

Les PFAS : des molécules encore durablement sans substituts pour les sciences de la vie ?

Innover par la Chimie pour relever le défi des PFAS

FRANCE
CHIMIE

Le Fluor (F) dans la nature

Un élément raisonnablement **abondant dans la lithosphère** (CRC Handbook of Chemistry and Physics)

Élément	Rang (Croûte seule)	Rang (Avec Eau/Air)	Raison du changement
Oxygène	1er	1er	Omniprésent (SiO_2 , H_2O , O_2)
Silicium	2e	2e	Uniquement dans les roches
Chlore	~19e	~11e	Constituant majeur du sel marin
Carbone	15e	~13-14e	Présent dans l'air et les océans
Fluor	13e	~15e	Absent de l'eau et de l'air

👉 Fluor abondant mais peu mobile car fixé dans des structures minérales sous forme de Fluorure (F⁻)

Composé	Formule	K_{ps} (25 °C)	Caractère
Fluorure de calcium	CaF_2	$3,9 \times 10^{-11}$	Insoluble
Chlorure de calcium	$CaCl_2$	$\sim 1,4 \times 10^4$	Ultra-soluble

👉 L'**insolubilité** implique une **faible biodisponibilité** : abondant géologiquement mais absent biologiquement

Le Fluor (F) dans l'eau

Présent dans l'eau potable sous forme de fluorures :

Paramètre	Concentration moyenne indicative	Limite / Référence de qualité
Fluorures	0,05 - 0,3 mg/L	1,5 mg/L (Limite)
Chlorures	10 - 50 mg/L	250 mg/L (Référence)

Particularité : Environ 85 % de la population française reçoit une eau dont la teneur en fluor est inférieure à **0,3 mg/L**, ce qui est considéré comme insuffisant pour la prévention des caries

Avec **1,2 mg/L** l'eau de Badoit est l'une des eaux minérales naturelles les plus riches en fluor en France, en raison de son environnement minéral souterrain (Fluorite et Mica Biotite de Saint-Galmier)

👉 L'excès de fluorures dans l'eau potable provoque la fluorose osseuse (*accumulation dans les os, calcification des ligaments et risques de fractures*) et la fluorose dentaire (*perturbe la minéralisation de l'émail*)

Type de Fluorose	Seuil critique dans l'eau	Population concernée
Dentaire	> 1,5 mg/L	Enfants (0-8 ans)
Osseuse	> 4,0 mg/L	Adultes (exposition longue)

👉 La fluorapatite est beaucoup **plus stable et résistante** aux acides produits par les bactéries que l'hydroxyapatite d'origine. Elle ne commence à se dissoudre qu'à un pH de 4,5, contre 5,5 pour l'émail d'origine

3

Le Fluor : un atome atypique

Élément	Électronégativité (Pauling)	Rayon covalent (pm)	Force de liaison C-X (kJ/mol)	Moment dipolaire C-X (Debye)
Fluor	3,98	57	485	1,41
Hydrogène	2,20	31	413	0,40
Carbone	2,55	76	348	0,00
Azote	3,04	71	305	0,22
Oxygène	3,44	66	358	0,70
Chlore	3,16	102	327	1,47

Le Fluor a l'électronégativité la plus élevée (3,98). Cela signifie qu'il attire les électrons plus fortement que n'importe quel autre atome avec des conséquences importantes:

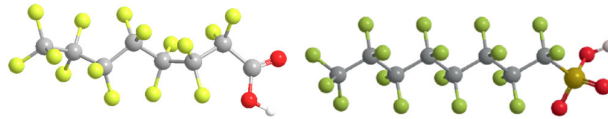
- 👉 son rayon atomique de F est plus petit que ceux de C, N et O en dépit d'un nombre atomique plus élevé
- 👉 la liaison C-F est l'une des plus courtes et des plus solides de la chimie organique, bien plus difficile à briser qu'une liaison C-H, C-O, C-N ou C-Cl
- 👉 la liaison C-F est très polarisante et influe le comportement électronique des structures voisines

4

PFAS : pourquoi les interdire ?

