

## Le naturel et le chimique

### Des plantes médicinales... aux substances naturelles

**Résumé** Dans les écosystèmes, les organismes vivants sont en compétition pour l'eau, la lumière et les nutriments. Au cours de l'évolution, ils ont développé des moyens de défense et de communication : les substances naturelles. L'homme a utilisé ces substances pour en faire des remèdes, des poisons, des cosmétiques, des colorants... obtenus en mélanges, puis à partir du XIX<sup>e</sup> siècle sous forme de produits purs et caractérisés. C'est au XX<sup>e</sup> siècle qu'explose la chimie de synthèse qui permettra de confirmer les structures proposées, de préparer des produits purs et clairement identifiés en grandes quantités, aux propriétés améliorées, ainsi que des analogues simplifiés, moins onéreux. Un composé synthétique n'est pas différent du composé naturel correspondant, tous deux étant des « molécules chimiques », pouvant présenter des avantages ou des inconvénients. Naturel n'est pas synonyme d'innocuité et synthétique de nocif ; la vigilance doit toujours s'imposer.

**Mots-clés** Naturel, synthétique, ergotisme, fongicide, pesticide, mycotoxine, néonicotinoïde, pyréthrine.

**Abstract** **The natural and the chemical: from medicinal plants to natural products**

In ecosystems, living organisms compete with each other for water, light and nutrients. During evolution, they developed means of defense and communication: the natural products. Human used these substances to make remedies, poisons, cosmetics, dyes... obtained in mixtures and from the 19<sup>th</sup> century in the form of pure and characterized products. The 20<sup>th</sup> century saw the explosion of the synthetic chemistry which makes it possible to confirm the proposed structures, to prepare pure and clearly identified products in large quantities, with improved properties, as well as simplified, less expensive analogues. A synthetic compound is not different from the corresponding natural one, both being chemical molecules which may present advantages or disadvantages. Natural is not synonymous with harmlessness and synthetic with harmful, and vigilance must always prevail.

**Keywords** Natural, synthetic, ergotism, fungicide, pesticide, mycotoxin, neonicotinoid, pyrethrin.

« Dès le moment où l'on dit qu'une chose est chimique, maintenant, c'est qu'elle est mauvaise. Les gens ne s'aperçoivent pas que la chimie est partout. Qu'est-ce que c'est que la nature ? Sinon un chef-d'œuvre de biochimie ! », Michel Serres.

Une idée actuellement très répandue est que tout ce qui est naturel, c'est-à-dire « biologique » ou « bio », est bon, tandis que tout ce qui est « chimique », c'est-à-dire « synthétique », produit par l'industrie, est néfaste et mauvais pour la santé, la planète et la vie. Mais dans la réalité, le « naturel » fait-il forcément référence à des produits sains et bons pour la santé, et l'environnement et le « synthétique » à des produits toxiques et dangereux ? Le terme « molécule chimique », souvent associé aux substances de synthèse, semble ignorer que toute molécule qui est formée par l'assemblage d'atomes ne peut être que chimique, qu'elle soit issue de la nature ou de l'industrie.

### Les substances naturelles dans la nature : défense et communication

Dans les écosystèmes, les organismes vivants sont en compétition entre eux pour l'eau, la lumière et les éléments nutritifs. Au cours de l'évolution, ils ont développé des moyens de défense contre leurs voisins et aussi des moyens pour communiquer : ce sont les substances naturelles. Les sociétés humaines ont toujours été fascinées par ces substances qu'elles ont extraites de plantes, d'animaux, de micro-organismes, et utilisées comme remèdes, euphorisants, stimulants, cosmétiques et poisons de chasse ou de guerre...

Depuis l'Antiquité, toutes les civilisations, occidentales comme orientales, ont utilisé les plantes pour se soigner. Au II<sup>e</sup> siècle de notre ère, Claude Galien, médecin grec exerçant à Rome, recherchait des remèdes universels, dont certains, telle la thériaque, comportaient des dizaines de plantes. Plus tard, au XVI<sup>e</sup> siècle, l'alchimiste et médecin suisse Paracelse (1493-1541) préconisait l'utilisation de divers composés chimiques, minéraux, métaux (iatrochimie), complémentaire à la thérapeutique fondée sur les plantes. Il s'opposait à l'utilisation de la « thériaque » et développait le concept de principe actif (quintessence). Précurseur de la pharmacochimie, il avait pour maxime : « *Tout est poison et rien n'est sans poison. C'est la dose qui fait le poison* ».

