

## VISITE DE L'ACADÉMIE D'AGRICULTURE DE FRANCE (AAF) CHEZ BAYER AU CENTRE DE LA DARGOIRE À LYON

Un groupe de membres d' l'AAF était accueilli le jeudi 28 mars au centre de la Dargoire à Lyon par Bernard Ambolet, Directeur des affaires scientifiques chez Bayer CropScience (Bayer CS) et Président de la 4AF\*. Après une présentation du programme de la journée, un tour de table permet à nos hôtes de situer leurs visiteurs et aux académiciens de connaître les personnes qui assistent Bernard Ambolet, Marie-Pascale Latorse, experte en phytopathologie et Philippe Meresse, chimiste-responsable d'équipe dans le Département Soutien Recherche, en charge aussi de l'organisation de nombreuses visites sur le site de la Dargoire où Bayer ouvre largement ses portes pour expliquer ce que l'on y fait.

Bernard Ambolet rappelle que le groupe Bayer est basé à Leverkusen près de Cologne en Allemagne. Il est organisé en trois secteurs : santé, agriculture et produits de haute technologie (*high tech*).

111000 personnes sont employées dans le groupe pour un chiffre d'affaires de l'ordre de 40 milliards d'euros.

Le secteur santé comprend quatre divisions :

- produits pharmaceutiques délivrés sous prescription médicale,
- produits d'automédication,
- produits vétérinaires,
- matériel pour le suivi médical comme, par exemple, des appareils de suivi de la glycémie afin de permettre aux personnes diabétiques de prendre en charge leur traitement.

Bernard Ambolet donne les points forts de Bayer dans le domaine de la santé.

Le secteur *high tech* produit des polyuréthanes très utilisés dans l'automobile et la construction et des polycarbonates, employés en substitution au verre (plafond de véranda, visière de casque, bloc d'optique de phare...).

Dans le secteur agricole, Bayer CS, s'intéresse à la production de produits phytosanitaires, aux agents de bio-contrôle et à l'amélioration des plantes.

Il occupe 20 000 personnes et consacre 10 % de son chiffre d'affaires de 8 milliards à la recherche/développement (R/D).

Bernard Ambolet rappelle les enjeux de l'agroéconomie – *accroissement de la population mondiale, besoins alimentaires et évolution des habitudes de consommation, développement des utilisations non alimentaires, préservation de l'environnement* - et les fortes contraintes auxquelles elle est soumise - *disponibilité des terres, changement climatique, épuisement des ressources naturelles, attentes sociétales* . Dans ce contexte, Bayer CS s'attache à développer des solutions qui permettent de répondre conjointement aux exigences de rendement, de qualité, de santé et de préservation de l'environnement.

L'amélioration des plantes concerne historiquement le canola, le coton, le riz (hybride) et les cultures légumières (avec la marque Nunhems). Depuis quelques années, Bayer s'intéresse également à d'autres espèces végétales : le soja, le colza et le blé. Ainsi la station de sélection de Milly-la -Forêt pour la sélection du blé en France a été rachetée à RAGT\*\* en 2012. De plus Bayer est partenaire du projet Breedwheat piloté par l'INRA de Clermont-Ferrand.

L'innovation dans les produits phytosanitaires porte sur les substances actives en constante évolution et répondant à des règles de plus en plus strictes, les formulations, par exemple les poudres mouillables (WP)

---

\* 4AF – Association des Amis de l'Académie d'Agriculture de France.

\*\* RAGT – Rouergue, Auvergne, Gévaudan, Tarnais, société semencière.

ont été remplacées par les granulés dispersibles (WG), Les emballages pour limiter les risques pour les utilisateurs lors de la préparation des bouillies de traitement.

Les travaux sur les produits de bio-contrôle concernent les médiateurs chimiques utilisés dans les dispositifs de piégeage de type « *attract and kill* » contre lépidoptères et diptères, les micro-organismes (bactéries et champignons), les produits végétaux.

D'autres travaux portent sur les relations plante/milieu (symbioses) pour tenter de les favoriser, la connaissance et la surveillance des bio-agresseurs ; par exemple, modélisation de la croissance des maladies fongiques de la vigne et des céréales.

Beaucoup d'activités s'intéressent aux effets non intentionnels sur : les organismes non cibles, la résistance des bio-agresseurs, la préservation des ressources en eau (traitement des effluents – collaboration avec les fabricants de matériels...), la santé des consommateurs, la préservation des applicateurs.

À une question sur les contacts avec les organisations environnementales, il est répondu qu'il en existe et que Bayer contribue au rapprochement entre le monde agricole et d'autres parties prenantes : par exemple Bayer a co-écrit une charte agricole et apicole pour de bonnes pratiques.

Philippe Meresse revient sur l'implication forte de Bayer en Recherche dans le domaine de la protection des cultures.

Il y a un besoin permanent d'innovation, notamment à cause de l'apparition d'espèces résistantes aux produits conventionnels, des contraintes réglementaires (toxicité et écotoxicité), de l'adaptation aux techniques culturales.