Deux exemples de PFAS **déjà interdits** dans l'UE et en passe de l'être dans le monde entier

- PFOA : utilisé pour PTFE (Teflon)
- PFOS : mousses anti-incendie



Les PFOS rendent la mousse hydrophobe et lipophobe et abaissent la densité de l'eau : une mince pellicule d'eau flotte sur les hydrocarbures, coupant instantanément le contact entre le carburant et l'oxygène de l'air

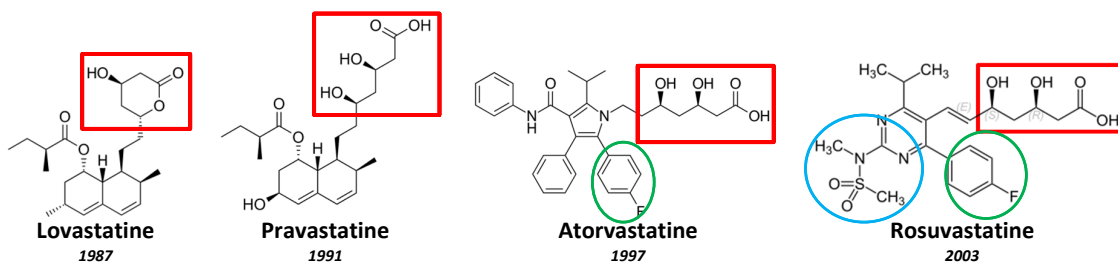
- ☛ Les substituts sans fluor sont encore **inefficaces pour 5% des incendies**
- ☛ La nature ne possède **aucune enzyme ou mécanisme capable de casser** ces molécules : elles restent dans l'environnement et **s'accumulent dans le sang et le foie**

Comment les PFOS sont-ils toxiques ?

- ☛ Les PFOS se **lient aux protéines du sang** et circulent dans les organes pendant des années.
- ☛ Ils perturbent le métabolisme des graisses via les récepteurs PPAR α , entraînant une **accumulation de lipides dans le foie** et une altération du métabolisme du cholestérol et de l'énergie.
- ☛ Les PFOS par forte affinité pour la Transthyréline (TTR), **handicapent le transport des hormones** thyroïdiennes (T4) et ralentissent le métabolisme ainsi que la croissance.
- ☛ En s'insérant dans les membranes neuronales, ils **gênent la transmission des signaux** électriques.

5

Fluor : quels rôles dans les principes actifs ?



Cas des hypolipémiants inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase (enzyme synthèse du cholestérol):

- Le phényl fluoré renforce l'affinité du principe actif en **se verrouillant au site récepteur** de l'enzyme (plus efficace à faible dose)
- Le fluor en position "Para" du cycle phényl, **une liaison quasiment impossible à casser** pour les enzymes hépatiques (Cy PR450), augmentant ainsi la durée d'action (demi-vie)
- Le fluor favorise la biodisponibilité du principe actif en traversant **les membranes cellulaires**

Une innovation de rupture : **Rosuvastatine**, une statine hydrophile

- Les lipophiles traversent les membranes cellulaires par **diffusion passive, sans sélectivité**.
- Grâce au méthylsulfonamide, devenue **hydrophile**; elle ne peut entrer sans un "transporteur »
- Elle se lie spécifiquement au transporteur (OATP1B1), présent presque **exclusivement** à la surface des **cellules du foie**.
- ☛ Rosuvastatine = **deux fois moins dosée et réduction des myalgies** par accumulation de statine

6

Fluor : encore incontournable dans les dispositifs médicaux

Les **polymères perfluorés (PPF)**, comme le Polytétrafluoroéthylène (PTFE/Téflon) ou le Polyfluorure de vinylidène (PVDF), sont utilisés de manière ciblée dans le médical

Dispositifs implantables: Stents, artères artificielles, patchs chirurgicaux, sutures.

- **Pourquoi ?** Le PTFE expansé (**ePTFE**) possède une **biocompatibilité** exceptionnelle de par sa stabilité chimique et sa structure poreuse facilitant l'intégration de l'implant dans les tissus.

Cathéters intraveineux, sondes urinaires, guides pour la chirurgie mini-invasive.

