



## **Nature chimique herbicide : le potentiel des substances naturelles en agriculture**

Bastien Nay, Wei Zhang

### **► To cite this version:**

Bastien Nay, Wei Zhang. Nature chimique herbicide : le potentiel des substances naturelles en agriculture. La revue des œnologues et des techniques vitivinicoles et œnologiques, 2019, 172, pp.9-11. <hal-02351356>

**HAL Id: hal-02351356**

**<https://hal.science/hal-02351356v1>**

Submitted on 6 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

## Nature chimique herbicide : le potentiel des substances naturelles en agriculture

Bastien Nay et Wei Zhang

Laboratoire de Synthèse Organique, CNRS, Ecole Polytechnique, Institut Polytechnique de Paris, 91128 Palaiseau, France

E-mail: bastien.nay@polytechnique.edu

La chimie des substances naturelles est une discipline très active consistant en la recherche de nouvelles molécules d'intérêt à partir d'organismes vivants, généralement des plantes, des micro-organismes ou des organismes marins. Elle est à l'origine de la découverte de nombreux médicaments utilisés en médecines, par exemple comme antibiotiques ou anticancéreux. En effet, ces substances naturelles, façonnées par l'évolution pour interagir avec les composants de la matière vivante de manière souvent ciblée, peuvent être riches de propriétés biologiques. La raison est simple : pour survivre dans un environnement où la compétition pour l'espace et les nutriments est très importante, de nombreux organismes vivants ont développé des mécanismes de défense chimique pour éloigner leurs compétiteurs, surtout lorsqu'ils sont sessiles ou peu mobiles. En conséquence, de nombreuses substances naturelles possèdent aussi des activités toxiques, parfois même fatales, et leur utilisation devra donc être parfaitement règlementée, comme toute autre molécule chimique.

En agriculture, la problématique des pesticides d'origine purement synthétique suscite à l'heure actuelle de nombreuses controverses et un débat passionné dans l'opinion publique. Une alternative potentielle et compatible avec l'agriculture biologique serait l'utilisation de molécules naturelles. Il existe de nombreux pesticides naturels et selon une étude statistique réalisée en 2012,<sup>1</sup> on estime que 35,7% des pesticides brevetés entre 1997 et 2010 sont constitués par des substances naturelles, sans compter les pesticides biologiques (micro-organismes utilisés dans le biocontrôle) qui constituent une autre catégorie. Les substances naturelles constituent donc une importante source d'innovation.

Pourtant, en matière d'herbicides, la part des substances naturelles s'effondre dramatiquement avec, sur la même période, aucune molécule naturelle brevetée et seulement 8,1% de nouvelles molécules de synthèse inspirées de molécules naturelles. Il s'agit des tricétones (mésotrine, topamézone, tembotrine) basées sur la leptospermone isolée de la plante *Callistemon citrinus* ou rince-bouteille, qui inhiberaient l'enzyme *p*-hydroxyphenylpyruvate dioxygénase. La leptospermone avait été découverte à la fin des années 1970, après avoir observé que le rince-bouteille inhibait la croissance d'autres plantes dans son environnement, signalant la présence d'une substance aux propriétés allélopathiques.<sup>2</sup> Parmi d'autres molécules naturelles ayant inspiré la synthèse de nouveaux herbicides commerciaux, citons l'isocinéole, un autre terpène trouvé dans la cardamome ou certaines variétés de poivre, qui a inspiré la cinméthylène, un herbicide qui inhiberait la tyrosine aminotransférase. L'endothall est également un herbicide de synthèse inspiré de la cantharidine, une puissante toxine de défense produite par des insectes, qui inhiberait des protéine-phosphatases chez les plantes.

---

<sup>1</sup> C. L. Cantrell, F. E. Dayan et S. O. Duke, *J. Nat. Prod.* (2012) 75, 1231-1242: Natural products as sources for new pesticides.