Pour produire et conduire ses recherches, Bayer CS dispose de 13 principaux centres dans le monde parmi lesquels :

- Monheim en Allemagne qui héberge le siège de Bayer CS, pour les insecticides et une partie des fongicides,
- Francfort pour les herbicides,
- Lyon (siège de la direction pour la Région Europe) pour les fongicides,
- Sophia-Antipolis pour les études toxicologiques,
- Gand pour les biotechnologies,
- Saskatoon au Canada pour le Canola,
- Morrisville et d'autres centres aux USA,
- São Paulo au Brésil.

La recherche chez Bayer CS repose sur une expertise et des compétences clés dans de nombreux domaines:

- la découverte de nouvelles matières actives et de modes d'action originaux,
- la tolérance aux herbicides,
- la stimulation des défenses des plantes,
- l'action des agents biologiques,
- la sélection variétale,
- le développement d'outils d'aide à la décision.

L'innovation se traduit par un nombre important de brevets qui touchent tous les domaines.

Philippe Meresse rappelle l'historique du centre de la Dargoire, créé à l'origine par Rhône Poulenc, qui appartient aujourd'hui à Bayer, à la suite des regroupements, fusions et rachats qui ont profondément remodelé le secteur depuis une vingtaine d'années. Plusieurs matières actives ont été découvertes dans ce centre (3 molécules commercialisées au cours des 10 dernières années) et on peut noter que le premier OGM homologué au monde, un tabac résistant au bromoxynil, a été élaboré dans ces lieux.

L'effectif d'environ 200 personnes, de nationalités diverses, a un âge moyen de 41 ans. 21 millions d'euros y ont été investis en R/D entre 2005 et 2012 pour y installer des équipements de pointe alliant innovation et sécurité des utilisateurs. Il est aussi rappelé que 250/300 millions d'euros sont dépensés en R&D par molécule mise sur le marché et qu'il faut tester entre 100000 et 200000 molécules pour en commercialiser une seule. Dans ce coût l'écotoxicologie et la toxicologie représentent de l'ordre de 90 % de la dépense.

Il nous rappelle le processus de R/D :

- 1) synthèse de molécules et analyse de leur structure,
- 2) tests de détection des activités biologiques et le diagnostic du mode d'action biochimique de nouvelles molécules candidates,
- 3) validation de l'efficacité au champ qui permet de sélectionner la molécule à développer puis de l'optimisation des produits.

En parallèle, se font les premières analyses toxicologiques suivies des analyses de résidus et les études écotoxicologiques réglementaires pour la constitution du dossier d'homologation.

Dans les travaux en santé des plantes déjà signalés, l'approche nouvelle vise à aider la plante à mieux se défendre. Les recherches sont menées en collaboration avec le CNRS, l'INRA et différentes universités, écoles et autres organismes français et internationaux.

Le groupe visite ensuite le laboratoire de chimie où se fait la synthèse des molécules. Il est divisé en deux parties, l'une pour la synthèse classique, l'autre pour la synthèse automatisée, cette dernière ayant fait l'objet principal de la visite. Dans ce laboratoire d'automatisation/purification, à partir de la synthèse mise au point par les chimistes classiques, des chimiothèques de 30 à 80 molécules, analogues de structure proche, sont préparées au moyen de multiples automates. Ceux-ci vont prendre en charge les étapes de synthèse, traitement, transfert, concentration, pesée et purification des molécules.

L'analyse et la purification des produits sont effectuées par chromatographie liquide, qui aboutit à séparer les molécules sur une colonne de silice, couplée à la spectrométrie de masse, qui permet d'identifier les produits par leur masse moléculaire. Une fois isolés et pleinement caractérisés, les produits sont transférés dans des flacons normalisés qui seront envoyés à la logistique du centre avant d'être transmis au laboratoire de biologie qui va évaluer leur activité biologique.

Après cette visite un repas est pris en commun avec nos hôtes.

La visite se poursuit ensuite par le laboratoire de biologie dont la contribution dans le processus de R&D consiste à réaliser un criblage primaire *in vitro* et en serre sur plante/maladie, des études biochimiques afin de diagnostiquer le mode d'action biochimique des matières actives dépistées dans le criblage, à identifier de nouvelles cibles et supporter les projets en cours. Des études de biodisponibilité permettent en parallèle de définir les propriétés physicochimiques et comportementales des candidats sur plantes (pénétration, systémie, métabolisation, phytotoxicité).

Enfin, une équipe de biologistes molécularistes (Nouvelles technologies) utilise les biotechnologies pour mettre en place des outils de criblage pour la recherche de produits, notamment stimulateurs de défense des plantes, solutions complémentaires aux produits chimiques conventionnels.

Actuellement sont testées différentes maladies dommageables aux monocotylédones telles que la septoriose ou la rouille, et aux dicotylédones telles que l'alternariose ou la pourriture grise ou encore le mildiou.

