

## **CHIMIE & VACCINS**

**Les défis de la Chimie - Mardi 28 Septembre 2021**

**Dernières avancées en Industrialisation des procédés chimiques.**

**Passage en continu : Cas de la Pharmacie.**

Jean-Pierre Dal Pont

Président de la Société des Experts Chimistes de France (SECF)

1. Introduction
2. Industries de Procédés vs Industries Manufacturières
3. L'Entreprise vue par les Flux
4. L'Industrialisation – Une succession d'étapes
5. L'étape réactionnelle au Cœur du Procédé
6. Le Génie de la Réaction Chimique
7. Industries Chimiques- apport du Génie des Procédés
8. Industrialisation des Procédés
9. Les avancées en Génie des Procédés
10. Réalisation et management opérationnel à l'ère de la Transition Numérique
11. Spécificités des Procédés Biologiques vs Procédés Chimiques
12. Conclusion
13. Bibliographie



## 1. Introduction

Le passage du **discontinu** au **continu** en Pharmacie est le sujet récurrent des Colloques et Congrès de Génie chimique-Génie des Procédés

Tout particulièrement en ce qui concerne la **Phase Réactionnelle**

L'intérêt va croissant à l'instar de ce qui se passe dans l'industrie chimique.

On en attend :

- L'amélioration de la sélectivité et du rendement
- La Maitrise de la réaction et la réduction des quantités de produit mises en jeu,
- Une diminution des OPEX (couts opératoires) et des CAPEX (montant de l'investissement) par l'utilisation d'appareils intensifiés,  
donc une amélioration de la rentabilité.

Cette approche nécessite la connaissance et la mise en œuvre conjointe de la **cinétique réactionnelle** et de l'Opération Unitaire ; **Génie de la réaction chimique** qui traite des réacteurs.

Cette démarche s'inscrit dans le **processus d'industrialisation** (passage de la Recherche à un outil de production délivrant un produit commercial). Elle utilise les outils de **l'Ingénierie de projet** (réalisation).

Elle s'inscrit plus globalement dans la notion d'« **Usine du futur** - usine digitale » à l'aune des transitions écologique, énergétique, numérique et sociétale qui transforment le paysage de l'Entreprise capitaliste en profondeur.

## 2. Industries de Procédés (IP) vs Industries Manufacturières

L'Industrie Pharmaceutique fait partie **des industries de procédés** qui transforment la matière et l'énergie par voie chimique, biologique et physique. Elle met en œuvre un **procédé** généralement constitué de plusieurs étapes chimiques, biologiques, physiques. Elle a de nombreux points communs avec **l'industrie manufacturière** (production discrète) particulièrement en fin de chaîne (fabrication de comprimés, conditionnement, traçabilité, logistique..).

### *La transition numérique les rapprochent*

Elle est confrontée comme toutes les Filières à :

- La mondialisation avec la montée en puissance de la Chine
- Une compétition effrénée, d'où la nécessité d'être *first on the market* et de rechercher des gains en CAPEX et OPEX pour rester compétitive.
- La nouvelle perception sociétale; (RSE-ISO 26 000), Entreprise à mission (loi Pacte),
- Un consommateur qui veut comprendre et être informé .

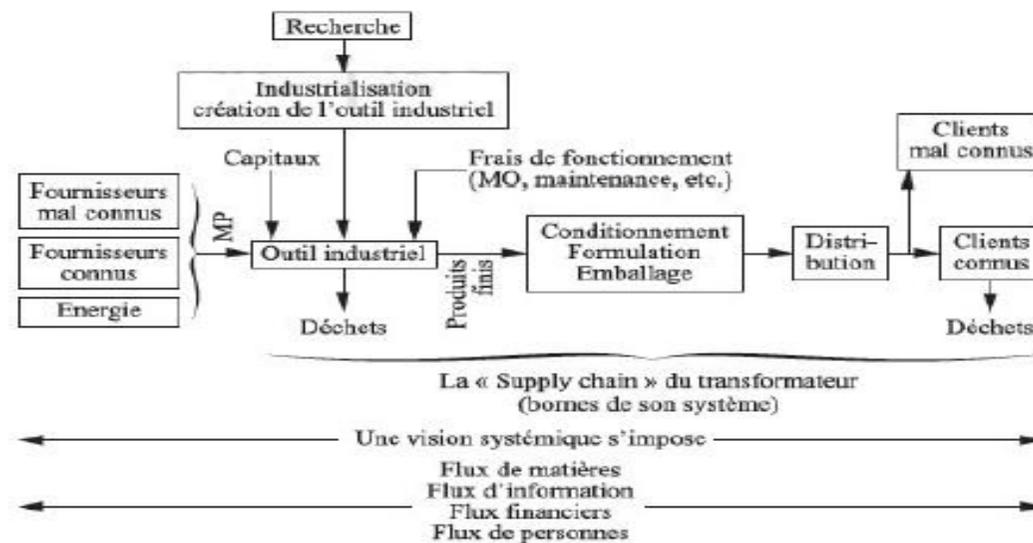
Dans ce contexte elle est dans l'obligation de revoir ses structures, ses procédés, ses outils de production.

### 3. L'Entreprise vue par les flux

-L'usine est partie prenante de l'Entreprise (de son organisation)

-C'est la source de création de valeur , de richesse

-L'usine vue par les flux



-Nécessité d'une vision systémique : Fournisseurs-Clients-Matières Premières-Produits Finis

-Quelle création de valeur? –Vente de Produits → Vente de Services

Figure 1 - Vision systémique de l'Entreprise vue par les flux

## 4. L'Industrialisation – Une succession d'étapes

*L'industrialisation peut être définie comme les moyens et méthodes nécessaires pour passer de recherches, d'études à un outil industriel capable de livrer un produit commercialisable à valeur d'usage répondant à un cahier des charges défini, dans le respect d'un budget, d'un délai et de l'éthique de l'entreprise.*

Le chemin est long entre la recherche et la production ; il est souvent semé d'embûches.

