

Les substances naturelles : de nouvelles solutions pour la protection des végétaux en agriculture ?

Résumé Au cours de leurs histoires évolutives respectives, les plantes sont devenues des organismes vivants capables de synthétiser d'innombrables molécules qui leur ont permis de s'adapter à des environnements changeants. Ces molécules, souvent dotées de propriétés physico-chimiques remarquables, confèrent à la plante une protection complète ou partielle contre de nombreux pathogènes. L'exploration de la biodiversité chimique peut représenter une source d'inspiration pour développer de nouvelles solutions de protection des plantes en agriculture basées sur l'utilisation de substances naturelles. La compréhension des mécanismes mis en jeu et l'identification de nouvelles structures moléculaires pourraient permettre d'accélérer la transition agroécologique en Europe.

Mots-clés Substance naturelle, métabolites secondaires, métabolites spécialisés, agroécologie.

Abstract Natural substances: new solutions for plant protection in agriculture?

Over the course of their respective evolutionary histories, plants have become living organisms capable of synthesizing countless molecules that have enabled them to adapt to changing environments. These molecules, often endowed with remarkable physico-chemical properties, provide suitable protection against numerous pathogens. The exploration of chemical biodiversity can be a source of inspiration for developing new solutions for protecting plants in agronomy based on the use of natural substances. Understanding the mechanisms involved and identifying new molecular structures could accelerate the agroecological transition in agronomy.

Keywords Natural substance, secondary metabolites, specialized metabolites, agroecology.

Les plantes en tant qu'« usine de production » de substances naturelles actives

Les plantes se développent dans des écosystèmes très contrastés et sont connues pour être soumises à des pressions environnementales variées et fortes (d'origine biotique ou abiotique). Parmi les contraintes auxquelles elles sont confrontées, on trouve une très large gamme d'agresseurs de différents types. Ces agressions peuvent être médiées par des prédateurs qui s'alimentent de parties ou de plantes entières (mammifères, insectes), par ceux qui s'attaquent à des compartiments particuliers (comme les pucerons qui consomment la sève), ou encore ceux qui ont des actions parasitaires comme les nématodes et qui vont détourner les ressources essentielles empêchant les plantes de croître de manière optimale. À côté de ces organismes pluricellulaires, de nombreux agents pathogènes microscopiques sont à l'origine d'une pléiade de maladies : champignons, bactéries pathogènes, virus. Enfin, dans certains cas, les plantes peuvent également être les agresseurs d'autres plantes, notamment par des processus d'allélopathie⁽¹⁾ ou plus simplement en entrant en compétition pour les ressources nutritives [1].

Il faut noter que chaque plante a développé ses propres processus de défense tout au long de son histoire évolutive ; il y a donc potentiellement autant de stratégies qu'il y a de plantes. On estime actuellement à environ 350 000 le nombre d'angiospermes qui existent sur Terre avec plus de 450 familles de plantes vasculaires. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, ce chiffre n'est pas figé puisqu'il est enrichi chaque année d'environ 2 000 plantes nouvellement découvertes (State of the World's Plants, Kew Gardens). Un recensement centralisé des connaissances en termes de biodiversité a été initié suite à la convention sur la biodiversité de 2010 et a donné lieu à la création d'une base de données publique

nommée World Flora Online [2]. Les travaux réalisés dans le cadre de cette analyse extensive ont permis non seulement de lister les plantes existantes dans le monde, mais également de confirmer l'existence de vingt zones géographiques, de tailles variables, dans lesquelles la biodiversité était particulièrement élevée [3]. À noter que depuis 2010, cette biodiversité est protégée par les accords de Nagoya, ratifiés par de nombreux pays et entrés en vigueur en 2014. Ces accords visent à préserver les écosystèmes et leurs ressources génétiques, et à permettre un partage équitable des bénéfices qui en sont tirés par les industriels.

