

La protection des plantes

Neuf à dix milliards d'hommes en l'an 2000 ? Telles sont les prévisions. Les besoins de l'humanité croissent donc rapidement. Pour y faire face, l'agriculture devra nécessairement se développer. L'apport des industries chimiques et biologiques paraît incontournable.

Le Conseil National des Ingénieurs et des Scientifiques de France (CNISF) a voulu faire le point sur les possibilités offertes par ces industries. Il a, pour cela, rassemblé quelques spécialistes qui nous ont fait part de leurs vues prospectives dans les domaines économiques et techniques.*

"Le rôle essentiel des produits de protection des plantes est de permettre l'expression la plus grande possible du potentiel des cultures" Jean Pierre Guillou (directeur général de l'Union des Industries de la Protection des Plantes-UIPP) est formel, le défi à relever demeure plus que jamais "Nourrir les Hommes".

La planète Terre portera vraisemblablement entre 9 et 10 milliards d'hommes en l'an 2000. Les ennemis des cultures peuvent causer des dégâts considérables ! (tableau 1). Deux exemples :

- en France, un hectare de betteraves non désherbé produit deux fois moins qu'un hectare désherbé.

- la pyrale, un ravageur du maïs, peut faire chuter les rendements de 30 à 40 %.

Pour appuyer son argumentation, l'UIPP cite une étude réalisée par les universités de Hanovre et de Kiel. Celle-ci montre que, sans protection, les pertes de rendement pourraient atteindre 83 % du potentiel pour la culture du riz, 52 % pour la culture du blé, 59,5 % pour la culture du maïs, 46,5 % pour la culture de l'orge.

Tableau 1 - Pertes de rendement dues aux ennemis des cultures

Cultures	Maladies	Ravageurs	Mauvaises Herbes	Total	Sans Protection des Plantes
Blé	13,3 %	9,3 %	13,1 %	35,7 %	51,9 %
Maïs	10,8 %	14,5 %	13,1 %	38,4 %	59,5 %
Orge	9,9 %	8,8 %	11,0 %	29,7 %	46,5 %
Riz	15,9 %	21,5 %	17,2 %	54,6 %	83,2 %

(Source : UIPP)

Par conséquent, l'UIPP a adopté comme devise "Protéger les cultures pour nourrir les hommes".

Enjeux économiques

La mise au point d'un produit nécessite des investissements considérables que l'UIPP évalue à 700 millions de francs sans compter les coûts relatifs aux investissements industriels nécessaires à la fabrication et à la formulation des produits.

Ces coûts reposeraient sur une synthèse qui se chiffre par environ 20 000 molécules par an et l'on estime qu'un rendement d'une molécule sur 10 000 est un résultat qui, aujourd'hui, permet encore d'accéder à une certaine rentabilité. Cependant, les coûts augmentent, et de moins en moins de grandes entreprises sont capables d'assumer l'entretien d'une recherche fondamentale, innovante et prospère.

En 1970, 22 entreprises couvraient 80 % du marché. Pour la même performance en 1991, elles n'étaient plus que 13, et en l'an 2000 il est envisagé que, au maximum, une dizaine de groupes seront capables de réinvestir annuellement les sommes nécessaires à la mise au point de nouveaux produits.

La taille critique des entreprises augmentant, les périodes d'amortissement de sommes engagées s'accroissent. La courbe traduisant le bilan économique d'un produit phytosanitaire montre un point d'équilibre qui est estimé à environ 13 ans après le dépôt d'un brevet. En raison de l'évolution actuelle des exigences, cette courbe a tendance, d'une part à se déformer dans le sens du coût supérieur, mais également à retarder le point d'équilibre financier.

En termes financiers, le marché de l'agrochimie représente globalement 100 milliards de francs, le marché européen en



J.P. Guillou (UIPP) :

"Le marché mondial de l'agrochimie représente 130 milliards de francs. En chiffre d'affaires par nature de produits ; les herbicides représentent 46 %, les insecticides 27 % et les fongicides 21 %. Le chiffre d'affaires français a représenté 13 milliards de francs en 90/91".

couvre environ 30 % et le marché français environ 10 %. Lorsqu'on parle de marché mondial, il faut bien sûr penser à une foule d'utilisations possibles de l'ensemble des produits, mais pour fixer les idées, il faut surtout penser à 5 grandes cultures que sont le soja, le maïs, le coton, le riz et le blé. Ces cinq cultures drainent la plus grande partie des utilisations : 68 % des herbicides et environ 50 % des insecticides.

Pour ce qui concerne le marché européen, sa maturité rend sa progression plus lente car il existe maintenant peu de problème parasitaire qui n'ait pas trouvé une solution technique.

Seuls quelques virus et bactéries ne peuvent être évités qu'à l'aide d'une lutte préventive. Mais de nombreux problèmes sans solution demeurent dans les pays en développement. L'innovation reste la clef de voûte du développement de cette industrie.

* Ce point a été effectué au cours d'un colloque intitulé "Protection des plantes, actualité et perspectives" tenu dans le cadre d'Interchimie 93.

Stratégies de recherche

"A court et moyen termes, les produits chimiques continueront à être utilisés comme moyen de lutte majeur dans la protection des végétaux". Même si Robert Nyfeler (directeur des services scientifiques Ciba division Agriculture) ajoute que "les méthodes de lutte biologiques et l'utilisation de plantes issues des biotechnologies joueront un rôle de plus en plus important dans ce marché". Mais, quels que soient ces produits, ils devront satisfaire aux mêmes exigences : "... être très efficaces, sélectifs, ciblés, fiables et d'un rapport coûts/bénéfices favorable. En outre, ils doivent être sans danger pour l'applicateur, le consommateur et l'environnement".