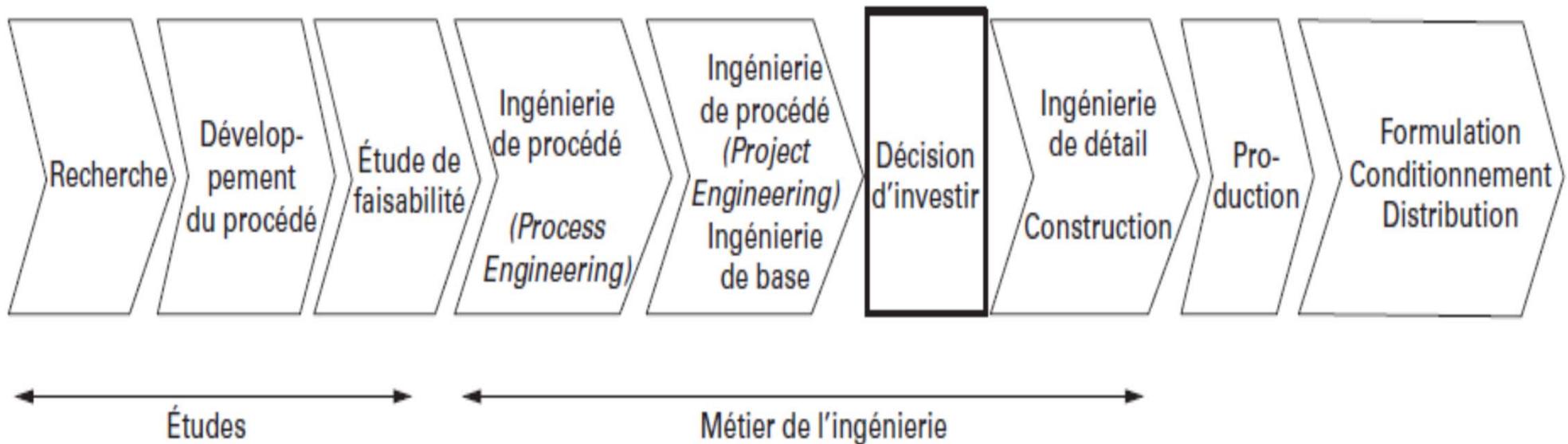


Figure 2 - L'industrialisation schématisée

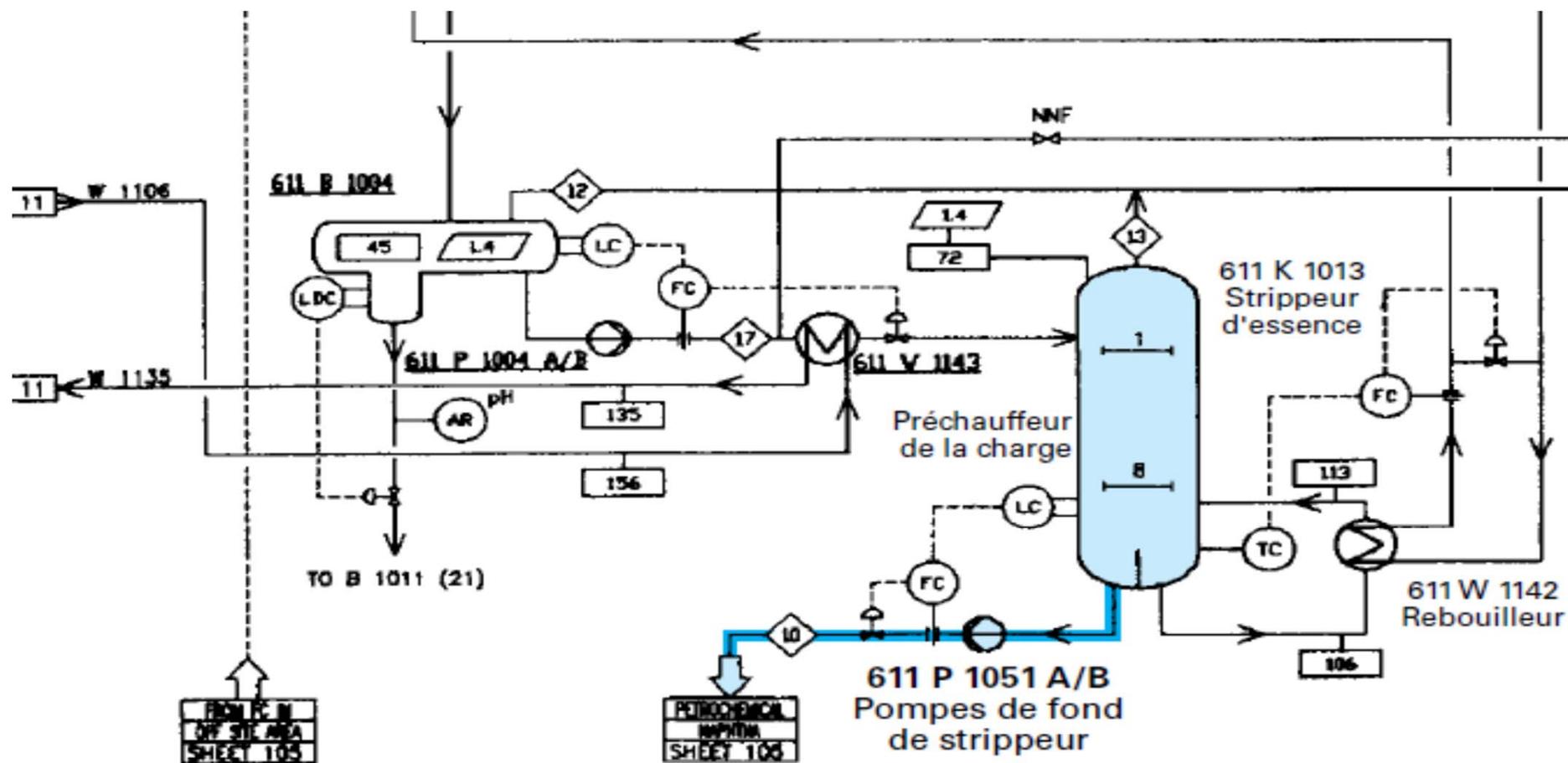
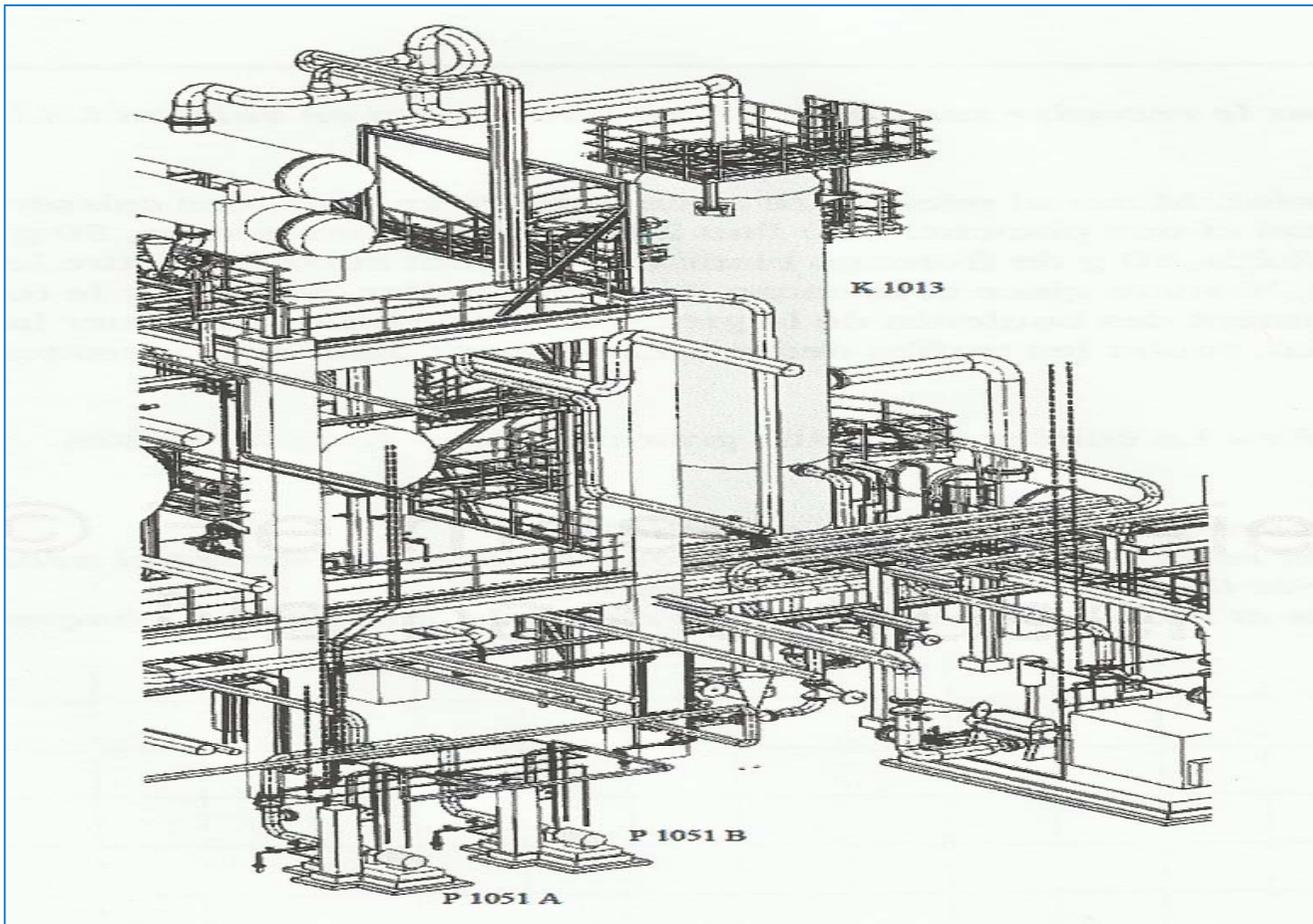


