

ADS DE CHIMIE

THÈME : LES AGENTS CHIMIQUES DE GUERRE

- Temps de préparation : 2 h
- Temps de présentation devant le jury : 15 min
- Entretien avec le jury : 25 min

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Procédés durables pour la de'contamination d'agents chimiques de guerre », p 1 à 9, Techniques de l'ingénieur, 23 octobre 2020.

Article n°2 : « Les biomarqueurs de l'intoxication par l'ypérite », p 19 à 22, l'Actualité Chimique n°440, mai 2019.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « les agents chimiques de guerre » en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

Procédés durables pour la décontamination d'agents chimiques de guerre

par **Julien LEGROS**

Directeur de recherches au CNRS

Laboratoire COBRA-CNRS, Université de Rouen-Normandie, Mont-Saint-Aignan, France

1. Armes chimiques et agents chimiques de guerre (CWA)	J 3 950 – 2
1.1 Définition	– 2
1.2 Principaux CWA : vésicants et neurotoxiques organophosphorés ..	– 3
2. Méthodes de neutralisation des CWA	– 3
2.1 Hydrolyse.....	– 3
2.2 Oxydation	– 5
3. Procédés de neutralisation	– 7
4. Conclusion	– 8
5. Glossaire	– 8
Pour en savoir plus	Doc. J 3 950

Malgré la signature de la Convention d'Interdiction des Armes Chimiques (CIAC) par la quasi-totalité des pays du monde (seuls la Corée du Nord, l'Égypte et le Soudan du Sud n'ont pas signé la CIAC ; Israël l'ayant signé mais pas ratifié), une effrayante résurgence des armes chimiques est récemment apparue au cours de différents conflits (attaque au sarin à Khan Cheikhoun en Syrie en avril 2017), ou encore d'attentats terroristes (assassinat de Kim Jong-nam à Kuala Lumpur en février 2017, attentat dans le métro de Tokyo en 1995). La CIAC proscrie la production d'armes chimiques à large échelle mais les stocks mondiaux en armes chimiques anciennes restent également importants ; la question de leur destruction et le développement de méthodes plus sûres constituent donc un défi d'actualité. Si la plupart des pays occidentaux signataires de la CIAC se sont dotés au cours des dernières années de sites de destruction sécurisés, le cas Syrien a soulevé de nouvelles problématiques. En effet, compte tenu de la situation de conflit interne et du refus de nombreux états d'accueillir le stock d'arme Syrien pour destruction sur leur territoire (1 033 t de gaz moutarde et 300 t de sarin et de VX officiellement), la décontamination a eu finalement lieu en mer, pendant 2 ans, à bord du « Cape Ray » un bateau américain équipé d'une plateforme de traitement chimique, le « Field Deployable Hydrolysis System » (FDHS). Malheureusement les effluents résultants de ce traitement sont colossaux (plusieurs dizaines de litres d'eau/litre d'agent traité) et doivent être retraités à un coût parfois plus élevé que la neutralisation du toxique. La France, quant à elle, possède sur son territoire environ 300 tonnes d'armes chimiques stockées datant de la première Guerre mondiale. Le programme SECOIA (Site d'Élimination des Chargeurs d'Objets Identifiés Anciens) a été initié en ce sens : la méthode de destruction utilisée repose sur une destruction automatisée par explosion dans une enceinte blindée puis les déchets sont récupérés, conditionnés puis traités.

L'efficacité opérationnelle de ce procédé dans le cadre d'obus fossiles est la plus sécurisée car automatisée, et elle prendra plusieurs dizaines d'années pour détruire les stocks actuels. La découverte de 10 à 20 tonnes supplémentaires chaque année aggrave d'autant plus le problème que toutes les **armes chimiques découvertes ne sont pas éligibles pour SECOIA** qui n'accepte que les engins intègres (sans fuites de toxique). Le personnel de la Direction générale de la sécurité civile et de la gestion des crises (DGSCGC) doit alors pratiquer un **traitement de neutralisation** dépendant du type de toxique. Il est donc essentiel de disposer de méthodes efficaces et durables pour neutraliser efficacement les agents chimiques de guerre sous différents conditionnements et sur différents lieux. Cet article propose de décrire les dernières avancées dans le domaine de la neutralisation des molécules toxiques présentes dans les armes chimiques. Il s'agit de l'utilisation de méthodes récentes (2000-2018) issues du monde académique (catalyse, réacteur en flux continu) permettant d'économiser les quantités de réactifs et/ou de faciliter le traitement à large échelle de façon sûre.

Symbole	Description
CIAC	Convention d'interdiction des armes chimiques
CWA	<i>Chemical warfare agent</i>
CWC	<i>Chemical weapons convention</i>
MOF	<i>Metal Organic Framework</i> (réseau métallo-organique)
NOP	Neurotoxique organophosphoré
NRBC	Nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques
OIAC	Organisation pour l'interdiction des armes chimiques
OPCW	<i>Organization for the prohibition of chemical weapons</i>
t^R	<i>Residence time in a microreactor</i> (temps de séjour dans un réacteur microstructuré)

1. Armes chimiques et agents chimiques de guerre (CWA)

1.1 Définition

La notion d'armes chimiques s'entend selon la définition établit dans l'article II de la Convention d'Interdiction des Armes chimiques (CIAC) entrée en vigueur en 1997 :

1. On entend par « **armes chimiques** » les éléments ci-après, pris ensemble ou séparément :

a) les produits chimiques toxiques et leurs précurseurs, à l'exception de ceux qui sont destinés à des fins non interdites par la présente Convention, aussi longtemps que les types et quantités en jeu sont compatibles avec de telles fins ;

b) les munitions et dispositifs spécifiquement conçus pour provoquer la mort ou d'autres dommages par l'action toxique des produits chimiques toxiques définis à l'alinéa a), qui seraient libérés du fait de l'emploi de ces munitions et dispositifs ;

c) tout matériel spécifiquement conçu pour être utilisé en liaison directe avec l'emploi des munitions et dispositifs définis à l'alinéa b).

2. On entend par « **produit chimique toxique** » tout produit chimique qui, par son action chimique sur des processus biologiques, peut provoquer chez les êtres humains ou les animaux la mort, une incapacité temporaire ou des dommages permanents. Cela comprend tous les produits chimiques de ce type, quels qu'en soient l'origine ou le mode de fabrication, qu'ils soient obtenus dans des installations, dans des munitions ou ailleurs (aux fins de l'application de la présente Convention, des produits chimiques toxiques, qui ont été reconnus comme devant faire l'objet de mesures de vérification, sont énumérés aux tableaux figurant dans l'Annexe sur les produits chimiques).

3. On entend par « **précurseur** » tout réactif chimique qui entre à un stade quelconque dans la fabrication d'un produit chimique toxique, quel que soit le procédé utilisé. Cela comprend tout composant clé d'un système chimique binaire ou à composants multiples (aux fins de l'application de la présente Convention, des précurseurs qui ont été reconnus comme devant faire l'objet de mesures de vérification sont énumérés aux tableaux figurant dans l'Annexe sur les produits chimiques).

Pour résumer, on parle d'**agent chimique de guerre CWA** (*Chemical Warfare Agent*) pour désigner la molécule toxique et d'**arme chimique** lorsque le CWA est couplé à un agent de vectorisation.

Les produits chimiques visés par la CIAC sont répartis dans trois tableaux. Les produits du tableau 1-subdivision A (tableau 1) sont des agents de guerre chimique. Un État membre ne peut en posséder qu'à des fins non interdites et en quantité toujours égale ou inférieure à une tonne à tout moment de l'année sur son territoire.

Tableau 1 – « Subdivision A : produits chimiques toxiques » de la CIAC

Entrée	Composé	(N° CAS)
(1)	Alkyl(Me, Et, nPr ou iPr)phosphonofluoridates de O-alkyle Sarin : méthylphosphonofluoridate de O-isopropyle	107-44-8
	Soman : méthylphosphonofluoridate de O-pinacolyle	96-64-0
(2)	N,N-dialkyl(Me, Et, nPr ou iPr)phosphoramidocyanidates de O-alkyle Tabun : N,N-diméthylphosphoramidocyanidate de O-éthyle)...	77-81-6
(3)	Alkyl(Me, Et, nPr ou iPr)phosphonothioates de O-alkyle VX : méthylphosphonothioate de O-éthyle et de S-2-diisopropylaminoéthyle	50782-69-9
(4)	Moutardes au soufre Sulfure de 2-chloroéthyle et de chlorométhyle	2625-76-5
	Gaz moutarde : sulfure de bis(2-chloroéthyle)	505-60-2
	Bis(2-chloroéthylthio)méthane	63869-13-6
	Sesquimoutarde : 1,2-Bis(2-chloroéthylthio)éthane	3563-36-8
	1,3-Bis(2-chloroéthylthio)- <i>n</i> -propane	63905-10-2
	1,4-Bis(2-chloroéthylthio)- <i>n</i> -butane	142868-93-7
	1,5-Bis(2-chloroéthylthio)- <i>n</i> -pentane	142868-94-8
	Oxyde de bis(2-chloroéthylthiométhyle)	63918-90-1
Moutarde-O : oxyde de bis(2-chloroéthylthioéthyle)	63918-89-8	
(5)	Lewisites Lewisite 1 : 2-chlorovinylchlorarsine	541-25-3
	Lewisite 2 : bis(2-chlorovinyl)chlorarsine	40334-69-8
	Lewisite 3 : tris(2-chlorovinyl)arsine	40334-70-1
(6)	Moutardes à l'azote HN1 : bis(2-chloroéthyl)éthylamine	538-07-8
	HN2 : bis(2-chloroéthyl)méthylamine	51-75-2
	HN3 : tris(2-chloroéthyl)amine	555-77-1
(7)	Saxitoxine	35523-89-8
(8)	Ricine	9009-86-3

1.2 Principaux CWA : vésicants et neurotoxiques organophosphorés

Parmi les composés du Tableau 1-Subdivision A de la CIAC, la principale menace actuelle concerne essentiellement les **vésicants de type moutardes au soufre**, essentiellement l'ypérite : sulfure de bis(2-chloroéthyle) et les **NOP** (neurotoxiques organophosphorés), comme le soman, le sarin, le tabun et le VX. Les dérivés d'arsenic Lewisites appartiennent à l'histoire de la 1^{re} Guerre Mondiale désormais, et les composés saxitoxine et ricine sont des composés naturels synthétisés par des organismes animaux et végétaux, respectivement, extraits en très faibles quantités et sont à la limite de l'arme biologique, non considérée ici. Contrairement à l'idée reçue, les agents moutarde et les NOP ne sont pas gazeux mais liquides à pression atmosphérique ($T_{\text{ébullition}}$ d'environ 140-210 °C) et transformés en aérosols lorsqu'ils sont utilisés comme armes, d'où l'appellation fréquente de « gaz de combat ». Ces CWA sont toxiques aussi bien par inhalation que par contact cutané [1].