- **Pourquoi ?** Le PPF présente le **coefficient de friction le plus bas** de tous les solides connus, permettant au cathéter de glisser sans irriter les muqueuses et sans adhérer aux parois.

Tubulures pour dialyse, pompes à insuline, sacs de conservation de sang ou de tissus.

- **Pourquoi ?** L'**anti-adhérence** et l'**inertie chimique** empêche les protéines et les cellules sanguines de "coller" aux parois des tubes : **antithrombotique, sans interaction chimique**.

Revêtements de plaques d'analyse, endoscopes.

- **Pourquoi ?** L'inertie chimique garantit la **résistance à la stérilisation** : autoclave, rayons gamma ou de réactifs agressifs (oxyde d'éthylène), permettant la **réutilisation** du matériel

👉 Le PTFE a **permis** l'usage **sécurisé et durable/répétitif** de nombreux dispositifs médicaux

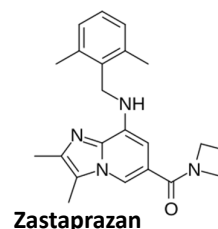
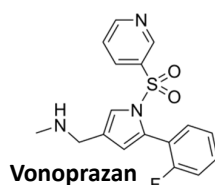
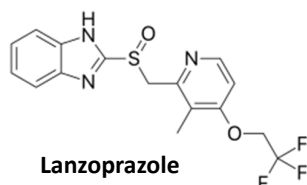
7

Fluor : est-il remplaçable ? (1)

D'un point de vue physico-chimique, le **fluor est irremplaçable car il n'existe aucun autre atome associant une si petite taille avec une telle attraction électronique**

Dans les principes actifs pharmaceutique, remplacer le fluor revient à créer une **structure nouvelle avec un meilleur « SMR »**.

- Pendant 30 ans, le **Lanzoprazole** a été considéré comme le meilleur « IPP » pour traiter l'acidité gastrique grâce à son **groupement CF₃** :



- une nouvelle molécule plus performante est apparue en 2015: le **Vonoprazan** (fluoré), inaugurant une nouvelle classe d'anti-ulcéreux dont le dernier est le **Zastaprazan** (non-fluoré) en 2024

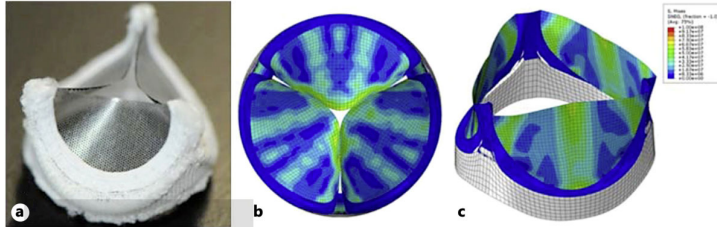
👉 Les « Prazans » **ne copient pas** la structure du Lansoprazole mais inhibent différemment la pompe à protons : ils se fixent directement sur le site de surface où le potassium devait se lier, empêchant la H⁺/K⁺ ATPase de substituer le K⁺ par un H⁺

8

Fluor : est-il remplaçable ? (2)

Dans les dispositifs médicaux, **des alternatives aux PPF ont été développées** souvent plus performantes :

- Pour les **articulations** (Hanche/Genou), le PTFE a été abandonné au profit du **polyéthylène à ultra-haut poids moléculaire** (UHMWPE), beaucoup plus résistant à l'usure mécanique.
- Pour les **prothèses** vasculaires, les **polyesters/PET** (Dacron) sont utilisés depuis longtemps pour les gros diamètres.
- Pour les **valves** cardiaques, les polymères **SIBS combinés au PTFE** (fibres et revêtement Teflon) permettent une meilleure performance mécanique, une absence de calcification et une durée de vie de 20 ans garantie