Figure 3A - Schéma de Procédé – (PFD Process Flow Diagram)



**Figure 3B - Vue en élévation de l'atelier correspondant**

## 5. L'étape réactionnelle au Cœur du Procédé

La **Cinétique réactionnelle** ou Cinétique Chimique est la discipline qui étudie la **vitesse des réactions chimiques**. Celles-ci peuvent être très lentes (fermentations, oxydations des métaux), très rapides et difficilement contrôlables (explosions, emballements), équilibrées (fixées par la Thermodynamique).

Une réaction a généralement besoin **d'être activée** par la température (Arrhenius), la **catalyse** (homogène ou hétérogène - **Enzymatique** ), l'énergie lumineuse (**Photochimie**). Un excès de réactif permet de déplacer l'équilibre. Les **solvants** facilitent le contact des réactifs et peuvent jouer le rôle de tampon. La réaction principale peut être élémentaire ou le siège de réactions secondaires parallèles qui nuisent au rendement. Le Chimiste cherche à optimiser les conditions de réaction.

## 5. L'étape réactionnelle au Cœur du Procédé (suite)

Le choix des réactifs, leur mise œuvre incluant la **Catalyse** constitue la **Voie d'accès**, la **Voie chimique** (*Chemical route*).

Le **taux de conversion**, la **sélectivité** de la réaction, le **rendement** en produit commercialisable, la présence de sous produits, d'impuretés vont impacter le procédé aval (DSP, *Down Stream Processing*).

- taux de recyclage des Matières Premières (MP) non transformées
- facilité, difficulté des séparations
- nombre de séparations, purifications
- la qualité du produit fini et son Prix de revient :

**L'étape réactionnelle est la clé de voute, le cœur du procédé**

**On ne peut pas séparer la « Chimie » (Reaction kinetics) du « Réacteur » (Reactor Design)**

**La Chimie est à la base tout !!**

L'étape réactionnelle va mettre en contact des MP (réactifs) qui peuvent être des fluides, des solides dans des réacteurs les plus divers dans des conditions de température et pressions extrêmement variables.

Les débits mis en jeu peuvent être de quelques grammes à des tonnes/heure.

Le Procédé peut être discontinu (Batch) semi-continu ou continu.

## 6. Génie de la réaction chimique

On crédite Arthur D. Little d'avoir contribué à la naissance du Chemical Engineering au MIT vers 1915 ; c'était la naissance des opérations unitaires.

L'opération unitaire Chemical Réaction Engineering (Génie de la réaction Chimique ) va mettre des décennies à atteindre son niveau de maturité.

Celle-ci a bénéficié des travaux de Gerard Damköhler (1937) Hougen & Watson (1947 )(1977).

Il se crée une Ecole Franco-Belge avec JC Jungers où l'IFP joue un rôle important.

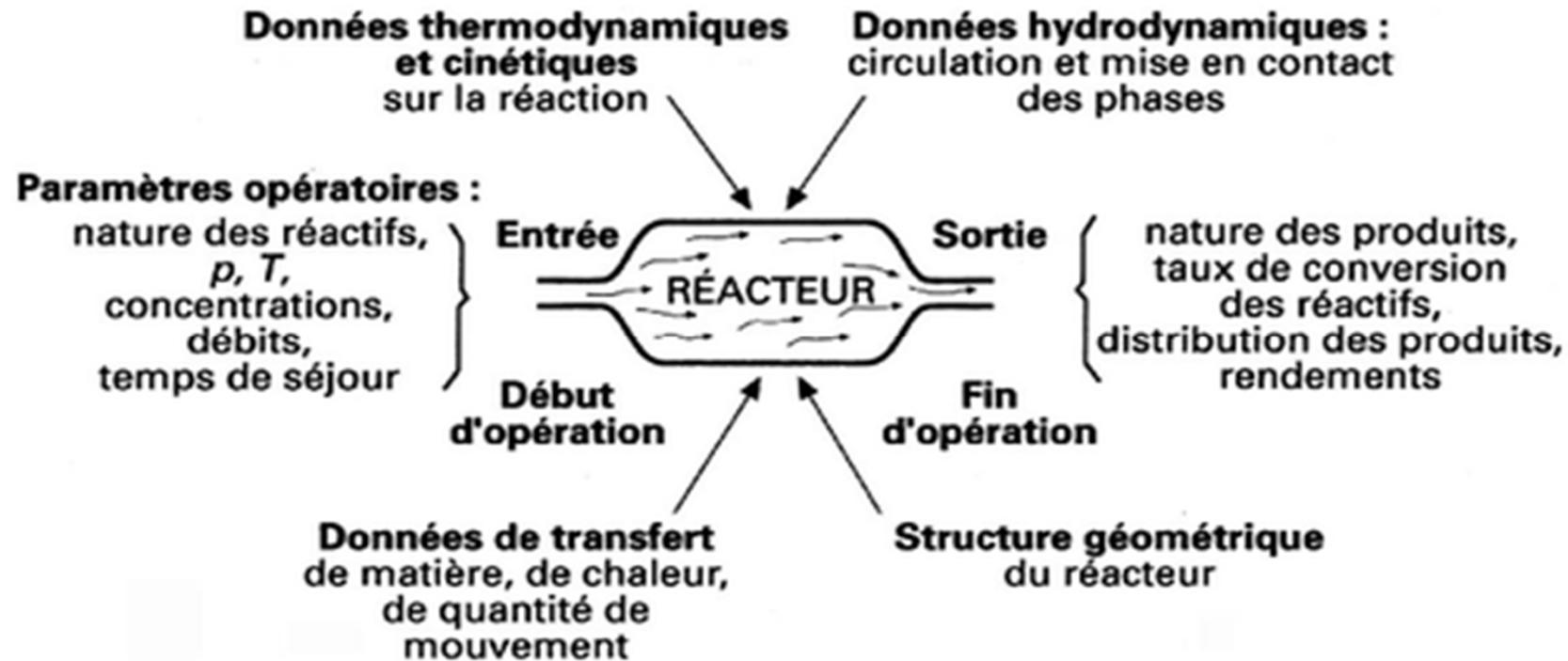
Danckwerts fait progresser les techniques de traçage (1953).