R. Nyfeler nous explique par la suite comment s'effectue l'identification de nouvelles structures *lead*.

La recherche de nouvelles molécules à action phytosanitaire passe par deux étapes :

- la première étape constitue l'identification de nouvelles structures *lead*. (Ce terme désigne des molécules d'une structure nouvelle et originale et qui possèdent des propriétés biologiques prometteuses).

- la seconde étape concerne l'optimisation de la structure *lead* par variation chimique. Ceci en vue de trouver d'autres molécules ayant des propriétés aussi ou plus favorables dans les domaines de l'activité et de la sécurité.

Quatre voies principales sont à notre disposition pour identifier de nouvelles structures *lead*. Ce sont le *random screening*, la recherche d'analogues chimiques, l'utilisation de substances naturelles et la conception de molécules sur la base d'hypothèses biorationnelles.

Le principe du *random screening* consiste à évaluer un grand nombre de molécules dans l'ensemble des tests biologiques. Cette méthode est largement tributaire du hasard et le taux de succès est très faible. Il faut donc évaluer un nombre important de substances pour finalement arriver à des résultats intéressants.

La figure 1 décrit le concept *random screen* utilisé chez Ciba, où sont testées environ 15 000 molécules par an. Elles proviennent des programmes de la société, mais également de sources externes, telles que les universités ou les instituts de recherche. Toutes les molécules sont remises à un groupe logistique qui les répartit dans tous les tests établis. Des molécules issues d'un projet herbicide, par exemple, sont testées d'office quant à leur propriétés fongicides ou insecticides éventuelles. Les tests s'effectuent d'abord en serres et ensuite, pour les molécules d'une activité intéressante, en plein champ.

Dans l'approche basée sur la recherche d'analogues chimiques, des molécules connues pour leurs propriétés biologiques

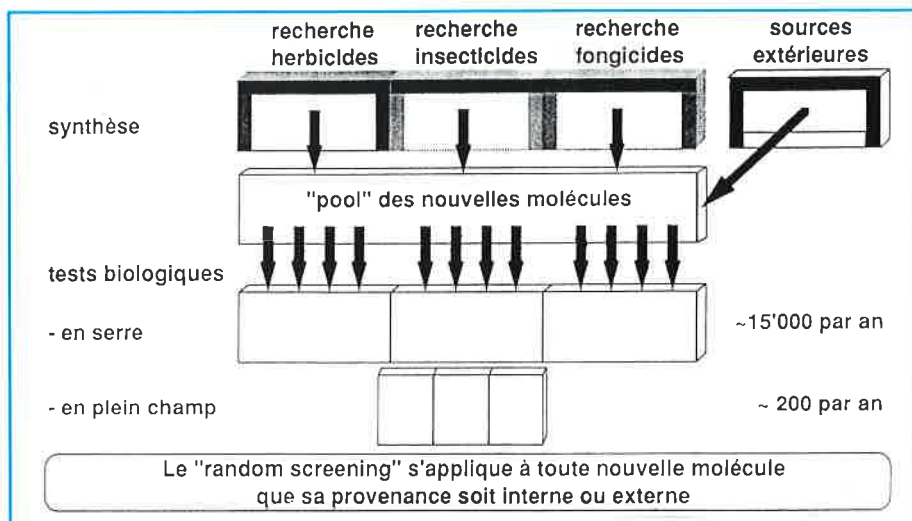


Figure 1 - Random screening : le concept

intéressantes peuvent servir de nouvelles structures *lead*. Des programmes d'optimisation sont initiés pour trouver des molécules ayant une structure originale et une activité biologique améliorée ou des propriétés utiles supplémentaires, telles que la sélectivité.

Il va de soi que ces molécules doivent constituer une véritable innovation de façon à ce qu'il n'y ait aucun risque de violation de brevets existants.

L'approche de la recherche d'analogues chimiques est souvent jugée comme un procédé "bon marché" et facile à mettre en œuvre. En réalité, la modification intelligente, créative et systématique d'une molécule peut aboutir à des produits originaux ou à de nouvelles structures *lead* qui se prêtent à leur tour à une optimisation ultérieure.

La troisième méthode pour trouver de nouvelles structures *lead* consiste à tester des produits naturels.

Les micro-organismes, les plantes, les insectes et les organismes marins produisent un grand nombre de métabolites secondaires susceptibles d'exercer une

action biologique intéressante. Suivant la complexité de la structure chimique et de l'activité biologique, les produits naturels peuvent être développés directement ou servir de structure *lead* pour les chimistes de synthèse.

Par exemple (figure 2), le pyrrolnitrine, antibiotique naturel, a été isolé en 1964 au Japon à partir de différentes espèces de *Pseudomonas*. Il a été développé comme agent fongicide pour le traitement des maladies de la peau. Dans nos tests en serre, cette molécule a montré une activité intéressante contre *Botrytis*, *Pyricularia* et *Cercospora*. Or, comme le pyrrolnitrine est très instable à la lumière, il était hors de question de l'utiliser directement comme produit phytosanitaire. Il fut cependant considéré comme une structure *lead* intéressante.

