

Utilisation de médiateurs chimiques dans le contrôle des insectes et la protection des cultures

Olivier Guerret est directeur de l'innovation et du marketing chez M2I. Il va expliquer, dans cette entreprise, sur quoi repose le processus d'innovation dans la recherche des techniques de biocontrôle utilisant les phéromones.

1 M2I engagé pour l'innovation et la recherche des phéromones

1.1 2012-2021 : de la création à l'homologation

La *Tuta absoluta*, parasite originaire d'Amérique du Sud mais maintenant répandu en Europe, attaque les cultures de tomates ou autres solanacées. M2I a développé un produit basé sur les phéromones que l'entreprise synthétise pour lutter contre ces populations par confusion sexuelle. Ce produit qui vient juste d'être

homologué en *biocontrôle*¹ va servir de fil conducteur au présent chapitre. C'est un produit utilisé pour lutter contre la mineuse de la tomate, et c'est un véritable concentré d'innovation. Le groupe M2I qui porte ce nouveau produit a été fondé en 2012, tout récemment (*Figure 1*). À l'époque, on ne parlait pas de biocontrôle puisque le tout chimique était privilégié... et les choses ont beaucoup changé. Le groupe M2I a été créé à Lacq, dans un centre de recherche proche de

1. Ensemble de méthodes de protection des végétaux basé sur l'utilisation de mécanismes naturels.

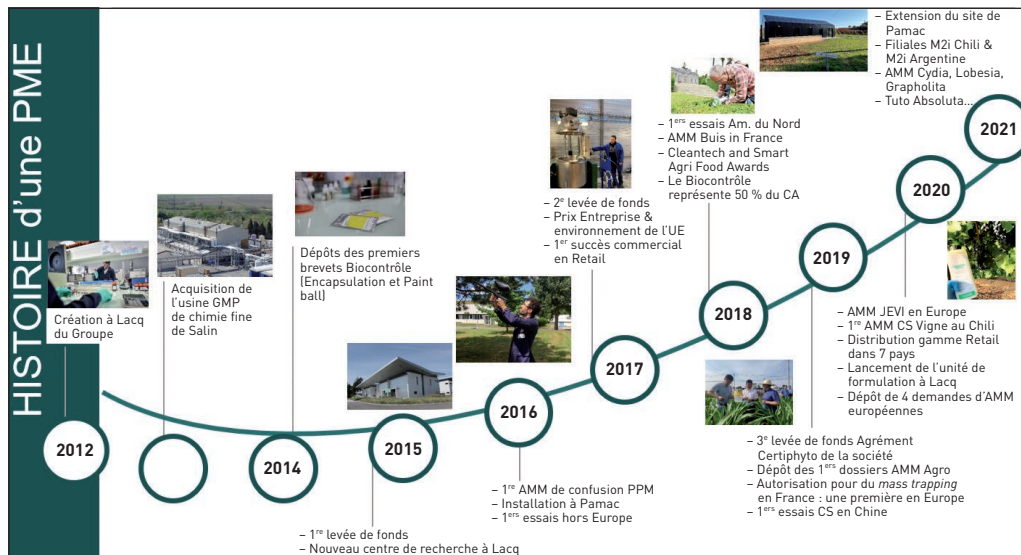


Figure 1

Histoire de M2I depuis sa création en 2012.

Pau. En 2013, il a acquis une société de production de produits pharmaceutiques qui est devenue la société de production de *phéromones*² du groupe.

Les phéromones sont des *phytopharmaceutiques*³ et leur fabrication est soumise aux mêmes contraintes que celles appliquées aux produits pharmaceutiques, bien qu'elles ne fassent que reproduire exactement les molécules sécrétées par les insectes. Il faut ainsi leur définir un *profil d'impureté*⁴ particulier, un taux de pureté et un procédé déclarés aux agences réglementaires donc contrôlés régulièrement. C'est une situation tout à fait

analogue à celle qui prévaut pour les médicaments, bien qu'il s'agisse *in fine* de produits de biocontrôle.

C'est en 2013 les opérations dans ce secteur des phéromones ont commencé, mais ce n'est qu'en 2018, qu'a été obtenue la première autorisation de mise sur le marché – et encore notre produit n'était-il pas identifié « agricole » mais « produit pour jardin », excluant tout risque pour l'agriculture. Ce n'est qu'en 2021, que viendra la première homologation en tant que produit utilisable en agriculture. Nous avons obtenu d'un coup quatre homologations : un produit sur la vigne, un produit sur les noyers, un autre sur les pêchers et enfin un autre sur la tomate, qui vient tout juste de sortir.

