge des déchets municipaux à l'horizon 2030. La fin progressive de la mise en décharge de tous les déchets susceptibles d'être recyclés ou valorisés est la condition pour assurer la transition vers une économie circulaire. L'industrie européenne des plastiques appelle de ses vœux la mise en place d'un cadre réglementaire pour interdire dès 2025 la mise en décharge de tous les déchets post consommation, qu'ils soient recyclables ou autrement valorisables. Mais l'Union européenne fixe à 60 % le taux des emballages plastiques qui devront être recyclés d'ici à 2025. Un nouvel objectif difficile à atteindre surtout s'il est assorti d'une méthode de calcul plus stricte. PlasticsEurope estime que les 55 % initialement prévus par la Commission étaient déjà un but difficile à atteindre au regard des techniques actuelles.

• Source : Plastics Europe, 27/03/2017.

* PlasticsEurope fédère les producteurs de matières plastiques en Europe. Cette organisation regroupe environ cent sociétés membres qui produisent plus de 90 % de tous les polymères dans les 28 États membres de l'UE, ainsi que la Norvège, la Suisse et la Turquie. La filière plastique européenne emploie plus de 1,45 millions de personnes dans environ 60 000 entreprises (principalement des petites et moyennes entreprises dans le secteur de la transformation) et génère un chiffre d'affaires excédentaire de 320 milliards d'euros par an.

5^e Édition du Chemical Word Tour



Lancé en 2010 par l'Union des Industries Chimiques (UIC) et la Fondation de la Maison de la Chimie, The Chemical World Tour a pour but de faire découvrir l'industrie chimique et ses innovations à des étudiants. À la suite d'une sélection, des binômes d'étudiants – l'un en chimie et l'autre en journalisme – partent tourner des reportages, avec l'aide d'une équipe de l'agence Capa.

Cette année, les jeunes reporters ont enquêté en France sur les innovations qui dessineront **l'industrie du futur** et révolutionneront nos usages : de la digitalisation de la production à l'économie circulaire, du recours aux technologies de pointe pour produire de façon plus sobre et performante au développement de services pour mieux utiliser les produits de la chimie... Cinq équipes étaient en compétition :

- Benoît (ENSCBP-Bordeaux) et Léa (IEJ) : à la découverte de l'impression 3D avec Arkema ;
- Élodie (Centrale Marseille) et Thomas (IEJ) : les innovations de la microréaction avec Chimex ;
- Ilyess (lycée Lavoisier de Mulhouse) et Marie (IEJ) : vers une agriculture plus connectée et plus durable avec BASF ;
- Julie (IUT Créteil-Vitry) et Arthur (IEJ) : la capture et la valorisation du CO₂ dans les usines de demain avec Solvay ;
- Mikel (Université de Fribourg, Allemagne) et Maël (IEJ) : la robotisation des synthèses et le laboratoire du futur avec Bayer.

Les gagnants de cette 5^e édition sont **Mikel et Maël** (8 864 votes), suivis de près par **Marie et Ilyess** (8 316 votes) qui remportent une mention spéciale.

• Vous pouvez retrouver ou découvrir l'ensemble des reportages et des vidéos sur www.chemicalworldtour.fr

Et n'oubliez pas
les « Actualités web »
alimentées régulièrement sur
www.lactualitechimique.org

Livres



**Pourquoi l'asperge donne-t-elle une odeur au pipi ?
58 questions insolites pour enfin comprendre les secrets de nos aliments**

A. Brunning

151 p., 23,70 €

Presses polytechniques et universitaires romandes, 2016

Comment faire de la vulgarisation ? Pourquoi ? Pour qui ?

La multiplication (alors que la presse papier serait vouée à disparaître nous dit-on) de revues, hebdomadaires ou mensuels très spécialisés en parallèle à des publications de haut niveau comme *La Recherche* ou *Pour la Science* semble indiquer un appétit toujours vivace d'un public curieux. L'élévation moyenne du niveau d'étude de nos compatriotes ouvre à cet appétit un public fidèle ou sporadique selon le thème traité.

Ces thèmes sont très variés et concernent aussi bien le passé de l'humanité et son évolution qu'un futur incertain mais fascinant. Certains domaines ont les faveurs des éditeurs de revues généralistes : la vie, la santé, les découvertes étonnantes sur l'espace qui nous entoure (ondes gravitationnelles, matière noire...) et sur l'univers particulier de l'infiniment petit. Les ciseaux moléculaires, dont *L'Actualité Chimique* se fait régulièrement l'écho, et les prouesses qu'ils autorisent théoriquement avec les problèmes d'éthique que cela soulève en sont l'exemple.

Dans ce concert, la chimie du quotidien, avec ses prouesses propres, est souvent oubliée, qu'il s'agisse des matériaux, des textiles, etc. qui ont changé notre vie, des médicaments qui la rendent supportable et/ou la prolonge (y compris grâce aux nouveaux dispositifs

médicaux), et aussi (mais oui) de l'amélioration de notre environnement (par la connaissance qu'elle permet). De nombreuses informations peuvent être trouvées dans les « Produits du jour » créés par la Société Chimique de France lors de l'Année internationale de la chimie (2011), toujours actuels et publiés en boucle sur les sites de la SCF et de *L'Actualité Chimique*.

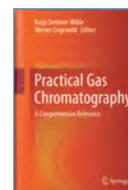
Le petit livre cité ici est bien présenté ; on y trouve des références pour approfondir certaines affirmations, quelques structures chimiques pour donner du corps scientifique et de la consistance (pages impaires) aux informations (pages paires), la plupart pertinentes, qui forment ainsi un tout agréable et didactique.

Parents et grands-parents s'en inspireront pour donner le goût de la science aux jeunes sans pour autant imposer une vision trop schématisée. Sans s'appesantir exagérément sur le long, patient et parfois fastidieux travail qui nourrit ce livre, il a l'élégance de le faire percevoir en traitant de sujets dont certains sont issus de la « sagesse » populaire, parfois pour la combattre. S'il semble que la « gueule de bois » résulte bien davantage de la quantité d'alcool ingurgitée que de mélanges, il est intéressant de savoir, par exemple, pourquoi le pamplemousse est contre-indiqué avec la prise de nombreux médicaments (85 molécules !). Si nous ne savons pas combien il faut à un homme avaler de théobromine pour s'intoxiquer au chocolat noir, la différence entre le chat et le chien relève uniquement du goût du second que ne partage pas le premier...

L'intérêt réel de ce petit livre, me semble-t-il, est de fournir aux enseignants et/ou conférenciers quelques anecdotes bienvenues au cours d'un exposé trop technique. La science peut être amusante, mais que de travaux, de longs développements, avant d'arriver à un résultat. Voilà un message à faire passer : la science chimique est « fun » quand, au préalable, des scientifiques sérieux mais ne manquant pas d'humour, se sont posés les « bonnes questions ». Savez-vous par exemple

que l'absinthe ne serait finalement pas le poison que des poètes ont chanté il y a à peine un siècle et que politiciens et bien-pensants ont alors dénoncé ?

Rose Agnès Jacquesy



**Practical gas chromatography
A comprehensive reference**

K. Dettmer-Wilde, W. Engewald (eds)

902 p., 210,99 €

Springer, 2014

La chromatographie en phase gazeuse (GC) est une technique très répandue et constitue un outil analytique très puissant. Elle est caractérisée par des colonnes capillaires à haut pouvoir séparatif, une instrumentation sophistiquée incluant des détecteurs sensibles, une automatisation poussée, des temps d'analyse relativement courts, ainsi que de très bonnes précision et reproductibilité en analyse quantitative. Les applications de la chromatographie en phase gazeuse se sont largement développées et ont même permis d'accroître notre connaissance sur les compositions des milieux complexes tels que le pétrole, les saveurs et les odeurs, les aliments, les échantillons environnementaux et biologiques. Le couplage de la chromatographie en phase gazeuse et de la spectrométrie de masse est sans égal pour l'analyse des composés volatils.

Les éditeurs de ce livre ont eu pour objectif de présenter la théorie de la façon la plus courte et la plus simple possible, mais en soulignant les conséquences dans la pratique de laboratoire. Des détails pratiques sont donnés dans l'appendice de l'ouvrage. Ils ont fait appel à trente auteurs renommés pour leur implication dans différents domaines de la GC pour la présentation exhaustive des différents aspects de cette technique.

La première partie de l'ouvrage est consacrée à la théorie et à l'instrumentation : les colonnes, en particulier capillaires, les phases stationnaires, les injecteurs et les différentes techniques d'injection, les différentes techniques de détection et le couplage avec la spectrométrie de masse, les nouvelles techniques de « fast GC » et de « multidimensional GC ». Les aspects d'assurance et de contrôle qualité sont aussi traités dans cette partie.

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° 993 (avril 2017)

- Propositions de nom pour les éléments 113, 115, 117 et 118, par A. Mathis.

- Étude d'un photochrome de la famille des diaryléthènes : A. Étude théorique, par J. Piard, R. Métivier, P.-A. Payard et F. Volatron.