Une méthode de synthèse était heureusement à disposition et permettait la conception facile d'un grand nombre d'analogues du type illustré par la structure au centre de la figure 3. Grâce à ce travail, deux fongicides d'une activité remarquable ont été trouvés : le Fenpiclo-

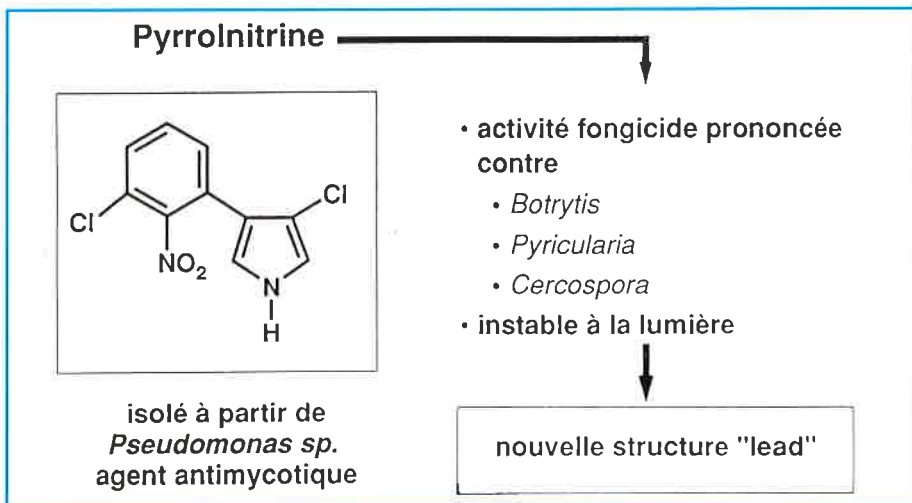


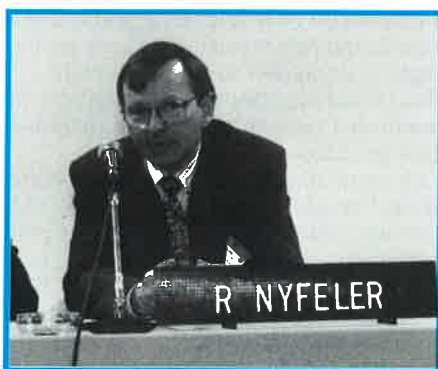
Figure 2 - Point de départ - Un produit naturel

nil et la CGA 173506. Les deux produits sont actifs contre de nombreux champignons et peuvent être utilisés en traitement de semences. En outre, ces produits sont stables à la lumière du soleil.

Pour le moment, il n'existe que peu d'exemples connus de produits développés et commercialisés sur la base de cette approche. Les pyréthroïdes, les analogues de l'hormone juvénile et les avermectines sont probablement les cas les plus connus. Néanmoins, les efforts se multiplient dans un grand nombre de sociétés afin d'identifier, grâce à cette méthode, des produits naturels pouvant servir de structures "lead". D'autres résultats prometteurs viennent d'être publiés. Une pyrrole à action insecticide, dérivée du dioxapyrrolomycine, et deux nouveaux fongicides dérivés du produit naturel strobilurine en sont les exemples les plus intéressants. Ces trois produits sont toujours en voie de développement.

La conception de nouvelles structures *lead* sur la base d'hypothèses biorationnelles est un domaine où les espoirs sont grands mais dont il n'existe pas d'exemple de développement réussi. R. Nyfeler nous en explique le principe de base.

Il est fondé sur les connaissances de la biochimie d'organismes cibles sélectionnés et l'on s'efforce d'identifier les enzymes ou les récepteurs essentiels au fonctionnement de ces organismes. Ensuite, il faut isoler ces enzymes et ces récepteurs et mettre au point des tests biochimiques qui permettent de mesurer leur fonctionnement et leur effet inhibiteur.



R. Nyfeler (Ciba division Agriculture) :

"En dehors des connaissances scientifiques, il nous faudra toujours une bonne dose d'intuition et de chance. Cela ne signifie nullement que le processus de découverte soit une progression à l'aveugle. Au contraire, dans ce processus nous serons de plus en plus orientés et guidés par de nombreuses informations découlant d'une recherche complémentaire dans les domaines de la biologie, biochimie, biologie moléculaire, physico-chimie et modélisation moléculaire assistée par ordinateur".

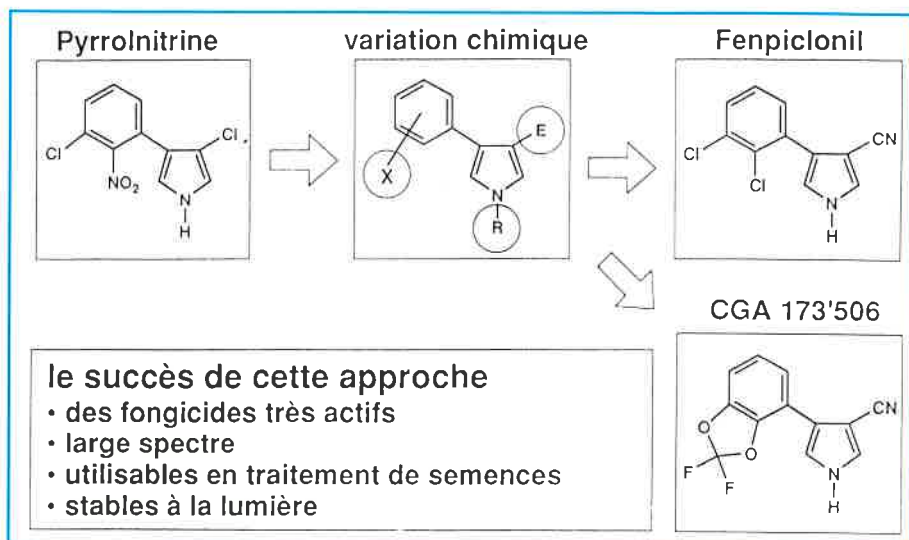


Figure 3 - Résultats des variations chimiques autour de la pyrrolnitrine

Dans ce cas idéal, il faut également connaître la structure tridimensionnelle de l'enzyme ou du récepteur. C'est à ce moment-là que l'on peut commencer à concevoir des molécules nouvelles qui interviennent de façon spécifique sur l'action des enzymes ou des récepteurs et qui inhibent, par conséquent, leur fonctionnement. La modélisation moléculaire assistée par ordinateur joue un rôle important dans ce processus.