1.2 Un processus de mise sur le marché compliqué

Cette échelle de temps illustre que le processus de mise sur le marché d'un nouveau produit est très long quoique pas

aussi long que pour un produit insecticide traditionnel. Dans notre cas, nous avons cinq à huit ans de développement derrière nous. En premier lieu, il a donc fallu avoir un « siège » qui recherche les financements, et auquel tous les collaborateurs contribuent car l'innovation ne peut être faite que si les financements sont assurés. Nous avons donc une équipe dédiée, basée à Paris. À côté de cela, trois sites opérationnels sont situés à Lacq pour la recherche, à Salin-de-Giraud pour la production de produits phytopharmaceutiques et à Parnac pour le conditionnement (Figure 2). Les compétences de l'entreprise vont de la chimie de synthèse pour synthétiser des phéromones à l'analyse pour garantir leur degré de pureté, aux physico-chimistes qui mettent au point les formulations et d'autres qui étudient la stabilité des produits. Les équipes travaillent ensuite avec des agronomes et sous l'œil vigilant des entomologistes qui expliquent les cycles de l'insecte et comment bien

positionner les produits par rapport à la logique de l'insecte. Toutes ces compétences constituent une entreprise, animée et coordonnée par la direction (Figure 3).

1.3 Le processus d'innovation des phéromones

On peut schématiser le processus d'innovation par le diagramme « des 5 S » présenté Figure 4.

- L'**efficacité** est primordiale car pour qu'un produit soit vraiment accepté par les utilisateurs, il faut qu'il apporte quelque chose à l'agriculture ; il faut que ça marche. Si ça ne marche pas, les agriculteurs n'achèteront jamais votre produit.
- Il doit être **simplement utilisable** et ne pas demander à l'agriculteur de rester des heures et des heures dans ses champs en plus du temps qu'il y passe déjà.
- Il faut que les produits soient faciles à livrer – **transportables** –, que l'on prenne en compte aussi les coûts que l'on va imposer pour remplacer un



Figure 2
Carte des usines de M2I.

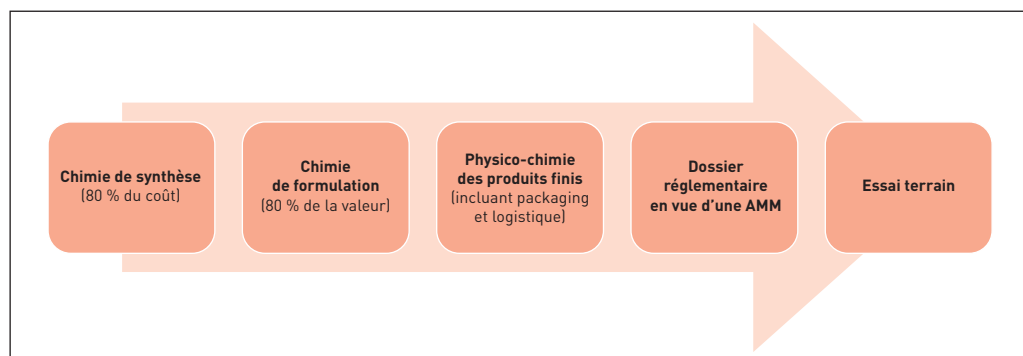


Figure 3
Processus d'innovation d'un produit.

- | | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| 1. Simplement efficace | • Survie de l'agriculture |
| 2. Simplement utilisable | • Coût du travail maîtrisé |
| 3. Simplement transportable | • Stabilité des produits volatiles |
| 4. Simplement fabriqué | • Coût du produit fini compatible |
| 5. Sourcing maîtrisé | • Accès à la phéromone pure |

Figure 4

Principe des 5S du processus d'innovation.

produit insecticide très facile à utiliser aujourd'hui avec les technologies de traitement des cultures vieilles de cinquante ans, par des nouvelles technologies.

• Il nous faut aussi penser à la **logistique**, un domaine qu'il serait mortel de négliger. Les phéromones sont des messages que les insectes utilisent pour communiquer entre eux. Ce sont des molécules qui ont donc vocation à se dégrader très vite sous l'action de la lumière ou de l'oxygène. Et ces produits-là, il faut que nous les fabriquions, que nous les délivrions à l'agriculteur. Il y a entre neuf et vingt-et-un mois de délai entre la date de fabrication et la date de mise en culture par un agriculteur, du fait des problèmes de logistiques. Nous devons passer par au moins quatre ou cinq étapes de distribution entre le fabricant, le concepteur du produit et l'utilisateur final. Cela induit donc des problèmes logistiques importants à maîtriser si l'on veut vendre le produit.