L'ypérite est communément appelée « **gaz moutarde** », bien que ce surnom lui vienne de l'odeur émise par des impuretés provenant d'anciens procédés de synthèse. En contact avec la peau, les agents moutarde provoquent la formation de cloques importantes et extrêmement douloureuses. Le mode d'action de formation des cloques est mal connu. Ce sont essentiellement des incapacitants car ils ne provoquent que rarement la mort par forte inhalation et asphyxie [2]. En revanche, ce sont des composés fortement électrophile et donc vraisemblablement très cancérigènes à moyen/long terme. Les **NOP** constituent des CWA beaucoup plus toxiques. Ils agissent en inhibant de façon irréversible l'enzyme acétylcholinestérase (AChE), empêchant le retour au repos des systèmes nerveux et musculaires avec des conséquences cardiaques et respiratoires fatales [3] [4]. Les NOP passant facilement au travers de la peau, un contact cutané avec une simple goutte de VX conduit à une mort très rapide, comme cela a pu être observé dans l'assassinat de Kim Jong-nam à l'aéroport de Kuala Lumpur en février 2017.

La législation sur l'utilisation des CWA étant très restrictive (même pour des recherches académiques), et leur toxicité nécessitant des équipements disponibles uniquement dans des locaux militaires la plupart du temps, les études de neutralisation sont généralement effectuées sur des **simulants** éprouvés. Une correspondance entre les CWA et leurs principaux simulants est donnée dans la figure 1.

CEES = sulfure de chloroéthyle et d'éthyle

DMMP = méthylphosphonate de diméthyle

NIMP = méthylphosphonate de 4-nitrophényle et d'*iso*-propyle.

2. Méthodes de neutralisation des CWA

Dans le traitement de CWA, on distingue la destruction de la neutralisation. Le premier procédé consiste en une étape irréversible permettant l'élimination totale du CWA, généralement dans des conditions extrêmes, nécessitant un équipement spécifique lourd (typiquement la pyrolyse). En revanche, la neutralisation est un traitement chimique potentiellement réversible (conduisant à un pré-curseur possible du CWA) mais dans des conditions moins drastiques [5] [6] [7] [8] [K 1 200]. L'exemple typique de neutralisation est l'hydrolyse.

2.1 Hydrolyse

De nombreux composés organiques sont sensibles à l'eau qui agit comme nucléophile sur certains substrats organiques, le phénomène étant amplifié en présence de bases tels l'hydroxyde de

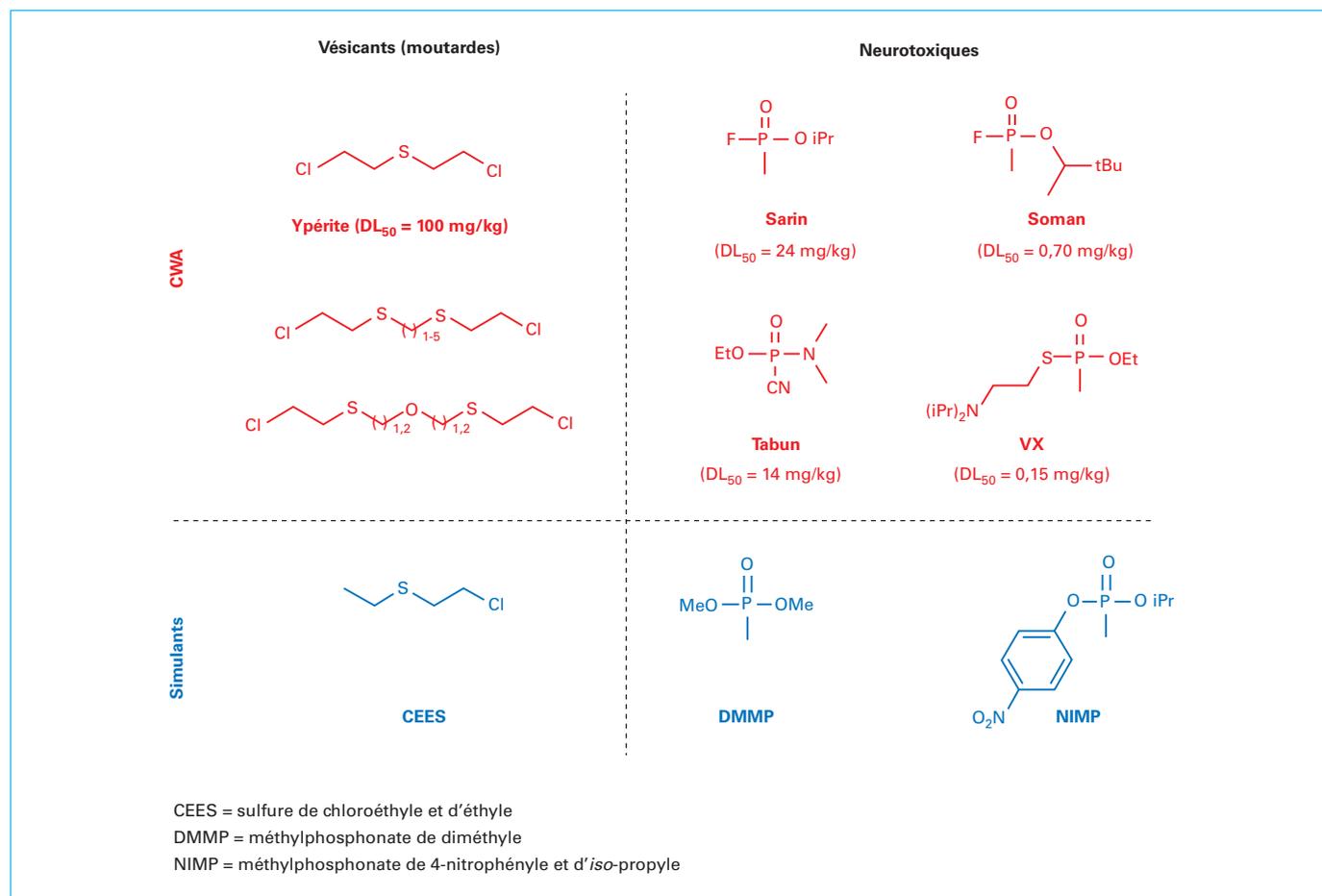


Figure 1 – Principaux CWA (avec leur toxicité DL₅₀ par contact cutané) et leurs simulants les plus représentatifs

sodium (soude) ou de potassium (potasse). Ainsi, l'hydrolyse des **NOP** en conditions basiques donne de bons résultats avec l'introduction d'au moins une fonction hydroxyle (OH) et une neutralisation de la toxicité du composé (figure 2a). Par contre, cette réaction en apparence simple pour détruire les **moutardes** souffre dans la réalité de nombreux écueils : réaction très lente, organisation des hydrolysats en micelles protégeant en leur sein une quantité importante de moutarde (figure 2b) [9] [10] [11].

Cette voie est donc peu utilisée pour les agents moutarde.

On note toutefois un exemple intéressant décrit par Hatton et al [12]. Ils proposent d'utiliser un **catalyseur** commun d'hydrolyse des NOP, VX et soman, ainsi que du gaz moutarde ypérite, dans le but d'accélérer très fortement l'introduction d'une molécule d'eau vis-à-vis de toute autre réaction compétitive. Ce catalyseur, analogue de la très puissante DMAP (4-diméthylaminopyridine) [13] [14], est supporté sur un polymère de type polyalkylamine et est donc récupérable en fin de traitement. En milieu aqueux, ce catalyseur permet effectivement la décomposition rapide du VX et du soman, en passant par un intermédiaire P⁻N⁺ très électrophile, par hydrolyse en composés non-toxiques (figure 3). En revanche, lorsque le catalyseur supporté est mis en présence de l'hémi-moutarde CEES dans les mêmes conditions, l'aminopyridine se comporte comme une base provoquant, non pas l'introduction d'une molécule d'eau, mais une déhydrochloration conduisant au sulfure d'éthyle et de vinyle inerte (figure 3). Ces polymères solubles en phase aqueuse permettent, à des charges catalytiques raisonnables (< 10 % en moles), de dégrader des NOP et du moutarde en plusieurs

heures. La capacité de ces matériaux modifiés par l'aminopyridine solubles dans l'eau à dégrader ces deux CWA persistants et la présence de nombreux groupes aminés pour la fixation covalente sur des supports solides sont prometteuses pour des applications telles que des vêtements de protection NRBC (nucléaire, radiologique, biologique et chimique) décontaminants.

Toujours dans la lignée de catalyseurs nucléophiles supportés, les mêmes auteurs [12] ont également mis en évidence l'efficacité de **nanoparticules de magnétite (Fe₃O₄NP) modifiées par des groupes oxime** (par exemple, pralidoxime) pour l'hydrolyse catalytique de NOP à pH neutre. L'innocuité et la grande disponibilité des nanoparticules de magnétite et de l'oxime (la pralidoxime est un antidote classique de l'empoisonnement aux NOP), la simplicité de la combinaison des deux et la possibilité de récupération de particules par séparation magnétique offrent une nouvelle technologie pour l'hydrolyse de composés organophosphorés en conditions douces [15] [16].

Le VX, le soman, et l'ypérite s'hydrolysent à la surface de **nanotubes d'oxyde de titane (NTT)**. La réaction de décomposition du très persistant VX est notamment rapide ($t_{1/2} < 30$ min), approchant les conversions atteintes avec les décontaminants liquides classiques. Les analyses révèlent que le VX est adsorbé dans les nanotubes et/ou ses couches de dioxyde de titane. L'hydrolyse du soman, plus réactif, est sans surprise également efficace. Dans ces deux cas, les hydrolysats attaquent la structure de titane pour former une espèce titanophosphonate. L'ypérite est également hydrolysée en son ion sulfonium, dimère du thiodiglycol (figure 2) [17].