Voilà comment les choses peuvent se dérouler dans un cas idéal. Mais il y a trois raisons pour lesquelles le progrès est lent dans ce domaine.

Premièrement, et ceci à l'inverse de la recherche pharmaceutique, on a affaire à un grand nombre d'organismes cibles et d'espèces différentes ayant chacun sa propre biochimie. Il est donc impossible de tous les inclure dans les tests. On est contraint de se concentrer sur certains organismes importants ou sur ceux dont la biochimie est au moins partiellement connue. Dans les deux cas, ces investigations entraînent énormément de travail d'expérimentation.

Deuxièmement, beaucoup d'excellents inhibiteurs d'enzymes sont absolument inactifs dans un système "in vivo". Ce phénomène peut s'expliquer par la faculté de l'organismes de survivre malgré l'absence de l'enzyme, pourtant jugée essentielle ou par l'impossibilité pour l'inhibiteur de pénétrer dans l'organisme vivant à travers les parois de la cellule, et donc d'atteindre l'enzyme.

Mais probablement la raison la plus importante, à l'origine de la lenteur des progrès dans ce domaine, est la suivante : toujours à l'inverse de l'industrie pharmaceutique, on est en mesure de tester toutes les molécules sur des organismes vivants sélectionnés, et ceci dès le début de l'évaluation. L'industrie agrochimique a automatisé ces procédés de tests, permettant ainsi l'évaluation en serre, sur

des organismes vivants, de 15 à 20 000 molécules par an.

Nouveaux concepts

En dehors de ces quatre approches, il y a d'autres possibilités pour détecter de nouvelles structures *lead*. Elles sont fondées sur de nouveaux concepts ou méthodes.

Une approche intéressante et fréquemment utilisée consiste à exploiter des processus qui surviennent naturellement. Peuvent servir d'exemples des études concernant l'influence des phéromones sur le comportement d'insectes, l'interaction entre les plantes-hôtes et les agents pathogènes ou les mécanismes naturels de défense des plantes contre les maladies.

L'objectif principal est de trouver et développer des produits qui protègent les cultures contre les maladies par stimulation de leurs mécanismes naturels de défense. Ces produits peuvent être synthétiques, naturels ou biologiques. Le principe de cette méthode est illustré figure 4.

On a constaté que des plantes, ayant subi une infection locale par certains micro-organismes, étaient beaucoup plus résistantes contre ces infections au bout de quelque temps. Il fut possible de démontrer que de telles infections amènent des changements dans un certain nombre de réactions biochimiques de la plante. Des signaux semblent activer des mécanismes naturels de défense de la plante. Bien des détails de ce processus captivant nous échappent encore.

Cette nouvelle technologie présente de nombreux avantages. Les agents n'ont pas d'activité directe : ce ne sont pas des fongicides, bactéricides ou viricides, mais simplement des agents qui stimulent les systèmes de défense naturels de la plante. On pourrait les comparer à des vaccins et les considérer comme des

agents agropharmaceutiques. Ils sont efficaces à faibles doses et ils sont rémanents. En outre, leur spectre d'activité peut s'étendre à un grand nombre de maladies. Ce qui est particulièrement intéressant, c'est la possibilité de protéger ainsi des plantes contre les bactéries et les virus. Le fait qu'il n'y a jusqu'à maintenant aucun viricide et seulement peu de bactéricides sur le marché permet d'entrevoir des opportunités intéressantes de développement de nouveaux produits.

Il convient de mentionner également les efforts en cours dans le secteur du génie génétique. Un des objectifs principaux est d'introduire des gènes étrangers dans les plantes en vue d'accroître leur résistance naturelle contre une multitude de maladies et de ravageurs. Le récent développement chez Ciba d'une nouvelle variété de maïs issue du génie génétique en est un exemple. Elle contient un gène du bacille thuringiensis qui provoque une résistance contre les pyrales.

Toutes les méthodes décrites par R. Nyfeler représentent de précieux outils pour identifier de nouvelles structures "lead". Chacune a ses mérites et ses limites. Une stratégie de recherche dynamique aura recours à toutes ces méthodes à la fois ; elle s'efforcera de les exploiter de façon équilibrée.

Genèse d'un nouveau produit

"D'une nouvelle touche (lead) au produit sur le marché, un long chemin reste à parcourir, semé d'embûches ; il s'agit pour les équipes de recherche et de développement, d'une aventure formidable, difficile et coûteuse, et pleine de défis". C'est Pierre Place (responsable du service de synthèse Rhône-Poulenc Agrochimie) qui nous raconte cette merveilleuse aventure.

Le contexte

Sont recherchés aujourd'hui les produits qui seront vendus au siècle prochain sur le marché de l'agriculture mondiale. De ce fait, il est très important que les chercheurs aient une bonne appréhension du contexte global : les marchés et leurs tendances, l'évolution du monde agricole et de ses pratiques, l'évolution du contexte environnemental, le coût du développement d'un nouveau produit.

Pour être commercialisable, un nouveau produit agrochimique doit répondre à un problème et pouvoir s'intégrer dans un marché suffisant assurant une bonne rentabilité des dépenses R&D et des investissements industriels, qui peuvent atteindre au total de 250 à 500 MF.

