

Bio Avenir : premier bilan

Lancé en novembre 1991, le programme de recherche Bio Avenir a pour objectif d'accélérer le processus de découverte de faits scientifiques nouveaux dans le domaine des sciences de la vie et de la biochimie, et leur transfert vers des applications industrielles pour répondre efficacement à certains grands enjeux humains, en santé humaine (nouvelles solutions thérapeutiques), en agriculture (contribution à la mise en place d'une agriculture encore plus performante et respectueuse de l'environnement), en biochimie (nouveaux procédés sélectifs sans sous-produits ni déchets).

Ce programme associe les compétences de grands organismes français de recherche fondamentale : CEA, CNRS, INRA, INSERM, Institut Pasteur, et universités, à celles de Rhône-Poulenc, avec le soutien des ministères de la Recherche et de l'Industrie. Bio Avenir doit, sur cinq ans, mobiliser plus de 500 chercheurs, avec un budget de 1,6 milliard de francs dont 1 milliard financé par Rhône-Poulenc.

Fin 1992, plus de 300 millions de francs avaient déjà été engagés. 350 chercheurs

travaillent actuellement dans le cadre de ce programme, dont 200 de Rhône-Poulenc, et plus de 80 thésards et postdoc dans les laboratoires publics.

Plus de 100 collaborations externes ont été mises en œuvre, 4 laboratoires mixtes avec le CNRS, l'INRA et le CEA ont été créés ou renforcés.

Sur le plan économique, l'ensemble des retombées potentielles concerne un marché estimé à plus de trois cents milliards de francs. En effet, plus de la moitié des maladies n'ont pas reçu à ce jour de réponse thérapeutique satisfaisante ; par ailleurs, les deux tiers de la population mondiale souffrent de sous-alimentation ; enfin, pour concilier la production de biens pour la vie quotidienne avec la protection de l'environnement, il sera de plus en plus nécessaire de concevoir des produits et procédés sans résidus ni déchets. Les recherches industrielles dans les sciences de la vie étaient traditionnellement organisées autour de la collecte ou la synthèse de milliers de molécules et de leur tri au moyen de cribles plus ou moins appropriés. De cette élimination empi-

rique massive, on tirait une sélection de produits présentant un compromis acceptable entre les effets recherchés et les effets secondaires.

Les avancées de la biologie moléculaire et le développement de techniques d'investigation plus performantes permettent une exploration et une utilisation des mécanismes du vivant plus rationnelles. Il devient possible d'envisager la mise au point de produits pharmaceutiques, ou agrochimiques, capables d'agir avec précision sur une cible moléculaire donnée et de provoquer un effet biologique spécifique, sans effets secondaires pour l'homme ou l'environnement.

Moins de dix-huit mois après le démarrage du programme Bio Avenir, les premiers résultats examinés par les comités scientifiques mixtes (Rhône-Poulenc/organismes de recherche/personnalités scientifiques) sont très positifs. Ils ont déjà donné lieu à 50 communications scientifiques et ont permis le dépôt de 25 brevets.

(Source : Rhône-Poulenc)

Quelques interventions

(recueillies lors de la conférence de presse du 26 mai 1993)

Une approche rationnelle des cibles biochimiques

Objectif du projet du programme Bio Avenir : découvrir et mettre au point des fongicides et des herbicides innovants, en utilisant une approche rationnelle contrairement à la démarche empirique employée jusqu'ici, qui consiste à tester des milliers de molécules pour trouver des molécules actives potentielles possédant des propriétés intéressantes.

Cette approche rationnelle doit permettre de découvrir de nouveaux fongicides et de nouveaux herbicides plus efficaces (à moindre dose, avec une sélectivité plus grande et un spectre d'action plus large) et plus sûrs pour l'environnement que les produits existants. Le CNRS et Rhône-Poulenc ont initié ces travaux en 1986, en créant un laboratoire mixte basé à Lyon.

Le programme Bio Avenir leur a permis de renforcer très sensiblement cette équipe et d'associer à leurs recherches des scientifiques de l'INRA et de diverses universités.

Une telle approche rationnelle a d'abord nécessité l'approfondissement de la connaissance non seulement en physiologie végétale mais aussi des champignons

responsables de maladies et de l'interaction entre ces champignons et les plantes. Ce travail a permis d'identifier de nouvelles cibles spécifiques pour des herbicides et des fongicides qui ouvrent aujourd'hui la voie à la conception rationnelle d'inhibiteurs, et demain à celle de fongicides et d'herbicides plus sûrs et plus efficaces à moindre coût.