<sup>2</sup> Les substances allélopathiques (ou allélochimiques) sont produites par les plantes à des fins de communication ou de défense. Certaines d'entre elles sont capables d'inhiber la croissance d'autres plantes et interviennent donc dans la compétition entre plantes d'espèces identiques ou différentes.

La littérature présente d'autres exemples de substances naturelles herbicides dont certaines sont aussi commercialisées comme biopesticides.<sup>3</sup> Nous citerons les formulations d'acides gras (acide pélargonique par exemple, agent du Beloukha®) ou d'acide acétique qui agissent comme défoliants superficiels. Ces acides gras sont naturellement présents dans tout organisme vivant, faisant partie intégrante des lipides. On les considère donc comme peu toxiques bien que des précautions doivent être prises pour se protéger de leur acidité. La phosphinotricine est considérée comme un produit naturel issu de la dégradation du bialaphos (ou bilanaphos), un tripeptide isolé dans les années 1970 de bactéries. Il est utilisé comme herbicide de post-levée, inhibant la synthèse de l'acide glutamique, un acide aminé. Des terpènes comme le citral, constituant de l'huile essentielle de citronnelle, ont également montré des activités herbicides, agissant comme inhibiteur de la polymérisation des microtubules végétaux. Bien que non commercialisées, de nombreuses autres substances naturelles se sont avérées actives comme herbicides (par exemple et de manière non exhaustive : la thaxtomine A, la syringomycine ou la macrocidine A isolées de microorganismes). Plus récemment, plusieurs antimétabolites d'origine naturelle ont été décrits comme herbicides, notamment le 7-déoxysédoheptulose, un sucre isolé d'une cyanobactérie capable d'inhiber la voie biochimique de l'acide shikimique vers les acides aminés essentiels que sont la phénylalanine et la tyrosine.<sup>4</sup> L'acide asperterrique est un sesquiterpène isolé d'un champignon filamenteux, capable d'inhiber une dihydroxyacide-déshydratase qui intervient dans la biosynthèse d'acides aminés comme l'isoleucine ou la valine.<sup>5</sup> Enfin, nous avons très récemment découvert l'activité herbicide d'une substance naturelle phénolique, la radulanine A obtenue par synthèse (Figure 1), à une dose proche du glyphosate utilisé comme herbicide de référence.<sup>6</sup> Cette molécule était connue depuis les années 1980, après son isolement d'une mousse végétale (l'hépatique) par une équipe japonaise.<sup>7</sup> Nous espérons développer ce nouvel herbicide naturel pour une utilisation en agriculture, mais le chemin sera long, nécessitant de démontrer son innocuité totale et de valider ses formulations possibles (voir l'encadré). On compte en effet environ 10 ans entre la découverte d'une molécule active et sa commercialisation.

---

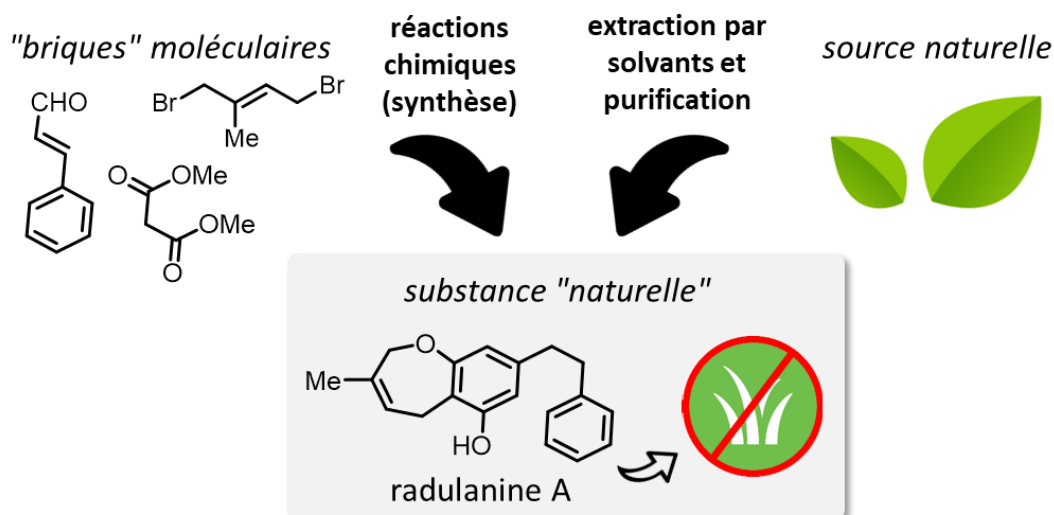
<sup>3</sup> F. E. Dayan, D. K. Owens, S. O. Duke, *Pest Manag. Sci* (2012) 68, 519-528: Rationale for natural products approach to herbicide discovery.