Il doit apporter une amélioration significative par rapport aux produits existants en particulier sur les points suivants :

- le coût : dans un marché européen en récession et en pleine réorganisation (PAC, GATT), les pratiques agricoles

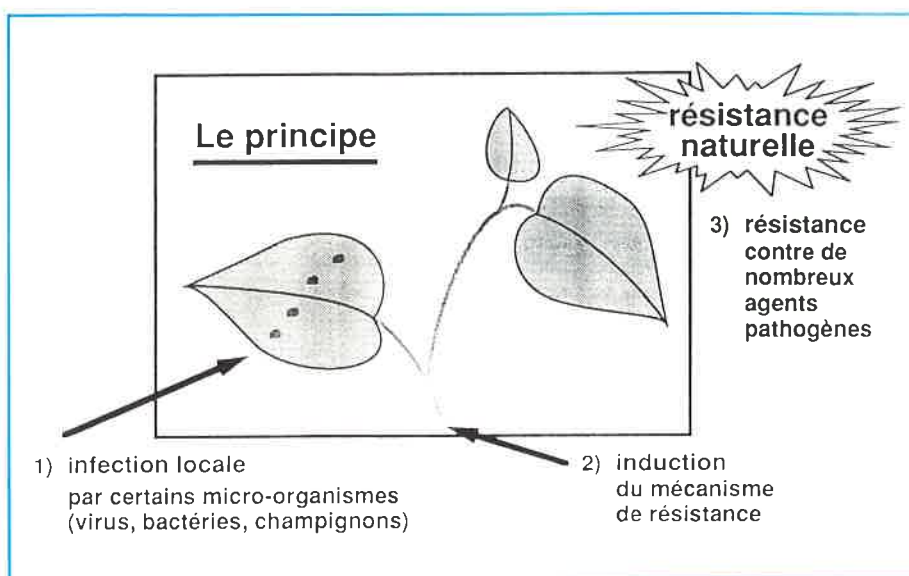


Figure 4 - Résistance naturelle induite. La feuille de gauche a été traitée avec de l'eau, à titre de contrôle. Après une période d'induction, la plante fut inoculée avec un champignon qui provoque des taches sur les feuilles, le colletotrichum lagenarium. Les symptômes de la maladie sont bien visibles. La feuille de droite a été traitée avec 10 ppm d'une molécule expérimentale. Cette dose suffit à protéger la plante contre des infections ultérieures. Le composé chimique n'a pas d'activité fongicide in vitro.

changent. Les producteurs qui visaient auparavant la protection la plus élevée assurant un rendement maximum ont tendance à prendre plus de risques et à s'orienter vers un compromis où la protection est moins bonne mais le coût de traitement moins élevé. On voit pour cette raison un retour en force de l'utilisation des banalités. Dans ces conditions et plus que jamais, les chimistes doivent concevoir des molécules à faible coût de fabrication.

- la dose : pour les mêmes raisons de rentabilité et pour assurer une meilleure protection de l'environnement, dans un contexte où la législation se durcit dans la plupart des pays, il est nécessaire de concevoir des nouveaux produits agissant à faible dose.

- l'effet sur l'environnement : pour les nouveaux produits, le défi est beaucoup plus élevé que par le passé, et leur inocuité doit être démontrée (faible persistance dans le sol, teneur pratiquement nulle dans les eaux souterraines, effets minimes sur la faune et la flore utile).

- la toxicité : là encore la législation se durcit dans le sens d'une protection renforcée des utilisateurs et des consommateurs (résidus).

- les propriétés agronomiques : la sélectivité des produits pour les cultures doit être irréprochable ; le spectre d'activité et le mode d'application doivent être attractifs pour le producteur client et répondre à ses besoins.

La recherche

C'est la phase d'évaluation d'une famille chimique au cours de laquelle on

recherche dans la performance, le meilleur compromis entre les différents paramètres évoqués ci-dessus.

Chimie : l'objectif est d'atteindre l'optimum le plus rapidement possible et avec un nombre de molécules synthétiques le moins élevé possible. Cela signifie que les chimistes doivent canaliser leur créativité et réaliser des synthèses ciblées.

Biologie : quel que soit le type d'activité (herbicide, insecticide, fongicide), l'objectif est de révéler les produits d'une famille qui présentent la meilleure performance par rapport aux marchés visés.

Pour situer la performance biologique, on attend de l'ensemble des tests d'optimisation les réponses suivantes :

- en terme d'activité : largeur du spectre, dose d'emploi (g/ha), sélectivité par rapport aux cultures cibles, effet de choc pour un insecticide appliqué par voie foliaire,
- en terme de mode d'action : type d'application, pénétration/biodisponibilité, transport/systémie, persistance d'action, stade d'application dans le développement du parasite (champignon ou insecte), propriétés curatives pour un fongicide.

Biochimie : à l'interface de la chimie et de la biologie, elle a pour double mission :

- D'aider à la compréhension des phénomènes biologiques (biodisponibilité de la matière active dans la plante, le champignon, ou l'insecte : pénétration, transport, localisation, première approche de la métabolisation). L'utilisation de molécules marquées (carbone 14) à un stade précoce est un avantage précieux.

- De rechercher le mode d'action biochimique de la famille chimique (sur quelle cible enzymatique elle est active). Les

biochimistes ont mis au point une batterie de tests simples qui permettent de détecter une activité sur les grandes voies métaboliques (par exemple biosynthèse des stéroïdes, des acides aminés, des lipides, inhibition de la respiration mitochondriale,...).

L'étape suivante, quand on a réussi à identifier le mode d'action, est la mise en place d'un test comparatif innovant et efficace, permettant d'identifier le potentiel intrinsèque d'une molécule, de classer les produits testés en fonction de leur activité sur la cible, et de corrélérer cette activité avec l'activité biologique.

Formulation : son rôle est de mettre au point la formule la plus performante pour le type d'activité considérée (herbicides de pré et post levée, insecticides, fongicides), en fonction du type d'application (traitements de semences, de sol, foliaires).

Les qualités recherchées pour une formulation performante sont la facilité et la sécurité d'emploi pour l'applicateur dans les conditions de la pratique agricole, la biodisponibilité de la matière active : efficacité et persistance sans phytotoxicité, la stabilité (dans le temps et en fonction de la température), la faisabilité industrielle au moindre coût pour assurer une bonne rentabilité.