### Des plantes médicinales à leurs principes actifs

À Paris aux XVI<sup>e</sup> et XVII<sup>e</sup> siècles, contrairement à l'Université de Montpellier et à celles du nord de l'Italie, la Sorbonne s'opposait à l'enseignement de la chimie. Faute de pouvoir réformer l'université, Jean Héroard et Guy de la Brosse, médecins de Louis XIII formés à Montpellier, convinquirent le roi de créer à Paris un nouveau centre d'enseignement médical. Ce sera le « Jardin royal des plantes médicinales », dont ils seront respectivement surintendant et intendant. Chacune des trois matières enseignées – anatomie humaine, botanique et chimie – était par un professeur qui expliquait la théorie et un démonstrateur qui présentait des expériences. Ces premiers cours de chimie attiraient les foudres de la Sorbonne farouchement opposée à cet enseignement public. La Sorbonne n'était alors guère connue que pour sa Faculté de théologie et elle se nuisait à elle-même par un dogmatisme



Figure 1 - Le laboratoire de chimie et droguier du Roi en 1676 au Jardin royal des plantes médicinales (gravure de Pernelle, Bibliothèque Centrale du Muséum).

excessif. Le décret royal date de 1626, l'acquisition du terrain de 1633 et le Jardin fut ouvert au public en 1640. Le médecin du roi William Davisson, d'origine écossaise et disciple de Paracelse, professeur de chimie au Jardin, professa en 1648 le premier cours public de chimie à Paris. Il enseignait en français des « observations sur la préparation des végétaux, animaux et minéraux et les remèdes contre toutes les maladies du corps humain... et aussi la Théorie... vérifiée et démontrée à la manière d'Euclide... »

Par la suite, Guy-Crescent Fagon (1638-1718), premier médecin du Roi-Soleil, nommé professeur de chimie et intendant du Jardin en 1693, professait la circulation du sang, les mérites du quinquina, les méfaits du tabac (figure 1). Son suppléant, Simon Boulduc (1652-1729), démonstrateur de chimie de 1695 à 1729, était spécialiste des médicaments purgatifs. Il préconisait l'emploi de solvants appropriés pour l'extraction des principes actifs des plantes (eau de pluie, esprit de vin rectifié, vinaigre distillé) et considérait que les opérations chimiques devaient être complétées par l'étude de l'action physiologique des extraits de plantes « éprouvés sur différents malades avec les précautions nécessaires ».

Les apothicaires et chimistes isolaient peu à peu des substances définies à partir de plantes et d'animaux. Peu de substances issues du monde vivant étaient alors connues en raison de leur fragilité et des méthodes d'analyses drastiques utilisées [1]. On connaissait l'acide acétique depuis le Moyen Âge et un nombre limité de substances, le glucose (Glauber, 1660) et le saccharose (Marggraff, 1747). En 1773, Hilaire-Marin Rouelle (1718-1779) isola l'urée, qu'il nomma « principe savonneux de l'urine » et dont le nom « urée » a été donné par Antoine-François Fourcroy et Nicolas Vauquelin en 1797. Dans la période 1775-1785, le chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) isola de nombreux acides organiques, tels les acides gallique, lactique, benzoïque et tartrique. L'émergence de la chimie des substances naturelles était liée à l'essor extraordinaire de la chimie entre la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle et le début du XIX<sup>e</sup>. C'était la naissance de la chimie moderne, portant la marque de Lavoisier.

## La chimie organique : analyse et synthèse

Avec Lavoisier, puis Thenard et Gay-Lussac, c'était le début de l'analyse élémentaire qui s'appliquait à déterminer la

nature et la proportion des corps simples constituant les « principes immédiats » purs isolés d'une plante ou d'un animal. En 1807, le terme « chimie organique » était créé par Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) pour définir la chimie des composés produits par des organismes vivants dénommés « corps organisés ». L'analyse immédiate s'est développée avec Chevreul qui extrayait des « corps organisés » leurs « principes immédiats » : acides gras, cholestérol, créatine. Les travaux sur une substance ont pu s'étendre sur une très longue période ; ainsi, la structure définitive du cholestérol, isolé en 1814 par Chevreul, n'a été déterminée que vers 1954 [2].