T. Chilton et A. P Colburn. analogie des transferts de Matière, Energie, quantité de mouvement (1933) - Livre classique Bird, Stewart, Lightfoot (1960).

Le réacteur chimique a pour objet de mettre en contact les différents réactifs en respectant les conditions optimales de la Réaction.

La figure 4 donne les paramètres, les connaissances nécessaires à la conception du réacteur.

## 6. Génie de la réaction chimique (suite)



**Figure 4** - Analyse systémique d'un réacteur chimique suivant Jacques Villiermaux Réf 1 Article TI J 4010.

*On la doit à Jacques Villiermaux (1935-1997), professeur visionnaire trop tôt disparu, qui a développé cette opération en France dans des ouvrages qui font encore autorité (Prix Villiermaux de l'EFCE).*

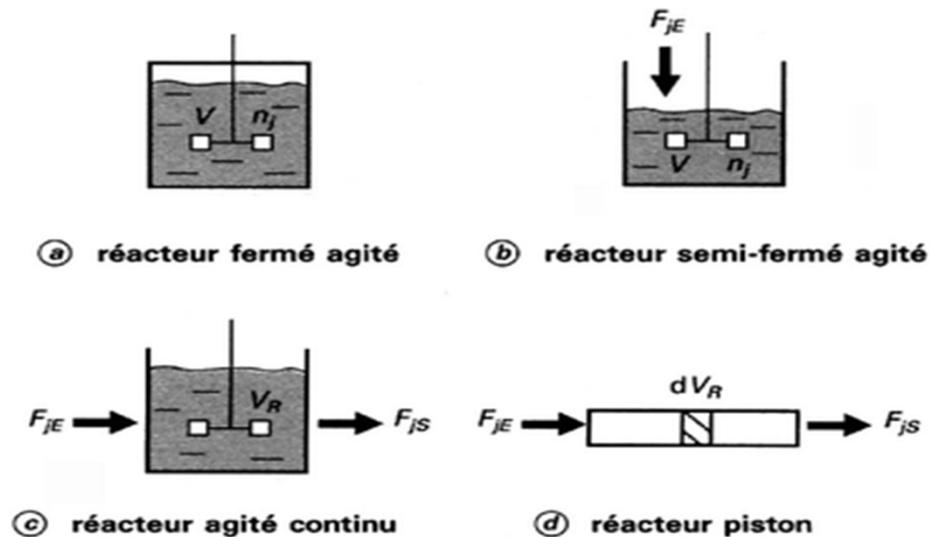
*Il a fondé en 1988 à Nancy l'association devenue la SFGP dont le siège est à la Maison de la Chimie*

## 6.1 Génie de la réaction chimique (GRC) - Principes de base

Le GRC, comme toutes les opérations unitaires s'attache à **modéliser**.

Il va distinguer 2 types de réacteurs de base, les **réacteurs dits idéaux**, le **réacteur parfaitement agité** avec trois modes de fonctionnement : le discontinu (Batch) le semi continu (semi-batch), le continu .Le **réacteur piston** .

Voir figures 5 a,b,c,d les réacteurs idéaux d'après Jacques Villiermaux



Figures 5 a/b/c - Le réacteur parfaitement agité

Figure 5 d - Le réacteur Piston

## 6.1 Génie de la réaction chimique (GRC) - Principes de base (suite)

Le réacteur agité des figures 5 a,b,c (CSTR : continuous stirred reactor) communément appelé **GRIGNARD** est absolument polyvalent. Si on le surmonte d'une colonne à distiller, on peut éliminer le solvant, faire une succession de réactions, cristalliser le produit final.

C'est le « Couteau suisse » de la chimie fine dont la Pharmacie. Une **cascade** de réacteurs agités continus a un fonctionnement qui s'apparente au réacteur piston ; **le temps de séjour** des réactifs peut être très long donc adapté aux réactions lentes.

Le réacteur piston est un **réacteur tubulaire** où le mélange réactionnel se déplace à la manière d'un piston dans un cylindre ; **le temps de séjour** des réactifs dans ce type de réacteur est normalement court.

On peut combiner un réacteur piston avec des réacteurs agités, mettre des réacteurs en parallèle ...

**Des équations permettent de calculer le taux de conversion suivant le type de réacteur à partir des vitesses de réaction. C'est le but recherché.**

## 6.2 Typologie - classement des réacteurs

Les Industries de procédé mettent en œuvre une multitude de réacteurs différents de toute taille travaillant dans des conditions les plus diverses (Réf. 2).

On trouve les classifications suivantes :

### 6.2.1 selon les phases en présence

- **Réacteurs monophasiques** : gaz (Vapocraquage – éthylène-hydrogène) et liquides (Nitration –Sulfonation)
  
- **Réacteurs polyphasiques** ou hétérogènes
  - Gaz + liquide (fermenteurs aérobies, Colonnes à bulles)
  - Gaz + solide (combustion charbon), chaudières
  - Catalyse homogène/Hétérogène

Le mode de contact entre les réactifs et le **catalyseur** peut être une caractéristique essentielle du système réactionnel (réacteurs fluidisés, réacteurs à lit fixe, synthèse de l'ammoniac, Trickle beds-lits ruisselants, Slurry reactors, catalyseur en suspension dans un fluide).

### 6.2.2 selon continuité/discontinuité

- Continu : Pétrochimie, grands Intermédiaires, chimie lourde (Phénol, Bisphénol A, Ammoniac, Anhydride phtalique, Engrais, Ciments)
- Discontinu : Chimie fine, Chimie de performance, Pharmacie, Cosmétique...

### 6.2.3 selon exothermie/endothémie

- Evacuation/apport de chaleur sont des paramètres essentiels du réacteur (FFC en Pétrochimie)
- Le travail fondamental de l'ingénieur de procédé c'est de choisir un type de réacteur et son mode de fonctionnement

## 6.3 Bioréacteurs - Fermenteurs

- Appareils servant à multiplier des microorganismes (**levures, bactéries, champignons, algues, cellules animales et végétales**) pour la production de biomasse, de Métabolite ou pour la Bio conversion d'une molécule.
- Taille : de quelques cm<sup>3</sup> (labo) à plusieurs centaines de centaines de m<sup>3</sup>. Type réacteur agité, colonne à bulle...
- Le Design des équipements doit tenir compte des conditions de cultures car on travaille sur des organismes vivants (le stress doit être pris en compte) ..
- La **Stérilité est essentielle** ; équipements (vapeur), milieux de culture (eau, MP, ingrédients), filtration de l'air, soudures nids à bactéries .
  - Opérations **discontinues ou Fed-batch** durée de quelques heures à plusieurs jours, voire des semaines
- Suivi/contrôle/Interdépendance des paramètres fondamental : **Oxygène dissous, Vitesse d'agitation, débit d'aération, Température, pH, Viscosité** du « jus de culture » évolutif en fonction des phases de fermentation (Réf 10)
- Réactions (fermentations) en général très exothermiques -> évacuation des calories (double enveloppe, serpentins)

## 6.3 Bioréacteurs –Fermenteurs (suite)

- Le design du système d'agitation est complexe ; il doit tenir compte de l'évolution du milieu ,du mode de refroidissement. **Le pic d'oxygène** demande un grand débit d'air .Le milieu peut « **viscoser** » et demander une puissance accrue sur l'agitateur
- La Fermentation, opération généralement **discontinue** peut être du type **Fed batch**
- La **fermentation continue** (Perfusion) est beaucoup plus sensible au risque de contamination
- Le design peut impliquer la modélisation, CFD et des études en maquette froide. Les aspects mécaniques sont importants
  - La fermentation est suivie du DSP (**Down Stream Processing**) ensemble d'Operations unitaires qui peuvent être continues (Filtration, Précipitation, Cristallisation, séchage) discontinues (Cristallisation), étagées (staggered), Chromatographie Industrielle.
- Des **Bioréacteurs jetables** (à usage unique) en matériau plastique permettent de s'affranchir des problèmes de nettoyage et stérilisation. Ils sont très utilisés dans les phases de développement et pour de petites productions. Leur volume ne dépasse pas 2000 litres.