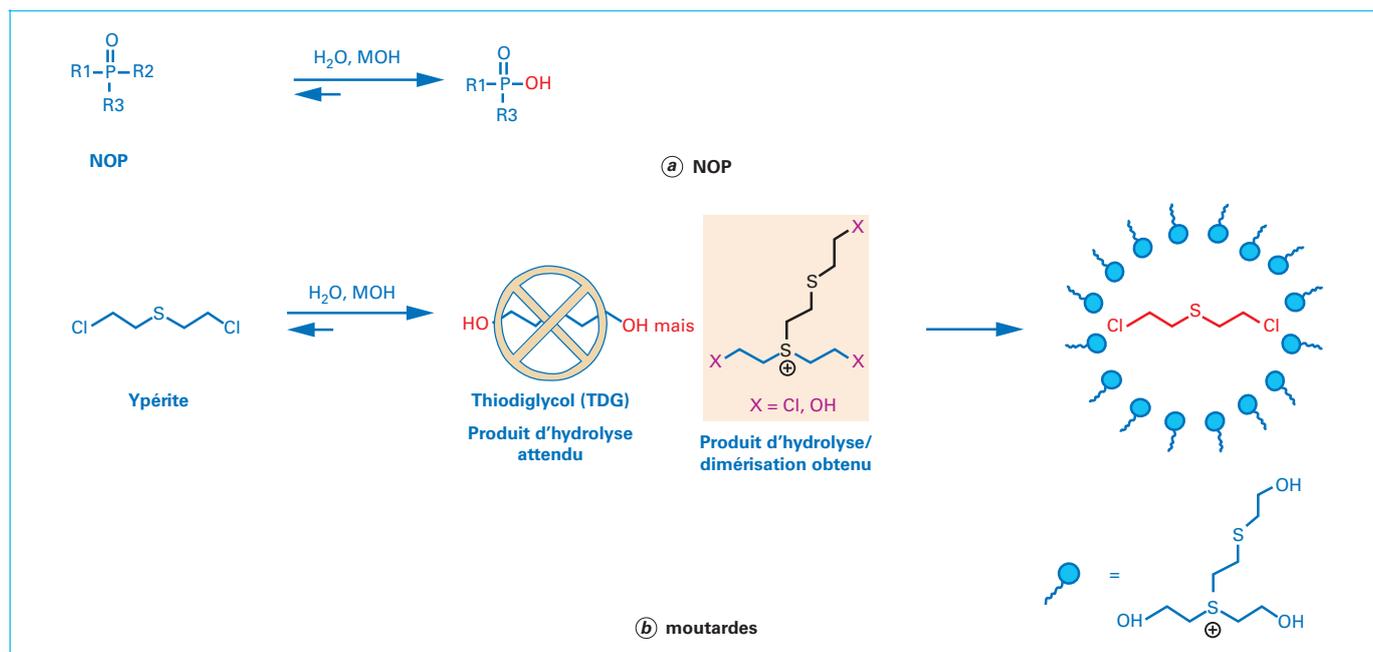


Figure 2 – Résultats d'hydrolyse des NOP et des moutardes

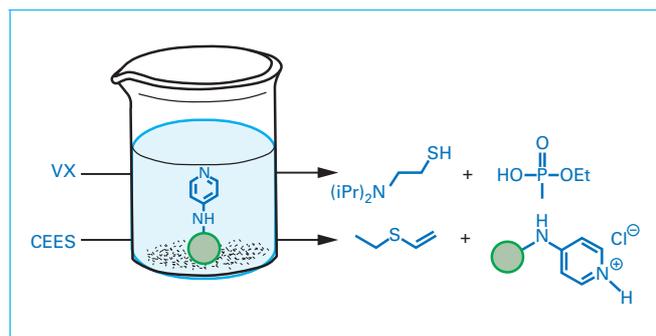


Figure 3 – Décomposition hydrolytique catalysée de VX et de CEES catalysée par la DMAP [12]

Depuis 2014, les **réseaux métallo-organiques MOF** (*Metal-Organic Framework*) ont également montré leur efficacité pour dégrader de façon catalytique des CWA en présence d'eau [18]. Bien que les MOF thermiquement stables sont connus depuis un certain temps, des stratégies pour stabiliser les MOF contre l'hydrolyse ont seulement été explorées au cours des dernières années comme, l'introduction de *linkers* hydrophobe de molécules dans les réseaux et des modifications post-synthétiques [19] [20]. Certains MOF peuvent ainsi être utilisés comme catalyseurs solides dans les atmosphères humides et en milieux aqueux. Farha et al. en particulier ont mis en évidence différents types de MOF capables de catalyser l'hydrolyse de NOP (tableau 2) [21] [22].

Ainsi, l'analogue méthylé de l'insecticide paraoxon (également inhibiteur d'AchE de structure phosphate mais moins létal que les phosphonates CWA) est efficacement hydrolysé en présence de MOF et d'eau (entrées 1 et 2 du tableau 2) avec une rapidité impressionnante d'une minute avec le MOF-808. L'introduction de « défauts » dans la structure des MOF UiO-66-NH₂ permettait d'améliorer la décomposition du VX et du soman par rapport au MOF initial (entrées 3 et 4 du tableau 2). Néanmoins, les résultats sur ces CWA sont moins impressionnants que sur le phosphonate

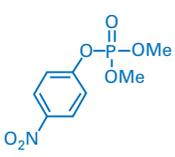
paraoxon [23]. Dans une étude de relation entre la structure du MOF et l'efficacité de l'hydrolyse, le rôle des fonctionnalités amino sur les MOF a été étudié. Il a pu être montré que non seulement la présence mais aussi la proximité du groupe amino sont importante pour la détoxification chimique efficace d'un ester de phosphate comme simulant de CWA [24]. Les calculs excluent la possibilité que les groupes amino agissent en tant que bases de Brønsted et suggèrent plutôt qu'une microsolvatation autour des sites de défauts oriente la réactivité. Cette étude pourra servir de pierre angulaire pour concevoir des catalyseurs MOF plus efficaces pour la destruction des agents neurotoxiques [24].

Il est néanmoins important de noter que les quantités de CWA ou de simulants décontaminés sont extrêmement faibles (10 mg) et cette stratégie, certes prometteuse, n'en est à l'heure actuelle qu'à un niveau fondamental. De plus, Frenkel et al. ont montré que la plupart des MOF à base de zirconium sont susceptibles de s'effondrer ou d'être « empoisonnés » (rendus inactifs au fil du temps) par les organophosphorés et qu'un design précis des MOF sera impératif pour une application concrète sur des quantités significatives [25].

2.2 Oxydation

L'oxydation est une voie très prisée pour neutraliser les CWA. En effet, il existe une quantité d'**oxydants facilement accessibles** (eau oxygénée H₂O₂, hypochlorite de potassium sous forme d'eau de Javel, ou bien même l'oxygène élémentaire). Bien que les oxydants permettent de neutraliser les NOP et l'ypérite, le mécanisme n'est pas le même et le type d'oxydant doit être bien adapté. En conditions basiques, l'eau oxygénée fournit l'anion perhydroxyle HOO⁻ bien plus nucléophile que l'eau ou l'ion hydroxyle HO⁻. L'anion perhydroxyle permet alors une neutralisation des NOP plus efficace que l'hydrolyse classique (figure 4) [5] [6] [8] [26]. La toxicité des moutardes étant liée à leur caractère très électrophile dû à l'assistance de l'atome de soufre (formation d'un épisulfonim), leur neutralisation passe par une désactivation de cette assistance électronique. Ainsi, les moutardes au soufre sont essentiellement neutralisées en phase liquide par oxydation au moyen de divers oxydants pour arriver au sulfoxyde. La sélectivité de la

Tableau 2 – Hydrolyse de NOP catalysée par des MOF

Entrée	NOP	MOF	Temps (min)	Conversion (%)	Ref
1	 Analogue méthylé de paraoxon	UiO-66	200	96	[21]
2		MOF-808	1	100	[22]
3	Soman	UiO-66-NH ₂	40	88	[23]
4	VX	UiO-66-NH ₂	40	50	[23]

UiO (Universitetet i Oslo) : Université d'Oslo

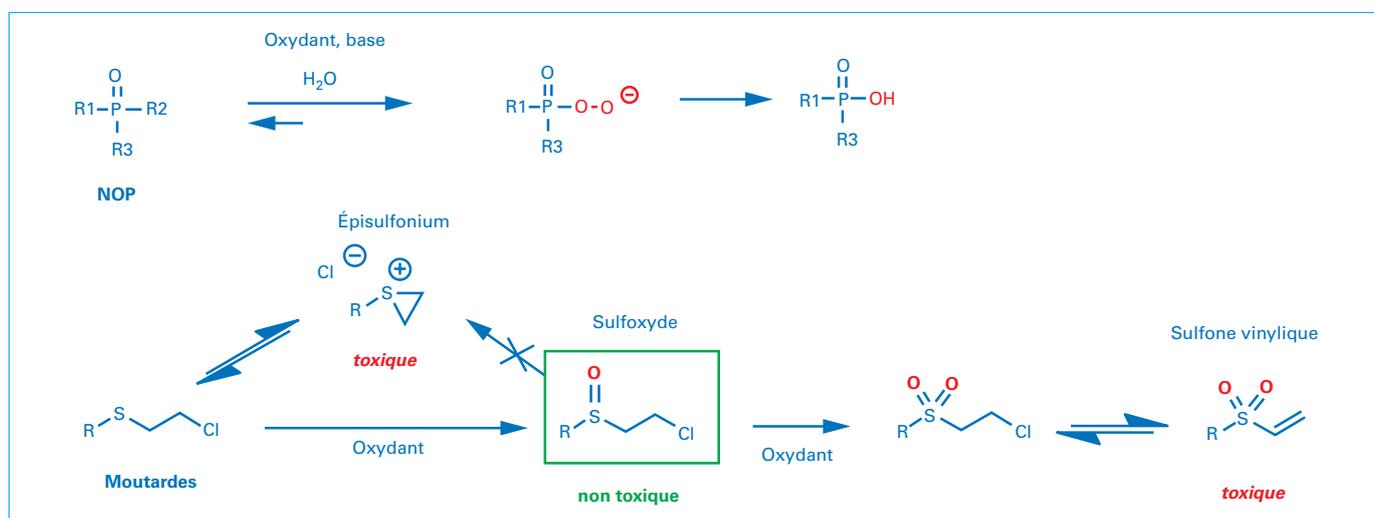


Figure 4 – Neutralisation oxydante de NOP et moutardes

réaction est essentielle car la suroxydation conduit à la sulfone, cette dernière se transformant en sulfone vinylique tout aussi électrophile – et donc toxique – que l'épisulfonium (figure 4).