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

La seconde partie est consacrée aux applications : l'analyse des énantiomères, la préparation des échantillons, les techniques de dérivation, les applications dans le domaine clinique, dans l'analyse des saveurs et des odeurs, dans l'analyse des aliments, dans le domaine de la toxicologie légale, dans la recherche métabolomique. Les techniques de « dynamic GC » et « stop-flow GC » sont présentées pour le suivi des cinétiques de réaction, ainsi que la « pyrolysis GC » pour la caractérisation de matériaux organiques non volatils après pyrolyse.

**Guy Raffin
et Nicole Jaffrezic-Renault**



PCB, environnement et santé

J.-C. Amiard, T. Meunier, M. Babut
738 p., 149 €
Lavoisier, Tec & Doc, 2016

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des molécules organiques dont le squelette de base est constitué de deux cycles benzéniques. Ces deux cycles portent dix hydrogènes, qui peuvent être substitués par un atome de chlore et ainsi former en théorie 209 congénères. Les PCB sont plus connus en France sous le nom de pyralènes, synonyme de contaminants !

Toutes ces molécules se distinguent simplement par la position et le nombre d'atomes de chlore, mais une isomérisation particulière, dite « biphényle », liée à la possibilité ou non pour les deux cycles aromatiques d'avoir une libre rotation sur leur axe, permet de distinguer deux types de PCB, doués de propriétés biologiques différentes.

La première famille, dite « PCB dioxine-like » (PCB-DL), possède une structure coplanaire, proche de celle de la 2,3,7,8-TCDD, dite dioxine de Seveso, dont sont connus les redoutables effets génotoxiques et reprotoxiques, mais aussi neurotoxiques.

Les « PCB non-dioxine-like » (PCB-NDL) ne peuvent pas réaliser de rotation des deux cycles aromatiques du fait de l'encombrement stérique des atomes de chlore, situés en position ortho. Cette famille, ayant très peu d'affinité pour le récepteur Ahr de la dioxine, se lie préférentiellement au récepteur de l'hormone thyroïdienne.

Selon le toxicologue bordelais Jean-François Narbonne, les PCB-DL représentent moins de 5 % de la totalité des PCB, ce qui ne peut que compliquer l'évaluation du réel impact de ces polluants persistants, tant au niveau toxicologique qu'écotoxicologique.

La grande stabilité de la liaison carbone-chlore fait que les PCB, surtout les plus riches en chlore, sont très résistants à la biodégradation par les microorganismes du sol. Notons que les PCB les plus polychlorés sont difficilement pris en charge par les enzymes de métabolisation... d'où leur pouvoir de bioaccumulation. Ces polluants organiques persistants (POP) se retrouvant fréquemment dans l'alimentation vont facilement s'accumuler dans les graisses, ce qui constitue la principale inquiétude liée aux PCB.

Autrefois, l'utilisation sans aucune précaution, surtout dans les transformateurs électriques comme agents ignifugeants, a entraîné leur dispersion dans l'environnement. Par exemple, leur déversement dans les rivières par des utilisateurs peu soucieux de l'environnement a été une source majeure de pollution des milieux aquatiques.

En plus de leur utilisation comme isolants diélectriques (transformateurs, condensateurs...), les PCB ont été utilisés d'une manière débridée durant plus de cinquante ans comme fluides hydrauliques dans les peintures, les encres, les vernis, les plastiques... Certains usages mineurs comme empreintes dentaires (Monsanto) apparaissent totalement irresponsables !

Utilisés dès les années 1930, ils n'ont été reconnus pour la première fois comme contaminant dans l'environnement qu'en 1956. En France, il faudra attendre une quinzaine d'années supplémentaires pour que les PCB soient mis en évidence en Camargue. En Amérique du Nord et en Europe, leur déversement dans l'environnement a été considérable des années 1960 jusqu'en 1990. L'Ifremer a avancé qu'environ 30 % de la production de PCB aurait été dispersée dans l'environnement, essentiellement dans la mer. Actuellement, les concentrations en PCB dans les régions du monde où la pollution était importante à tendance à décroître. *A contrario*, dans les zones très éloignées des sources de pollution (Arctique, Antarctique...), ces concentrations ont tendance à augmenter, conséquence du transport atmosphérique de ces substances.

Actuellement, on les retrouve principalement dans leurs lieux d'utilisation (ils ont été interdits en France en 1987) ou d'éli-

mination (déchetteries, incinérateurs...), et bien entendu dans les sédiments, suite aux rejets dans les eaux douces.

Les PCB vont se retrouver dans l'alimentation (90 % des apports dans l'organisme) par bioaccumulation le long des chaînes trophiques. Bien sûr, ce sont les aliments riches en graisses (poissons gras, mollusques, crustacés, œufs, laits...) qui vont les accumuler le plus. Les effets sanitaires sur l'homme restent un sujet d'actualité, en particulier comme perturbateurs endocriniens et neurotoxiques.

Historiquement, la toxicité aiguë des PCB est apparue à Yusho au Japon en 1968, suite à la consommation d'huile de riz contaminée par la fuite d'un liquide caloporteur. Plus de mille personnes seront exposées, dont 187 vont être gravement intoxiquées..., ce qui va fortement ébranler la confiance dans ces produits polychlorés.

Chez les enfants, les signes précoces sont l'apparition sur la peau de chloracné, suivis de troubles neurologiques, dont une baisse du QI. Chez les adultes, les effets à long terme touchent les systèmes nerveux, immunitaires, endocriniens et reprotoxiques. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, Lyon) a classé en 2009 les PCB comme cancérigènes chez l'homme (groupe 1) en se basant sur l'expérimentation animale (cancer du foie...) et surtout sur les données épidémiologiques chez l'homme (mélanomes, lymphomes non hodgkinien...). D'autres effets à long terme sont très inquiétants, en particulier pour les femmes en âge de procréer. Récemment, des effets neurocomportementaux chez leurs enfants ont été mis en évidence : diminution du QI, des capacités de mémorisation, difficultés d'apprentissage, altération des fonctions neuromusculaires...

Pour conclure, cet ouvrage apporte une importante somme de données concernant des domaines rarement traités dans leur ensemble, comme le traitement des déchets, les techniques de décontamination, les données toxicologiques et écotoxicologiques, qui auraient dû mieux mettre en évidence les relations entre les structures chimiques et les effets sur la santé et l'environnement... Bien entendu, ce n'est qu'un détail pour cet ouvrage, que l'on doit considérer comme une excellente référence dans un domaine de recherche en plein développement. Si vous voulez tout savoir sur les PCB, nous vous conseillons donc cette longue lecture.

André Picot et Jennifer Osés

30-31 mai 2017

SURFOCAP 2017

3rd International workshop on functionalized surfaces for sensor applications

Besançon

• <http://events.femto-st.fr/surfocap-2017>

1^{er} juin 2017

JSM

Journée scientifique du médicament

Grenoble

Thème : Epigenetic : toward new therapeutic targets.

Inscription gratuite mais obligatoire

• <http://dpm.ujf-grenoble.fr/jsm/jsm-home>

1-2 juin 2017

JTMS 2017

Journées « Théorie, modélisation et simulation »

Paris

Voir p. 122.

• <http://jtms2017.sciencesconf.org>

15 juin 2017

Journée scientifique de la section Rhône-Alpes

Chambéry

Inscription gratuite mais obligatoire

• <http://societechimiquedefrance.us1.list-manage.com/track/click?u=14a11848e0c2bac1583ac67a5&id=4c2c7fde30&e=b36f6782df>

23 juin 2017

PhytoDay 2017

Reims

• <http://sfr-condorcet.fr/spip.php?article956>

29-30 juin 2017

Bioenergy 2017

5th World bioenergy congress

Madrid (Espagne)

• <http://bioenergy.conferenceseries.com>

2-6 juillet 2017

ESOC 2017

20th European symposium on organic chemistry

Cologne (Allemagne)

• www.esoc.uni-koeln.de

2-6 juillet 2017

ISMSC 17

International symposium on macrocyclic and supramolecular chemistry

Cambridge (Royaume-Uni)

• www.rsc.org/events/detail/17933/international-symposium-on-macrocyclic-and-supramolecular-chemistry-ismsc-in-conjunction-with-isacs-challenges-in-organic-materials-and-supramolecular-chemistry

2-7 juillet 2017

EPFLyon 2017

16th EPF European polymer congress

Lyon

• <https://epf-2017-lyon.sciencesconf.org>

2-8 juillet 2017

ICOLS 2017

Conference on laser spectroscopy

Arcachon

• <http://icols2017.org>

3-5 juillet 2017

Flow 17

Micro and nanofluidics fundamentals and applications

Paris

• www.flow17conference.com

3-5 juillet 2017

International Society for the Philosophy of Chemistry (ISPC) annual summer symposium

Paris

• www.sphere.univ-paris-diderot.fr/spip.php?article1823

3-5 juillet 2017

PBSI 2017

Conference on phosphorus, boron and silicon

Paris

• <http://premc.org/conferences/pbsi-phosphorus-boron-silicon>

3-6 juillet 2017

25th International conference on bioencapsulation

Nantes

• http://bioencapsulation.net/2017_Nantes_c

3-7 juillet 2017

BES 2017

24th International symposium on bioelectrochemistry and bioenergetics

Lyon

Voir p. 123.