Au début du XIX<sup>e</sup> siècle, de nombreuses substances naturelles ont été isolées et caractérisées, en particulier des alcaloïdes : morphine en 1804 par F. Sertürner, strychnine en 1818 et quinine en 1820 par P.J. Pelletier et J. Caventou, caféine en 1820 par F. Runge, nicotine en 1828 par W.H. Posselt et K.L. Reimann, colchicine en 1833 par Ph.L. Geiger et L. Hesse, etc. On considérait alors que ces substances organiques, issues du vivant, ne pouvaient être synthétisées à partir de composés inorganiques, car ils impliquaient la notion de « force vitale ». Or en 1828, voulant faire la synthèse du cyanate d'ammonium à partir d'acide cyanique et d'ammoniaque, deux composés inorganiques, F. Wöhler réalisa celle de l'urée, un composé organique. Cette synthèse interrogea alors sur la réalité de la « force vitale » :

$$\text{N}\equiv\text{C}-\text{O}^{\ominus}\oplus\text{K} + \text{Cl}^{\ominus}\oplus\text{NH}_4 \rightarrow \text{N}\equiv\text{C}-\text{O}^{\ominus}\oplus\text{NH}_4 \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$$

Quelques années plus tard, en 1845, la synthèse de l'acide acétique à partir du sulfure de carbone par Hermann Kolbe (1818-1884) confirma ce point et mit fin au mythe des composés organiques associés à la force vitale<sup>(1)</sup> :

$$\text{CS}_2 \rightarrow \text{CCl}_4 \rightarrow \text{C}_2\text{Cl}_4 \rightarrow \text{CCl}_3-\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_3-\text{COOH}$$

Les synthèses de produits naturels du XIX<sup>e</sup> siècle (urée, acide acétique, glucose, etc.) se comptent sur les doigts d'une main, celles du XX<sup>e</sup> siècle par milliers, dont une multitude de molécules (cholestérol, quinine, etc.) parfois très complexes comme la vitamine B12, la chlorophylle A, l'érythromycine... De nombreuses équipes se sont illustrées dans ce domaine, en particulier celles de R.B. Woodward (période 1944-1981) et de E.J. Corey (période 1961-1999), qui ont été honorés par des prix Nobel [3].

Au cours du XX<sup>e</sup> siècle, les déterminations structurales sont devenues de routine et utilisaient des quantités très faibles

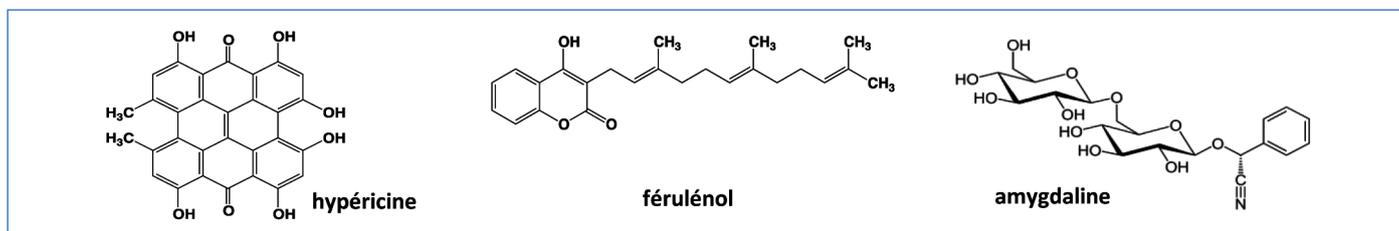


Figure 2 - Substances naturelles problématiques de plantes médicinales ou alimentaires.

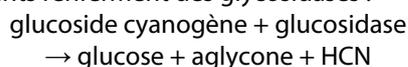
de substances grâce aux avancées rapides des méthodes d'isolement et d'analyse des substances naturelles. La chromatographie a été inventée en 1906 par M. Tswett, réinventée indépendamment par R. Willstätter, et remise en lumière en 1931 par E. Lederer. Différentes techniques ont été développées (CCM, chromatographie liquide, gazeuse, HPLC, couplage LC/MS...). Les analyses structurales ont mis en œuvre des méthodes spectroscopiques de plus en plus sensibles et performantes (spectrométrie de masse, résonance magnétique nucléaire, spectroscopie infrarouge, dichroïsme circulaire, radiocristallographie...). Le nombre de substances identifiées a crû alors exponentiellement et il dépasse aujourd'hui 260 000. Remarquons que ces substances naturelles sont à l'origine de plus de 60 % des médicaments de la médecine moderne comme antipaludiques, anticancéreux, antibiotiques et d'autres pathologies [4].