• Ensuite, il faut que le produit conçu ne soit pas trop cher à fabriquer mais qu'il apporte une vraie valeur ajoutée. **C'est tout l'objectif de la formulation.** Le coût vient souvent de la molécule puisque la phéromone elle-même est très complexe ; sa synthèse est donc difficile à maîtriser et la faire avec la bonne pureté, avec un bon profil d'impureté, contribue énormément au coût.

On dit encore que les phéromones sont réservées aux cultures à hautes valeurs ajoutées. L'ambition, c'est que ce ne soit bientôt plus le cas.

2 Tuta Pro Press, un produit mis au point par M2I

2.1 Une meilleure efficacité du produit

Nous présentons ici des tests d'efficacité qui ont été réalisés sur notre produit dans la lutte contre la mineuse de la tomate. **Figure 5**, chaque case représente 5, 6 ou 7 essais faits dans différentes conditions climatiques, géographiques ou des conditions de pression, de pratiques culturales différentes. En vert, il s'agit d'un produit concurrent, un produit japonais qui est fait de diffuseurs en plastique et en rouge, du produit que nous avons mis au point. Principalement par les étapes de formulation – donc de toute la physico-chimie qu'on a pu mettre en place – nous avons réussi à diminuer la dose de phéromones entre la référence existante et notre produit d'à peu près 50 % pour contrôler l'insecte par confusion sexuelle. Les produits actuels sur le marché utilisent environ 60 grammes de phéromones par hectare de tomates par trimestre et le nôtre deux fois moins (30 grammes). Par ailleurs, notre produit reste performant dans des conditions de très fortes pressions.

2.2 Utilisation de fortes pressions pour favoriser l'éradication des insectes

L'insecte parasite s'appelle *Tuta Absoluta* parce que sur les champs de tomates, il détruit absolument tout (tiges, feuilles, fruits) si l'on n'intervient pas, si l'on ne traite pas. C'est un ravageur

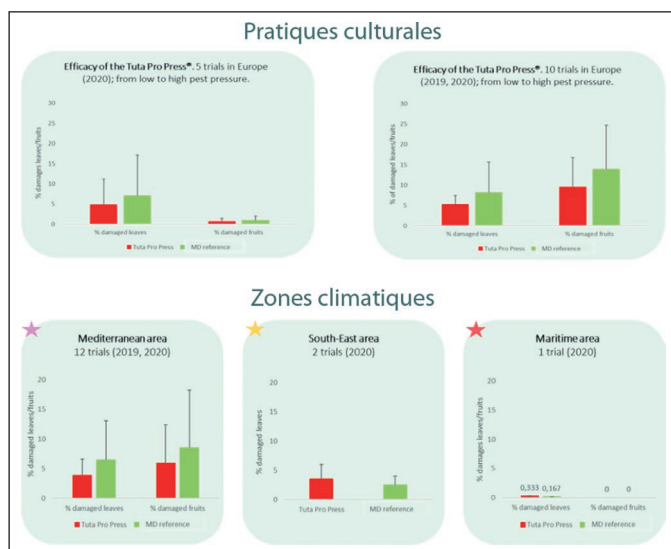


Figure 5

Tests d'efficacité du Tuta Pro Press.

très prolifique dont il faut être capable de contrer les fortes pressions comme nos essais le confirment (Figure 6).

Les fortes pressions se sont développées comme conséquence de l'évolution des pratiques agricoles. Ainsi, plus on rend l'agriculture intensive, plus on crée des *biotopes*⁵ qui favorisent le développement des maladies et la propagation des insectes ; le développement du transport des marchandises va dans le même sens. Autre facteur explicatif : le développement des cultures sous serres, qui se justifie bien sûr par la lutte contre les problèmes climatiques. Toutefois, il supprime les hivers qui nettoient les parcelles. Toute la saison, les insectes peuvent

se reproduire, multiplier et croître.