## 7. Industries Chimiques- apport du génie des procédés

Les Industries chimiques ont été impactées par l'apport de nouvelles technologies, concepts et méthodes ces dernières décennies, citons :

- **les microréacteurs/microstructures**
- **l'Intensification des procédés**
- **l'Usine du futur**

## 7.1 Microréacteurs / Microstructures (réf 5)

L'utilisation de micro canaux de la taille micrométrique à quelques millimètres présente l'intérêt suivant :

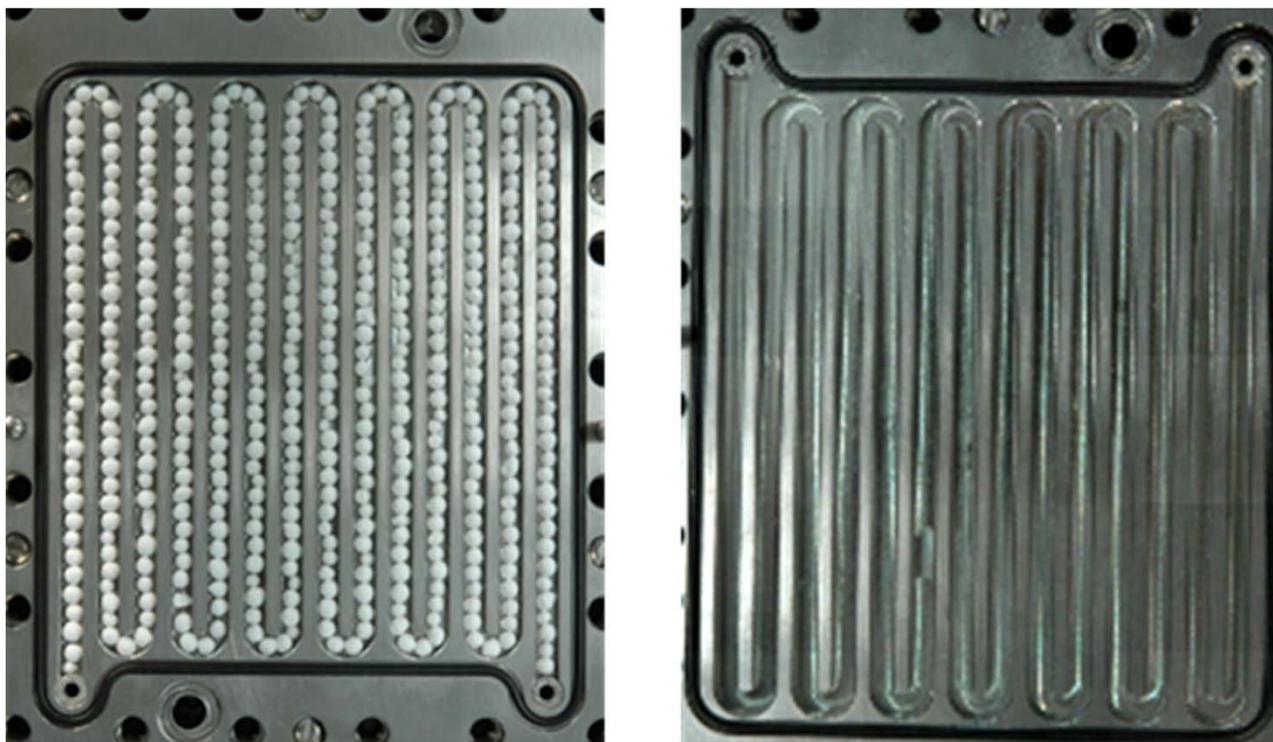
- Grand rapport Surface/Volume qui permet le contrôle absolu de la **température** et rend possible des réactions dangereuses à des températures élevées, sans solvant tampon.
- Faible volume de réactif d'où amélioration de la **Sécurité** dans la cas de manipulation de produits dangereux.
- **Écoulement piston** (laminaire) obéissant aux lois de la **Microfluidique**. La vitesse du fluide peut-être de 1 mm /s à quelques dizaines de cm/s suivant la taille des canaux.

**L'utilisation de micro canaux exige des fluides propres pour des tonnages de quelques centaines de tonnes par an.**

Les micro canaux sont utilisés pour **l'étude basique de phénomènes** à l'échelle de la microgoutte ou microbulle.

Des sociétés offrent :

- des **< Kits >** en acier inoxydable, carbure de silicium, ou en verre avec les micro-appareils annexes ;micro-pompes, analyseurs, mélangeurs pour la synthèse de produits très fins
- des **unités containérisées** (sur skid) pour des productions de plusieurs dizaines de t/an a plusieurs centaines de t/an.



**FIGURE 6 - JOLY (JF) Extrait de REF 3 Figure 6.10 :** Section réactionnelle d'un réacteur filaire : rempli de catalyseur à gauche et vide à droite. © IFPEN, © P. Chevrolat, photo-France

## 7.2 Intensification des procédés (IP) (réf 4 et 5)

- née aux États-Unis dans les années 1990.
- Les Pays-Bas ont été à l'origine avec l'Allemagne et la France d'une « *roadmap* » sur le sujet en 2007 – littérature abondante.
- Les universités de Nancy et Toulouse en ont fait un sujet de recherche majeur. STANKIEWICZ (AI) s'en fait le porte-parole au niveau européen avec un nombre important de publications
- On attend des procédés (produits intensifiés) qu'ils contribuent :
  - à la réduction des CAPEX et OPEX,
  - à des gains de MP, d'Énergie et d'Eau
  - à une diminution générale des rejets (Développement Durable – Chimie Verte) :

**Faire plus avec moins**

- **L'intensification des procédés** va s'intéresser à la **Réaction** :
  - optimiser le « binôme GRC - cinétique industrielle)
  - assurer a chaque molécule un traitement identique (écoulement piston) -- Identifier les transferts limitant (régime chimique ou régime de diffusion)
    - activer la réaction par des voies moins usuelles : micro-ondes, photochimie, force centrifuge, voie enzymatique
    - passer en Continu ( écoulement piston)-
    - utiliser les microstructures **si les Fluides le permettent.**
- **Recherche de Polyvalence** de l'équipement (**Multifonctionnalité**):
  - Distillation extractive (réaction et séparation dans la colonne), utilisation des **Techniques Membranaires** (réacteurs biologiques avec membranes intégrées).
- D'une façon générale l'IP va s'intéresser **aux limitations liées aux transferts.**

La mise en œuvre de l'IP nécessite de connaître « l'étape » avec les données adéquates.

- L'IP recherche aussi la **Construction modulaire** (Jeu de LEGO, unités containerisées).