<sup>4</sup> K. Brilisauer, J. Rapp, P. Rath, A. Schöllhorn, L. Bleul, E. Weiß, M. Stahl, S. Grond et K. Forchhammer, *Nature Comm.* (2019) 10, 545: Cyanobacterial antimetabolite 7-deoxy-sedoheptulose blocks the shikimate pathway to inhibit the growth of prototrophic organisms.

<sup>5</sup> Y. Yan, Q. Liu, X. Zang, S. Yuan, U. Bat-Erdene, C. Nguyen, J. Gan, J. Zhou, S. E. Jacobsen, Y. Tang, *Nature* (2018) 559, 415-418: Resistance-gene-directed discovery of a natural-product herbicide with a new mode of action.

<sup>6</sup> W. Zhang, E. Baudouin, M. Cordier, G. Frison et B. Nay, *Chem. Eur. J.* (2019) 17, doi: 10.1002/chem.201901675: One-pot synthesis of metastable 2,5-dihydrooxepines through retro-Claisen rearrangements: methods and applications.

<sup>7</sup> Y. Asakawa, M. Toyota et T. Takemoto, *Phytochemistry* (1978) 17, 2005-2010: Seven new bibenzyls and a dihydrochalcone from *Radula variabilis*.



**Figure 1:** Structure chimique de la radulanine A (cadre grisé) et représentation schématique de deux approches possibles pour sa production: la synthèse chimique à partir de molécules chimiques plus simples et facilement disponibles (gauche), et la chimie extractive à partir de la source naturelle en utilisant des solvants (droite).

Malgré un potentiel certain, développer une substance naturelle comme nouvel herbicide, se heurte à plusieurs difficultés. La première concerne la démonstration de l'innocuité de ces molécules pour l'animal (et donc, l'être humain) et pour l'environnement. Etant donné l'origine naturelle de ces molécules, on peut espérer que la plupart seront facilement éco-assimilables, mais cela reste à démontrer sur une utilisation à grande échelle. De plus, s'ils sont rapidement dégradés ou métabolisés, la faible rémanence de ces composés après épandage pourrait aussi constituer un inconvénient dans leur développement. Une autre difficulté concernera l'approvisionnement de ces composés en quantités pour une utilisation en agriculture. Leur complexité rend ces molécules souvent difficilement atteignables par synthèse, du moins de manière économiquement rentable. Il pourrait donc être difficile d'être compétitif par rapport aux molécules de synthèse très facilement accessibles, et à moindre coût.

Les avantages des substances naturelles les plus accessibles en font cependant de bons candidats pour l'agriculture, car elles sont mieux acceptées par l'opinion publique et, comme nous l'avons dit, pourraient présenter des modes d'action innovants grâce au façonnage qu'elles ont subi au cours des millions d'années d'évolution. Attention, une molécule naturelle n'en demeure pas moins un produit chimique à part entière et, nous l'avons dit, son caractère naturel ne garantit aucunement son innocuité.