Devant cet insecte très prolifique, arrivé massivement en Europe vers les années 2005-2010, la réaction des agriculteurs a été d'utiliser les insecticides disponibles (aujourd'hui il n'y en a plus que quatre mais il y en avait beaucoup plus d'autorisés à l'époque). Des molécules insecticides autorisées, trois

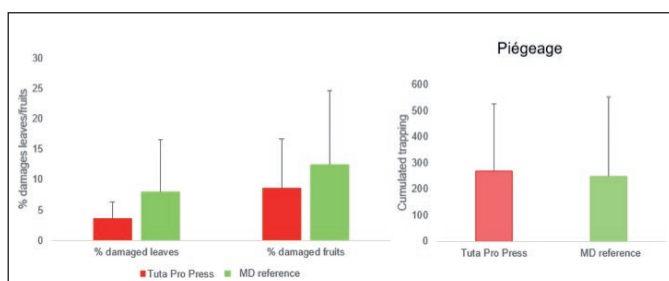


Figure 6

Efficacité des traitements par le Tuta Pro Press, bilan des tests réalisés en 2019 et 2020.

5. Lieu de vie défini par des caractéristiques physiques et chimiques déterminées relativement uniformes.

sont d'origine chimique et une est fabriquée par fermentation – un procédé de biosynthèse. Ces insecticides fonctionnent selon le *paradigme*⁶, « éradiquer le problème, c'est éradiquer la population d'insectes qui envahit la serre ». Mais il faut considérer la génétique des populations et tenir compte de ce que dans la population d'insectes, certains insectes seront plus sensibles à l'insecticide que les autres. En fait, en utilisant un insecticide massivement et de manière très régulière, on va finalement sélectionner ceux qui résistent à cet insecticide et sur lesquels on ne pourra donc plus rien ; le résultat aboutira à ce que l'on en contrôle plus la population.

Une des contributions à la recherche d'insecticides de plus en plus toxiques a donc été que c'était le principe même de l'action des insecticides qu'il fallait contourner. Le recours à des techniques de biocontrôle en a été stimulé.

2.3 L'impact des phéromones sur la reproduction des insectes

L'utilisation des phéromones et des *sémiochimiques*⁷ vise à contourner ce paradigme en s'appuyant sur un phénomène naturel – celui de la reproduction – mais en le détournant. Les phéromones servent aux

insectes à communiquer entre eux, mais cette fonction de communication dépend directement de la génétique des populations. Deux « individus » soi-disant identiques, différent en fait par des « détails » de leurs génomes ; ils ne sont donc pas identiques pour toutes les fonctions – et en particulier, pas pour la communication.

En fait, chaque « individu-insecte » a développé son « vocabulaire », le type de molécule qui lui sert à communiquer et cela est vraiment propre à chaque type d'insectes. Les mineuses de fruits, par exemple, ont toutes des messages de phéromones sexuelles mais chacune répond à des compositions de phéromones très différentes et si j'envoie une molécule dans l'air, il n'y en aura qu'une qui verra la suite.

La phéromone de *Tuta Absoluta* est un mélange précis de deux molécules, un *triène*⁸ et un *diène*⁹ dans des géométries particulières. Cette phéromone-là sert aux mâles pour retrouver plus facilement les femelles. S'il n'a pas la bonne géométrie de la molécule, l'insecte ne la sent pas, ne peut pas communiquer. Ainsi, sous l'effet de la lumière, les doubles liaisons changent et le message disparaît.

On peut mimer le processus d'accouplement par une simple loi de cinétique comme on peut en avoir en chimie ; la vitesse qu'un mâle peut avoir pour trouver une femelle est proportionnelle

6. Désigne un modèle cohérent s'appuyant sur une base théorique définie.

7. Substance émise dans l'environnement par un organisme, qui joue le rôle de signal chimique entre individus d'une même espèce ou entre individus d'espèces différentes.

8. Molécule contenant trois doubles liaisons carbone-carbone.

9. Molécule contenant deux doubles liaisons carbone-carbone.

aux concentrations de mâles et de femelles dans le volume, mais cela est corrigé par un catalyseur, qui est en fait la concentration en phéromones. Jouer sur cette concentration peut rendre plus ou moins rapide les retrouvailles entre un mâle et une femelle et, évidemment, c'est cela que nous allons vouloir rendre très rare. En raréfiant ces retrouvailles, il n'y a plus de sélection de l'insecte résistant car nous avons toujours une population statistique d'insectes dans la serre et donc pas de développement de résistance (Figure 7).