## 7.4 Un exemple d'appareil polyvalent : l'extrusion réactive en Galénique - Formulation continue

Les vis extrudeuses (mono, bi-vis) sont des machines polyvalentes **continues** qui par adjonction de modules différents sur l'arbre cannelé peuvent convoyer, mélanger, compacter, faire réagir, chauffer, refroidir.

Appareils modulables, flexibles par excellence aux applications multiples (Silices poreuses, mastics silicones, extraits de plantes, FOOD, FEED)

La Thèse de Loïc RONIN Université de Lorraine 1-12- 2017 « Développement de la production en continu dans l'industrie pharmaceutique : étude bibliographique et expérimentale de la mise en forme de poudres par extrusion » utilisant une Bi-vis dont le schéma est représenté par la figure 7

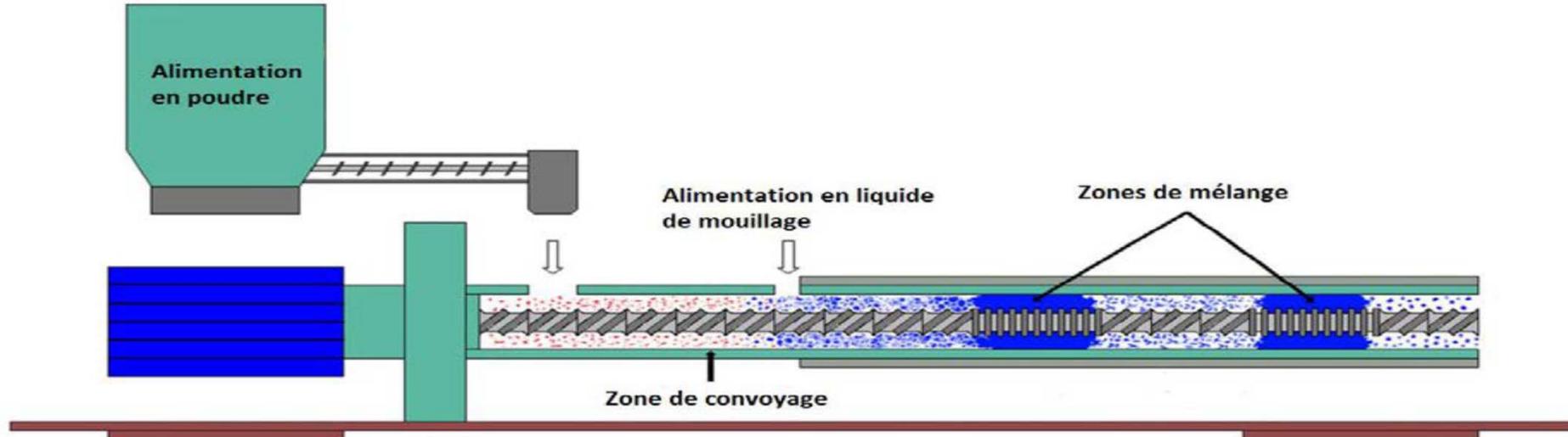


Figure 7 - Extrait Thèse Loïc RONIN

## 7.5 Le concept Usine du futur - Usine digitalisée (réf JP Dal Pont)

La notion **d'Usine 4.0** (Vier Punkt Nul) est née à la Foire de Hanovre en 2011 et a été fortement soutenue par la Chancelière Angela MERKEL. Quatrième révolution industrielle rendue possible par la puissance accrue des ordinateurs (Loi de MOORE)

La France s'est emparée de ce concept sous le vocable « **Usine du futur** ou Usine digitalisée » dont les outils sont sans être limitatif

- IA en fait des Algorithmes qui sont des instructions aux machines
- Mégadonnées (Big data -analyse de données)
- Opérateurs connectés (Réalité virtuelle, réalité augmentée)
- Objets connectés IOT, IIOT
- Le Jumeau numérique (*Digital Twin*)
- Fabrication Additive (Impression 3D)
- Robotique, robotique-Exosquelettes
- une MULTITUDE de Logiciels

avec un impact considérable sur l'**Ingénierie de réalisation**

## 8. Industrialisation des procédés - Les bases de l'industrialisation, Acquisition de données (réf 3)

C'est une étape fondamentale qui voit la collaboration entre Chimistes et Génie chimistes

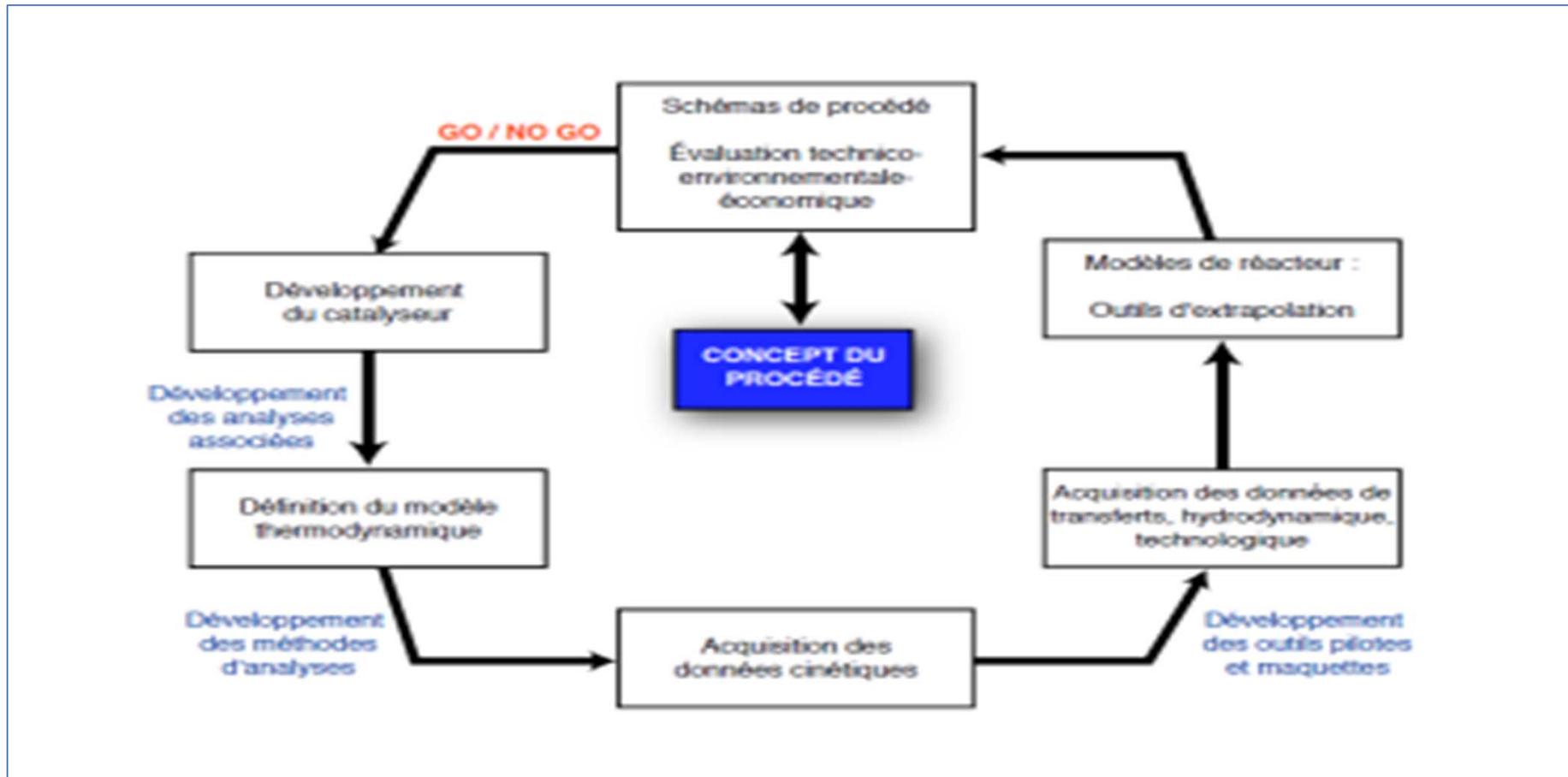


Figure 8 tirée de la réf 3 JF JOLY IFPEN - Le processus d'acquisition de données

L'ingénieur de procédé commence par établir un **schéma de procédé** (*Process Flow Diagram PFD*) à partir des données disponibles ; établir matière de **bilan matières et chaleur**. Toutes les phases du procédé sont incluses : opérations unitaires, besoins en utilités, traitement des rejets ...