Exemple

Dans le cas d'une contamination d'infrastructure (sol, bâtiment), les forces de sécurité américaines procèdent par **pulvérisation de formules oxydantes** à la composition variée [28] :

- solutions de *Decon Green*TM [27] ;
- simplement d'eau de Javel (hypochlorite de sodium) ;
- ou mousses *SDF*TM (*Surface Decontamination Foam*), *Easy Decon*TM.

Néanmoins, ces systèmes ne sont pas idéaux :

- les mousses sont faciles à récupérer après utilisation mais ne pénètrent pas dans les matériaux poreux (ciment, par exemple) ;
- les solutions liquides pénètrent partout mais ne sont pas évidentes à récupérer et génèrent des volumes considérables d'effluents aqueux qui doivent être traités à des coûts exorbitants (cf introduction sur la destruction d'une partie des stocks syriens d'armes chimiques).

De plus, le traitement n'est pas forcément sélectif pour la conversion d'ypérite en son sulfoxyde avec une efficacité de neutralisation discutable (*vide supra*).

On note avec intérêt des matériaux photocatalytiques à base de **nanotubes d'oxyde de titane** pour la décomposition de DMMP (simulant de NOP) sous simple **irradiation solaire** [29]. Lorsque ces nanotubes sont modifiés avec du WO₃, il est également possible de décomposer l'ypérite en 20 min, permettant d'envisager des combinaisons autodécontaminantes à la lumière utilisables pour les forces d'intervention [30].

Le caractère lipophile de l'ypérite rend difficile son oxydation avec des oxydants aqueux simples et bon marché, comme l'eau oxygénée H₂O₂ et l'eau de Javel ClOK. Des conditions oxydantes en **microémulsions** (émulsion stable au cours du temps) constituent une approche intéressante pour la neutralisation commune de NOP et moutardes [31] [32] [33] [34]

Exemple : Wagner a utilisé du tétraperoxomolybdate généré à partir de K₂MoO₄/aq. H₂O₂ en présence de tensioactifs, pour une neutralisation commune de VX, soman et yperite, néanmoins avec une suroxydation du moutarde en sulfone correspondante toxique [35].

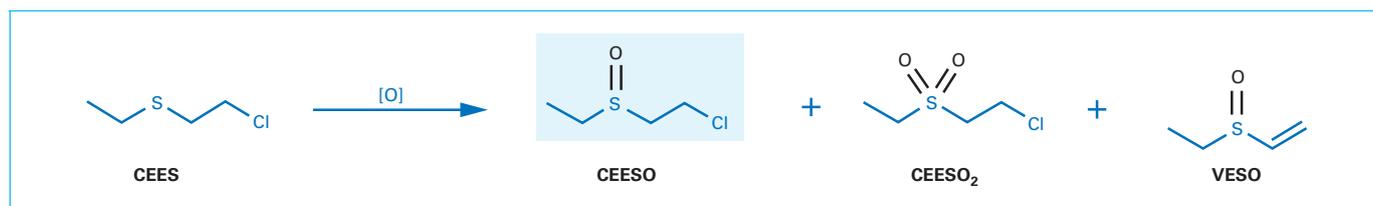


Figure 5 - Oxydation de CEES en CEESO

Tableau 3 - Oxydation de CEES en CEESO

Entrée	Catalyseur	Oxydant	Temps (min)	Sélectivité pour CEESO	Ref
1	Silice mésoporeuse dopée au vanadium	EtCHO/air	45	faible (CEESO ₂)	[36] [37]
2	Nb-SAP	H ₂ O ₂ 30 % aqueux	420	faible (CEESO ₂)	[38]
3	PCN-222/MOF-545	O ₂ (irradiation LED)	20	complète	[39] [40]
4	POM	H ₂ O ₂ 3 % aqueux	3	modérée (VESO)	[41]

Des recherches plus récentes avec systèmes catalytiques supportés pour l'oxydation du simulant d'ypérite CEES en sulfoxyde inerte CEESO (figure 5) ont été rapportées (tableau 3).

– Le CEES peut être oxydé en conditions ambiantes en utilisant du propionaldéhyde et l'oxygène de l'air, avec un catalyseur au vanadium supporté sur silice mésoporeuse agissant comme un catalyseur hétérogène à la fois pour la génération *in situ* d'EtCO₃H et l'oxydation du CEES et CEESO par le peracide. Des quantités conséquentes de sulfone toxique CEESO₂ sont malgré tout générées avant conversion complète du CEES en CEESO (entrée 1) [36].

– Grâce à sa structure poreuse tridimensionnelle, il est possible d'insérer du niobium(V) dans de l'argile saponite (Nb-SAP). En présence de H₂O₂ 30 % aqueuse, le CEES est complètement décomposé en 9 min en CEESO (66 %) accompagné de CEESO₂ (34 %) (entrée 2)[38].

– Le résultat le plus spectaculaire a néanmoins été obtenu avec un MOF en présence d'une porphyrine (PCN-222) comme photoinitiateur pour générer de l'oxygène singulet ¹O₂ sous irradiation LED dans le méthanol : en 20 min, le CEES est intégralement converti en CEESO (entrée 3) [39] [40].

– Enfin, un complexe polyoxométallate (POM) basé sur le polyoxoniobate et le polyoxovanadate mis en présence de H₂O₂ 3 % aqueux permet la décontamination oxydante intégrale du CEES en CEESO accompagné de VESO à la toxicité inconnue (entrée 4). Fait important, l'activité du catalyseur est maintenue même après dix recyclages et CEES. Le même système permet également de décontaminer le cyanophosphonate de diéthyle (DECP), un simulant peu usuel de NOP [41].

Dans tous les exemples de ce tableau, les expériences ont été réalisées sur quelques dizaines de milligrammes de CEES et le passage à une échelle réaliste de neutralisation de plusieurs grammes semble encore loin.

3. Procédés de neutralisation

Pour intensifier les procédés, la technologie de synthèse en flux continu constitue l'avancée majeure de la dernière décennie [42] [43] [44] [45] [46] [47] [IN 94]. Cette technologie consiste à

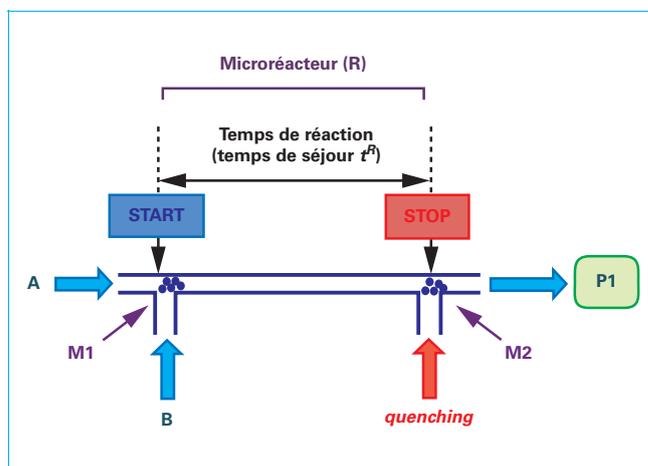


Figure 6 - Montage microfluidique

substituer la chimie en batch par de la synthèse dans des réacteurs tubulaires. Concrètement, il s'agit d'introduire en flux continu à l'aide de pompes, chaque réactif dans un tube ; les réactifs sont ensuite mis en contact dans un micromélangeur (par exemple un simple T) suivi d'un tube unique : le réacteur microstructuré. Le temps de la réaction correspond donc au temps de séjour t^R (*residence time*) dans le réacteur qui est contrôlé de façon très précise puisqu'il ne dépend que des dimensions du réacteur et du flux d'introduction des réactifs, deux paramètres parfaitement maîtrisés. Une description schématique d'un montage microfluidique est proposée figure 6.

La chimie organique est traditionnellement effectuée, à l'échelle du laboratoire, dans des ballons en verre de plusieurs centimètres de diamètre. Si les dimensions de cette verrerie sont très commodes pour sa prise en main par l'expérimentateur, elles ne sont pas nécessairement appropriées pour contrôler les réactions à un niveau moléculaire. Au contraire, le dimensionnement spécifique des réacteurs microstructurés permet un contrôle parfait d'une réaction à une échelle microscopique : les transferts de matière (mélange) mais également de chaleur sont d'une qualité

nettement supérieure à ceux obtenus en batch (une réduction de taille d'un réacteur d'1/100 augmente le rapport surface/volume d'un facteur 100). De plus, le dimensionnement réduit (pompes et tubes) en fait des systèmes idéaux pour des systèmes de synthèses portatifs.

Dans ce contexte, et Picard et Legros [48] ont mis au point un dispositif en flux continu permettant de neutraliser le CEES, avec une solution alcoolique du complexe urée-H₂O₂ (UHP)/acide méthane sulfonique (MSA). L'UHP est une source stable d'eau oxygénée anhydre, et la solution oxydante neutralisante peut donc être préparée au dernier moment pour une intervention. Le dispositif, représenté en diagramme et photo sur la figure 7, permet de neutraliser 25 g de semi-moutarde CEES pur pour le convertir en sulfoxyde CEESO en 45 min. Un des points clés est qu'il n'y a aucun contact entre l'opérateur et le composé toxique puisque ce dernier est pompé par introduction d'un tube en *Teflon*TM dans le contenant. La solution oxydante (UHP/MSA) neutralisante est introduite dans le système de la même manière ; les deux solutions se rencontrent dans un mélangeur en Té et la réaction se produit au sein d'un tube de 15 m dont la sortie arrive dans une solution réductrice pour stopper la réaction au stade CEESO.