### Innocuité des plantes médicinales ?

Indépendamment des questions d'identification, de contamination et de variation de leur composition chimique qu'elles posent, les plantes médicinales ne sont pas toujours sans danger. C'est le cas du millepertuis, largement popularisé pour ses effets antidépresseurs depuis l'époque de Dioscoride. Cette action est vraisemblablement due à l'hyperforine (figure 2) [5]. Mais outre de nombreuses contre-indications, la plante a une forte action de photosensibilisation. Elle cause des dermatites et des ulcérations chez les animaux herbivores provoquées par l'hypéricine, une anthraquinone. Certaines larves d'insectes parasites astucieuses se protègent en enroulant les feuilles autour d'eux pour se protéger du soleil.

Au Maroc, la férule, une Apiaceae médicinale et condimentaire, provoque des accidents hémorragiques. Cette plante, qui se développe rapidement lors des pluies succédant aux périodes de sécheresse, est alors responsable d'intoxications mortelles (férulose) chez les ovins qui la broutent. Sa toxicité est expliquée par la présence de 3-farnésyl-4-hydroxycoumarines, le féruléol et des dérivés à action hémorragique pouvant être mortelle (figure 2) [6].

Le phytochimiste américain D.A. Jones a observé que la plupart des céréales cultivées – blé, maïs, riz, sorgho... – mais aussi manioc, abricots, pêches, cerises, pommes et de nombreuses autres plantes produisent des glycosides cyanogènes telle l'amygdaline (figure 2). Ces substances de défense contre les herbivores sont localisées dans des compartiments à l'intérieur des cellules tandis que d'autres compartiments renferment des glycosidases :



En coupant ou broyant la feuille, l'enzyme et le substrat sont mis en contact, conduisant à la formation puis à la libération d'acide cyanhydrique toxique pour le prédateur. Ce serait la raison de leur sélection par les premiers cultivateurs il y

a environ 10 000 ans. Grâce à ces substances, ces plantes protégées des herbivores avaient bon aspect et l'homme étant moins sensible au cyanure, il les a sélectionnées pour l'agriculture de préférence aux plantes à alcaloïdes, amères et toxiques [7].

### Contamination des plantes alimentaires par des microchampignons producteurs de toxines

De nombreux exemples de plantes contaminées par des micro-organismes sont à l'origine de graves intoxications pour le bétail et les humains. Le mélilot, fabacée cultivée comme fourrage, peut provoquer chez les bovins la maladie du mélilot gâté quand il fermente sous l'influence d'un *Penicillium* (*P. jensenii*). L'acide *trans*-o-coumarique de la plante est transformé en dicoumarol (figure 3), composé anticoagulant dont l'ingestion peut provoquer de graves hémorragies internes.

Le microchampignon *Aspergillus flavus* prolifère sur des graines d'oléagineux conservées en atmosphère chaude et humide, notamment celles d'arachide, mais aussi sur des céréales. Il produit un groupe de mycotoxines, les aflatoxines (figure 3) [8-9], qui se retrouvent dans les huiles, les tourteaux d'arachide et le lait des vaches alimentées avec des tourteaux contaminés. L'intoxication aiguë se traduit par des lésions hépatiques conduisant à la mort et l'intoxication chronique évolue à terme en hépatome ou carcinome (dose limite nocive quotidienne : 253 à 441 ng/kg). La patuline (figure 3), mycotoxine de divers *Penicillium* (*P. expansum* et *P. patulum*), est une molécule thermostable difficilement dégradable [10]. Présente dans les cidres, les jus et compotes de pommes, elle est toxique à faible dose sur les animaux à sang chaud et l'homme, provoquant des nausées, des vomissements. Une exposition prolongée de faible intensité peut avoir des effets cancérogènes et tératogènes.