Quelques calculs d'ordres de grandeur pour rendre ces considérations plus concrètes. Prenons un produit qui délivre entre 340 mg et 500 mg de phéromones par hectare de serre. Une serre c'est à peu près 30 000 mètres cubes par hectare, ce qui fait 340 mg de phéromones diffusées dans 30 000 mètres cubes de serre. C'est énorme par rapport aux insectes, ce n'est rien par rapport à nous. Nous pouvons détecter des concentrations de l'ordre de 10^{-7} , les insectes des concentrations de 10^{-14} . Mais cette concentration-là, qui est très faible, reste dix mille fois supérieure à celle que va émettre une femelle. Dans ce nuage de phéromones, un mâle ne va pas réussir à retrouver la femelle et la molécule qui la caractérise et c'est pour cela que les pontes sont moins fréquentes. S'il y a moins de pontes, il y a moins de chenilles et donc moins de dégâts.

L'efficacité des phéromones est donc bien là, mais elle n'est pas du tout celle des insecticides classiques.

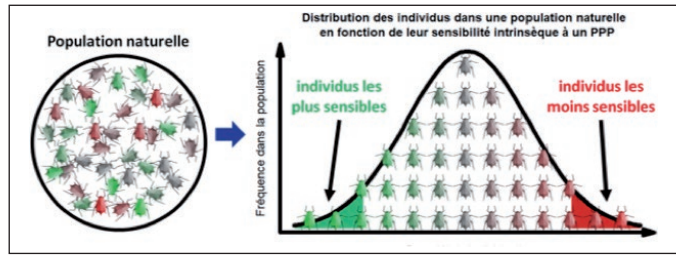


Figure 7

Schéma de la distribution des individus d'une population.

3 Un processus d'innovation en pleine évolution

3.1 Une phéromone stable grâce aux techniques d'encapsulation

Nous avons réussi à faire un conditionnement qui permet de n'appliquer le produit qu'une fois par trimestre grâce à une nouvelle technologie d'encapsulation (Figure 8). La serre est préparée au moyen de petits points, 700 points par serre posés à la main au moyen d'une petite bombe rechargeable (Figure 9). Cette pâte qui diffuse la phéromone une fois qu'elle est sèche est fabriquée par un procédé qui consiste à encapsuler la phéromone dans une coquille de

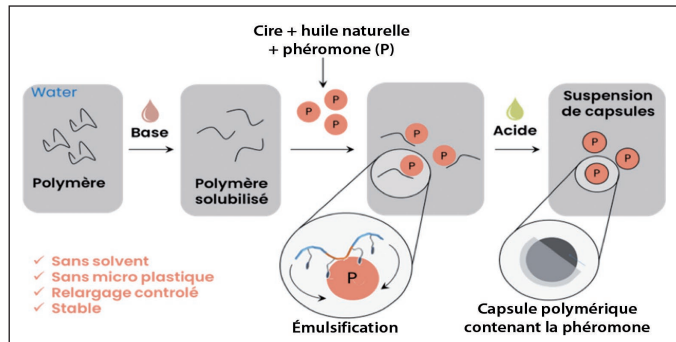


Figure 8

Procédé d'encapsulation.

polymère¹⁰ amphiphile¹¹. On a de l'eau, on a un polymère amphiphile qui va structurer l'eau et forcer la phéromone et son environnement à se diviser en toutes petites particules micrométriques ; on obtient donc une phéromone encapsulée dans ses particules et dispersée dans l'eau. L'eau étant très ennemie de la phéromone, tant que l'eau est présente, la phéromone va rester dans les particules. Pour tout ce qui est logistique, transport, du moment qu'on ne voit pas l'oxygène et la lumière, la phéromone va bien rester dans les particules. Le produit

va être stable dans toutes les conditions imaginables.

Cette technologie de conditionnement a permis de résoudre le gros problème de la disponibilité des phéromones sur le marché – il fallait maîtriser complètement leurs chaînes logistiques, grâce à de l'eau modifiée par des polymères amphiphiles. Ici, vous avez une photographie microscopique des films de capsules qu'on obtient et qui vont ensuite diffuser la phéromone pendant 90 jours.

Le packaging est lui-même une source d'innovation. On s'est inspiré des packagings réalisés pour les compotes (Figure 10) pour développer le packaging de notre formulation qui se présente comme une compote et qui est fait d'un film tri-couche avec un intérieur en polyéthylène, une couche d'aluminium,

10. Molécule de masse moléculaire élevée constituée d'un enchaînement d'un grand nombre d'unités de répétition.

11. Molécules qui ont une moitié hydrophile et une moitié hydrophobe.

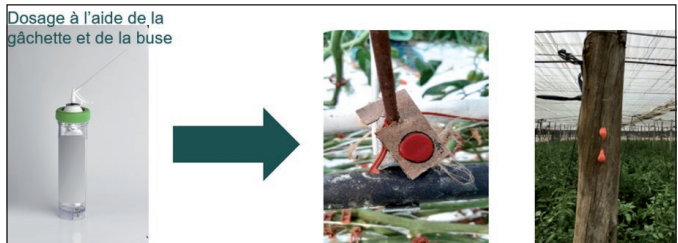


Figure 9

Bombe permettant d'appliquer la phéromone dans les serres.