La qualité du mélange réactionnel et la rapidité de la réaction ($t^R = 2$ min) permettent d'assurer une consommation complète du simulant d'ypérite avec une sélectivité > 99 %. Ce dispositif couplé à un appareil de spectroscopie RMN de paillasse à bas champ a permis un suivi en ligne de la réaction de neutralisation de la semi-moutarde CEES en flux continu selon la méthode développée par Girardeau [49]. Le dispositif complet de neutralisation en flux continu, couplé à la RMN (43 MHz), est présenté sur la figure 7b. La taille compacte du dispositif (pompes, tubes, RMN) et les réactifs stables et bon marché (UHP, MSA, méthanol) en font un dispositif idéal pour neutraliser n'importe quelle quantité d'agent moutarde sur site, ce dispositif pouvant être extrapolé à une installation « mobile » de capacité plus importante, ce qui est particulièrement important dans le contexte terroriste actuel.

4. Conclusion

Malgré la signature de la Convention d'interdiction des armes chimiques par la quasi-totalité des pays du monde, la menace des armes chimiques est malheureusement encore bien réelle comme l'attestent le conflit syrien et le risque de terrorisme chimique. Dans ce contexte, le besoin de méthodes efficaces globales de décontamination (procédé unique capable de neutraliser tout type d'agent chimique de guerre) sous différents formats (fut, obus, engin improvisé) et déployables sur n'importe quel type de terrain (urbain, rural, champ de bataille,...) est impératif. De plus, il est essentiel de produire le minimum d'effluents possible. Ainsi, si les méthodes d'hydrolyse ou d'oxydation par des solutions aqueuses connaissent un certain succès la quantité d'eau polluée produite est considérable et nécessite des traitements très coûteux. À ce titre, les procédés limitant les volumes d'effluents – et possiblement les volumes d'eau – sont un objectif impératif. Dans ce cadre l'utilisation de solutions neutralisantes alcooliques, donc ultérieurement incinérables, constitue une voie prometteuse. Si l'utilisation de catalyseurs à base de MOF donne des résultats très encourageants, la méthode n'en est qu'à l'échelle de quelques milligrammes et non transposable à des cas concrets. L'utilisation de dispositifs portatifs à base de réacteurs microstructurés à flux continu, capables de traiter de la même manière quelques milligrammes comme quelques dizaines de grammes, semble porteuse de développements futurs.

5. Glossaire

Dose létale médiane DL₅₀ ; median lethal dose en anglais LD₅₀
Indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance. Cet indicateur mesure la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée dans des conditions d'expérimentation

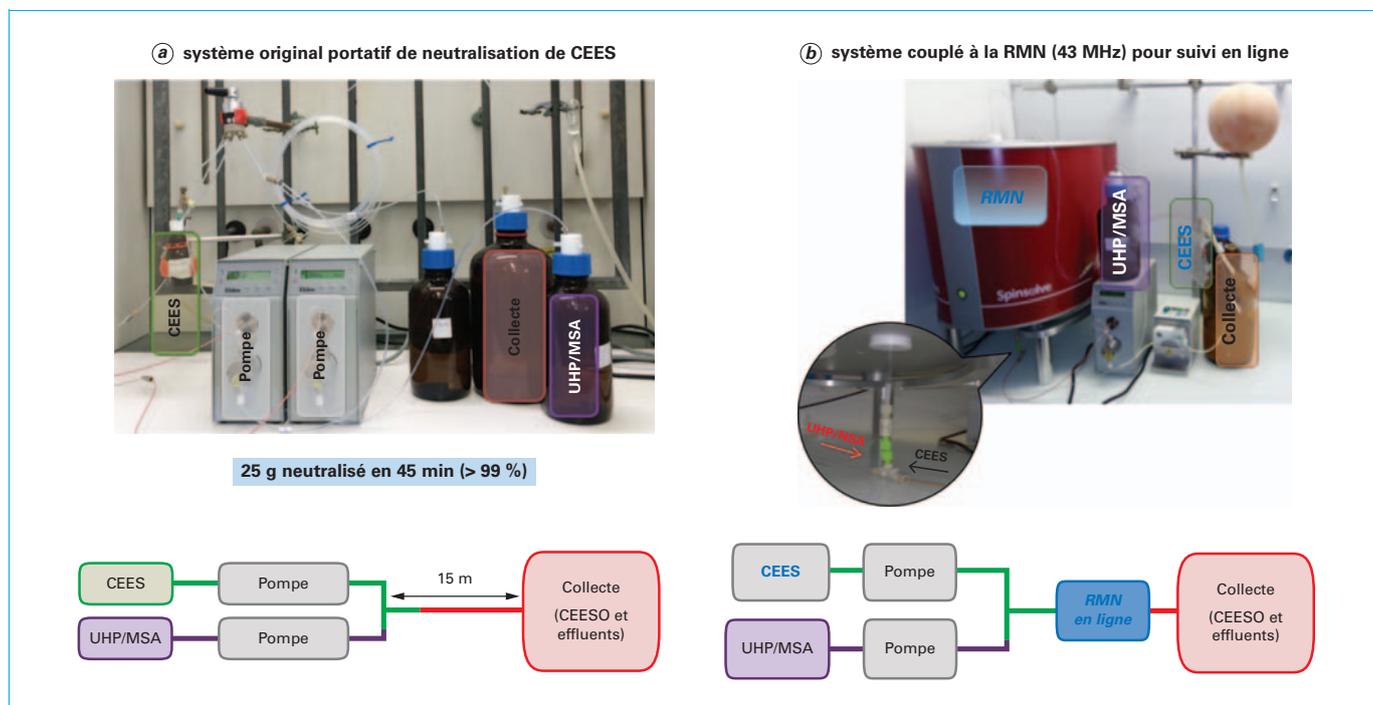


Figure 7 – Schéma et dispositif en flux continu pour la neutralisation de simulant de gaz moutarde CEES en CEESO

précises (ingestion, inhalation, application cutanée,...). Elle s'exprime en milligrammes de la substance toxique/kilogramme d'animal. Plus ce chiffre est petit, plus la substance est toxique. Par exemple, avec une DL_{50} de 0,15 mg/kg en contact cutanée pour le VX, une goutte de 12 mg de VX en contact avec la peau est potentiellement mortelle pour une personne pesant 80 kg.

Réseaux métallo-organiques MOF ; *Metal Organic Frameworks MOF*

Solides poreux hybrides cristallins constitués d'ions métalliques reliés entre eux par des ligands organiques. Les MOF présentent notamment une surface spécifique très élevée du fait de leur structure nanoporeuse. Ils sont nommés selon leur lieu de découverte suivi d'un numéro d'incrémentation (par exemple : MIL-101 pour Matériaux Institut Lavoisier n° 101 ou UiO-66).

Vésicant ; *blister agent*

Composé chimique qui provoque de graves douleurs et irritations de la peau, des yeux et des muqueuses, notamment sous forme de cloques (également appelées vésicules).

Agent neurotoxique ou agent innervant ; *nerve agent*

Poison du système nerveux qui bloque la transmission des informations nerveuses jusqu'aux organes.

Simulant d'agent chimique de guerre ; *chemical warfare agent (CWA) simulant*

Composé mimant certains aspects du composé original (sa réactivité chimique par exemple pour étudier sa neutralisation) mais avec une toxicité très atténuée de manière à le manipuler plus aisément.

Extinction ; *quenching*

Arrêt d'une réaction par injection d'une solution appropriée (par exemple une hydrolyse dans le cas d'une réaction organique).

Précurseur ; *precursor*

Réactif chimique utilisé pour la synthèse d'un produit chimique.

Les biomarqueurs de l'intoxication par l'ypérite

Résumé L'ypérite est un toxique de guerre endommageant les yeux, les poumons et la peau. Dans cette dernière, elle induit de graves brûlures qui la classent parmi les agents vésicants. Très réactive, elle possède des capacités d'alkylation de nombreuses biomolécules. Les produits qui en dérivent peuvent être utilisés, principalement en employant des méthodes de chimie analytique, comme biomarqueurs d'exposition ou d'effet. L'ypérite perturbe également fortement le métabolisme et l'induction de protéines. Ces réponses sont utilisables pour mettre en évidence des effets à plus long terme.

Mots-clés Ypérite, menace chimique, glutathion, protéines, ADN, métabolomique.

Abstract Biomarkers of sulfur mustard intoxication

Sulfur mustard is a chemical warfare agent that damages the eyes, lungs and skin. In the latter, it induces severe burns that classify it as vesicant agents. Highly reactive, sulfur mustard has the ability to alkylate many biomolecules. The products derived from these reactions can be used, mainly using analytical chemistry methods, as biomarkers of exposure or effect. Sulfur mustard also greatly disrupts metabolism and protein induction. These responses can be used to highlight longer-term effects.

Keywords Sulfur mustard, chemical threat, glutathione, proteins, DNA, metabolomics.

Malgré l'entrée en vigueur de la Convention sur l'interdiction des armes chimiques (CIAC) [1], ratifiée à l'heure actuelle par 192 pays, la menace chimique reste toujours d'actualité comme en témoignent les événements récents au Moyen-Orient. Parmi les agents chimiques de la menace, les vésicants sont des composés persistants qui provoquent des brûlures, des vésications et des nécroses des tissus vivants. Le principal représentant en est l'ypérite, dont l'exposition est associée aux conflits armés, à des actions terroristes ou à une exposition accidentelle à d'anciennes munitions chimiques. Bien que les mécanismes d'action biologique de l'ypérite ne soient pas complètement élucidés, un certain nombre de cibles cellulaires sont connues. Ceci rend possible la détermination de biomarqueurs moléculaires qui revêtent un intérêt à plusieurs titres : d'un point de vue médico-légal – pour apporter une preuve de la contamination –, d'un point de vue diagnostique, d'un point de vue pronostique, et pour le développement de stratégies thérapeutiques spécifiques et plus efficaces que les traitements actuels (similaires à ceux des brûlures thermiques). Ces biomarqueurs peuvent être détectés à court ou moyen terme, soit de quelques heures à quelques semaines après l'exposition, ou sur une échelle de plusieurs années.