Les stratégies de défense mises en œuvre par cette très large biodiversité de plantes peuvent être divisées en deux catégories : les défenses constitutives et les défenses inducibles. Les défenses constitutives sont omniprésentes chez les plantes et assurent une protection basale. Ce sont par exemple des structures physiques comme l'écorce ou encore les épines qui peuvent dissuader les attaques par des agresseurs. Les processus de défense inducibles sont, quant à eux, initiés en réaction à un stress. Ils reposent sur la production de tout un arsenal de molécules plus ou moins complexes composé de protéines et de métabolites spécialisés encore appelés métabolites secondaires ou, plus généralement, substances naturelles. Le caractère « secondaire » parfois évoqué indique que ces molécules sont synthétisées par des voies métaboliques parallèles ou branchées sur le métabolisme primaire qui, lui, représente l'ensemble des processus de croissance et d'entretien d'un individu. L'activation en cas de stress permet à la plante de ne pas s'auto-intoxiquer (si le processus est lié à l'utilisation de molécules toxiques), ou encore de ne pas utiliser inutilement les ressources disponibles pour sa croissance. Les protéines concernées peuvent avoir des propriétés irritantes, insecticides, nématocides, antifongiques, antibactériennes, antivirales. On peut citer les chitinases, des enzymes permettant de dégrader les parois

fongiques, ou certaines protéases ou inhibiteurs de protéases interférant avec la digestion des insectes qui les ingèrent [4]. Enfin d'autres protéines, comme la ricine par exemple, sont extrêmement toxiques et peuvent provoquer la mort cellulaire [5].

En parallèle des protéines, d'autres molécules de plus faible poids moléculaire sont également produites par des plantes en réponse à des agressions par des pathogènes. Ces molécules sont généralement présentes en faible quantité chez les plantes [6]. Elles sont extrêmement variées dans le règne végétal et chaque espèce a sa propre identité phytochimique. Ces substances naturelles sont réparties en trois familles de molécules :

- les terpénoïdes, dérivant d'unités de d'isopentényl pyrophosphate (IPP) ;
- les alcaloïdes, contenant des atomes d'azote ;
- et les dérivés phénoliques, constitués d'au moins un noyau phénol.

Elles peuvent affecter un plus ou moins grand nombre de pathogènes et ont des modes d'action différents. Certaines ont des effets répulsifs, d'autres modifient les conditions d'oxydoréduction, ont des propriétés photosensibilisantes, etc. [7].

Ces molécules, parfois extrêmement complexes, sont le résultat de processus évolutifs dont les origines ne sont que rarement élucidées. Différentes stratégies d'apparition ont été décrites dans la littérature comme les processus de duplication/néo-fonctionnalisation de gènes et d'enzymes par exemple [8-9]. Ces molécules sont généralement des produits dérivés de molécules ubiquitaires simples. À ce sujet, il est à noter que des variations structurelles, même peu importantes, peuvent être à l'origine de propriétés très différentes. Cette variabilité peut partiellement expliquer la grande diversité de ces molécules. Il semble moins « coûteux » pour la plante de modifier une molécule préexistante que d'en construire de nouvelles *ex nihilo*. Il est intéressant de noter qu'au sein d'une même plante, ces molécules sont produites et stockées de manières inégales. On peut ainsi les trouver en fortes concentrations dans des organes ou des compartiments spécifiques tels que la vacuole. Cette concentration varie également au cours du temps.

L'identification de molécules nouvelles a pris un essor considérable au cours des vingt dernières années avec le développement de méthodes analytiques de plus en plus précises et permettant des analyses à haut débit de plus en plus accessibles. Ainsi dans les années 2000, 25 000 dérivés terpéniques, 12 000 alcaloïdes et 8 000 polyphénols étaient décrits dans la littérature [7]. En 2013, le nombre de molécules avait quasiment doublé [10], et à l'heure actuelle, ce sont plus de 300 000 métabolites spécialisés qui sont identifiés dans la biodiversité végétale terrestre [11].

Origine évolutive, fonctions biologiques et particularités chimiques des substances naturelles

Les substances naturelles à action chémo-allélopathique sont majoritairement retrouvées chez les organismes immobiles ou peu mobiles (végétaux, bactéries, éponges, coraux...), ce caractère immobile ayant contraint ces organismes à mettre en place des systèmes de défense chimique.