• www.bes2017.fr

3-7 juillet 2017

ISSNP 2017

International summer school on natural products

Naples (Italie)

• www.issnp.org

5-7 juillet 2017

RICT 2017

53rd International conference on medicinal chemistry

Toulouse

• www.rict2017.org

9-13 juillet 2017

EuCOMC XXII

22nd conference on organometallic chemistry

Amsterdam (Pays-Bas)

• www.eucomc2017.eu

9-14 juillet 2017

IUPAC 2017

46th IUPAC world chemistry congress

Sao Paulo (Brésil)

• www.iupac2017.org

11-13 juillet 2017

SFGP 2017

Le génie des procédés au service de l'homme

Nancy

16^e Congrès de la Société Française de Génie des Procédés, à l'occasion de son 30^e anniversaire.

• www.sfgp2017-nancy.com

16-21 juillet 2017

ICP 2017

28^e Conférence internationale de photochimie

Strasbourg

Au programme : Jean-Pierre Sauvage (prix Nobel de chimie 2016) et treize autres conférenciers.

• <http://icp2017strasbourg.u-strasbg.fr>

16-21 juillet 2017

TRVS 2017

Conference on time-resolved vibrational spectroscopy

Cambridge (Royaume-Uni)

• www.trvs2017.com

19-21 juillet 2017

ANM 2017

Advanced nanomaterials

Aveiro (Portugal)

• www.anm2017.com

7-9 août 2017

Chromatography 2017

4th World congress on chromatography

Rome (Italie)

• <http://chromatography.conferenceseries.com>

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

Réunion ChemPubSoc



© Mario Müller, Wiley-VCH.

Les 23 et 24 mars dernier, Wiley-VCH, l'éditeur du consortium ChemPubSoc Europe (CPSE), a organisé par les soins de Vera Köster et Eva Wille à Weinheim (siège de Wiley-VCH en Allemagne) une réunion des rédacteurs en chef des magazines des sociétés de chimie engagées dans le consortium. Neuf des seize sociétés de CPSE étaient présentes – en provenance d'Allemagne, Espagne, France (avec *L'Actualité Chimique*), Grèce, Hongrie, Italie, Portugal, Suisse et Tchéquie – et se sont unanimement accordées sur la nécessité d'accroître les échanges d'information et d'articles entre leurs magazines, qui sont publiés dans leur langue nationale (sauf la Suisse pour raison évidente) pour en favoriser la plus large diffusion possible dans la population.

2017 : année anniversaire de plusieurs sociétés savantes

L'année 2017 marque l'anniversaire de plusieurs sociétés savantes de chimie européennes : la SCF fête ses 160 ans, la société allemande (GDCh) ses 150 ans, la société belge (SRC) ses 130 ans, les sociétés autrichienne (GÖCH) et serbe (SCS) leurs 120 ans... (nous passons sur les plus jeunes). Ces structures ont fait la preuve de leur vitalité et nous ne pouvons que souhaiter que les années qui viennent les voient encore se renforcer avec leurs spécificités nationales et se consolider mutuellement au sein de l'Europe.

Paolo Samorì : prix Catalán-Sabatier



Alors que nous avons fêté à Lyon en mai dernier les lauréats étrangers de nos prix binationaux, nous avons le plaisir d'apprendre que la société espagnole de chimie a décerné le prix Catalán-Sabatier au professeur Paolo Samorì* (ISIS, Université de Strasbourg) que nous félicitons chaleureusement pour cette reconnaissance. La réciprocité dans ces prix binationaux est un élément important du rayonnement international de la chimie française et nous veillons à les maintenir actifs avec tous nos partenaires.

* Voir Samorì P. *et al.*, Supramolecular engineering of guanine-based self-assembled architectures at surfaces and interfaces, *L'Act. Chim.*, 2015, 399, p. 31.

Le Bureau de la SCF

Remise de la Médaille du Centenaire à Rose Agnès Jacquesy



Rose Agnès Jacquesy entourée de l'équipe de *L'Actualité Chimique*, de gauche à droite : M.-T. Dinh-Audouin, S. Bléneau-Serdel, G. Chambaud, R.A. Jacquesy et R. Messal.



Le 24 avril dernier à Paris (en avance sur ses co-récepteurs), Rose Agnès Jacquesy s'est vue remettre par Gilberte Chambaud la Médaille du Centenaire pour l'activité déployée pendant trois ans à la tête de la Rédaction de *L'Actualité Chimique* et pour l'ensemble de ses actions au sein de la SCF durant de nombreuses années (Collection des livres « Chimie et... », « Produits du jour »...). Mais aussi pour plus de quarante années passées au service de la chimie, et, au-delà, de la science, de la technologie et de la gestion de la recherche.

La sympathique cérémonie tenue en ouverture à une réunion du Comité de rédaction de notre magazine a été pour elle l'occasion d'évoquer son parcours au nord du 45° parallèle, de Strasbourg à Poitiers, en passant par Nancy et le MIT (stage postdoctoral) pour sa période de chercheuse, puis de Poitiers (direction de la Faculté des Sciences fondamentales et appliquées de l'Université de Poitiers, présidence par intérim) à Paris avec un séjour à Lyon pour sa seconde vie en tant qu'animatrice de la recherche au CNRS (DSA du Département Chimie, DSA du Département Sciences de la vie, codirectrice du PIREN), à l'École Polytechnique (direction de la recherche) et à l'INSA de Lyon (direction de la recherche), et gestionnaire de la recherche (déléguée régionale du CNRS à Lyon, postes aux Ministères chargés de la recherche et de l'environnement), sans oublier ses deux derniers enfants : le *Pourquoi pas ?* et le *Beautemps-Beaupré* (navires de l'Ifremer et de la Marine nationale).

Prix des divisions 2017

Catalyse

Prix Jeune chercheur

• Marc Pera-Titus



Après son PhD sur la technologie des membranes à l'Université de Barcelone en 2006, Marc Pera-Titus a effectué un postdoctorat dans le groupe de Jean-Alain Dalmon à IRCE-LYON (Marie Curie EIF Grant), où il est nommé CNRS scientist en 2008. Visiting professor at KHUST (Hong Kong) en 2008-2009, il reçoit son habilitation à diriger des recherches en 2011 (Université Claude Bernard Lyon 1) et rejoint l'unité mixte internationale CNRS-Solvay « Eco-efficient products and processes laboratory » (E2P2L) localisée sur le centre de recherches de Solvay à Shanghai, dont il est directeur adjoint depuis janvier 2016. Ce prix lui est attribué pour ses travaux innovants sur le design de nouveaux matériaux catalytiques appliqués principalement à la transformation de la biomasse par catalyse acido-basique, à l'oxydation pour la synthèse de tensioactifs et à la catalyse biphasique.

Chimie industrielle

Appel à candidatures

La division de chimie industrielle (DCI) et les groupes associés « Chimie durable » et « Analyse en milieu industriel » font appel à candidatures pour leur prix annuel, d'un montant de 1 500 €, récompensant un travail scientifique sanctionné par une application industrielle dans les cinq dernières années ou qui le sera prochainement. Seront pris en considération les **travaux liés au développement durable et au respect de l'homme et de l'environnement**. Ils pourront par exemple concerner la mise au point de nouveaux procédés ou l'amélioration de procédés existants, le développement de nouvelles molécules, de nouvelles matières premières, de nouveaux matériaux ou de produits finis, la mise au point de méthodes de contrôle de produits ou de suivi de procédés. Les candidats doivent être membres de la SCF ou s'engager à le devenir si leur candidature est retenue. Les candidatures peuvent être spontanées ou proposées. Pour les candidatures sur proposition, les candidats nommés devront, après avoir été informés, envoyer eux-mêmes leur dossier*.

* jacques.kervennal@gmail.com
ou joel.barrault@univ-poitiers.fr
• www.societechimiquedefrance.fr/spip.php?page=news-entite&id_rubrique=126

Interdivision Énergie

Prix Chimie & Énergie

Appel à candidatures

L'interdivision Énergie, créée en 2016 suite au congrès SCF15, organise le 14 novembre à la Maison de la Chimie une journée en partenariat avec l'industrie et les organismes de recherche. Cette journée sera l'occasion de décerner trois prix, ouverts à tout membre de la SCF âgé de moins de 55 ans :

- Prix de thèse (500 €), destiné à récompenser une thèse soutenue en 2016 en lien avec la chimie et l'énergie.
- Prix « Recherche Chimie & énergie » (1 000 €), destiné à récompenser des travaux de recherche scientifique.
- Prix « Innovation Chimie & énergie » (1 000 €), destiné à récompenser une innovation à caractère industriel.

Date limite d'envoi des dossiers : 1^{er} septembre 2017.

Les lauréats s'engagent à se rendre disponibles le 14 novembre et à publier un article dans *L'Actualité Chimique*.