Caractéristiques de l'ypérite

Le bis(2-chloroéthyl) sulfure (figure 1) a été synthétisé dès 1822 par le chimiste français César Despretz (1791-1863). Il fut utilisé sur un champ de bataille pour la première fois à Ypres en Belgique contre les troupes anglaises le 12 juillet 1917, ville dont il tire son nom [2]. Son odeur caractéristique de moutarde ou d'ail lui valut un autre nom : le gaz moutarde. L'ypérite est un liquide huileux incolore à brun en fonction de sa pureté, plus dense que l'eau, émettant rapidement des vapeurs plus denses que l'air. Elle est très peu soluble dans l'eau, mais soluble dans les graisses et les solvants organiques. L'utilisation de l'ypérite par l'État islamique en août 2015 a réaffirmé le potentiel de ce toxique comme agent de la menace chimique et terroriste, car elle possède la plupart

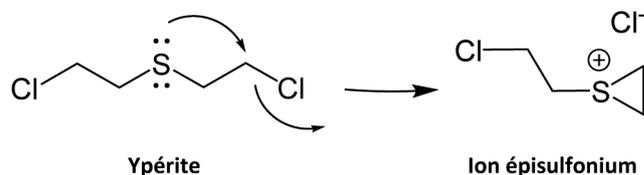


Figure 1 - Structures chimiques de l'ypérite et de sa forme intermédiaire réactive épisulfonium issue d'une cyclisation intramoléculaire.

des caractéristiques qui en font un agent d'intérêt pour des terroristes [3] :

- facile à se procurer dans d'anciens stocks d'armes (ex-URSS, Irak, Lybie, Syrie) ;
- facile à synthétiser à partir d'éthanol, de soufre et de chlore ;
- facile à disséminer et persistance dans l'environnement, rendant compliquée l'action des secours, ce qui en fait une « arme de désorganisation massive » ;
- caractère très insidieux : l'ypérite est presque incolore et inodore lorsqu'elle est pure et ses premiers symptômes n'apparaissent que plusieurs heures après la contamination ;
- absence d'antidote et de traitement spécifique à ce jour ;
- comme tout agent chimique : fort impact psychologique sur les populations, lié aux lésions impressionnantes et visibles durablement.

Toxicité et prise en charge

L'ypérite possède une toxicité cutanée, oculaire, pulmonaire et systémique. Elle entraîne de plus des effets à long terme, physiques et psychiques, et possède un pouvoir carcinogène et mutagène. Ses effets systémiques amènent à considérer une personne exposée comme un sujet immunodéprimé. L'ypérite possède malgré tout une létalité relativement faible (1 à 3 %). Sa DL50 (dose létale médiane) chez l'homme est estimée à 100 mg/kg par voie cutanée (l'équivalent d'une cuillère à café pour un homme de 70 kg). L'ypérite est caractérisée par un pouvoir de pénétration très rapide de la barrière cutanée : l'épiderme est traversé en deux minutes, le derme en trente minutes. Une exposition cutanée peut ainsi entraîner des dommages systémiques et dans les organes internes.

En l'absence d'antidote et de traitement spécifique, la prise en charge actuelle se limite à un traitement symptomatique et à des soins de support, analogues à ceux des brûlures thermiques, ayant pour objectif une cicatrisation et une récupération fonctionnelle optimales. La guérison des lésions cutanées est particulièrement longue et difficile et des séquelles au niveau des articulations sensibles sont souvent présentes.

Biomarqueurs moléculaires à court et moyen termes

L'ypérite est un agent alkylant bifonctionnel puissant, qui réagit rapidement dans des conditions physiologiques avec de nombreuses molécules nucléophiles telles que l'eau, le glutathion, l'ADN et les protéines, par l'intermédiaire de l'ion épisulfonium (figure 1). Les transformations chimiques des biomolécules sont des réactions d'addition et leurs produits sont qualifiés d'adduits ou de conjugués dans le cas du glutathion (GSH). C'est donc sous des formes transformées qu'il faut rechercher l'ypérite afin de définir des biomarqueurs.

Hydrolyse et oxydation de l'ypérite

Au contact de la peau et des muqueuses, l'ypérite est hydrolysée en thiodiglycol (TDG), ou bien oxydée, tout d'abord sous forme sulfoxyde (TDGO), puis sous forme sulfone. Le TDG et le TDGO peuvent être quantifiés avec un seuil de détection de 1 ng/mL par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), et de 0,1 ng/mL par GC couplée à la spectrométrie de masse en mode tandem (GC-MS/MS). Bien que ces deux composés soient présents à l'état physiologique, ils peuvent tout de même être utilisés comme biomarqueurs à des fins de dépistage. Ils ne sont détectables que pendant environ une semaine dans les exsudats des phlyctènes et les urines [4]. Une méthode d'analyse rapide faisant appel à la GC-MS avec ionisation chimique du bis-chloroéthyl sulfoxyde (SMO) dans le plasma, en tant que biomarqueur d'exposition à l'ypérite, a été développée récemment. Elle permet le diagnostic d'une intoxication par l'ypérite en moins de quinze minutes, y compris pendant la phase asymptomatique [5]. Des essais ont également été menés pour quantifier l'ypérite dans les cheveux [6].

Conjugués au glutathion

Le glutathion est l'une des cibles privilégiées de l'ypérite dans l'organisme. Ce tripeptide joue un rôle majeur de protection des cellules contre le stress oxydant et contre les molécules et métabolites électrophiles. La diminution très importante de la quantité de glutathion causée par l'ypérite est l'un des mécanismes conduisant à la mort cellulaire et à la dégradation des tissus touchés. L'ypérite s'additionne sur le groupement thiol du glutathion.

Plutôt que de doser le conjugué GSH-ypérite initialement formé, des méthodes ont été développées pour cibler ses produits d'oxydation et de coupure par la β -lyase. Cette réaction enzymatique conduit à quatre produits différents : SBSNAE, SBMTE, MSMTSE et SBMSE (figure 2). Une méthode d'analyse rapide donne accès simultanément à sept métabolites de l'ypérite, dont les trois métabolites de la β -lyase (SBMTE, MSMTSE et SBMSE), ainsi qu'à TDG et TDGO. Cette méthode fait appel à la chromatographie liquide ultra-haute performance (UHPLC) couplée à la MS/MS [7]. L'intérêt de ces marqueurs urinaires est leur précocité d'apparition, permettant ainsi une détection rapide de l'intoxication. Le SBMTE présente

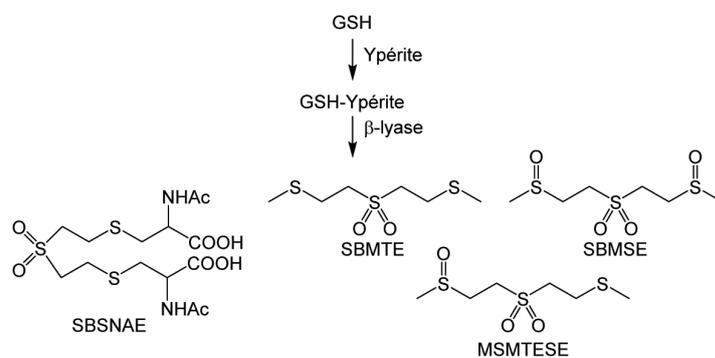


Figure 2 - Devenir des conjugués de l'ypérite avec le glutathion (GSH) après action de la β -lyase, adduits d'ADN et oxydation.

un pic de concentration quatre heures après exposition (entre huit et dix heures pour le SBMSE et le MSMTSE), puis une décroissance régulière. Les métabolites de la β -lyase peuvent être détectés dans les urines au maximum pendant dix jours après intoxication, pendant une semaine dans le sang et six jours dans les exsudats de phlyctènes [4].

Un adduit spécifique d'intérêt, mais thermolabile, est issu de la réaction de deux molécules de glutathion et du dérivé sulfone de l'ypérite. Il peut être dosé par HPLC-MS [8]. Des développements sont en cours dans nos équipes pour détecter les adduits d'un stimulant de l'ypérite, le (chloroéthyl)éthyl-sulfure (CEES), au glutathion, à la cystéine et à la N-acétylcystéine par HPLC-MS/MS (figure 3).

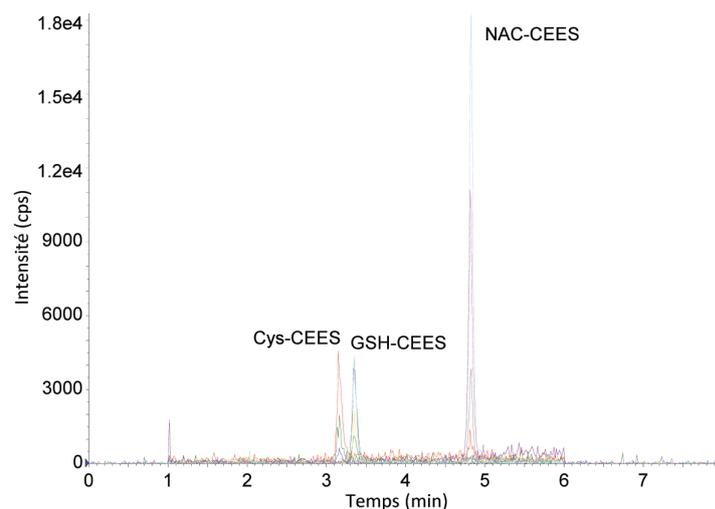


Figure 3 - Chromatogrammes obtenus lors de la détection par HPLC-MS/MS de 100 fmol des adduits du CEES au glutathion (GSH), à la cystéine (Cys) et à la N-acétylcystéine (NAC). La détection est réalisée en mode « multiple reaction monitoring » dans lequel seules les intensités de quelques fragments des ions moléculaires sont suivies, apportant ainsi sensibilité et spécificité.