Connu depuis l'Antiquité, puis le Haut Moyen Âge sous le nom de « mal des ardents » ou « feu de Saint-Antoine », l'ergotisme est dû au microchampignon *Claviceps purpurea*, parasite de céréales (seigle, blé, riz...) [11]. Les toxines produites (ergotamine et acide lysergique, figure 3) se retrouvent alors dans le pain via la farine des céréales. Les effets se manifestent par des signes incluant convulsions, tremblements, nausées, maux de tête, délires hallucinatoires et aussi des symptômes caractérisant une forme particulière de gangrène. Des villages entiers ont été contaminés et l'ergotisme a été responsable de centaines de milliers de morts dans le passé et continue de faire des victimes.

De façon similaire, des microalgues ou dinoflagellés contaminant coquillages et poissons produisent des toxines redoutables aux structures variées et étonnantes. Les saxitoxines (figure 3), dont plus de 218 variants sont connus, sont des alcaloïdes neurotoxiques synthétisés en particulier par *Alexandrium*, contaminant coquillages et poissons. La ciguatéra ou « gratte » est une intoxication alimentaire fréquente dans le

Pacifique due à la consommation de poissons de récifs coralliens, rendus toxiques par la présence d'une microalgue, *Gambierdiscus toxicus*. Elle produit des polyéthers complexes telle la ciguatoxine (figure 3) qui cible le canal sodique, ou la maïtotoxine ( $DL_{50}$  souris = 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) qui active le canal calcique [12].

## Pesticides naturels et pesticides synthétiques

Au cours de l'évolution, les plantes ont développé des systèmes de défense, en particulier contre les insectes et les moisissures, et l'homme s'en est inspiré pour protéger ses cultures, créant une phytopharmacie utilisant des pesticides naturels puis synthétiques, tous chimiques.

La nicotine et les alcaloïdes du tabac ont conduit à la première génération d'insecticides issus de plantes. Dès 1690, J.B. La Quintinie a signalé les propriétés biocides de l'extrait de tabac. Puis à partir de 1828 la nicotine pure a été utilisée (figure 4). Elle agit sur le système nerveux central, cible dans le cerveau les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, provoquant la paralysie et la mort, et touche aussi le système cardiovasculaire. Dans les années 1980, des géants mondiaux de l'agrochimie (Bayer, BASF) ont mis au point des insecticides neurotoxiques plus efficaces en raison de leur traitement systémique et leur meilleure stabilité moléculaire que la nicotine : les néonicotinoïdes, dont le premier a été l'imidaclopride (figure 4) [13]. Ce sont les insecticides les plus utilisés qui posent de graves problèmes vis-à-vis des insectes pollinisateurs.

Les pyréthrinés (figure 4) sont des dérivés de l'acide chysanthémique, isolés des fleurs de pyrèthre et de tanaïsie, qui ciblent le système nerveux des insectes [14-15]. Moins

toxiques pour les mammifères, elles provoquent des allergies chez l'homme. Leur instabilité à la lumière, à l'air et à l'humidité est un inconvénient qui réduit les risques dus à leur utilisation. Cette instabilité et le coût des pyréthrinés naturelles ont conduit à préparer par synthèse des analogues plus stables formant la classe des pyréthrinés, telle la perméthrine qui est très toxique pour de nombreux animaux (en particulier les chats) et les animaux à sang froid (batraciens, serpents), ou la deltaméthrine (figure 4), aussi très toxique. Même à faible dose, elle est toxique pour l'abeille ( $DL_{50}$  aiguë par contact : 0,067  $\mu\text{g}/\text{abeille}$ ).

Les roténoïdes sont une classe d'insecticides naturels considérés bio, mais qui ne sont pas inoffensifs. À l'origine, les Indiens d'Amazonie utilisaient pour la pêche dite à la nivrée une fabacée *Lonchocarpus nicou*, liane qui renferme des flavonoïdes modifiés, dont la roténone (figure 4). Ce composé naturel s'est révélé toxique pour les animaux à sang froid (poissons, insectes) en agissant sur le complexe I de la chaîne de respiration mitochondriale (NADH déshydrogénase). Elle a été utilisée comme insecticide recommandé en agriculture biologique, mais sa toxicité pour l'homme a été démontrée par la suite et son utilisation a été interdite en 2009, car elle favorise la maladie de Parkinson et peut être toxique pour l'embryon durant la grossesse [16].