• Pour en savoir plus : www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/prix-ide-aap.pdf

Manifestations de ou avec la SCF

5 juillet 2017

Réunion du groupe « Chimie durable »

Paris

Afin de répondre à une demande exprimée par de nombreux adhérents de la SCF, les activités du groupe « Chimie durable », récemment créé, portent sur l'ensemble des domaines contribuant à une chimie inscrite dans le cadre d'un développement durable accompagnant l'activité économique et favorisant le dialogue privé/public. Les approches sont multiples et concernent tous les chimistes : procédés innovants et intensifiés, nouvelles approches énergétiques, nouvelles valorisations et produits moins dangereux en phase avec la réglementation (REACH).

Quelques thèmes ont été définis :

- Développement de produits et matériaux plus respectueux de l'homme et de l'environnement ;
- Utilisation de matières premières renouvelables et/ou de moindre (éco)toxicité (notamment au niveau des solvants) ;
- Intensification des procédés, économies d'atomes et/ou d'énergie ;
- Recyclage et économie circulaire, en lien avec les matériaux ;
- Respect de l'environnement (traitements à la source, traitements des rejets aqueux, gazeux et des déchets).

Une ou plusieurs de ces approches sont sans doute déjà à l'œuvre dans vos équipes. Aussi, si vous avez des projets en cours ou des ambitions que vous souhaitez partager, le groupe vous propose cette journée de rencontres (au siège de la SCF, 250 rue Saint-Jacques, Paris 5^e), avec à l'ordre du jour :

- Présentation de chaque équipe participante ;
- Point sur les actions en cours (cf. numéro spécial de *L'Actualité Chimique*) ;
- Échange autour de la structuration du groupe.

Le groupe vous remercie de confirmer votre présence auprès de Pascal Isnard*.

*isnardpascal@gmail.com

Pour le comité d'organisation,

Pascal Isnard, Jacques Kervennal et Joël Barrault

1-2 juin 2017

JTMS 2017

Journées « Théorie, modélisation et simulation »

Paris

Ces journées, co-organisées par la division de Chimie physique (division commune à la Société Chimique de France et à la Société Française de Physique) et le Réseau français de Chimie théorique, ont pour objectif principal de réunir la communauté de la modélisation en chimie pour favoriser synergies et collaborations. Elles seront aussi l'occasion pour les jeunes chercheurs des différents laboratoires français de mieux connaître le paysage scientifique qui les entoure et d'identifier les opportunités de partage de connaissances et de savoir-faire.

• <http://jtms2017.sciencesconf.org>

11-15 juin 2017

ISMEC 2017

International symposium on metal complexes

Dijon

Le symposium rassemblera chercheurs académiques et industriels autour des complexes métalliques dans les domaines de l'analyse, du biomédical, de l'environnement, de la chimie

supramoléculaire, inorganique, physique et industrielle.

Au programme, 40 communications orales (dont deux « keynote lectures »), présentations de posters, et parmi les conférenciers : Jean-Pierre Sauvage (prix Nobel de chimie 2016), Mauro Botta (Allesandria, Italie), Gábor Laurenczy (Lausanne, Suisse), Yves Le Mest (Brest), Ramón Martínez Manez (Valence, Espagne).

• <https://ismec2017.sciencesconf.org>

3-7 juillet 2017

BES 2017

24th International symposium on bioelectrochemistry and bioenergetics of the Bioelectrochemical Society

Lyon

Ce symposium, essentiellement européen, a pour but de diffuser les connaissances en bioélectrochimie et de promouvoir les échanges sur les découvertes récentes et les collaborations. Il regroupe tous les aspects des domaines hautement interdisciplinaires de la bioélectrochimie et de la bioénergétique avec comme principales thématiques : Électrochimie des protéines, électrodes à enzymes ; Capteurs d'affinité, bioarchitectures 3D pour la biodétection ; Bioélectrochimie au service de la médecine ; Biopiles enzymatiques ; Biopiles microbiennes, biofilms, bioconversion de l'énergie ; Photobioélectrochimie ; Électroporation et bioélectrochimie des membranes.

• www.bes2017.fr

27 août-1^{er} septembre 2017

GECO 58

58^e édition du Groupe d'études en chimie organique

Dinard

Créé en 1959 sous l'impulsion du professeur Guy Ourisson, ancien président de l'Académie des sciences, le Groupe d'études en chimie organique (GECO) est l'équivalent des prestigieuses « Gordon Research Conferences » américaines. Le GECO rassemble ainsi chaque année environ cent chimistes (académiques et industriels, français et étrangers) autour d'une douzaine de conférenciers issus des plus prestigieuses universités mondiales. Les thèmes abordés allient la recherche fondamentale et ses applications en réponse aux défis sociétaux (santé, nutrition, énergie, environnement). Ils incluent la synthèse de molécules naturelles, la catalyse, l'étude de nouvelles réactions chimiques et le développement de nouvelles approches

Témoignages de chimistes en vidéos !



La SCF vous invite à découvrir des témoignages de chimistes racontant leur parcours et leur quotidien. Ces vidéos donnent un aperçu concret de la diversité du monde de la chimie, dans des domaines très variés. Techniciens, ingénieurs, chercheurs, enseignants, doctorants... nous accueillent sur leur lieu de travail. **Berni Hasenknopf**, professeur à l'Université Pierre et Marie Curie (Institut parisien de chimie moléculaire), **Lauriane d'Alençon**, ingénieure chimiste chez Solvay, et **Jean-Nicolas Dumez**, chargé de recherche au CNRS (Institut de chimie des substances naturelles) sont les premiers à nous faire partager leur passion et à nous livrer leur regard personnel sur leur métier et sur la chimie. La playlist Youtube s'enrichira progressivement ; guettez les prochaines vidéos et n'hésitez pas à les diffuser autour de vous, notamment auprès des jeunes pour les inspirer !

• www.societechimiquedefrance.fr/Lancement-d-une-serie-de-vidéos-temoignages-de-chimistes.html

technologiques, l'étude de nouveaux modes d'interactions à l'échelle moléculaire et supramoléculaire, ainsi que l'application de la chimie organique à la biologie, au développement de nouveaux matériaux et à l'énergie. Le concept de développement durable est également une constante des travaux qui sont présentés.

Au programme cette année : Alexandre Alexakis (Université de Genève), Abderrahmane Amgoune (Univ. Paul Sabatier, Toulouse), Guy Bertrand (University of California, San Diego), Cyril Bressy (Institut des Sciences moléculaires de Marseille), Thibault Cantat (CEA, Saclay), Steve Goldup (University of Southampton), Jessica Gomes-Jelonek (Umicore), Andreas Kirschning (Leibniz University of Hanover), Jean-François Lutz (Institut Charles Sadron, Strasbourg), Paolo Melchiorre (Institut Catala d'Investigació Química, Tarragone), Estelle Métaay (Université de Lyon, Médaille de bronze du CNRS 2016), Laura Quaranta (Syngenta).

• <https://geco58.sciencesconf.org>

17-20 septembre 2017

FJS 2017

26^e Symposium franco-japonais de chimie fine et thérapeutique

Strasbourg

Organisé autour d'une vingtaine de conférences données en parité par des collègues français et japonais et de présentations par affiches, ce symposium qui rassemble chercheurs universitaires et industriels est consacré à

tous les sujets de la chimie moderne : développement de nouvelles méthodes de synthèse organique, recherche de nouveaux ingrédients actifs pour les produits pharmaceutiques et agrochimiques, mise au point de méthodologies pour le développement durable (chimie verte), catalyse, synthèse asymétrique, chimie supramoléculaire, synthèse de matières organiques pour le stockage de l'information et l'optique, développement de méthodes de stockage et de production d'énergie, synthèse de monomères pour l'élaboration de nouveaux polymères.

Avec des échanges et des discussions de haut niveau, ce symposium permet de confronter les approches scientifiques et culturelles des deux pays pour aborder les problèmes complexes et multiples de la chimie moderne en interaction avec d'autres disciplines. Il ouvre ainsi de nouvelles opportunités de collaborations entre universitaires et industriels de France et du Japon.

• <http://fjs2017.unistra.fr/organisation.html>

Rappel des manifestations

8-9 juin 2017

Journées JNOEJC-GFP Grand Ouest 2017

Journées nord-ouest européennes des jeunes chercheurs et du Groupe français des polymères section Grand Ouest

Caen

• www.jnoejc-gfp2017.ensicaen.fr

11-15 juin 2017

CD 2017

16th International conference on chiroptical spectroscopy

Rennes

• <https://cd2017.sciencesconf.org>

18-21 juin 2017

Dynamique des systèmes macromoléculaires

École thématique Magnétisme et résonances magnétiques

Carry-le-Rouet

• www.societechimiquedefrance.fr/IMG/pdf/ecole_mrm2017_flyer_final_005_.pdf

26-29 juin 2017

JE 2017

Journées d'électrochimie

Bordeaux

• <https://je2017.sciencesconf.org>

28-30 juin 2017

1st Molecular technology workshop

Strasbourg

Thème : Energy and electron transfers in molecular engineered materials.

Participation gratuite avec inscription obligatoire.