Pour ce qui concerne leur structure chimique, les substances naturelles reprennent les caractéristiques générales des substances organiques – chimie du carbone, hétérocycles



© BASF.

oxygénés ou azotés, présence fréquente de centres asymétriques, etc. Certaines molécules, notamment celles liées aux grandes voies métaboliques du monde végétal comme la synthèse de lignine, sont présentes de manière ubiquitaire dans l'ensemble des taxons de végétaux supérieurs (acides hydroxycinnamiques). D'autres se retrouvent spécifiquement dans des taxons ou espèces particulières (alcaloïdes monoterpènes indoliques des Apocynacées, furanocoumarines des Rutacées ou Apiacées [12-13]). L'origine naturelle des métabolites secondaires ne garantit en rien leur innocuité pour l'homme et l'environnement, certaines substances comme les furanocoumarines précédemment citées présentant des caractéristiques toxiques (mutagènes, génotoxiques, cancérigènes, photo-allergiques) et écotoxiques (insecticides et herbicides non sélectifs). Toutefois, étant principalement constituées de carbone, oxygène et hydrogène, ces molécules présentent souvent une biodégradabilité accélérée. Dans le cadre d'un développement en agriculture, il convient donc d'étudier sérieusement leurs activités, sélectivité, toxicité et biodégradabilité, à l'instar des autres substances devant répondre aux exigences légitimes d'une homologation et d'un encadrement des utilisations permettant une gestion du risque.

La nature, une source incomparable de substances naturelles en agriculture ?

L'agriculture moderne est étroitement liée à l'utilisation majoritaire de substances de synthèse destinées à limiter la prolifération d'espèces préjudiciables aux cultures, à savoir les adventices ou « mauvaises herbes », les insectes ravageurs et les champignons phytopathogènes. Pays ayant la plus grande surface agricole en Europe et des cultures très variées (vignes, céréales...), la France se situe au troisième rang européen des utilisateurs de pesticides en tonnage, derrière l'Espagne et l'Italie (données 2017, FAOSTAT), mais au neuvième rang en termes de consommation de pesticides par hectare. Si les substances de synthèse utilisées jusqu'à présent ont constitué un progrès considérable pour une alimentation accessible à tous et restent souvent indispensables, leur utilisation systématique a fait émerger différentes problématiques [14]. L'apparition de risques sanitaires et environnementaux concernant certaines substances a abouti au retrait d'un nombre significatif d'entre elles depuis une vingtaine d'années. Ces retraits pourraient encore s'amplifier dans le futur avec une évaluation encore plus contraignante par les agences sanitaires européennes, prenant en compte

le danger théorique et non plus le risque réel de certains pesticides. Autre problème majeur, l'usage non raisonné de certaines substances, notamment herbicides, a conduit rapidement à la sélection de résistances chez certaines adventices qui sont désormais mal contrôlées ou hors de contrôle par les herbicides chimiques, posant ainsi des problèmes de plus en plus complexes dans la gestion de certaines cultures. L'impact grandissant des résistances sur la production agricole – rendement réduit, qualité des récoltes impactée, perte de revenus de l'agriculteur... – et les impasses techniques créées par les retraits de substances dans certaines productions (légumes, arboricultures...) rendent nécessaire la recherche d'alternatives aux substances de synthèse et à leurs modes d'action.

Les herbicides

Ainsi dans le domaine des herbicides, près de 300 substances actives différentes sont homologuées et commercialisées dans le monde, avec vingt-cinq modes d'action distincts ciblant six voies biologiques essentielles chez les plantes. Le marché est principalement dominé par les inhibiteurs de la synthèse d'acides aminés (ALS et EPSPS), d'acides gras (ACCase), de pigments photosynthétiques (HPPD et phytoène désaturase), et par les analogues de l'auxine. Toutefois, il n'y a actuellement plus de nouveaux mécanismes d'action dans les programmes de recherche et la dernière grande innovation remonte à une trentaine d'années [15]. Les explications à ce tarissement sont multiples, même si la domination de la « solution glyphosate », la fin de nombreux brevets permettant la vente d'herbicides génériques et l'augmentation des coûts de mise sur le marché d'une nouvelle substance l'expliquent en grande partie. Entre temps, la forte pression de sélection exercée par l'usage intensif et répété des herbicides de synthèse sur les grandes cultures a permis la sélection d'adventices résistantes à un ou plusieurs modes d'action dans de nombreuses parcelles agricoles. Ces résistances peuvent être liées à une mutation ou une surexpression de la cible de l'herbicide, et/ou à d'autres mécanismes comme une dégradation rapide de la substance active (détoxication exacerbée) par des enzymes. Ainsi, la diversité des herbicides utilisables se réduit constamment en raison de l'émergence continue de nouveaux cas de résistance. S'ajoute à cela en France, le retrait d'un nombre significatif d'entre eux ces dernières années pour des raisons de toxicité ou d'impact environnemental (137 substances herbicides autorisées en 2002, 94 en 2019). Nous arrivons ainsi à des situations problématiques, laissant même dans certains cas les agriculteurs sans solutions. Ainsi, le contrôle uniquement chimique des graminées adventices en céréales d'hiver est désormais fortement compromis, voire impossible, dans de nombreuses parcelles en France où des résistances aux modes d'action les plus efficaces (inhibiteurs de l'ALS et de l'ACCase) sont très répandues chez des graminées extrêmement préjudiciables comme le vulpin ou les ray-grass. Sur l'île de la Réunion, où les adventices constituent le principal facteur de perte de rendement des cultures de canne à sucre, le manque de substances actives destinées à lutter contre la flore adventice inquiète les cultivateurs. À l'heure actuelle, il n'y a tout simplement plus d'herbicide disponible permettant de lutter efficacement contre les graminées adventices en post-levée après le retrait de l'asulame en 2012 (Agreste DAAF La Réunion, 2016). Et la situation pour les traitements de prélevée, primordiaux,