Les herbicides agissent sur des voies de biosynthèse qui produisent les composés essentiels à la plante tels que les acides aminés (éléments constitutifs des protéines), les acides gras (nécessaires à la synthèse des membranes cellulaires) et les vitamines. Les fongicides, eux, s'attaquent soit au champignon lui-même en bloquant son métabolisme ou en déstabilisant ses mécanismes d'infection de la plante, soit en stimulant les défenses naturelles de la plante contre l'attaque du champignon.

Les chercheurs du programme Bio Avenir ont déjà identifié plusieurs enzymes cibles essentielles à la croissance des mauvaises herbes et des champignons ; ils ont également mis au point des méthodes pour mesurer leur activité *in vitro*. Ils utilisent pour cela un arsenal de techniques, allant de la biologie moléculaire à la cristallographie, pour découvrir les secrets biologiques de ces enzymes cibles.

Ces recherches portent déjà leurs fruits : plusieurs substances qui inhibent l'activité de ces enzymes ou bloquent la croissance des mauvaises herbes et des champignons ont déjà été découvertes. Ces fongicides et herbicides potentiels sont actuellement en cours d'évaluation pour déterminer leur sélectivité, leur sécurité vis-à-vis de l'homme et de l'environnement.

Parmi les nouvelles cibles pour fongicides figurent des enzymes qui permettent

au champignon d'infecter la plante, ainsi que des signaux chimiques produits par le champignon qui sont reconnus par la plante. Ces résultats et la compréhension approfondie des mécanismes de défense de la plante rendent désormais possible le criblage de molécules chimiques pour trouver de nouveaux produits qui stimulent les défenses des plantes contre les attaques de champignons.

Cette approche rationnelle ouvre de nouvelles perspectives pour concevoir les herbicides et les fongicides de demain qui pourront être employés avec parcimonie car plus efficaces que les produits existants et qui auront un impact considérablement réduit sur l'environnement.

Stella Axiotis

*Responsables des recherches fongicides
secteur Agro, Rhône-Poulenc*

La physico-chimie des milieux complexes

Conduire des recherches fondamentales sur les phénomènes d'interfaces, tel est l'objectif du laboratoire mixte CEA/Rhône créé en 1990. Le but : débloquent les verrous scientifiques pour des applications dans les domaines du médicament, de l'agriculture et de bien d'autres applications industrielles.

Les phénomènes d'interactions entre les surfaces conditionnent en effet la dispersion de composants solides dans les milieux liquides. Mieux comprendre ces phénomènes d'interactions va permettre, notamment dans le cadre du programme Bio Avenir, de mettre au point des systèmes de transport ciblé d'un médicament dans l'organisme, d'un fongicide ou d'un insecticide dans une plante.

Le problème que pose le transport ciblé d'un produit phytosanitaire, à l'endroit où il est nécessaire dans la plante, est identique à celui du transport d'un médicament dans l'organisme. Dans les deux cas, les matières actives sont généralement des molécules de grande taille, insolubles dans l'eau et qui de plus ont tendance à s'agréger. Cependant, pour être actives, ces molécules doivent être transportées à travers un milieu liquide (le sang, le suc gastrique, l'eau du sol, la sève

des plantes) sans être captées à un mauvais endroit et sans perdre leur activité.

Jusqu'ici, on contournait la difficulté, dans les médicaments comme dans les produits phytosanitaires, en utilisant des doses suffisamment importantes pour être sûr qu'au moins une certaine quantité de matière active atteigne sa cible.

Sachant qu'un médicament mieux dosé réduit le risque d'effet secondaire, cette approche est aujourd'hui de plus en plus remise en question. Le souci de sécurité d'emploi et de protection de l'environnement, tout comme la nécessité de baisser les coûts agricoles conduisent également à réduire les quantités de produits phytosanitaires employées. De même, on cherche à réduire l'emploi de solvants dans les produits chimiques, notamment dans les peintures.

Le laboratoire mixte a trouvé un moyen d'améliorer le transport de matières actives en les "emballant" dans de très petites particules, des nanoparticules, c'est-à-dire des structures d'une taille de 10 à 100 nanomètres. Or, à cette échelle, les phénomènes d'interactions entre les surfaces deviennent extrêmement importants, car ces particules nanométriques peuvent avoir une surface totalisant 100 m² au

gramme. Des véhicules naturels tels que les micelles, liposomes ou cyclodextrines, peuvent être utilisés ; mais ils ont des limites en raison de leur variabilité et de la très faible quantité de matière active qu'ils peuvent contenir.