Plus récemment, a été développée une famille de fongicides de synthèse inhibitrice de la succinate déshydrogénase « SDHI ». Cette nouvelle famille bloque chez les champignons cette enzyme impliquée dans la respiration cellulaire, en agissant sur le complexe II de la chaîne de respiration mitochondriale. Ces substances, au nombre d'une dizaine, tels les boscalid, bixafen et fluxapyroxad (figure 5), font l'objet de controverses, de vifs débats et de mises en garde. Elles sont

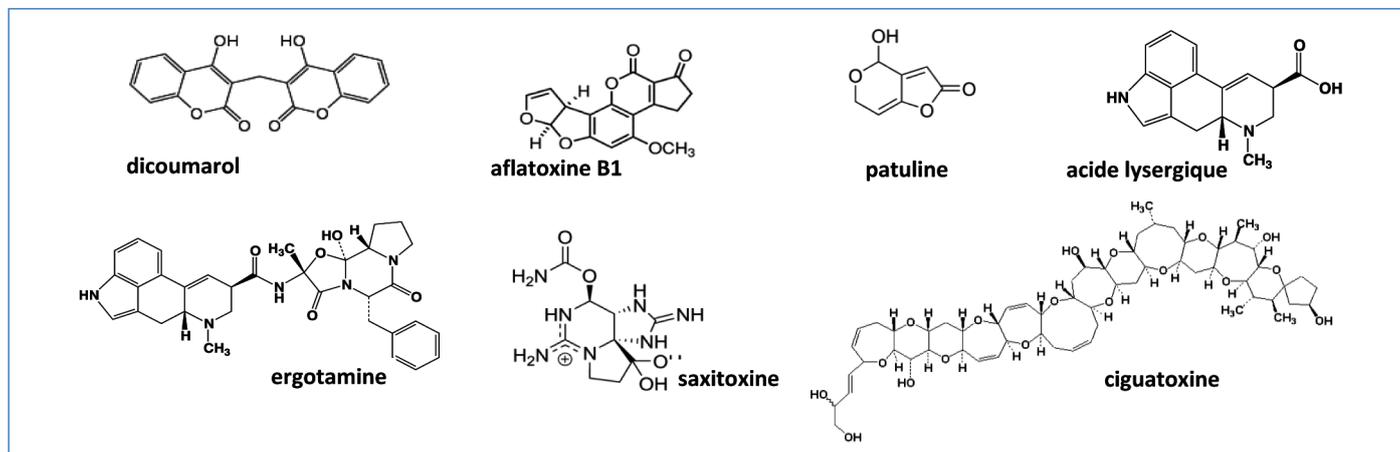


Figure 3 - Substances toxiques de micro-organismes contaminant plantes ou animaux de l'alimentation.

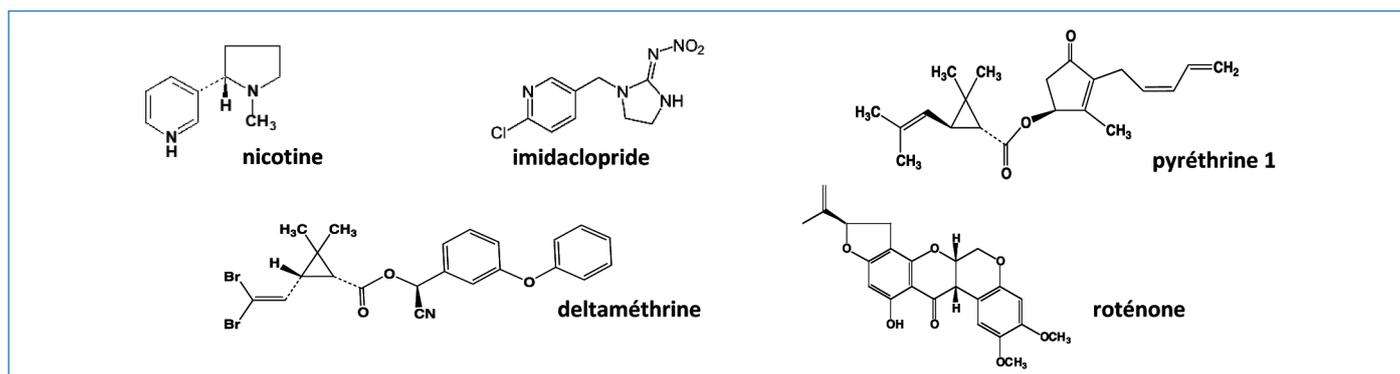


Figure 4 - Insecticides naturels et synthétiques (néonicotinoïdes, pyréthrinés et roténoïdes).