Figure 10

Packaging de la phéromone.

une couche de PET¹² (Figure 11). Dit comme ça, tout a l'air simple mais depuis longtemps, des centaines de milliers de chimistes sont mobilisés. Il a fallu mettre au point tous les polymères et s'assurer de la cohésion entre toutes les phases. Donc là aussi, il y a beaucoup de recherche et de développement en chimie pour aboutir à un résultat satisfaisant.

3.2 Un produit abouti mais un processus d'innovation en constante évolution

Revenons à la chimie. La phéromone de *Tuta absoluta* (voir plus haut) est un mélange de deux molécules, un diène et un triène, dans un rapport 90:10 (Figure 11) et nous avons étudié la nature moléculaire de ce mélange dans les détails.

C'est ce thème qui a constitué la première partie du projet que nous avons développé il y a 5-6 ans. Nous avons imaginé une voie de synthèse originale qui permettait de raccourcir significativement le procédé de fabrication par rapport à ce que feront nos concurrents asiatiques. Pour cela, nous avons fait une *synthèse one-pot*¹³ ; avec un couplage catalytique nous arrivons à produire directement le mélange précis des deux molécules dont a besoin l'insecte pour se repérer et nous l'obtenons avec des puretés qui sont supérieures à 92 % et des excès *isomériques*¹⁴

supérieurs à 99 %. Fait en 2015, le produit est arrivé sur le marché en 2021. Vous voyez que grâce à la chimie, pour préparer des produits de bio-contrôle, nous pouvons faire vite, plus vite que pour des produits traditionnels. Ce qui reste quelque peu incertain, c'est la durée d'homologation par les agences réglementaires, vraiment très variable et difficile à prévoir.

Ce savoir-faire de mise au point des produits aux critères industriels servira dans les années qui viennent. Nous savons développer grâce à toutes nos connaissances de chimie – depuis la synthèse jusqu'à l'analytique, la physicochimie, la toxicologie – des produits qui vont être pratiques à appliquer et à adapter à tout type de culture. Nous pensons déjà aux futures évolutions réglementaires ; nos produits sont biodégradables et ne laissent pas de microplastiques dans les champs. Cela fait partie du processus que l'on doit mettre en avant dans l'innovation et cela va être la prochaine condition pour mettre un produit sur le marché. On annonce déjà le retrait des plastiques de toute application agricole et à ce sujet, nous avons déjà anticipé. Notre produit va bien sûr être autorisé en bio, pas de résidus, pas d'entrant mais cela reste de la chimie, c'est de la chimie de synthèse. La phéromone est une molécule de synthèse. Simplement, c'est une synthèse qui permet d'éviter d'avoir à traire trente milliards d'insectes pour obtenir les trente grammes de phéromones nécessaires tous les trimestres.

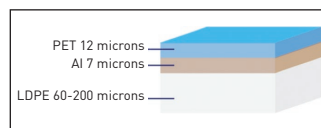


Figure 11

Structure du film tri-couches du packaging de la phéromone.

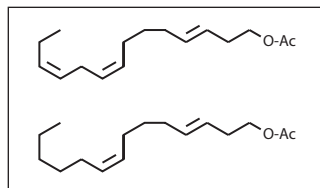


Figure 12

Diène et triène composant la phéromone.

12. Polytétraphtalate d'éthylène.

13. Synthèse dans un seul milieu réactionnel.

14. Différence absolue entre la fraction molaire des deux isomères.

Un exemple emblématique du progrès de l'agriculture

Le principe de tromper les insectes au moyen de phéromones est assez séduisant, il faut bien l'admettre. Mais cette idée déjà ancienne ne semblait pas se développer. On comprend pourquoi en lisant le travail si complet réalisé par M2I, franchissant allègrement les étapes du principe pour aller jusqu'à se mettre à la place de l'utilisateur.

Ce chapitre donne un exemple emblématique de la totalité du travail à réaliser pour passer de la recherche à l'industrie ou – pour mieux dire – apporter des réponses aux partenaires industriels.