est également alarmante. Enfin, les règlements encadrant les produits phytosanitaires de plus en plus restrictifs en Europe et en Amérique du Nord ouvrent la voie au développement des biopesticides, dont l'origine naturelle est une voie de recherche pour réduire fortement les résidus dans les récoltes. Comme cela a été expliqué précédemment, une très grande variété de métabolites spécialisés est synthétisée par les plantes supérieures, différant selon les espèces, et participe aux mécanismes de défense des plantes contre des pathogènes, dans l'attraction des pollinisateurs, mais également dans les réponses allélopathiques. En effet, les plantes exercent entre elles une compétition et ont développé des stratégies pour conquérir leur propre espace. Elles libèrent ainsi dans l'air et le sol des composés chimiques pouvant inhiber la germination ou la croissance d'autres plantes. Ces phytotoxines naturelles représentent une source potentielle de nouveaux herbicides et certaines d'entre elles sont déjà utilisées en tant que tel avec succès. Citons par exemple l'acide pélargonique (se trouvant naturellement sous forme d'esters dans l'huile de pélargonium) [16] et la sarmentine issue du poivrier (*Piper sp.*) qui agissent en déstabilisant la cuticule des plantes, la sorgoléone issue du sorgho (*Sorghum bicolor*) qui inhibe le photosystème II [17], ou encore la leptospermine produite par les Myrtacées [18] dont un analogue, la mésotrione inhibant la HPPD, est un herbicide chimique connu sous le nom commercial de Callisto®. Il reste néanmoins un grand nombre de plantes à étudier et de perspectives de découvertes de nouvelles substances à activité herbicide avec de nouveaux modes d'action.

Plaidoyer pour une transition agroécologique basée sur la science

L'agriculture européenne va devoir relever un nouveau défi dans le cadre du « Green Deal » annoncé par la Commission européenne en juin 2020 : comment conserver une agriculture européenne forte tout en réduisant l'utilisation des intrants (pesticides, engrais, eau...) en agriculture ? Comment réaliser une transition agroécologique basée sur la science et permettant aux agriculteurs européens de résister à la mondialisation ?

Cet enjeu est complexe et dépasse largement le cadre d'une démarche environnementale classique. Il nécessite de trouver des alternatives efficaces à l'utilisation des pesticides d'origine chimique, tout en réussissant à maintenir le niveau de productivité garantissant la sécurité alimentaire. Les substances naturelles sont des molécules impliquées dans l'adaptation des plantes à leur environnement. Elles ont pour vocation initiale de protéger les plantes contre des attaques de ravageurs ou de pathogènes. Il semble très intuitif de se servir de cette panoplie de molécules dans une démarche de protection des plantes contre différents types de ravageurs.

La première solution consiste à développer de nouvelles variétés de plantes mieux adaptées à leur environnement et produisant différents types de molécules ne présentant pas de toxicité environnementale. Ce travail continu réalisé par les sélectionneurs est un travail de longue haleine, puisqu'il faut environ dix à douze ans pour qu'une nouvelle variété soit mise sur le marché. Nous soutenons dans cet article une seconde approche consistant à exploiter ce potentiel de biodiversité et à produire les molécules d'intérêt à partir des plantes ou de bioréacteurs, ou encore d'utiliser les extraits pour contrôler

les ravageurs. Des programmes de recherche développés dans ce sens sont actuellement en cours (projet HerbiScan, chaire Bio4Solutions).