Il est très important d'innover dans le domaine de la formulation : une présentation attractive pour l'agriculteur client est un avantage distinctif. La tendance actuelle est de remplacer les anciennes formules (poudres mouillables, concentrés émulsionnables...), chaque fois que possible, par des présentations plus pratiques et plus sûres pour l'applicateur et l'environnement, sous forme de gels, granulés dispersibles, sachets solubles (emballages non souillés), semences enrobées...

Le défi est de développer ces nouvelles techniques en maîtrisant les coûts.

Toxicologie/environnement : pour des raisons d'éthique et pour satisfaire à une législation de plus en plus contraignante, les risques de nuisance d'une nouvelle famille de produits sont évalués dès le début de l'optimisation. Les résultats des tests de toxicité et de comportement dans l'environnement des molécules les plus actives sont déterminants pour la poursuite d'un projet.

En cas de résultats défavorables, les chimistes apporteront aux molécules des modifications structurales susceptibles d'éliminer les risques tout en conservant l'activité biologique.

Cette phase d'optimisation se poursuit (durée 1 à 3 ans ; 100 à 600 molécules synthétisées) jusqu'à ce que l'objectif fixé soit atteint. Un ou deux candidats sont alors proposés au développement. Les projets recherche font l'objet d'une revue périodique au cours de comités pluridisciplinaires. Si les résultats ne progressent

pas et que les chances de succès paraissent faibles, les projets sont arrêtés.

Le développement

Cette phase qui peut durer 3 à 5 ans est cruciale car elle prépare la mise sur le marché, à travers la procédure d'homologation. Etant donné l'enjeu final et les dépenses engagées pendant cette période, tous les efforts sont conjugués pour qu'elle soit réussie.

- les études de procédé industriel sont mises en route. Dans le même temps des échantillons de quelques centaines de kg de matière active sont préparées pour les études de toxicologie et les essais en plein air.

- Les études et le procédé industriel pour les formulations sont également réalisés.

- Le positionnement marketing est affiné et les études de rentabilité initiées à la phase précédente sont complétées, en fonction des éléments de coût (matière active, formulation) et des performances agronomiques réalisées avec des formulations de la matière active seule ou en association.

La procédure d'homologation nécessite la constitution d'un dossier biologique, qui présente les avantages agronomiques du nouveau produit, et d'un dossier d'homologation, qui présentent les risques qu'il est susceptible de faire courir au travailleur, au consommateur, et à l'environnement.

- Le dossier biologique est réalisé à partir des résultats d'essais plein air très larges, réalisés en grandeur nature.

Il doit comporter pour chaque segment (parasite/culture) des éléments précis sur la sélectivité vis-à-vis des cultures, des recommandations sur les doses appli-

quées, les formules, les associations, les précautions d'emploi, les périodes de traitement optimales, l'influence des variations climatiques et de sol...

Ce dossier est examiné par le comité biologique (protection des végétaux).

- Le dossier d'homologation contient le résultat d'études réglementaires, réalisées selon des normes standard très strictes (BPL), et qui portent sur :

. La physicochimie : les caractéristiques de la matière active et des principales impuretés du procédé industriel, les méthodes d'analyse

. L'écotoxicologie (le comportement dans l'environnement) : les études de dissipation dans le sol, la persistance, la percolation.

. La toxicologie : les tests réalisés sont très lourds et très coûteux (ex. 2 ans pour les études de cancérogénèse sur le rat). Le dossier doit comporter les résultats d'études de toxicité aiguë, subchronique et chronique (effet de l'absorption répétée sur souris, rat, chien), irritation oculaire et cutanée, sensibilisation, tératogénèse (rat, lapin), reproduction (rat sur 2 générations), mutagénèse, et éventuellement de toxicité sur le système nerveux.

. L'écotoxicologie : l'impact sur la faune et la flore utiles est examiné à travers une batterie de tests très larges (oiseaux, abeilles, poissons tox aigüe et bioaccumulation, crustacés, microflore et microfaune du sol...).

. Les résidus, dans toutes les cultures et toutes les conditions d'application, au moment de la récolte, mais aussi dans les sols et dans les eaux.

Ces études sont très lourdes et nécessitent la mise au point de méthodes analytiques performantes (CPG, HPLC) permettant de doser des quantités de 1 à 10 ppb dans les sols et les végétaux et 0,1 ppb dans l'eau. En CPV l'utilisation de détecteurs spécifiques (capture d'électrons,...) est devenue classique. En HPLC, on utilise de plus en plus les techniques d'analyse par fluorescence, après dérivatisation. Une technique d'avenir est l'immunodétection, particulièrement performante pour les dosages de traces dans l'eau.

Une avancée majeure de RP Agro dans ce domaine est la mise au point de robots capables de conduire l'ensemble de la procédure d'analyse de résidus, depuis l'extraction sur des broyats de végétaux, jusqu'au dosage analytique, selon les normes BPL.

. Le métabolisme, c'est à dire le devenir de la matière active dans les plantes, les sols et les animaux. Ces études sont longues et délicates, elles nécessitent l'utilisation d'un produit radioactif (carbone 14).

L'ensemble des résultats contenus dans le dossier toxicologique permettent de déterminer la Dose Sans Effet (DSE) chez l'animal le plus sensible. La DSE, divisée par un facteur de sécurité égal à 100, détermine la Limite Maximum de Rési



P. Place (Rhône-Poulenc Agrochimie) : "Le marché pour les sociétés aujourd'hui se situe dans le monde industrialisé. On ne peut pas lancer des études qui vont durer 6-8 ans sans avoir auparavant ciblé un marché. On ne peut pas partir sur quelque chose d'incertain. On vise les grands marchés".