Adduits à l'ADN

L'ADN est également une cible majeure de l'ypérite. Ce sont en particulier les bases puriques (adénine et guanine) qui sont les plus réactives en formant des adduits avec l'ypérite. Ces composés, qui sont liés à l'agent génotoxique, sont des marqueurs beaucoup plus spécifiques que les produits d'oxydation par exemple. Ce sont également des marqueurs d'effets puisqu'une voie de cytotoxicité de l'ypérite implique une suractivation de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) en réponse aux dommages de l'ADN, conduisant à une perturbation du métabolisme énergétique cellulaire. Les adduits sont également impliqués dans les propriétés mutagènes et cancérogènes de l'ypérite. La N7-hydroxyéthylthioéthyl-guanine (HETE-N7Gua) est le plus abondant des différents adduits de

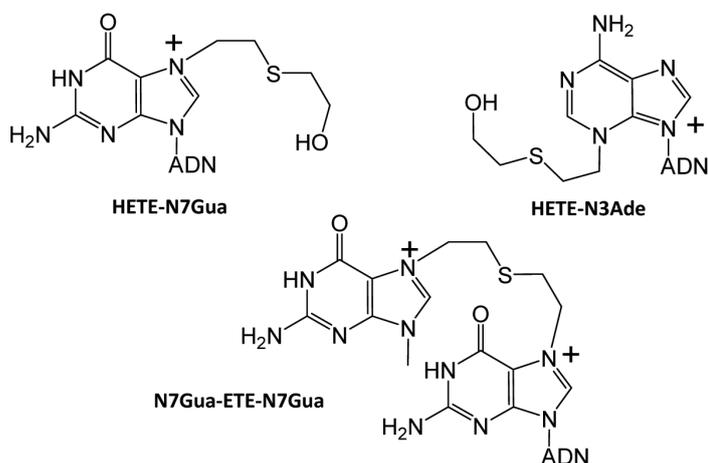


Figure 4 - Structures chimiques des adduits de l'ypérite et de l'ADN. En haut, deux monoadduits sur bases puriques : HETE-N7Gua (N7-hydroxyéthylthioéthyl-guanine) et HETE-N3Ade (N3-hydroxyéthylthioéthyl-adenine). En bas, bisadduit entre les N7 de deux guanines : N7Gua-ETE-N7Gua (bis(N7guanine-éthyl)sulfide).

l'ypérite dans l'ADN (figure 4) [9-10]. Si des approches par immunodétection ont été proposées pour quantifier ces adduits [11], l'analyse par HPLC-MS/MS de l'ADN hydrolysé en monomères s'impose comme un outil plus spécifique et sensible [9, 12].

Cette approche a été utilisée chez l'animal exposé à l'ypérite de façon topique. Il a été montré que la cinétique de formation dans la peau des adduits d'ADN et d'ypérite est dose-dépendante et corrélée avec l'apparence des cellules en apoptose. Ces adduits étaient encore détectables dans la peau 21 jours après exposition [9], et entre 14 et 30 jours dans le sang et les urines [4]. La quantification de ces adduits dans plusieurs organes internes a aussi permis de confirmer la diffusion rapide de l'ypérite à travers la peau [12]. Le cerveau et les poumons sont ainsi les organes ayant la plus forte concentration d'adduits. La persistance des adduits de l'ADN n'est pas la même dans les différents organes, le poumon étant celui qui affiche la plus longue persistance.

Adduits aux protéines

Comme l'ADN, les protéines contiennent des sites nucléophiles qui sont susceptibles de réagir avec l'ypérite. Les protéines de la circulation sanguine sont particulièrement intéressantes pour un dosage peu invasif de biomarqueurs. Plusieurs méthodologies ont ainsi été développées.

L'hémoglobine humaine est une première cible étudiée. Elle comporte 46 sites potentiels d'alkylation. Toutefois, en raison de sa structure quaternaire, seuls dix sites subissent une alkylation. L'adduit de l'ypérite sur la valine N-terminale [13] est quantifié en libérant les différents acides aminés de l'hémoglobine par une dégradation modifiée d'Edman puis par analyse par GC-MS ou GC-MS/MS. L'alkylation de la valine N-terminale ne représentant au maximum que 2 % des alkylations, une autre méthode a été mise au point pour détecter l'ensemble des alkylations après digestion de l'hémoglobine par la pronase E. L'intérêt des adduits ypérite-hémoglobine est leur facilité d'accès : un simple prélèvement de sang périphérique est suffisant. Il s'agit d'un biomarqueur sensible puisque 25 % de l'ypérite arrivant dans le sang se lie à l'hémoglobine. D'autre part, l'adduit ypérite-hémoglobine est le biomarqueur présentant la plus grande persistance parmi les biomarqueurs sanguins et urinaires de l'ypérite car il peut être détecté pendant toute la durée de vie de l'hématie, c'est-à-dire 120 jours [4].

L'adduit de l'albumine est le second biomarqueur d'intérêt de l'ypérite, puisque 20 % de la dose d'exposition se lie à l'albumine. Contrairement à l'hémoglobine, l'albumine n'a qu'un seul résidu susceptible d'être alkylé par l'ypérite : la cystéine 34. La plupart des techniques analytiques utilisent la dégradation de l'albumine sérique humaine par la pronase, afin de former le tripeptide alkylé à l'ypérite HETE-Cys-Pro-Phe qui est ensuite dosé par HPLC-MS/MS ou par UHPLC-MS-MS [14]. La méthionine 329 a été récemment identifiée comme un autre site d'alkylation de la sérum albumine humaine par l'ypérite ; cependant, sa persistance *in vitro* et *in vivo* est limitée à cinq jours [15].

L'alkylation d'autres protéines par l'ypérite a aussi été étudiée. Ainsi, des adduits obtenus par réaction de l'ypérite avec les acides aspartiques et glutamiques contenus dans l'ensemble des protéines sanguines peuvent être mis en évidence jusqu'à 45 jours après exposition chez l'animal [8]. Par ailleurs, il a été montré que l'ypérite réagit fortement avec la kératine, souvent l'une des premières molécules avec laquelle elle entre en contact. La kératine est capable de réagir avec 20 % de la dose d'exposition. Les adduits peuvent être mis en évidence par spectrométrie de masse ou western blot [16].

Biomarqueurs à plus long terme

De nombreuses tentatives ont été entreprises sur des victimes iraniennes du conflit avec l'Irak dans les années 1980 afin de caractériser des biomarqueurs à long terme d'une intoxication par l'ypérite, en lien avec une atteinte générale, pulmonaire ou oculaire. En particulier, une grande étude de cohorte, « Sardasht-Iran Cohort Study » (ICS), a concerné 500 personnes, dont 372 exposées en 1986, soit vingt ans avant leur inclusion dans l'étude ; 93 paramètres biologiques ont été recueillis sur chaque sujet. Trois cytokines ont été trouvées fortement modifiées chez les sujets intoxiqués, dont l'interleukine 8. Elles pourraient permettre de dépister la persistance d'effets généraux à long terme et orienter ainsi vers une prise en charge spécifique. De plus, l'immunoglobuline A salivaire se trouve significativement augmentée dans la salive de victimes contaminées. Cependant, ces biomarqueurs ne sont pas spécifiques de l'ypérite.

Une autre étude iranienne [17] a été conduite chez 84 victimes intoxiquées en 1986. Après extraction d'ARN à partir d'échantillons de sérum et réaction en chaîne par polymérase (PCR) quantitative, il a été montré que certains microARN, qui régulent de nombreuses voies métaboliques, peuvent être des biomarqueurs des complications à long terme de l'ypérite. Parmi ceux-ci, le miR-143-3p semble être le plus pertinent chez des patients modérément ou sévèrement intoxiqués. Le miR-148a-3p semble quant à lui spécifique des séquelles respiratoires à long terme. D'autres paramètres en lien avec une atteinte pulmonaire, mais non spécifiques de l'ypérite, ont été modifiés, dont les IgM et IgG4 sériques, la métalloprotéase-1 (atteinte sévère) et 2 (atteinte moyenne), le Fas-ligand. Les sélectines sont des glycoprotéines appartenant à la famille des lectines. Elles sont exprimées par les leucocytes (L-sélectines), les plaquettes (P-sélectines) et les cellules endothéliales (E-sélectines et P-sélectines). Les concentrations sériques de L-sélectine et de P-sélectine sont diminuées, tandis que la E-sélectine est augmentée chez les personnes exposées à l'ypérite. La diminution de P-sélectine et de L-sélectine favorise la survenue d'une atteinte oculaire. Les sélectines sont donc des biomarqueurs prédictifs de possibles complications

oculaires. Leur dosage régulier pourrait ainsi permettre de planifier une surveillance ophtalmologique adaptée au risque du patient [18].

Les analyses protéomiques ou métabolomiques pourraient également permettre de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs d'exposition ou d'effet consécutivement à une intoxication par l'ypérite. Ces approches sont basées sur l'analyse comparative de jeux de données très conséquents puisque souvent obtenus à grande échelle. En effet, l'analyse métabolomique consiste en l'analyse de l'ensemble des molécules organiques de petite taille (< 1 500 Da), ou métabolites, présents dans un système biologique donné (cellule, tissu, organisme). Elle vise à une meilleure compréhension de ces systèmes biologiques en mettant en évidence des interrelations métaboliques – via le suivi de plusieurs centaines de descripteurs moléculaires – qui n'auraient pu être détectés par des approches biochimiques conventionnelles. Une telle abondance d'informations pourrait également permettre de constituer des profils d'évolution (péjorative dans le cas de l'ypérite) de ces composés, de préciser ainsi voire même de prédire l'origine de l'atteinte, et potentiellement de mettre en évidence des biomarqueurs « long terme » d'une exposition à l'ypérite. Quelques études récentes soulignent de façon assez préliminaire l'intérêt de ces approches pour diagnostiquer des patients exposés à de l'ypérite par rapport à des individus sains, avec notamment un impact notable et durable sur le métabolisme des acides aminés [19-20].

L'ypérite, des pistes à explorer

Plus de cent ans après sa première utilisation au cours de la Première Guerre mondiale, l'ypérite demeure un agent de la menace terroriste et de guerre chimique. La recherche de biomarqueurs spécifiques et rémanents s'est montrée particulièrement active ces dernières années. De nombreuses méthodes ont ainsi été mises au point pour quantifier des produits de dégradation de diverses biomolécules. Les données montrant l'impact persistant de l'ypérite sur certaines protéines cutanées comme la laminine-5 [21] ou la métalloprotéase-9 (MMP-9) [22] pourraient ouvrir la voie à de nouveaux types de biomarqueurs. L'évolution des techniques va permettre l'accès à de nouvelles informations. Ainsi, des méthodes de séquençage de nouvelle génération (« next-generation sequencing » ou NGS) sont récemment apparues, qui permettent de détecter non seulement les adduits d'ADN, mais également les mutations, les variations structurales de chromosomes, ainsi que les aberrations épigénétiques après intoxication par l'ypérite [23]. Le recours à des méthodes de protéomique ou de génomique commence également à se développer. Un dernier point à mentionner est l'apport probable des techniques de métabolomique sur les effets d'une molécule touchant un grand nombre de cibles cellulaires et susceptible de perturber de nombreuses voies métaboliques à plus long terme.