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>).

(1) L'allélopathie est l'ensemble des interactions biochimiques réalisées par les plantes entre elles ou avec des microorganismes.

[1] D. Walters, *Fortress Plant: How to survive when everything wants to eat you*, Oxford University Press, 2017.

[2] P.-A. Loizeau, P.W. Jackson, World Flora Online mid-term update, *Ann. Mo. Bot. Gard.*, 2017, 102, p. 341-46 ; <http://worldfloraonline.org>

[3] G. Kier *et al.*, Global patterns of plant diversity and floristic knowledge, *J. Biogeogr.*, 2005, 32, p. 1107-16.

[4] R. Hamid *et al.*, Chitinases: an update, *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 2013, 5, p. 21-29.

[5] M. Moshiri, F. Hamid, L. Etemad, Ricin toxicity: clinical and molecular aspects, *Rep. Biochem. Mol. Biol.*, 2016, 4, p. 60-65.

[6] G. Fraenkel, The raison d'être of secondary plant substances, *Science*, 1959, 129, p. 1466-70.

[7] R. Croteau, I.M. Kutchan, N.G. Lewis, Natural products (secondary metabolites), *Biochem. Mol. Biol. Plants Am. Soc. Plant Physiol.*, 2000, 24, p. 1250-318.

[8] D. Ober, Seeing double: gene duplication and diversification in plant secondary metabolism, *Trends Plant Sci.*, 2005, 10, p. 444-49.

[9] N. Panchy, M. Lehti-Shiu, S.-H. Shiu, Evolution of gene duplication in plants, *Plant Physiol.*, 2016, 171, p. 2294-316.

[10] A. Staniek *et al.*, Natural products: modifying metabolite pathways in plants, *Biotechnol. J.*, 2013, 8, p. 1159-71.

[11] J. Hubert, J.-M. Nuzillard, J.-H. Renault, Dereplication strategies in natural product research: how many tools and methodologies behind the same concept?, *Phytochem. Rev.*, 2017, 16, p. 55-95.

[12] F. Bourgaud, Chemicals from plants. Perspectives on plant secondary products, N.J. Walton, D.E. Brown (eds), Imperial College Press & World Scientific, Londres, 1999.

[13] F. Bourgaud *et al.*, Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes, *Phytochem. Rev.*, 2006, 5, p. 293-308.

[14] K.H. Madsen, J.C. Streibig, Benefits and risks of the use of herbicide-resistant crops, www.fao.org/3/y5031e/y5031e0i.htm

[15] H. Kraehmer, B. Laber, C. Rosinger, A. Schulz, Herbicides as weed control agents: state of the art. I. Weed control research and safer technology: the path to modern agriculture, *Plant Physiol.*, 2014, 166, p. 1119-31.

[16] I. Travlos *et al.*, The herbicidal potential of different pelargonoid acid products and essential oils against several important weed species, *Agronomy*, 2020, 10, 1687.

[17] F.E. Dayan, D.K. Owens, S.B. Watson, R.N. Asolkar, L.G. Boddy, Sarmentine, a natural herbicide from Piper species with multiple herbicide mechanisms of action, *Front. Plant Sci.*, 2015, 6, <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00222>

[18] C. Mallet *et al.*, Impact of leptosperone, a natural β -triketone herbicide, on the fungal composition and diversity of two arable soils, *Front. Microbiol.*, 2019, 10, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01024>

Jean-Marc PETAT*,

Directeur Agriculture durable, Communication et Affaires publiques, BASF France, Division Agro.

Marion TRIOLET,

Chargée de mission, Chaire Bio4Solutions, Vandœuvre-lès-Nancy.

Thomas REGNAULT,

Chef de projet Agroprotection, Plant Advanced Technologies.

Frédéric BOURGAUD,

Directeur Recherche et Innovation, Plant Advanced Technologies.

Alain HEHN,

Professeur à l'Université de Lorraine, Laboratoire Agronomie et Environnement (LAE, INRAE, Nancy), titulaire de la Chaire Bio4Solutions.

* jean-marc.petat@basf.com