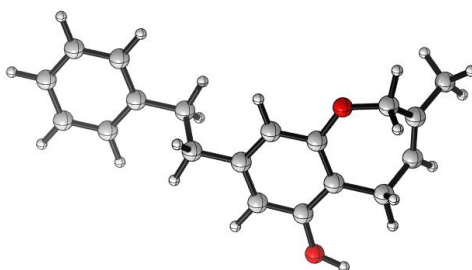
Pour terminer, il est important de discuter de la signification du terme "naturel", souvent mis en opposition à "synthétique". Toute molécule est "chimique" par nature. Elle est constituée de l'assemblage d'atomes et de petits fragments (sortes de briques) en architecture moléculaires plus vastes et fonctionnelles, douées des propriétés que l'on cherche à valoriser. La Nature biosynthétise ces édifices moléculaires grâce à des enzymes d'assemblage, tandis que le chimiste les synthétise par des moyens non naturels à partir de fragments plus simples, c'est à dire par des réactions chimiques réalisées *in vitro* (Figure 1). Une substance naturelle peut donc être totalement synthétisée par un chimiste (on parle alors de synthèse totale). Alternativement, la biologie de synthèse permet aujourd'hui au biochimiste d'en faire la biosynthèse artificielle *in vitro* (on sait faire produire une molécule végétale par un microbe,

par exemple). Bien sûr, une substance naturelle peut aussi être directement extraite de la source naturelle. Cette méthode n'est pas forcément avantageuse par rapport à la synthèse, car elle nécessite d'une part que la source naturelle soit abondamment disponible et facilement cultivable, et d'autre part de mettre en œuvre un procédé d'extraction nécessitant de grandes quantités de solvants et du matériel de purification.

Quoiqu'il en soit, qu'elle soit naturelle ou de synthèse, la substance naturelle aura toujours la même structure et donc les mêmes propriétés chimiques et biologiques. Reste à savoir lequel des procédés sera le plus économiquement rentable et le moins impactant environnementalement pour la production de la molécule d'intérêt...

### **La radulanine A, une molécule d'origine naturelle pour le développement d'un nouvel herbicide**

La découverte de la radulanine A, substance d'origine végétale, est un travail d'équipe réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Polytechnique et du CNRS, en collaboration avec le Laboratoire de Biologie de Semences de Sorbonne Université. La molécule a été synthétisée en utilisant une réaction chimique étudiée au laboratoire par Wei Zhang et Bastien Nay. Cette réaction était initialement développée pour synthétiser une autre phytotoxine isolée du champignon *Botrytis cinerea* bien connu des viticulteurs, afin d'en étudier ses propriétés biologiques. Finalement, ce travail de synthèse s'est aussi avéré applicable à la radulanine A, la rendant disponible pour des tests biologiques réalisés par Emmanuel Baudouin sur la plante modèle *Arabidopsis thaliana*. L'hypothèse de départ était que cette molécule pourrait agir comme une phytoalexine de l'hépatique, la mousse végétale qui la produit, et cette hypothèse a été confirmée.



Structure tridimensionnelle de la radulanine A

Désormais, les chercheurs s'intéressent à la valorisation de cette molécule en vue de son développement comme herbicide, potentiellement utilisable en agriculture. La viticulture, y compris sous sa forme bio puisque cette molécule a une structure naturelle (voir l'article), pourrait bénéficier du produit de ces recherches. De manière intéressante, la structure de la radulanine A et de ses congénères est de type stilbène et phénolique, des caractères que l'on retrouve dans de nombreuses molécules d'intérêt naturellement présentes dans le vin rouge, comme le resvératrol. Cependant, le développement d'un nouvel herbicide est long avant sa commercialisation, de sa production à très grande échelle à sa formulation pour l'appliquer sur des surfaces étendues, et nécessitant de fournir la preuve absolue de son innocuité. Il faudra donc patienter car ce travail n'en est encore qu'à ses débuts.



Une étendue de vignoble montrant la diversité des paysages et la surface importante qu'il est nécessaire d'entretenir.