J.L. Bernard (ICI) :

"Au niveau des formulations, les industries ont investi beaucoup d'argent pour assurer le maximum de sécurité pour l'utilisateur".

du (LMR) acceptable "dans le panier de la ménagère". La comparaison de la LMR avec la dose maximum de résidus observée dans les études de résidus (qui doit être inférieure à la LMR) conditionnent l'obtention d'une homologation pour une application donnée.

Perspectives

La recherche agrochimique est rendue singulièrement difficile par le fait qu'elle se déroule dans un contexte extrêmement concurrentiel, dans un marché aujourd'hui mature voire en déclin en Europe de l'Ouest, et dans le cadre de législations qui deviennent de plus en plus contraignantes en particulier dans les pays industrialisés.

Cela signifie que seules les sociétés possédant un taille critique, une rentabilité suffisante, une organisation adéquate de niveau international, et une stratégie adaptée, pourront maintenir l'effort de R&D nécessaire pour mettre sur le marché des produits nouveaux indispensables à leur survie à long terme.

Agrochimie et environnement

Les études relatives à l'environnement du produit concernent à la fois la protection de l'utilisateur, du consommateur et celle du milieu naturel. Pour ce dernier, d'importants travaux représentant 20 à 25 % des coûts de développement visent à connaître le devenir des substances actives dans le sol, les risques de migration vers l'eau, ainsi que leur comportement vis-à-vis de la faune sauvage terrestre et aquatique.

Pour illustrer ces aspects, Jean-Louis Bernard (ICI protection de l'agriculture) choisi 3 exemples :

- sécurité de l'applicateur,
- surveillance de la qualité des eaux,
- protection des abeilles.

Parmi les évolutions qui concourent à accroître la sécurité de l'applicateur, notons :

- une baisse régulière de la toxicité des produits mis sur le marché,
- le progrès des formulations élaborées pour minimiser les contacts lors de la préparation des bouillies (quasi zéro contact),
- la sécurité accrue des emballages et les travaux sur le couple emballage-pulvérisateur,
- l'amélioration constante des matériels de pulvérisation eux-mêmes...

Dans le domaine de la qualité des eaux, signalons tout d'abord les importants moyens consacrés à la surveillance. Celle-ci porte à la fois sur les eaux de surface et les nappes aquifères. Elle est le fait d'organismes variés, tant publics que privés, et s'appuie sur des normes fixées par l'Organisation Mondiale de la Santé et la Communauté Economique Européenne.

Pour prévenir les pollutions, il convient de distinguer les causes accidentelles de la pollution diffuse.

Les pollutions accidentelles ont des origines diverses, 15 % étant liées à l'agriculture dont 2,5 % liées aux produits phytosanitaires. La source paraît relever prioritairement d'une utilisation inadéquate des matériels de traitement, d'une mauvaise gestion des emballages, des accidents ou incendies... Ces causes déterminent un premier champ d'action.

Les pollutions diffuses ont fait l'objet d'importantes enquêtes au cours des trois dernières années. Leur maîtrise passe par un accroissement nécessaire des connaissances de base, mais aussi par la lutte contre l'érosion, la protection des cours d'eau et des zones de captage, la diffusion des bonnes pratiques agricoles et des méthodes de protection raisonnée.

Les études visant à assurer la protection des abeilles et des insectes pollinisateurs font aujourd'hui partie intégrante de la création phytosanitaire. Cette meilleure connaissance des risques potentiels repose sur une réglementation spécifique et la recherche a permis de proposer de nouveaux insecticides présentant un profil favorable dans ce domaine.

Ainsi, pour la culture du colza, où les abeilles sont très actives et particulièrement utiles à l'agriculture, la gamme des insecticides autorisés entre la levée de la culture et sa récolte a considérablement évolué entre 1980 et 1989. D'une part, les quantités de matières actives mises en oeuvre par hectare protégé ont été divisées par 7. D'autre part, les matières actives toxiques sur les abeilles ont vu leur usage régresser durant la même période de 34,4 % à 7,8 % des surfaces traitées. Leur emploi est cantonné à des créneaux de protection du colza où leur usage ne peut avoir d'effet négatif pour les abeilles.

Les produits de demain

"... Davantage d'efficacité biologique (...)
des doses plus faibles (...) profil toxicolo-

gique plus favorable pour l'homme et l'environnement". Autant de leitmotivs communs aux différentes familles de produits : herbicides, fongicides, insecticides.

Ces exigences sont prises en compte déjà depuis quelques années par les laboratoires de recherche. Même si "ce cahier des charges peut paraître un peu ambitieux" Jean Pierre Douchet (Du Pont de Nemours) estime qu'ainsi "on va au-delà de la matière active prise isolément ; on va vers la prise en compte du système complet : formulation, matériel d'application, conditionnement, traitement raisonné..."

Autre certitude des sociétés phytosanitaires : la lutte chimique sera majoritaire au sein des moyens de lutte de demain. Bernard Ambolet (Bayer SA) l'exprime ainsi "la protection chimique est l'une des composantes de la lutte intégrée au côté des luttes génétique, culturelle et biologique. Au cours de la prochaine décennie, elle restera sans aucun doute très largement dominante". J. Douchet y ajoute une touche économique : "le desherbage chimique restera un facteur de productivité essentiel dans une approche technico-économique raisonnée". Même discours chez Jean-Pierre Demoute (Roussel Uclaf) : "les insecticides de l'an 2000 seront encore majoritairement des insecticides chimiques classiques ; on devrait toutefois voir une poussée des bioinsecticides et des virus spécifiques des insectes. Mais, sans conteste, la vraie nouveauté sera l'apparition des plantes résistantes aux insectes". Dans ce domaine un obstacle majeur demeure, il reste à "convaincre les autorités administratives et le public de la totale innocuité de ces nouvelles plantes".