L'objectif majeur du laboratoire mixte est aujourd'hui de fabriquer des produits déshydratés redispersables, c'est-à-dire des produits chimiques sous forme de poudre très fine pouvant être réhydratés immédiatement avant l'emploi. La formulation du Taxotere, nouveau médicament anticancéreux développé par Rhône-Poulenc Rorer, constitue l'une des premières retombées de ce programme de recherches.

Maîtrisant désormais la technologie de formulation de nanoparticules, l'objectif essentiel des chercheurs du Laboratoire mixte est de parvenir à stabiliser et à conserver ces nanoparticules en l'état. Ces travaux constituent le programme des trois ans à venir.

Bernard Cabane

*Directeur de recherches au CNRS,
responsable du Laboratoire mixte
CEA/Rhône-Poulenc (CEN Saclay
Aubervilliers)*

Une démarche originale

La distinction entre la recherche cognitive et la recherche finalisée est traditionnelle et reste, dans ses principes, valable. Appliquée au domaine des sciences, la première se fixe pour but l'élucidation des lois de la nature, alors que la seconde a une finalité socio-économique bien déterminée. Cependant, il existe en réalité un continuum entre l'accumulation des connaissances et leur utilisation dans un projet finalisé, sans qu'il soit souvent aisé d'établir une frontière nette entre les deux types de démarche scientifique. De plus, ce chemin allant de la découverte à l'invention est aujourd'hui parcouru de plus en plus rapidement, parfois sans discontinuité. De ce fait, rares sont les scientifiques du secteur académique qui n'espèrent pas que les mécanismes qu'ils ont contribué à élucider pourront avoir une signification importante pour l'homme et la société. En contrepartie, les chercheurs du secteur industriel savent évidemment que leurs travaux, et ultérieurement le développement d'un projet, se nourrissent au départ des connaissances accumulées dont l'acquisition n'avait souvent, à l'origine, aucune finalité particulière.

L'originalité du programme Bio Avenir dans le domaine des sciences de la vie procède de sa lucidité : puisqu'il existe, en effet, deux ordres de motivation à l'activité des chercheurs de ce domaine, mais pas de discontinuité fondamentale entre leurs approches, l'amélioration des connexions longitudinales entre des équipes souvent géographiquement et culturellement éloignées doit être de nature à stimuler l'efficacité de l'une et l'autre de ces démarches. Les objectifs scientifiques, de santé publique et industriels du

groupe Rhône-Poulenc ont, par conséquent, été discutés et précisés, dans le but particulier d'identifier des secteurs dont l'insuffisance de développement risquait de constituer des goulots d'étranglement à la progression des recherches et au développement industriel. Dans le même temps, l'inventaire a été fait de tout ce qu'un groupe comme Rhône-Poulenc, avec son expérience et sa technicité, pouvait apporter à différents domaines de recherche. Ces projets et ce bilan ayant été évalués et jugés positivement par des experts nommés par les ministères concernés, il s'est ensuite agi de les mettre en concordance avec la recherche publique. Cela signifie qu'a été recherchée la complémentarité naturelle entre, d'une part, les directions de recherche que s'étaient assignées des laboratoires académiques, d'autre part, les résultats obtenus et les objectifs de Rhône-Poulenc. Là aussi réside l'originalité de l'opération : il ne s'est pas agi cette fois d'attirer vers la recherche industrielle de brillants chercheurs ou de brillantes équipes, mais de privilégier la résonance naturelle entre les objectifs des uns et des autres, permettant ainsi de créer les meilleures conditions de fluidité et de continuité entre les recherches cognitive et finalisée.

Optimisation intelligente de l'utilisation des potentiels existants de la recherche académique et industrielle, identification conjointe de priorités en terme de développement, le programme Bio Avenir est aussi un catalyseur très efficace de l'activité de laboratoires de recherche publique. Cela n'est pas dû simplement à la stimulation réciproque que crée la rencontre de technicités complémentaires et de cultures différentes,

mais aussi, plus profondément, à la profonde interdépendance des phénomènes biologiques. Pour qu'une réponse puisse être apportée, encore faut-il que la question ait été posée. Or, la recherche finalisée engendre une quantité considérable d'observations qui peuvent nourrir une recherche cognitive de qualité. La biodisponibilité insuffisante d'un médicament potentiel pose la problème général de la fonction des membranes biologiques et des transports cellulaires. La découverte des oncogènes a conduit à la synthèse de produits destinés à les inhiber. Les effets, attendus et inattendus, de ceux-ci constituent une mine considérable de nouvelles orientations de recherche pour comprendre, notamment, la transmission des signaux entre les cellules et au sein de chacune d'entre elles. Le mécanisme d'action et les effets secondaires de médicaments hypocholestérolémiants donnent des indications irremplaçables sur le fonctionnement des gènes intervenant dans la synthèse ou la captation du cholestérol...