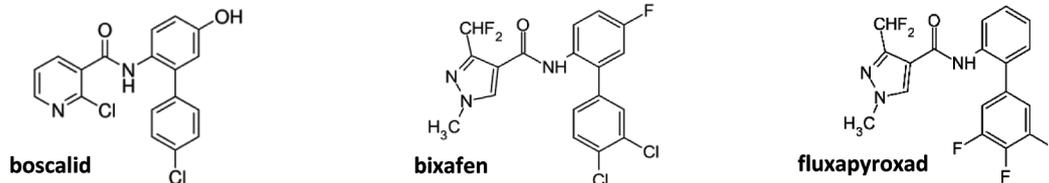


Figure 5 - Fongicides SDHI synthétiques.

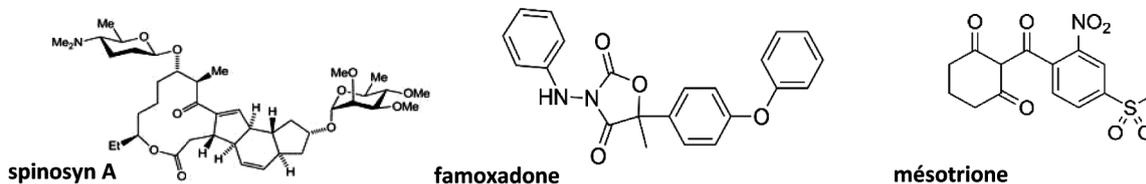


Figure 6 - Pesticides naturels ou synthétisés sur le modèle de substances naturelles.

connues pour leur toxicité sur les vers de terre, poissons, grenouilles, mais surtout sur les abeilles et les pollinisateurs, et sont un danger potentiel pour l'ensemble de la biodiversité [17-18]. Le fluxapyroxad est fortement toxique pour les invertébrés aquatiques et les petits mammifères.

De nouveaux pesticides, soit naturels comme la spinosin A, insecticide produit par la bactérie *Saccharopolyspora*, soit synthétisés sur le modèle de produits naturels comme la famoxadone, fongicide calqué sur la strobilurine du champignon *Strobilurus*, ou la mésotrione, herbicide synthétisé sur le modèle de la leptospermone, substance extraite d'une myrtacée, montrent l'intérêt permanent des substances naturelles comme sources de molécules actives ou comme modèles pour la synthèse d'analogues. Ils ouvrent de nouvelles pistes (figure 6) [19].

Ainsi, dans le domaine agricole comme dans le domaine médical, « le magasin du Bon Dieu » évoqué par le pharmacien chimiste Pierre Potier peut toujours être une source de molécules précieuses dont nous n'avons pas terminé l'inventaire. Il nous expliquait aussi que « *La chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique* » et que donc le « naturel » n'est pas différent chimiquement du « synthétique » ; l'un comme l'autre peuvent être synonymes d'innocuité ou de toxicité. Leur mode d'utilisation a vraisemblablement un impact sur les difficultés et les problèmes qu'ils posent. Dans tous les cas, la vigilance s'impose.

Cet article fait suite à l'intervention lors du colloque « *Les substances naturelles : la panacée ?* » le 27 novembre 2019 à la Maison de la Chimie (<https://actions.maisondelachimie.com/colloque/substances-naturelles>).

Note<sup>(1)</sup> : Avant 1828, les chimistes pensaient que la formation de molécules organiques (composés du carbone) par les êtres vivants impliquait une cause mystérieuse nommée « force vitale ». Leur origine biologique rendait impossible leur production à partir de substances inorganiques. La croyance en la distinction de nature entre les produits naturels et les produits synthétiques n'est pas une idée neuve.