[1] Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication, du stockage et de l'emploi des armes chimiques et sur leur destruction (CIAC), éditée par l'Organisation pour l'interdiction des armes chimiques (OIAC). Voir le dossier « Les armes chimiques et l'OIAC, prix Nobel de la paix 2013 », *L'Act. Chim.*, 2014, 391, p. 1-XXIV, www.lactualitechimique.org/Dossier-Les-armes-chimiques

[2] Avenas P., À propos de l'ypérite, *L'Act. Chim.*, 2018, 433, p. 4 ; Fournier J., Il y a cent ans : la guerre chimique, *L'Act. Chim.*, 2014, 391, p. VI.

[3] Rouche E., *Les biomarqueurs d'exposition à l'ypérite : connaissances actuelles et applications*, Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie, Université Claude Bernard-Lyon 1, 2016.

[4] Xu H. *et al.*, Four sulfur mustard exposure cases: overall analysis of four types of biomarkers in clinical samples provides positive implication for early diagnosis and treatment monitoring, *Toxicol. Rep.*, 2014, 1, p. 533.

[5] Manandhar E., Pay A., Veress A.L., Logue B.A., Rapid analysis of sulfur mustard oxide in plasma using gas chromatography-chemical ionization-mass spectrometry for diagnosis of sulfur mustard exposure, *J. Chromatogr. A*, 2018, 1572, p. 106.

[6] Spiandore M., Piram A., Lacoste A., Josse D., Doumenq P., Hair analysis as a useful procedure for detection of vapour exposure to chemical warfare agents: simulation of sulphur mustard with methyl salicylate: sorption of a sulphur mustard simulant on hair, *Drug Test. Anal.*, 2014, 6, p. 67.

[7] Li C., Chen J., Liu Q., Xie J., Li H., Simultaneous quantification of seven plasma metabolites of sulfur mustard by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B*, 2013, 917-918, p. 100.

[8] Orlova O.I., Saveleva E.I., Khlebnikova N.S., Methods for the detection of sulfur mustard metabolites in biological materials: an analytical review, *J. Anal. Chem.*, 2013, 68, p. 4.

[9] Batal M. *et al.*, Temporal and spatial features of the formation of DNA adducts in sulfur mustard-exposed skin, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2013, 273, p. 644.

[10] Batal M. *et al.*, A guanine-ethylthioethyl-glutathione adduct as a major DNA lesion in the skin and in organs of mice exposed to sulfur mustard, *Toxicol. Lett.*, 2015, 233, p. 1.

[11] Kehe K., Schrettl V., Thiermann H., Steinritz D., Modified immunoblot assay to detect hemi and sulfur mustard DNA adducts, *Chem. Biol. Interact.*, 2013, 206, p. 523.

[12] Batal M. *et al.*, DNA damage in internal organs after cutaneous exposure to sulphur mustard, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2014, 278, p. 39.

[13] Black R.M., Harrison J.M., Read R.W., Biological fate of sulphur mustard: in vitro alkylation of human haemoglobin by sulphur mustard, *Xenobiotica*, 1997, 27, p. 11.

[14] Liu C.C. *et al.*, An improved method for retrospective quantification of sulfur mustard exposure by detection of its albumin adduct using ultra-high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2015, 23, p. 7037.

[15] Siegert M. *et al.*, Methionine³²⁹ in human serum albumin: a novel target for alkylation by sulfur mustard, *Drug Test. Anal.*, 23 nov. 2018, doi: 10.1002/dta.2548.

[16] Dillman J.F., McGary K.L., Schlager J.J., Sulfur mustard induces the formation of keratin aggregates in human epidermal keratinocytes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003, 193, p. 228.

[17] Gharbi S. *et al.*, MicroRNA expression in serum samples of sulfur mustard veterans as a diagnostic gateway to improve care, *PLoS One*, 22 mars 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0194530.

[18] Yaraee R. *et al.*, Alterations in the serum levels of soluble L, P and E-selectin 20 years after sulfur mustard exposure: Sardasht-Iran Cohort Study, *Int. Immunopharmacol.*, 2009, 9, p. 1477.

[19] Nobakht B.F. *et al.*, NMR spectroscopy-based metabolomic study of serum in sulfur mustard exposed patients with lung disease, *Biomarkers*, 2017, 22, p. 413.

[20] Zamani Z. *et al.*, Serum metabolomic profiling of sulphur mustard-exposed individuals using ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2016, 1, p. 77.

[21] Jin X., Ray R., Leng Y., Ray P., Molecular determination of laminin-5 degradation: a biomarker for mustard gas exposure diagnosis and its mechanism of action, *Exp. Dermatol.*, 2007, 17, p. 49.

[22] Shakerjian M.P. *et al.*, Preferential expression of matrix metalloproteinase-9 in mouse skin after sulfur mustard exposure, *J. Appl. Toxicol.*, 2006, 26, p. 239.

[23] Panahi Y. *et al.*, Next-generation sequencing approaches for the study of genome and epigenome toxicity induced by sulfur mustard, *Arch. Toxicol.*, 2018, 92, p. 3443.

Christophe PIÉRARD, responsable de l'Unité de recherche Vésicants, D.TRC, Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), Brétigny-sur-Orge.

Nicolas TAUDON, responsable de l'Unité de recherche Développements analytiques et bioanalyse, D.PRT, IRBA, Brétigny-sur-Orge

François FENAILLE, ingénieur-chercheur au CEA, responsable du Laboratoire d'étude du métabolisme des médicaments, Service de pharmacologie et d'immunoanalyse, CEA, INRA, Université Paris Saclay, MetaboHUB, Gif-sur-Yvette.

Thierry DOUKI*, directeur de recherche au CEA, INAC-SyMMES-CIBEST, Université Grenoble Alpes, CEA, CNRS, Grenoble.

* thierry.douki@cea.fr

Classification Périodique

légende

masse atomique en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (1)

numéro atomique

nom

symbole (2)

notes : (1) basé sur le ^{12}C

(2) état physique du corps pur simple à 25°C et 1,013 bar :

Fe = solide ; O = gaz ; Br = liquide ; Te = préparé par synthèse

période	Classification Périodique																																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18																													
I	1 1,0 H Hydrogène																	2 4,0 He Hélium																													
II	3 6,9 Li Lithium	4 9,0 Be Béryllium											5 10,8 B Bore	6 12,0 C Carbone	7 14,0 N Azote	8 16,0 O Oxygène	9 19,0 F Fluor	10 20,2 Ne Néon																													
III	11 23,0 Na Sodium	12 24,3 Mg Magnésium											13 27,0 Al Aluminium	14 28,1 Si Silicium	15 31,0 P Phosphore	16 32,1 S Soufre	17 35,5 Cl Chlore	18 39,9 Ar Argon																													
IV	19 39,1 K Potassium	20 40,1 Ca Calcium	21 45,0 Sc Scandium	22 47,9 Ti Titane	23 50,9 V Vanadium	24 52,0 Cr Chrome	25 54,9 Mn Manganèse	26 55,8 Fe Fer	27 58,9 Co Cobalt	28 58,7 Ni Nickel	29 63,5 Cu Cuivre	30 65,4 Zn Zinc	31 69,7 Ga Gallium	32 72,6 Ge Germanium	33 74,9 As Arsenic	34 79,0 Se Sélénium	35 79,9 Br Brome	36 83,8 Kr Krypton																													
V	37 85,5 Rb Rubidium	38 87,6 Sr Strontium	39 88,9 Y Yttrium	40 91,2 Zr Zirconium	41 92,9 Nb Niobium	42 95,9 Mo Molybdène	43 99 Tc Technétium	44 101,1 Ru Ruthénium	45 102,9 Rh Rhodium	46 106,4 Pd Palladium	47 107,9 Ag Argent	48 112,4 Cd Cadmium	49 114,8 In Indium	50 118,7 Sn Étain	51 121,8 Sb Antimoine	52 127,6 Te Tellure	53 126,9 I Iode	54 131,3 Xe Xénon																													
VI	55 132,9 Cs Césium	56 137,3 Ba Baryum	57 138,9 La Lanthane	72 178,5 Hf Hafnium	73 180,9 Ta Tantale	74 183,9 W Tungstène	75 186,2 Re Rhénium	76 190,2 Os Osmium	77 192,2 Ir Iridium	78 195,1 Pt Platine	79 197,0 Au Or	80 200,6 Hg Mercure	81 204,4 Tl Thallium	82 207,2 Pb Plomb	83 209,0 Bi Bismuth	84 210 Po Polonium	85 210 At Astaté	86 222 Rn Radon																													
VII	87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium	<table border="1"> <tr> <td>58 140,1 Ce Cérium</td> <td>59 140,9 Pr Praséodyme</td> <td>60 144,2 Nd Néodyme</td> <td>61 145 Pm Prométhium</td> <td>62 150,4 Sm Samarium</td> <td>63 152,0 Eu Europium</td> <td>64 157,3 Gd Gadolinium</td> <td>65 158,9 Tb Terbium</td> <td>66 162,5 Dy Dysprosium</td> <td>67 164,9 Ho Holmium</td> <td>68 167,3 Er Erbium</td> <td>69 168,9 Tm Thulium</td> <td>70 173,0 Yb Ytterbium</td> <td>71 175,0 Lu Lutétium</td> </tr> <tr> <td>90 232,0 Th Thorium</td> <td>91 231,0 Pa Protactinium</td> <td>92 238,0 U Uranium</td> <td>93 237,0 Np Neptunium</td> <td>94 242 Pu Plutonium</td> <td>95 243 Am Américium</td> <td>96 247 Cm Curium</td> <td>97 247 Bk Berkélium</td> <td>98 251 Cf Californium</td> <td>99 254 Es Einsteinium</td> <td>100 253 Fm Fermium</td> <td>101 256 Md Mendélévium</td> <td>102 254 No Nobélium</td> <td>103 257 Lr Lawrencium</td> </tr> </table>																58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium	90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium
58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium																																		
90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium																																		

(H Bépa, chimie PCSI)