Les trois premières étapes des opérations de pulvérisation des produits sont automatisées : chargement des plantes en pots sur des plaques, traitement par pulvérisation d'une solution à 500 ppm par plaques de plusieurs espèces végétales, tri par espèce, stockage en plateau pendant 24h avant inoculation par chacun des pathogènes concernés inoculation automatisée des plantes par leurs pathogènes respectifs mise en chambre climatique jusqu'à l'observation des symptômes des maladies sur les plantes témoins non traitées

Il y a bien des raisons de poursuivre la R/D dans ce domaine : un meilleur respect de l'environnement, l'évolution des maladies, les problèmes de résistance aux produits conventionnels uni-sites pour ne citer que celles-là. Aujourd'hui en effet, la pharmacopée agricole repose sur un nombre très restreint de modes d'action; l'enjeu est donc d'innover en trouvant des molécules efficaces ayant un nouveau mode d'action. Après criblage primaire et détection d'une efficacité sur un ou plusieurs des patho-systèmes testés, un

diagnostic biochimique est réalisé pour déterminer le mode d'action et la cible biochimique de la molécule dont dépendent les dérives potentielles de sensibilité des pathogènes qui peuvent se manifester par des problèmes de résistance sur le terrain.

L'optimisation des formulations et la définition de la redistribution des produits sur et dans les plantes traitées met en œuvre de nombreux autres outils avec, notamment une machine à pluie pour l'évaluation de la résistance au lessivage.

Retour en salle où Marie-Pascale Latorse nous présente quelques travaux s'appuyant sur les biotechnologies. Les nouvelles technologies se terminant en « omique » comme la génomique, la protéomique ou la métabolomique sont donc aujourd'hui utilisées pour trouver des solutions innovantes.

Pour augmenter la résistance des plantes aux agresseurs, il faut trouver des produits agromodulateurs. On fait appel à des plantes reportrices (indicatrices) de différentes voies métaboliques des plantes pour identifier des produits qui augmentent leur résistance à ces différents stress.

Dans le cadre de la réduction de l'usage des pesticides au niveau européen et français en particulier (Ecophyto 2018), la stimulation des défenses naturelles des plantes fait l'objet d'un regain d'intérêt comme approche complémentaire à l'usage des produits biocides conventionnels. Les plantes ont un système immunitaire inductible, résultat d'un véritable dialogue moléculaire.

Les plantes reportrices indiquent, par expression de fluorescence, l'effet positif d'un produit sur ces défenses naturelles. Des freins au développement de produits de ce type existent par le fait que ceux aujourd'hui, disponibles sur le marché, sont plutôt spécifiques. La recherche s'oriente vers des produits à spectre plus large aussi bien pour la plante que pour le pathogène.

Parmi les agents de biocontrôle, les microorganismes sont en cours d'exploration (rachat d'Agraquest par Bayer en 2012). Leurs modes d'action peuvent être variés et complémentaires ; ils vont de l'antibiose à la stimulation des défenses des plantes en passant par l'hyperparasitisme, la compétition pour la nutrition et l'espace, la modification des surfaces. Aujourd'hui, Bayer propose, par exemple, le *Bacillus firmus* dans la lutte contre les nématodes et *Bacillus subtilis* (Serenade) contre diverses maladies fongiques.

Bernard Ambolet présente des pistes de recherche pour améliorer la nutrition, il faut trouver des stimulateurs de vitalité. Par exemple, la symbiose rhizobium/légumineuses permet de réduire l'apport d'engrais ou une symbiose mycorhizienne pour permettre aux racines de mieux exploiter le sol en milieu pauvre (en eau ou en éléments nutritifs).

La recherche porte sur des substances servant de signaux entre la plante et le symbiote à des doses très faibles.

Guillaume Fargeix et Isabelle Christian interviennent enfin pour parler des activités dites « *human safety* » (HS). Elles portent sur l'analyse des résidus et l'évaluation des risques pour le consommateur et l'opérateur.

Le risque est le produit d'une toxicité (danger) par le niveau d'exposition. La finalité des essais est de répondre à deux questions : y a-t-il un risque acceptable par le consommateur par rapport à la dose journalière admissible (DJA) ? Quelle est la limite maximale de résidus (LMR) ?

Pour avoir une idée précise des résidus au champ, les analyses sont conduites sur deux groupes de huit essais dans le nord et le sud de l'Europe et ce, pendant deux ans.

Gérard Tendron, Secrétaire perpétuel, remercie Bernard Ambolet et tous les intervenants passionnants dans leurs exposés. Ils nous ont montré les progrès de la science et des techniques opératoires avec le développement de l'automatisation. Il a pu être constaté toute l'attention que porte Bayer aux méthodes alternatives de défenses des cultures. Devant l'essor de ces nouvelles méthodes de protection, les moyens chimiques interviendront de plus en plus en recours et ce, avec des produits étudiés pour un moindre impact sur l'environnement, montrant ainsi combien la sécurité de toutes ces techniques a progressé. Il remercie encore pour tout ce temps et cette disponibilité accordés au groupe de l'Académie qui prend le chemin du retour vers 17 heures.