[1] C. Viel, Évolution des méthodes extractives et analytiques en phytochimie, du XVI<sup>e</sup> siècle à la seconde moitié du XIX<sup>e</sup>, *Rev. Hist. Pharm.*, **2001**, 331, p. 287-302.

[2] B. Bodo, *La saga du cholestérol : de la substance à la structure*, *L'Act. Chim.*, **2015**, 399, p. 52-58.

[3] K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P.S. Baran, The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, p. 44-122.

[4] D.J. Newman, G.M. Cragg, Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019, *J. Nat. Prod.*, **2020**, 83, p. 770-803.

[5] L.A. Schmitt, Y. Liu, P.A. Murphy, J.W. Petrich, P.M. Dixon, D.F. Birt, Reduction in hypericin-induced phototoxicity by *Hypericum perforatum* extracts and pure compounds, *J. Photochem. Photobiol. B*, **2006**, 85, p. 118-30.

[6] D. Lamnaouer, B. Bodo, M.T. Martin, D. Molho, Ferulenol and  $\omega$ -hydroxyferulenol, toxic coumarins from *Ferula communis* var. *genuina*, *Phytochemistry*, **1987**, 26, p. 1613-15.

[7] D.A. Jones, Why are so many food plants cyanogenic?, *Phytochemistry*, **1998**, 47, p. 155-62.

[8] R.A.J.C. Coulombe, Aflatoxins, in *Mycotoxins and Phytoalexins*, R.P. Sharma, D.K. Salunkhe (eds), CRC Press, New York, **1991**, p. 103-43.

[9] M. Shenasi, A.A.G. Candlish, K.E. Aidoo, The production of aflatoxins in fresh date fruits and under stimulated storage conditions, *J. Sci. Food Agric.*, **2002**, 82, p. 848-53.

[10] J.L. McCallum, R. Tsao, T. Zhou, Factors affecting patulin production by *Penicillium expansum*, *J. Food Protect.*, **2002**, 65, p. 1937-42.

[11] C. Poitou, Ergotisme, ergot de seigle et épidémies en Sologne au XVIII<sup>e</sup> siècle, *Rev. Hist. Mod. Contemp.*, **1976**, 23, p. 354-68 ; J. Streith, Ergotisme, mal des ardents ou feu de Saint-Antoine du Moyen Âge aux temps modernes : le « triangle de Saint-Antoine » et le démarrage d'une importante industrie pharmaceutique au coude du Rhin, *L'Act. Chim.*, **2011**, 358, p. 40-46.

[12] B. Bodo, Microbiodiversité et substances naturelles : quand les microbes se font chimistes, in *Microbiodiversité, un nouveau regard*, L. Palka (dir.), Ed. Matériologiques, Paris, **2018**, p. 275-306.

[13] G. Charpentier, F. Louat, J.M. Bonmatin, P.A. Marchand, F. Vanier, D. Locker, M. Decoville, Lethal and sublethal effects of imidacloprid, after chronic exposure, on the insect model *Drosophila melanogaster*, *Environ. Sci. Technol.*, **2014**, 48, p. 4096-102.

[14] L. Richou-Bac, A. Venant, Une nouvelle famille d'insecticides, les pyrèthrinoides de synthèse, *Bull. Acad. Vét. France*, **1985**, 58, p. 199-212.

[15] [www.societechimiquedefrance.fr/Pyrethrines.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/Pyrethrines.html)

[16] Y. Zhang *et al.*, Involvement of Akt/mTOR in the neurotoxicity of rotenone-induced Parkinson's disease models, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2019**, 16, p. 3811-26.

[17] S. Li, X. Liu, C. Chen, F. Dong, J. Xu, Y. Zheng, Degradation of fluxapyroxad in oils and water/sediment systems under aerobic and anaerobic conditions, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **2015**, 95, p. 45-50.

[18] H. Wang *et al.*, Characterization of boscalid-induced oxidative stress and neurodevelopmental toxicity in zebrafish embryos, *Chemosphere*, **2020**, 238, 124753.

[19] C.L. Cantrell, F.E. Dayan, S.O. Duke, Natural products as sources for new pesticides, *J. Nat. Prod.*, **2012**, 75, p. 1231-42.

**Bernard BODO**,  
Professeur émérite au Muséum national d'histoire naturelle, Paris.

\*[bernard.bodo@mnhn.fr](mailto:bernard.bodo@mnhn.fr)