• <http://molecular-technology.chimie.unistra.fr>

9 septembre 2017

7^e Colloque « De la recherche à l'enseignement »

Paris

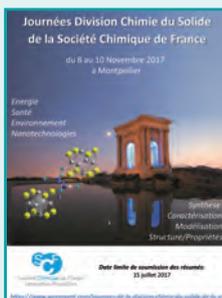
• <https://www.weezevent.com/7eme-colloque-de-la-recherche-a-l-enseignement>

Au sommaire du prochain numéro (juillet 2017) :
La chimie en Hauts-de-France

8-10 novembre 2017

Journées de la division Chimie du solide
Énergie, santé, environnement, nanotechnologies, synthèse, caractérisation, modélisation, structure/propriétés

Montpellier



Les différentes thématiques abordées concerneront la synthèse et la mise en forme de (nano)matériaux inorganiques ou hybrides, leur caractérisation physico-chimique, l'apport de leur structuration à différentes échelles, l'évaluation de leurs performances fonctionnelles et leur modélisation. Ces journées, lieu d'échange privilégié et convivial entre chercheurs et

industriels, sont organisées par la division et le Bureau SCF-Languedoc-Roussillon, l'Institut Charles Gerhardt et l'Institut européen des membranes.

Date limite de soumission des résumés : 15 juillet 2017.

• <https://www.weezevent.com/journees-de-la-division-chimie-du-solide-de-la-scf>

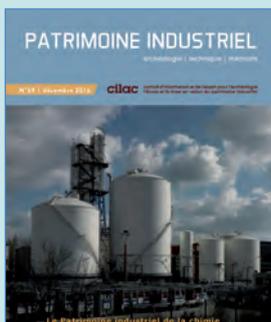
Vous avez des anciens numéros de *Chemistry International* ou des documents anciens concernant l'IUPAC ?
Le groupe d'histoire de la chimie (GHC) attend vos dons

Chemistry International, la revue de l'IUPAC créée en 1979, rend compte des grands événements de l'Union internationale et est un précieux recueil d'informations pour la période contemporaine. Dans la perspective du centenaire de l'IUPAC en 2019, le groupe d'histoire de la chimie (GHC) souhaite en retracer les grands moments et lance un appel pour reconstituer une collection. Les années 1989 et 1990 ont déjà été reçues, ainsi que quelques numéros à partir de 2005 ; la collection est complète à partir de 2013. Le GHC est donc à la recherche des exemplaires de 1979 à 1988 et de 1991 à 2004 inclus. Le groupe remercie par avance les donateurs (ou ceux qui voudront bien prêter leurs exemplaires jusqu'en septembre 2019).

Chemistry International ayant pris la succession de l'*Information Bulletin*, si vous avez aussi des exemplaires de ces anciens bulletins, ainsi que tout document relatif à l'IUPAC ou aux colloques de ses commissions depuis la Libération, merci de les transmettre.

• Contact : danielle.fauque@u-psud.fr

Le patrimoine industriel de la chimie



Fruit d'une collaboration entre le CILAC (Comité d'information et de liaison pour l'archéologie, l'étude et la mise en valeur du patrimoine industriel), le Groupe d'histoire de la chimie de la Société Chimique de France et VALPASTI (Valorisation du patrimoine scientifique, technique et industriel) à Lyon, avec le soutien de Solvay, le numéro 69 de la revue *Patrimoine industriel* (152 p., déc. 2016) est consacré au patrimoine industriel de la chimie. Après un dossier introduisant le sujet et sa problématique, les perspectives et un panorama historiques, ce numéro présente des études de cas – Grasse et le parfum, les soudières de Provence, les allumettes chimiques, les poudres et explosifs, l'industrie rhumière de La Réunion, les engrais de Loire, Solvay en Europe, les mines de Sain-Bel et l'usine de Saint-Fons, l'ex-raffinerie des Flandres, la carbonisation du bois –, ainsi que les archives et les collections des musées de la chimie. Les articles principaux sont complétés par des focus consacrés à des sites particuliers.

• En vente auprès du CILAC au prix de 31,40 € (port compris). cilac@cilac.com



**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>

Le xénon

I - Production et applications dans l'éclairage, l'aérospatial et l'astrophysique

Découvert en 1898 par deux chimistes britanniques, Sir William Ramsay et Morris W. Travers, le xénon appartient à la famille des « gaz rares » (aussi appelés gaz nobles : hélium, néon, argon, krypton, xénon et radon), qui correspond à la dernière colonne de la classification périodique, puisque leur couche électronique externe est remplie. En particulier, le noyau de xénon est entouré par cinq couches électroniques saturées ; sa configuration électronique est $[Kr] 5s^2 4d^{10} 5p^6$. De par son large volume atomique, la molécule est très polarisable et implique une réactivité particulière parmi les gaz rares que nous discuterons.

Comme les autres gaz rares, le xénon est incolore, inodore et ininflammable. Il est très rare dans l'atmosphère terrestre, n'en représentant qu'une infime partie : 0,0000087 %, soit 0,087 parties par million (ppm). Du fait de sa découverte comme résidu de la distillation du krypton, les gaz nobles plus légers ayant été précédemment isolés, le xénon tient son nom du grec *xenos* (étranger, inconnu) [1-2]. Il a le numéro atomique 54 et existe naturellement sous la forme de neuf isotopes différents, ^{129}Xe , ^{131}Xe et ^{132}Xe étant les plus abondants. Si le xénon est excité par une décharge électrique, il émet une lumière de couleur bleue brillante. Les raies d'émission sont dans le domaine du visible avec des intensités plus fortes pour la couleur bleue. Aujourd'hui, le xénon et ses dérivés sont utilisés pour des applications dans des domaines très variés comme l'aérospatial, la médecine, la recherche astrophysique ou l'industrie des semi-conducteurs. Nous proposons ici une revue de sa méthode de production et de ses applications actuelles.

Production

Les gaz nobles sont des produits secondaires obtenus lors de la séparation industrielle de l'oxygène et de l'azote. Ce processus industriel est réalisé par des unités de séparation d'air qui peuvent produire jusqu'à plusieurs milliers de tonnes d'oxygène et d'azote par jour. L'azote, l'oxygène et l'argon sont séparés de l'air par liquéfaction puis distillation fractionnée. Seule une infime quantité de krypton et de xénon est présente dans l'oxygène liquide. Une première phase d'enrichissement du mélange Kr/Xe par distillation fractionnée conduit à une concentration dans l'oxygène liquide proche de 2 000 ppm. Puis un second enrichissement du mélange Kr/Xe par une nouvelle distillation permet l'obtention d'une concentration proche de 99 %. L'oxygène est retiré lors de cette étape. Enfin, une dernière distillation permet une séparation entre les deux gaz (le point d'ébullition du xénon est de $-108,0\text{ }^\circ\text{C}$, tandis que celui du krypton est de $-153,2\text{ }^\circ\text{C}$). Le xénon est coproduit avec le krypton avec un ratio de l'ordre de un pour dix (figure 1). Eu égard à sa rareté, 800 à 1 000 kg de xénon peuvent être collectés en une année dans une unité de séparation d'air qui produit autour de 2 000 tonnes d'oxygène par jour [3].

Chaque année, entre 50 000 et 60 000 kg (57 000 kg en 2012) de xénon sont produits dans le monde [4]. Depuis 2010, la production augmente parallèlement au développement technologique. Du fait que le xénon est un sous-produit de la production de l'oxygène, sa production est donc limitée par la demande en oxygène dans les unités de séparation de l'air importantes. Le krypton et le xénon étant coproduits ensemble, le marché du xénon (prix et demande) affecte aussi celui du krypton. L'industrie de l'éclairage ainsi que les domaines de l'aérospatial et de la santé sont les principaux clients du marché du xénon.

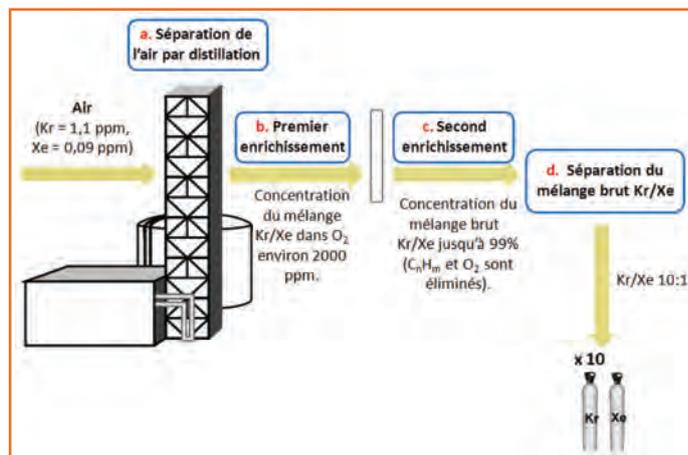


Figure 1 - Une présentation simplifiée du processus de séparation du xénon (source : Air Liquide).

Applications dans l'éclairage, l'aérospatial et l'astrophysique

Le xénon : un gaz d'éclairage

Depuis le début des années 1990, les lampes à décharge lumineuse haute pression (HID) ont été utilisées pour les phares d'automobile (figure 2). Avec leur éclairage puissant légèrement bleuté, elles permettent une augmentation de la visibilité en conduite nocturne. Ces lampes produisent de la lumière par décharge d'un courant électrique dans une atmosphère gazeuse. Une résistance ballast transmet une tension électrique aux électrodes qui ont été préalablement recouvertes d'oxydes de métaux alcalino-terreux. Lorsque les électrons émis par les électrodes rencontrent les atomes de xénon, le gaz s'ionise et de la lumière est émise.