Ainsi peut-on espérer que, non seulement ce programme Bio Avenir permettra d'aboutir à la découverte de médicaments et produits nouveaux, mais aussi qu'il pourra préfigurer un nouveau type de relation naturelle entre la recherche académique et industrielle, facteur du développement concerté et harmonieux de l'une et de l'autre.

Axel Kahn

Professeur, Institut Cochin de Génétique Moléculaire, unité de recherche en génétique et pathologie moléculaire de l'Inserm

Vient de paraître

La sécurité en laboratoire de chimie et de biochimie

par André Picot, Philippe Grenouillet

préface de Sir Derek Barton

Technique et Documentation - Lavoisier (Paris)

448 p., 1992

EN BREF

NOUVEAUX MEMBRES CORRESPONDANTS À L'ACADÉMIE DES SCIENCES

Ont été élus comme membres correspondant de l'Académie des sciences :

En chimie :

- Jean-Marie Basset (directeur de recherche au CNRS, sous-directeur de l'Institut de Recherche sur la Catalyse, professeur à l'ESCIL),
- Pierre Braunstein (directeur de recherche au CNRS, Strasbourg),
- Jean-Michel Savéant (professeur à l'université Paris VII).

En chimie organique et biologie :

- Andrée Marquet (professeur à l'université P. et M. Curie, Paris).

En toxicologie chimique :

- Daniel Mansuy (directeur de recherche au CNRS, Paris V).

COMMISSION DE TERMINOLOGIE DE LA CHIMIE

Sur proposition du délégué général à la Langue Française, une Commission

ministérielle de terminologie de la chimie a été instituée par arrêté du ministre de l'Industrie, en date du 15 décembre 1992.

Cette Commission a pour mission :

- d'établir et de tenir à jour, pour le secteur de la chimie, un inventaire des lacunes du vocabulaire français ;
- de recueillir, de proposer et de réviser les termes et néologismes pour désigner des réalités nouvelles ou pour remplacer des termes empruntés à d'autres langues ;
- de proposer toutes mesures propres dans son domaine à favoriser l'action du Conseil supérieur de la Langue Française et de la Délégation Générale à la Langue Française.

En vue de présenter des propositions acceptées par l'ensemble de la communauté francophone, cette Commission rassemble, outre les représentants des organismes intéressés (Délégation Générale à la Langue Française, ministères de l'Industrie, de l'Éducation nationale et de la Recherche), des collègues belges, canadiens, français et suisses.

À côté des problèmes de terminologie (voir : *L'Actualité Chimique* de mai-juin 1992), la Commission a entrepris l'adap-

tation française de diverses règles de nomenclature ou documents IUPAC, parus ou à paraître : Guide de nomenclature des composés organiques, Glossaire des noms de classes des composés organiques et intermédiaires réactionnels basés sur leur structure.

Actuellement le président en est J. Rigaudy, professeur émérite à l'université P. et M. Curie, et le secrétaire, R. Panico, professeur honoraire à l'ESPCI.

Secrétariat : Laboratoire de recherches organiques, ESPCI, 10, rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05. Tél. : (1) 40.79.44.15 ou 40.79.46.58.

LE CNRS CHANGE D'ADRESSE

Début août 1993, le CNRS a regroupé sur un site unique - le campus Michel-Ange - ses équipes de direction et celles de ses instituts jusqu'alors éclatées entre sept implantations différentes dans Paris.

La nouvelle adresse est la suivante : CNRS, 3, rue Michel-Ange, 75794 Paris Cedex 16. Tél. : (1) 44.96.40.00. Fax : (1) 44.96.50.00.

CNRS, enseignement supérieur, industrie, INRA, INSERM

École Interactions chimie-biologie La Londe-les-Maures (Var) juin 1994

Thème : xénobiotiques et résistance en biologie.

Objectif : cette école a pour but d'aider les chercheurs, ingénieurs, techniciens et enseignants à se familiariser avec les langages et les recherches sur les différents types de résistance rencontrés chez les êtres vivants.

Renseignements scientifiques : François Frappier. Tél. : (1) 40.79.31.43. Renseignements pratiques : Monique Severac. Tél. : (1) 69.82.31.04. Inscriptions et dossiers de candidatures : François Frappier, Muséum National d'Histoire Naturelle, 61, rue Buffon, 75231 Paris Cedex 07.