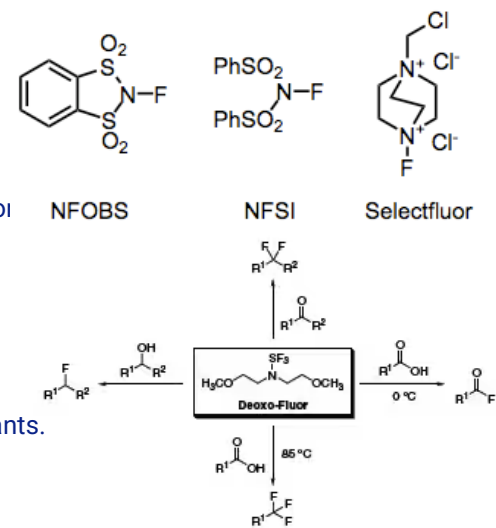


- ☞ Le remplacement est plus **complexe pour les dispositifs devant rester très longtemps dans le corps**, car peu de matériaux égalent la résistance quasi éternelle du fluor face aux enzymes humaines.

9

Fluoration industrielle & Efficacité (PMI)

- Échange d'Halogène (**Halex - KF/HF**) :
 - Usage : Intermédiaires de **gros volume** (aromatiques).
 - **PMI : 20 – 50** (Modéré). Nécessite des solvants polaires difficiles à recycler.
- Building Blocks (**Fragments pré-fluorés**) :
 - Usage : Stratégie **standard** en Pharma (synthèse convergente).
 - **PMI : < 20** (Apparent). Transfère l'empreinte massique aux fournisseurs en amont
- Fluoration Électrophile (**Selectfluor/NFSI**) :
 - Usage : Étapes tardives sur **molécules complexes** (Stéroïdes, Antiviraux).
 - **PMI : > 100** (Élevé). Réactifs lourds générant beaucoup de sous-produits.
- Fluoration Désoxygénante (**DAST/Deoxo-Fluor**) :
 - Usage : Transformation directe des groupes $-OH$ ou $=O$ en $-F$.
 - **PMI : 80 – 150** (Très élevé). **Conditions cryogéniques** et déchets salins importants.
- Électrochimie (**Simons Process**) :
 - Usage : Molécules perfluorées **simples**.
 - **PMI : 10 – 30** (Efficace). **Risque de dégradation de la chaîne carbonée.**



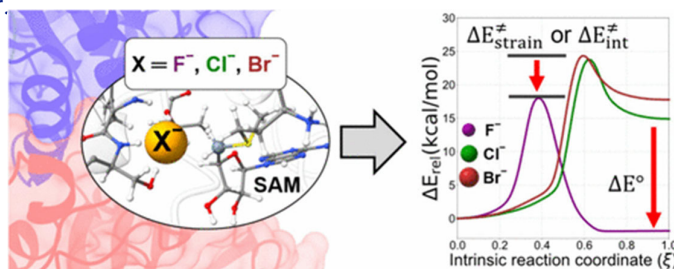
- ☞ Plus le réactif est **spécifique** et utilisé **tardivement** dans la synthèse, **plus le PMI s'envole**.

10

Fluorinase: le secret de l'efficacité biologique



- **Désolvatation du Fluor ("Fluor Nu")**
 - *Le défi* : le fluorure est inerte car entouré d'une cage d'eau.
 - *La solution* : L'enzyme expulse l'eau de son site actif, rendant le fluor **ultra-réactif** sans solvants toxiques.
- **Activation par le Sulfonium (SN2)**
 - La charge positive du soufre sur le SAM "tire" les électrons du carbone 5'.
 - Cela crée une cible irrésistible pour l'attaque du fluor.
- **Précision Chirale & Zéro Déchet**
 - Placement atomique parfait : aucun sous-produit de réaction.
 - **PMI proche de 1** (comparé à >100 en chimie de synthèse).



11

Conclusion:

changer & maîtriser pour bannir à bon escient

- **Des fluorations moins impactantes inspirées par la nature**

Approche	Statut	Avantage
Fluorinases évoluées	Pilote / Médical	Synthèse de traceurs PET ultra-rapide.
Enzymes de synthèse	Recherche	Fluoruration directe sur C-H sans activation préalable.
Mécanochimie (CaF_2)	Rupture technologique	Élimination totale de l'usage du gaz dangereux HF.

- **Substitutions encore**
- **Récupération et recyclage ou incinération/minéralisation**



12

Merci pour votre attention