Figure 2 - Une lampe à décharge lumineuse haute pression (HID) au xénon.

Les lampes au xénon de type HID sont également de plus en plus utilisées dans les projecteurs de cinéma. Les projecteurs numériques exigent des lampes extrêmement lumineuses pour un grossissement large de l'image projetée. Les deux technologies actuellement les plus répandues sont les lampes à vapeur de mercure et au xénon. Les lampes au xénon sont supérieures en performance : le temps d'éclairage est réduit, l'indice de rendu des couleurs est plus élevé, la saturation est aussi meilleure, les couleurs apparaissent plus vives et intenses. Le xénon émet un spectre homogène avec des intensités similaires pour chaque longueur d'onde ; un meilleur rendu des couleurs et de meilleures performances sont donc obtenus au cours du temps.

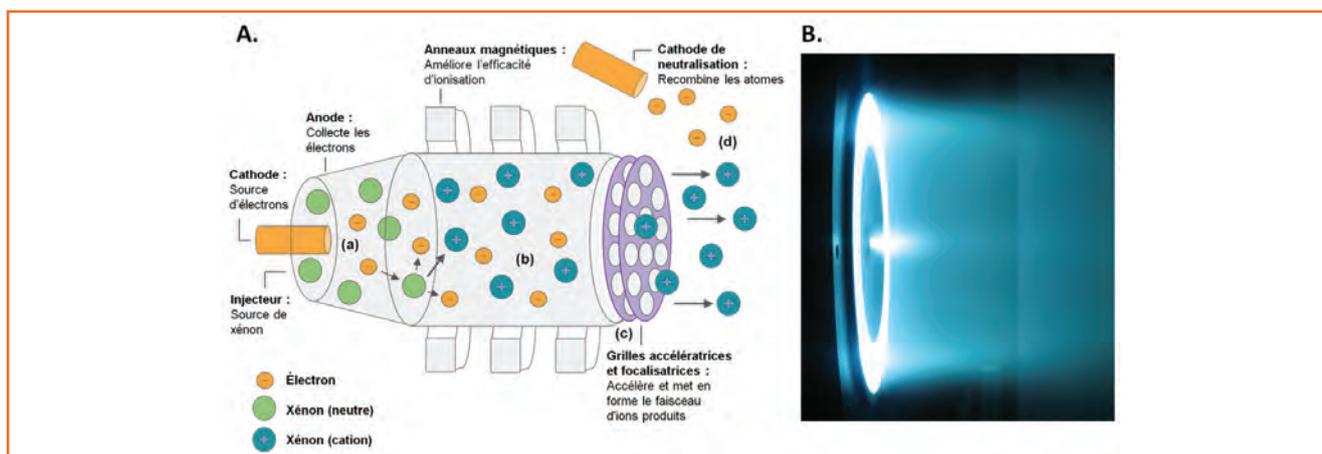


Figure 3 - **A.** Représentation schématique d'un propulseur ionique au xénon : (a) des électrons sont émis par la cathode tandis que les atomes de xénon entrent dans la chambre d'ionisation ; (b) les atomes de xénon sont percutés par les électrons et forment des cations ; (c) les ions positifs sont électrostatiquement accélérés par la différence de potentiel entre les deux grilles ; (d) les cations produisant la poussée sont neutralisés dans le jet. **B.** Le propulseur ionique Hall développé par le NASA Jet Propulsion Laboratory (source : NASA/JPL-Caltech).

Aérospatial : les propulseurs ioniques

L'une des applications les plus prometteuses du xénon est probablement dans les moteurs ioniques pour le positionnement des satellites ou des sondes spatiales. Ces engins spatiaux utilisent des moteurs électriques à propulsion ionique pour accélérer. Le principe de ce type de moteur et un exemple de propulseur de la NASA sont présentés à la figure 3.

La poussée générée par une propulsion ionique est généralement de l'ordre du millinewton. L'accélération peut sembler minime à l'échelle humaine mais lors d'un long voyage spatial, cela permet d'augmenter la vitesse graduellement sur plusieurs mois. Le xénon est un gaz de premier choix pour ce type de propulseur : il s'ionise facilement et a une masse atomique élevée permettant de générer une poussée suffisante. De plus, il est inerte et a une densité de stockage élevée. L'utilisation de moteurs ioniques au xénon permet de réduire le transport de carburant lourd et de diminuer les coûts de lancement tout en augmentant l'autonomie de la sonde spatiale.

Depuis les années 1980, les propulseurs ioniques sont également utilisés pour le maintien en orbite des satellites de communication géostationnaire. Entre 1995 et 2010, le nombre de satellites de communication géostationnaires utilisant un système de propulsion électrique au xénon a été multiplié par plus de dix fois [5]. Ce type de moteur à propulsion ionique a été aussi employé avec succès par la NASA lors de deux missions récentes : Deep Space 1 et Dawn. Deep Space 1 était une sonde spatiale expérimentale pour tester de nouvelles technologies en conditions réelles, dont un moteur ionique assurant la propulsion principale. La sonde spatiale Dawn reprit ce moteur ionique ; elle fut lancée en 2007 dans le but d'étudier deux protoplanètes, Vesta et Cérès, appartenant à la ceinture d'astéroïdes.

Astrophysique : détection de la matière noire

La matière noire est supposée constituer plus de 80 % de la matière de l'Univers. Toutefois, seuls des éléments indirects témoignent de son existence. Une hypothèse généralement acceptée est que la matière noire est constituée de particules, désignées par l'acronyme WIMP (« weakly interacting massive particles »), interagissant entre elles seulement par des forces faibles ou la gravité. Récemment, des détecteurs utilisant du xénon liquide ont été développés dans le but de détecter ces particules hypothétiques. Ils sont basés sur le principe que lorsque des atomes de xénon à l'état liquide interagissent avec des particules de matière noire, des photons

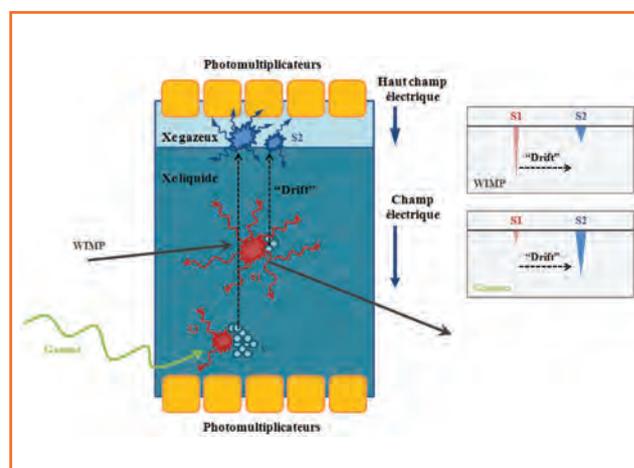


Figure 4 - Schéma représentant le principe de détection de la matière noire par le détecteur LUX (« Large Underground Xenon experiment »), développé par une équipe euro-américaine et localisé dans le Dakota du Sud (États-Unis). La détection des WIMP est observée en comparant les intensités d'émission des signaux S1 et S2. Dans le cas où de la matière noire est détectée, il y a principalement un phénomène de scintillation, accompagné de l'émission d'un photon (signal S1), et l'ionisation est très faible (signal S2).

seront émis et leur émission sera mesurée par des rangées de photomultiplicateurs. Plusieurs collaborations internationales impliquant des laboratoires de recherche se sont développées : au Japon, en Chine, aux États-Unis et en Europe. Comme la sensibilité des détecteurs est liée aux volumes de xénon utilisés, la demande augmente donc régulièrement en parallèle à l'amélioration de la sensibilité des instruments de détection.

- [1] Ramsay W., Nobel Lecture - The rare gases of the atmosphere, 12 déc. 1904.
- [2] Dmochowski I., Xenon out of its shell, *Nature Chem.*, 2009, 1, p. 250.
- [3] Herman D.A., Unfried K.G., Xenon acquisition strategies for high-power electric propulsion NASA missions, 62nd JANNAF Propulsion Meeting, Nashville (TN), 2015.
- [4] Betzendahl R., Ever changing rare gas market, *CryoGas Int.*, Fév. 2013.
- [5] Hoskins W.A., Cassady R.J., Morgan O., Myers R.M., Wilson F., King D.Q., De Gry K., 30 years of electric propulsion flight experience at Aerojet Rocketdyne, 33rd International Electric Propulsion Conference, Washington DC, 2013.

Cette fiche a été préparée par **Vincent Duplan, Jérémy Legrand et Christian Dussarrat**, Air Liquide Laboratories, Wadai, Tsukuba, Ibaraki 300-4247, Japon (christian.dussarrat@airliquide.com).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bleneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.

Le xénon

II - Applications en santé et en électronique et chimie du xénon

Applications en santé

Un gaz utilisé pour l'imagerie médicale



Figure 1 - Image de poumon d'un rat obtenue par IRM en utilisant l'agent de contraste ^{129}Xe [1].