Biologie et protection des plantes

"Pour nous, scientifiques, les craintes à l'encontre des plantes transgéniques sont du domaine de l'irrationnel ! Compte tenu des potentialités des voies biologiques, elles constituent des voies d'avenir et les efforts de recherche doivent être poursuivis, voire même renforcés"

Alain Deshayes (directeur de recherches INRA) y voit le moyen de diminuer l'usage des produits chimiques : "la biologie a deux alternatives à nous proposer : le génie génétique et la lutte biologique".

Il nous les explique.

Le génie génétique

Le génie génétique, permet de transférer un gène dans le génome d'une plante sans avoir recours à la reproduction sexuée. L'aspect le plus significatif du génie génétique est donc qu'il permet de transférer les barrières de la sexualité, par conséquent les barrières d'espèces : un gène d'origine quelconque, pourvu que lui soient adjoints les signaux de régula-

tion reconnus par la cellule hôte, peut être introduit et exprimé dans une plante quelconque. Le sélectionneur, dans sa recherche de gènes, n'est donc pas limité à l'espèce à améliorer ni même au règne végétal. Tous les gènes de tous les organismes sont dorénavant potentiellement utilisables et il est de plus concevable, grâce aux outils de la biologie moléculaire, de construire des gènes entièrement nouveaux adaptés à une fonction précise. Les résultats déjà acquis montrent que cette stratégie peut être efficace en condition réelle de culture au champ pour des tolérances à certains herbicides, des résistances à des insectes et des résistances à des pathogènes principalement des virus. Mais d'importants travaux sont en cours dans les laboratoires pour élargir la gamme de gènes de résistance, en particulier, des résultats encourageants ont été décrits sur l'obtention de gène de tolérance à des pathogènes bactériens et fongiques.

La lutte biologique

Le principe de cette stratégie consiste à identifier, dans les aires d'origine du déprédateur, des parasites de prédateurs, de pathogènes ou d'adventices qui seront ensuite introduits dans les zones cibles. Parmi les très nombreuses tentatives de mise en oeuvre d'une telle stratégie, des résultats spectaculaires ont été obtenus par l'utilisation d'insectes, de virus ou de champignons pour combattre des insectes et des mauvaises herbes. Toutefois le



A. Dousseau (Protection des Végétaux, ministère de l'Agriculture) :

"De nouvelles procédures sont en préparation. Elles modifieront la mise sur le marché des produits phytosanitaires. Une des principales conséquences en sera une limitation des gammes de produits à disposition des agriculteurs"

nombre de ces réussites reste limité, sur les 600 principaux projets mis en place depuis un siècle, à peine 16 % ont eu une sensible répercussion économique, et la vente d'agents biologiques n'excède pas aujourd'hui 1 % des ventes totales de produits phytosanitaires.

Le recours à la lutte biologique répond à un souci très largement exprimé aujourd'hui de limiter l'usage des produits chimiques au profit du "biologique".

Cependant il existe de nombreux facteurs qui en limitent sa généralisation : s'il existe des cas où la lutte biologique est agronomiquement crédible, elle est souvent, économiquement d'un coût trop élevé, au moins dans nos pays développés, car dans les pays en voie de développement les contraintes économiques sont de nature différente ; un produit biopesticide restera lié à une cible spécifique donc à un marché fragmenté peu attractif pour les grands groupes de l'agrochimie ; une insuffisance de caractérisation de l'auxiliaire parasite et de son comportement dans l'agrosystème cible peut aboutir à des conséquences inverses de celles espérées, une réglementation mieux adaptée et une protection plus forte sur les produits biopesticides sont encore à mettre en oeuvre.

Il est en effet vraisemblable que l'efficacité des méthodes qui viennent d'être évoquées, parce qu'elles sont de nature biologique, supposera l'acceptation d'un seuil de pression de pathogènes, de prédateur et d'adventices sur le champ en deçà duquel les dégâts n'auront pas d'effet sur les valeurs du rendement. L'acceptation de cette notion de seuil doit, de plus, nous conduire à cesser d'opposer le biologique au chimique et à évoluer vers un concept de lutte intégrée dans lequel l'un et l'autre ne seront plus que des composantes d'un système global de protection des plantes

Miren Helou

"Le Japon c'est possible"

A l'occasion de la visite d'une délégation des grandes entreprises d'ingénierie japonaises lors du salon Interchimie 93, se sont tenus une conférence de presse et un forum sur le thème *Le Japon c'est possible**. Ces deux rencontres ont permis de cerner les attentes de ces industriels vis-à-vis de l'industrie française.

L'économie japonaise décrite par M. Erbs (attaché commercial au Poste d'Expansion Économique Français (PEE) de Tokyo) se caractérise par un Produit National Brut supérieur à 3000 milliards

de dollars. Le marché japonais est "sain et solvable". Il mérite que l'on s'y intéresse, essentiellement, à deux titres : "essayer de vendre" et "voir ce que font nos concurrents japonais". C'est donc "un marché primordial" parce que, d'une part, "base d'examen de notre concurrence" et d'autre part, "un marché d'excellence" très exigeant. Vendre au Japon accorde aux entreprises une sorte de "label" grâce auquel il leur est possible de pénétrer plus aisément les autres marchés d'Asie.

Enfin, pour travailler avec le Japon il faut pouvoir investir à long terme ; apporter



"Nous sommes toujours à l'affût de contacts avec les entreprises françaises. Attention ! Nous sommes incapables de comprendre un fax en français. S.V.P. Utilisez l'anglais..."

* Ce forum était organisé par le GIFIC (Groupement Interprofessionnel des Fournisseurs de l'Industrie Chimique, 39/41, rue Louis Blanc, 92400 Courbevoie, Cedex 72, 92038 Paris La Défense. Tél. : (1) 47.17.63.64 (télécopie : (1) 47.17.63.65) en collaboration avec l'Association Interchimie.