Il s'agit d'avoir une vision d'ensemble du procédé ; les **verrous technologiques** à faire sauter, les besoins en données sur les produits, les équilibres thermodynamiques pour calculer les séparations, la nature des matériaux, les facteurs d'extrapolation, les spécifications des équipements principaux.

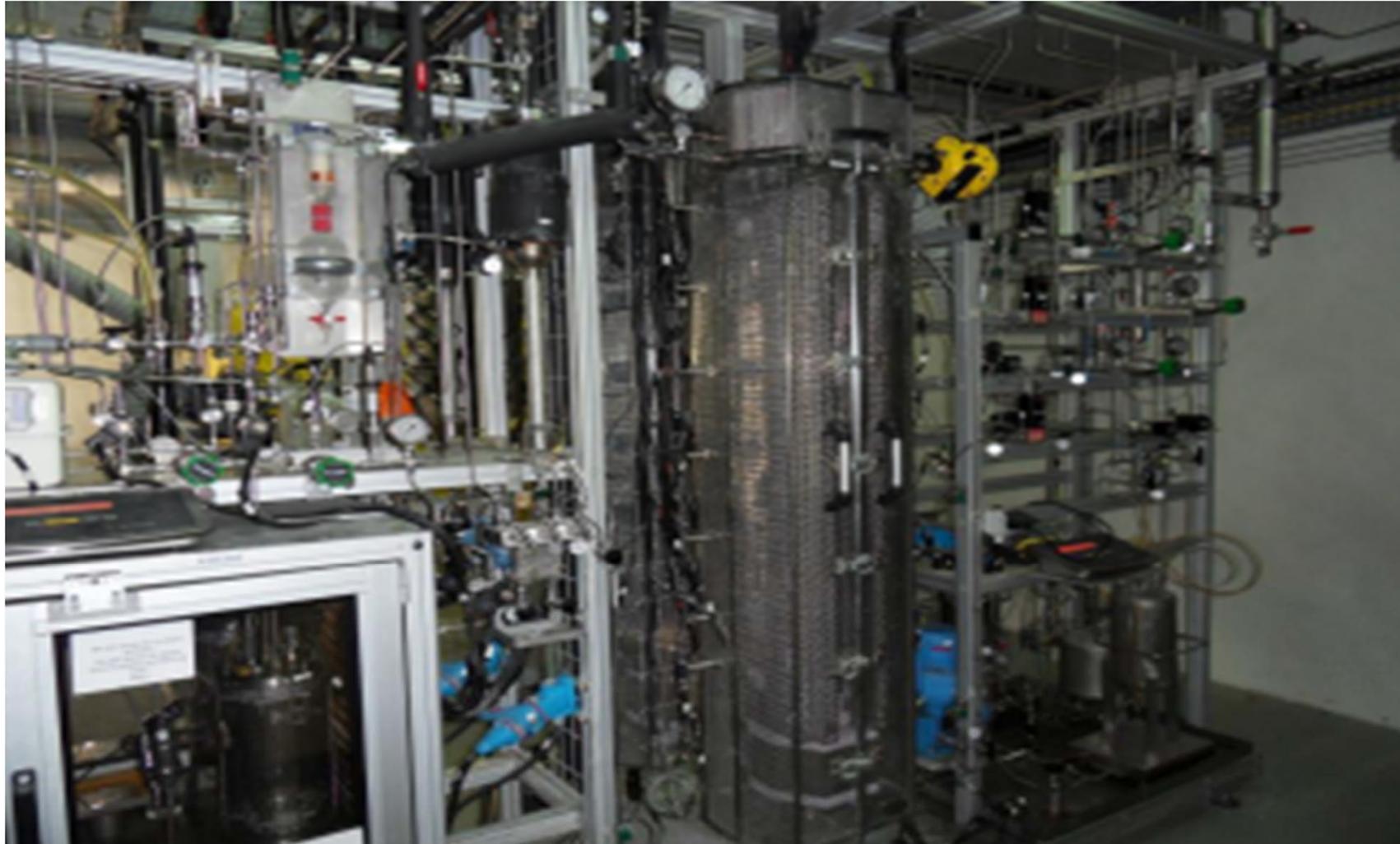
**La durée de vie des Catalyseurs.**

Le besoin **d'étude en pilote** (quelle taille ?), en **maquette froide** est important vu leurs coûts.

**À l'issue de cette étape le type de réacteur et son fonctionnement est retenu. Tout le reste va en découler.**

L'évaluation du montant de l'investissement (CAPEX) du prix de revient relève de **l'Evaluation Technico économique du procédé**. Processus qui demande flair et expérience !

**C'est à la base de la décision de GO-NO**



*Figure 9 - unité pilote avec réacteur en lit fixe utilisable pour l'acquisition de données cinétiques dans la phase de pré développement d'un procédé. © IFPEN, © P. Chevrolat, photo-France*

## 9. Les avancées en Génie des Procédés (GP). La BOITE à outils de l'Ingénieur de procédés

Le GP est une science d'intégration, en évolution qui s'enrichit des dernières avancées scientifiques. Pour ne citer :

- MSO (Modélisation Simulation Optimisation) ; schéma de procédés
- La Chimométrie (*Chemometrics*) ; analyses, plan d'expériences

*Transférée des EU en France par Claude Mordini et Collègues*

- La **mécanique des Fluides numérique (MFN)**, (CFD *Computational ou Computer Fluid dynamics (CFD)*) - Etudes des mouvements des fluides et des effets thermiques
- DTS (distribution du temps de séjour)
- Biocatalyse - Bio-Ingénierie
- Les techniques membranaires
- La chromatographie industrielle
- Conception des matériaux (discrets, chimiques) (*Reverse Engineering*)
- - **Outils du numérique**

L'ingénieur, le Technicien a à sa disposition (doit avoir) une Boite à outils (**Tool Box**) adaptée à son domaine pour résoudre rapidement les problèmes les plus complexes.

## 10. Réalisation et management opérationnel à l'ère de la Transition Numérique

L'Ingénierie de réalisation (*Engineering*) doit tenir compte des contraintes des **opérations** (Manufacturing) de la **maintenance** et de la nouvelle donne **Interface Homme-Machine** (IHM) impactée par la transition numérique (Dématérialisation, Robotique...)