L'isotope ^{129}Xe est utilisé comme agent de contraste pour l'imagerie médicale : en analyse IRM (imagerie par résonance magnétique), l'hyperpolarisation de spin du ^{129}Xe conduit à une grande sensibilité de mesure. Il permet de mieux visualiser certaines zones du cerveau ou des poumons par exemple et participe à l'amélioration du diagnostic médical [1] (figure 1). La bonne solubilité du xénon ainsi que son absence de toxicité en font un agent de contraste de premier choix.

Un gaz anesthésiant

En 1939, Albert R. Behnke Jr. découvrit les propriétés anesthésiantes du xénon en étudiant l'ivresse des profondeurs (narcoïse) en plongée sous-marine. Le xénon a été utilisé pour la première fois lors d'une anesthésie chirurgicale en 1951 par Stuart C. Cullen et Erwin G. Gross. Il possède les propriétés de l'agent anesthésique optimal : peu d'effets secondaires, très stable, il n'est pas métabolisé par l'organisme. Il est aussi peu soluble dans le sang ; le patient s'endort et se réveille rapidement. Aucun effet tératogène ni cardiovasculaire n'a été rapporté à ce jour. De plus, il est sans odeur et non explosif. Il ne contribue pas au réchauffement climatique, contrairement aux éthers halogénés et au protoxyde d'azote (ou gaz hilarant), des agents anesthésiques très courants qui sont des gaz à effet de serre [2].

La grande majorité des agents anesthésiques (propofol ou éthers halogénés) sont des agonistes des récepteurs GABA_A (acide γ -aminobutyrique). Le xénon a une activité négligeable pour ces cibles. Son effet anesthésique et analgésique provient de l'inhibition non compétitive et sélective des récepteurs NMDA (N-méthyle-D-aspartate) qui sont essentiels à la mémoire et à la perception [3]. Il a un nuage électronique très large qui peut être aisément déformé et polarisé, créant un dipôle (polarisabilité : Xe (4,01 Å³), He (0,204 Å³)). De fait, sa grande polarité lui procure une affinité particulière pour les cavités hydrophobes des protéines [4] (figure 2).

L'utilisation du xénon en tant qu'agent anesthésique a longtemps été limitée à cause de sa rareté et de son coût. Un renouveau a été observé dans les années 1990 avec le développement de nouveaux systèmes d'anesthésie à circuit fermé, le xénon pouvant être maintenant recyclé et réutilisé. Il a reçu l'autorisation de mise sur le marché comme gaz anesthésique au niveau européen en 2007.

Applications en électronique

Le xénon pour les lasers à excimère

Le xénon est utilisé depuis plusieurs décennies comme constituant actif des mélanges pour les lasers à excimère. Ils contiennent un gaz noble (argon, krypton, xénon) et sont typiquement combinés

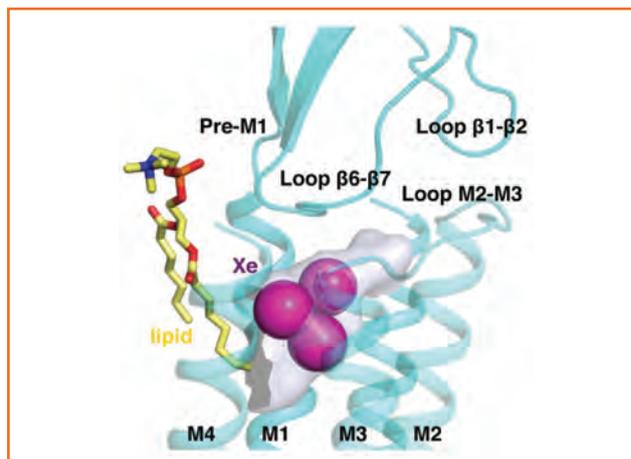


Figure 2 - Interactions entre des atomes de xénon (violet) et la cavité hydrophobe du récepteur bactérien GLIC. Cette protéine a été utilisée comme modèle pour l'étude des interactions xénon/protéine (interactions ligands/protéine) (source : *PLoS One*, Institut Pasteur [4]).

avec un halogène (chlorure ou fluorure) ; dans des conditions appropriées d'excitation (haute pression et stimulation électrique), un excimère (Xe_2^*) ou un exciplex (XeF^* ou XeCl^*) est formé. L'émission spontanée d'un rayonnement de longueur d'onde bien déterminée de type laser est observée lors de la relaxation de l'état excité à l'état fondamental. L'excimère ou l'exciplex se dissocie alors. Ces types de lasers opèrent dans la région des ultraviolets. Une application importante des lasers à excimère est dans la lithographie à haute résolution : une résine photosensible déposée sur une surface de silicium est irradiée par une source lumineuse à haute énergie ultraviolette au travers d'un masque. La courte longueur d'onde des lasers à excimère permet de fabriquer des structures très fines de l'ordre de plusieurs dizaines de nanomètres.

Par ailleurs, selon le même principe, l'emploi de ces lasers en ophtalmologie pour des corrections de la vision, notamment par modification de la cornée, est également une technique d'usage courant.

Le xénon pour la gravure de mémoire flash NAND 3D

L'utilisation du xénon dans ce domaine est encore émergente : il commence à être employé pour la gravure sèche assistée par plasma de mémoire flash avec une architecture en trois dimensions de type NAND 3D (figure 3) pour former de fines tranchées profondes qui permettront une grande densité de stockage d'information [5]. La profondeur et le facteur d'aspect des tranchées à graver deviennent très élevés au fur et à mesure que le nombre de couches s'accroît de génération en génération, et la formation des tranchées ou des trous correspondants devient de plus en plus ardue. D'après les derniers développements, leur formation est favorisée par le bombardement ionique utilisant des cations lourds comme ceux du xénon.

Ce nouveau type de mémoire en trois dimensions est une véritable révolution dans le secteur des semi-conducteurs. En deux ans, les capacités de mémoire ont été multipliées par deux pour un coût équivalent et cette évolution devrait se poursuivre à moyen terme. Les objets grand public possédant une mémoire de stockage de type

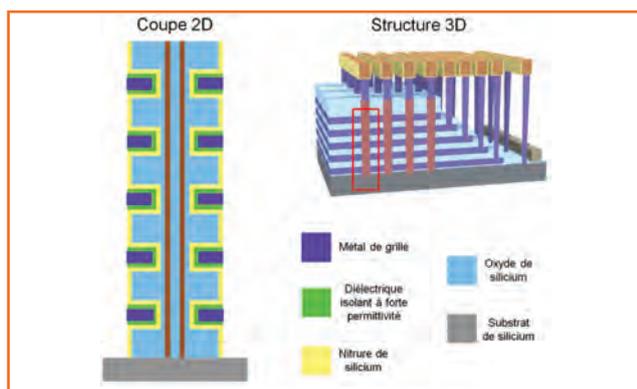


Figure 3 - Structure simplifiée d'un modèle d'architecture de type NAND 3D (d'après Lam Research).

flash sont les premiers impactés : smartphones, tablettes, ordinateurs portables, appareils photos, serveurs... Ils sont aussi la base des moteurs de recherche et des réseaux sociaux, qui ont besoin de ce type de stockage et d'accès rapide à l'information. Tous les secteurs sont concernés, du multimédia au médical, avec une hausse significative des capacités de stockage pour une consommation énergétique réduite.

La chimie du xénon

En général, les gaz nobles ne réagissent que difficilement avec d'autres substances chimiques. Toutefois, Kossel (1916) et Pauling (1932) prédisent que le potentiel d'ionisation du xénon (12,1 eV) devrait permettre son oxydation par des oxydants puissants. Cette prédiction fut finalement confirmée en 1962 par Neil Bartlett. Il avait noté que l'hexafluorure de platine (PtF_6), un oxydant très puissant, pouvait oxyder le dioxygène. Le dioxygène et le xénon possèdent des énergies de première ionisation très similaires. Bartlett observa que les vapeurs de l'hexafluorure de platine réagissaient avec le xénon pour former un solide jaune-orangé, qu'il pensait être de l'hexafluoroplatinate de xénon [6]. En fait, le composé obtenu était probablement plutôt un mélange de sels de xénon ($[\text{Xe}]^+[\text{PtF}_6]^-$, $[\text{Xe}]^+[\text{Pt}_2\text{F}_{11}]^-$). Les premiers composés chimiques stables dérivés d'un gaz noble venaient d'être synthétisés.

Après cette découverte majeure, différents composés ont été synthétisés à partir du xénon. Ils peuvent être classés en deux familles : les composés avec des liaisons non covalentes (clathrates de xénon) et ceux avec des liaisons covalentes (fluorures, oxydes, oxyfluorures de xénon, xénates). Au-delà du degré d'oxydation du xénon à l'état naturel, ses degrés d'oxydation standard sont pairs et varient entre (+II) et (+VIII). Le degré d'oxydation (+VIII) est connu seulement dans l'oxyde XeO_4 , les perchénates contenant l'anion XeO_6^{4-} , et le trioxyde de difluore XeO_3F_2 . À l'heure actuelle, tous les dérivés du xénon synthétisés possèdent des ligands très électronégatifs. Ces composés souvent fluorés sont synthétisables à partir d'éléments connus et sont thermodynamiquement stables [7].

En 1962, la synthèse de XeF_2 fut rapportée juste quelques mois après celle du premier composé dérivé d'un gaz noble par Bartlett. Il est probablement le plus stable et polyvalent des dérivés de gaz nobles ; c'est un solide cristallin qui est facilement disponible dans le commerce et d'utilisation aisée. Il possède des propriétés oxydantes et est utilisé comme agent fluorant dans plusieurs applications. En synthèse organique, XeF_2 est un réactif qui peut être employé dans de nombreuses réactions : fluorodéiodination, fluorodécarboxylation, perfluoroalkylation, réaction d'addition avec les alcènes, fluorination de dérivé d'énol, fluorination d'arènes [8].

Une autre application prometteuse de XeF_2 est son utilisation comme agent de gravure dans la fabrication de microsystèmes

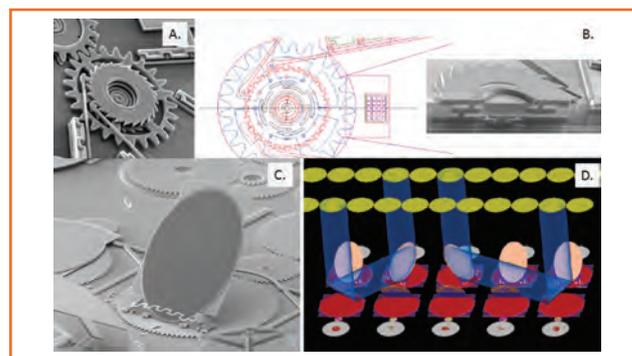
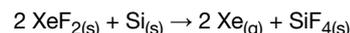


Figure 4 - Différents exemples de microsystèmes électromécaniques : A) micromécanisme de rochet avec B) vue transversale ; C) micro-miroir utilisé dans D) un système d'« optical programmable array logic » (OPAL) (source : Sandia National Laboratories).

électromécaniques [9] (figure 4) ainsi que pour l'élaboration de microsystèmes électroniques en 3D [10]. En effet, XeF_2 fournit une gravure isotrope hautement sélective vis-à-vis de certains métaux ou metalloïdes (Si, Mo, Ge) et réagit sans produire d'impuretés. Les performances de gravure sont particulièrement intéressantes en comparaison avec la gravure chimique humide et les agents de gravure plasma (SF_6). Le difluorure de xénon est un réactif de gravure sèche sans plasma. Les problèmes de frottements, de tension de surface et de bulles sont éliminés. Lors de la réaction, XeF_2 est d'abord absorbé sur la surface de silicium :



Il se dissocie alors en xénon et en fluor. Le fluor est le principal réactif dans le processus de gravure du silicium. Le xénon, sous-produit de la réaction, peut être recyclé après collecte en sortie de réacteur. Enfin, le difluorure de xénon a un taux de gravure élevé sans plasma ; il n'est pas nécessaire d'utiliser de bombardement ionique ou des sources d'énergie extérieures.

Conclusion

L'utilisation du xénon a longtemps été limitée à certaines applications de niche compte tenu de son coût élevé et d'un marché restreint. Toutefois, depuis sa découverte en 1898 comme gaz monoatomique sans réactivité présentant peu d'intérêt, il est devenu aujourd'hui un matériau de grande importance pour des applications de haute technologie dans des domaines très variés à forte valeur ajoutée comme l'électronique, l'aérospatial, la recherche astrophysique ou la santé.

- [1] Driehaus B. *et al.*, Pulmonary perfusion and xenon gas exchange in rats: MR imaging with intravenous injection of hyperpolarized ^{129}Xe , *Radiology*, **2009**, 252, p. 386.
- [2] Jordan B.D., Wright E.L., Xenon as an anesthetic agent, *AANA J.*, **2010**, 78, p. 387.
- [3] Franks N.P. *et al.*, How does xenon produce anaesthesia?, *Nature*, **1998**, 396, p. 324.
- [4] Sauguet L. *et al.*, Structural basis for xenon inhibition in a cationic pentameric ligand-gated ion channel, *PLoS One*, **2016**, 11, p. 2.
- [5] Wilson A.R., High aspect ratio contacts, US Patent 7,608,195 B2, **2009** ; Coburn J.W., Donohoe K.G., Plasma etching method using low ionization potential gas, US Patent 6,475,920, **2002** ; Han M., Derhacopian N., NAND array structure and method with buried layer, US Patent 6,529,410, **2003** ; Park S.H. *et al.*, Transistor and method of manufacturing the same, US Patent 8,373,237, **2013** ; Kim J.M. *et al.*, Method of etching high aspect ratio features in a dielectric layer, US Patent 2013/0122712, **2013** ; Sugino R., Bell S., Xue L., Vertical division of three-dimensional memory device, US Patent 2017/0062456, **2017**.
- [6] Bartlett N., Xenon hexafluoroplatinate(V) $\text{Xe}^+[\text{PtF}_6]^-$, *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, p. 218.
- [7] Bartlett N., Sladky F.O., in *The Chemistry of Krypton, Xenon and Radon in "Comprehensive Inorganic Chemistry"*, J.C. Bailar, A.F. Trotman-Dickenson (eds), Pergamon Press, **1973**, vol. 1, p. 249-265.
- [8] Thius M.A., Xenon difluoride in synthesis, *Tetrahedron*, **1995**, 51, p. 6605.
- [9] Chang F.I. *et al.*, Gas-phase silicon micromachining with xenon difluoride, *Proc. SPIE* **2641**, Microelectronic structures and microelectromechanical devices for optical processing and multimedia applications, **1995**, p. 117.
- [10] Sachid A.B. *et al.*, Monolithic 3D CMOS using layered semiconductors, *Adv. Mater.*, **2016**, 28, p. 2547 ; Purayath V.R., Thakur R., Ingle N.K., Integrated oxide and nitride recess for better channel contact in 3D architectures, US Patent 9,165,786, **2015**.

Cette fiche a été préparée par **Vincent Duplan**, **Jérémy Legrand** et **Christian Dussarrat**, Air Liquide Laboratories, Wadai, Tsukuba, Ibaraki 300-4247, Japon (christian.dussarrat@airliquide.com).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bleneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.

Abonnement 2017 (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"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 55 €		(pour les lycées et les institutions)
Lycées	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 140 €	<input type="checkbox"/> 70 €		<input type="checkbox"/> 420 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 220 €	<input type="checkbox"/> 155 €		<input type="checkbox"/> 420 €

* 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

Tous les articles et numéros de plus de cinq ans sont téléchargeables gratuitement

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

- Chimie et miniaturisation (mai-juin 2017) : 32 €
- La sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €
- La chimie fête la lumière (juin-juil. 2015) : 32 €
- Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI^e siècle (fév.-mars 2015) : 32 €
- 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 €
- CO₂, où en sommes-nous ? (fév.-mars 2013) : 32 €
- Toxicologie environnementale et humaine (oct.-nov. 2012) : 32 €
- Danses avec les spins. La résonance magnétique nucléaire en chimie (juin-juil.-août 2012) : 32 €
- Fibres et textiles chimiques : matériaux du XXI^e siècle (fév.-mars 2012) : 32 €
- Le rayonnement synchrotron, une lumière pour comprendre la chimie (oct.-nov. 2011) : 15 €
- Chimie et société : construire un dialogue (sept. 2011) : 15 €

Retrouvez tous les numéros thématiques précédents sur www.lactualitechimique.org

Achat à l'unité hors numéros spéciaux

11 € pour les numéros avant 2015 ; 20 € à partir de 2015 (également disponibles en version électronique sur le site)

Numéro(s) souhaité(s) :

Collection "Chimie et...", co-éditée et diffusée par EDP Sciences

Dernières parutions :

- Chimie, dermo-cosmétique et beauté (janv. 2017) : 25 €
- Chimie et changement climatique (sept. 2016) : 25 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €
- Chimie et cerveau (sept. 2015) : 25 €
- Chimie et expertise : sécurité des biens et des personnes (janv. 2015) : 25 €
- Chimie et technologies de l'information (sept. 2014) : 25 €
- Chimie et transports (janvier 2014) : 24 €
- Chimie et enjeux énergétiques (sept. 2013) : 24 €
- La chimie et la nature (oct. 2012) : 24 €

**À commander
chez votre libraire
ou directement sur
laboutique.edpsciences.fr**



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
- par virement bancaire ou postal
- souhaite recevoir une facture acquittée

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.
abonnement@lactualitechimique.org - www.lactualitechimique.org**

CONGRÈS SCF 18

du 30 juin au 4 juillet 2018 en Occitanie

Week-end grand public

30 juin et 1^{er} juillet Toulouse et Montpellier

Congrès national

2-4 juillet Montpellier

La Société Chimique de France organise son congrès national

sessions thématiques dont une « Chimie et Vivant »

30 septembre 2017 : ouverture des inscriptions et soumission de résumés
15 février 2018 : clôture de la soumission de résumés



www.scf18.fr



Société Chimique de France



TOULOUSE
EUROPEAN CITY OF SCIENCE
— LABEL ESOF 2018 —



Chimie & Société



Réseau des Jeunes Chimistes
Société Chimique de France