Le Système de « contrôle commande » doit tenir compte de L'**Hybridation** des fonctions de l'entreprise et de l'**Interopérabilité** des Logiciels.

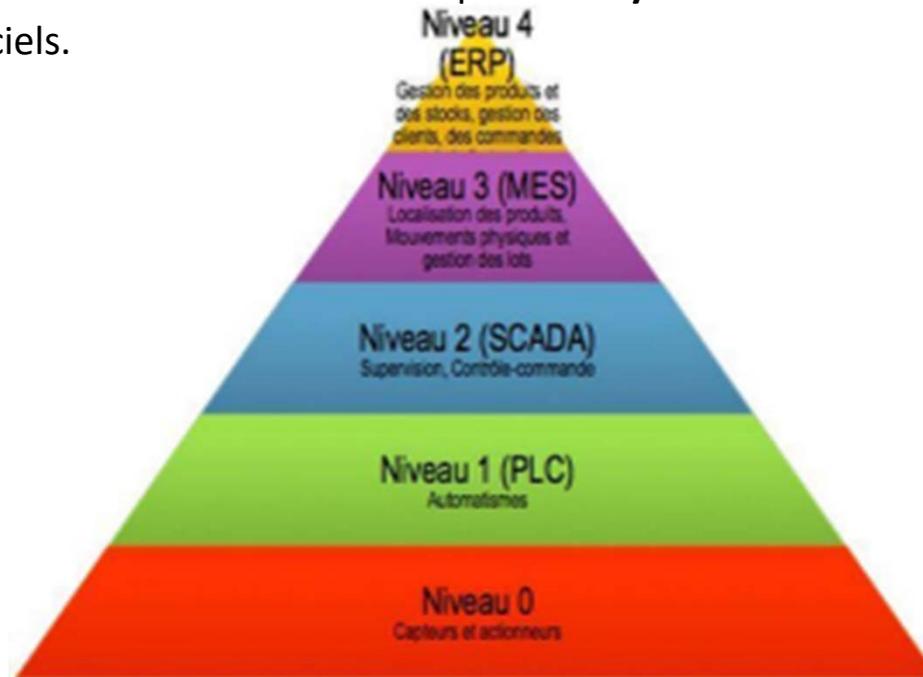


Figure 10 - La Pyramide du CIM 4Computer Integrated Manufacturing

« Usine Nouvelle », SCADA et MES,  
les Vérités qui dérangent – Interview de Philippe Allot – 02 09 2014

## Management opérationnel (Manufacturing ) - Exploitation

La transition numérique fait de l'Opérateur un observateur, un contrôleur. Il ne *touche* plus ou presque plus si ce n'est pour la Maintenance rapprochée. Il lui faut apprendre à vivre avec des robots avec des ordinateurs.

Il a à sa disposition les outils classiques de la Pharmacie

EX le **PAT** (Process Analytical Technologies) ; stratégie d'analyses

et ceux apportés par la Transition Numérique dont le **jumeau numérique** (figure 12 )



## 11. Spécificité des procédés biologiques vs procédés chimiques

- L'Amont ; fermentation, culture cellulaire et virale ont des dynamiques très lentes comparées à la chimie => **gestion des temps de séjour**
- L'Aval : (**down stream processing**) est proche de la chimie et sera peut être le premier candidat au passage au continu : chromatographie (appareils décalés), divers types de filtrations, précipitation...
- Les problèmes de sécurité de la chimie (explosion, toxicité...) se transforment en problème de **stérilité** qui contribuent à la complexité des exploitations.
- La fabrication d'un vaccin est du « procédé » mais aussi du « manufacturier » ; le remplissage des seringues/flacons et conditionnement. **Culture sur ŒUFS !**
- Lorsque l'on travaille avec des bactéries ou des cellules, on peut considérer que la chimie (réseau métabolique) se fait dans la cellule. Les réactions ne se font pas dans le fermenteur.
- Les nouvelles technologies type mRNA se rapprochent un peu plus de la chimie notamment la transcription in vitro et les **réactions enzymatiques**.
- **Les outils de modélisation développés par le Génie des Procédés peuvent** être adaptés aux procédés biologiques. Les vendeurs de **logiciels** spécialisés travaillent sur le sujet et adaptent leurs offres pour couvrir les besoins de la biologie. Par exemple la CFD est applicable pour les opérations simples comme le mélange, mais aussi pour étudier des opérations plus complexes comme le nettoyage, la fabrication de nano particules...
- En ce qui concerne la pyramide CIM, l'évolution des technologies digitales et l'interopérabilité risquent à terme de changer la donne pour s'orienter vers des architectures moins structurées.

## 12 En terme de Conclusion

Le passage en continu des Industries de procédés en Chimie-Pharmacie, qu'elles mettent en œuvre des procédés chimiques ou biologiques, exige de revenir aux **fondamentaux** des sciences de la chimie et du génie des procédés. Il faut une **vision systémique** qui englobe les fonctions de l'entreprise (hybridation). La voie d'accès chimique ou fermentaire constitue **le cœur des procédés** dont l'aval (DSP) va dépendre.

Le passage du discontinu au continu constitue un progrès notoire avec des gains en OPEX et CAPEX.

Dans le sillage de la transition numérique, il apparaît certain que des synergies sont trouvées en Chimie et Pharmacie.

Les aspects réglementaires et normatifs (AMM, GMP, Risk Analysis, ...) de plus en plus prégnants, le maintien de **l'intégrité des procédés, de traçabilité (sérialisation)** sont des impératifs au succès des transitions.

**Remerciements:**

- **Les éditeurs: HERMES-Lavoisier, ISTE, Techniques de l'Ingénieur pour l'autorisation de reproduction de documents.**
- **Jean-François Joly (IFPEN), Eric Schaer (ENSIC), et Philippe Girardon (Secrétaire Général de la SECF – Président ACIA)**

**Merci pour votre Attention**

### 13. Bibliographie sommaire

1. Villermaux Jacques Article des Techniques de l'Ingénieur-Réacteurs Chimiques Principes- J 4010--1994
2. Trambouze (P) Article des Techniques de l'Ingénieur Réacteurs Chimiques Technologie J 4 020 -1993
3. Joly Jean Francois Chapitre 6 dans Dal Pont Jean-Pierre -*Le Génie des Procédés et l'Entreprise* –Hermès-Lavoisier Paris- 2011 --Edition anglaise ISTE Edition& Wiley -2012
4. Gourdon Christophe - Article des Techniques de l'Ingénieur Intensification des Procédés – Fondamentaux et exemples d'industrialisation J 7002 -2016
5. Aubin (J) et XUEREB (C) Article des Techniques de l'Ingénieur IN94 –2008
6. M. Poux, P. Cognet, C. Gourdon, Green Process Engineering, Ed. CRC Press, 2015
7. Falk Laurent & al.-- Article des Techniques de l'Ingénieur—Principes théoriques de la Chimie en Flux J 8025-2019
8. Foulon Jean-Pierre –MEDIACHIMIE Zoom sur la chimie en Flux continu-2021
9. Dal Pont Jean-Pierre Marie Debaq Les Industries de Procédés (deux volumes) --ISTE Edition 2020 --Edition anglaise Wiley -2021
10. R.Cachon, E.Olmos, N.Guibert, B.Ebel chapitre 7.8.1 dans «Gases in Agro-Food Processes », Elsevier 2018, ouvrage coordonné par Philippe Girardon, Rémy Cachon et Andrée Voilley