

Substances anti-pétantes naturelles

par J.-P. Vigneron

(Laboratoire de chimie des interactions moléculaires, Groupe de recherche n° 20 du CNRS, Collège de France, Place M. Berthelot, 75231 Paris Cedex 05)



Chacun sait que la lutte contre les insectes nuisibles au moyen des insecticides classiques pose de graves problèmes : pollution, manque de spécificité, développement d'espèces résistantes... De nouvelles méthodes de lutte sont donc à trouver. Pour cela, une meilleure connaissance des insectes est nécessaire et de nombreux laboratoires sont engagés dans des programmes visant notamment à étudier leur endocrinologie et leurs systèmes de communication. Un autre domaine d'investigation est celui des rapports, fort complexes,

entre la plante et l'insecte. Les facteurs nutritionnels y jouent un rôle fondamental. En particulier, le choix par un insecte d'une plante comme aliment dépendrait, entre autres, des quantités relatives d'agents stimulant ou inhibant l'absorption de nourriture présents dans cette plante (1).

Beaucoup de travaux ont été consacrés aux agents qui stimulent l'alimentation, mais on connaît beaucoup moins ceux qui l'inhibent. En 1974, Chapman (2) a fait le point sur la question en rassemblant, dans une revue, la plupart des données connues à cette époque et des informations plus récentes se trouvent dans divers articles, ceux de Munakata (3) et de Meinwald (4), par exemple. Nous avons nous même publié un inventaire des substances antiappétantes d'origine naturelle dont la structure chimique est établie de façon certaine (5).

Munakata définit le terme « antiappétant » en considérant quatre étapes dans le comportement d'un insecte vis-à-vis de sa prise de nourriture (6) :

- Reconnaissance et localisation de la plante-hôte.
- Début de l'alimentation.
- Poursuite de l'alimentation.
- Fin de l'alimentation.

L'antiappétant concerne les deuxième et troisième étapes. L'auteur japonais le définit comme une substance qui inhibe l'alimentation, mais qui ne tue ni ne repousse l'insecte ; celui-ci reste près de la nourriture et finit par mourir de faim. Butterworth et Morgan (7) décrivent l'action antiappétante, contre le criquet, de l'extrait d'une variété de margousier de la façon suivante : « les insectes n'étaient repoussés par aucun des papiers tests imprégnés d'extrait de margousier, mais ils grouillaient autour et examinaient le papier avec leurs palpes et leurs mandibules jusqu'à en modifier parfois la texture ». L'antiappétant agit donc par contact ; les insectes peuvent approcher leur cible mais ne s'en nourrissent pas. Au contraire, le répulsif agit à distance et empêche toute approche de l'insecte (8). La distinction entre antiappétants, répulsifs et

inhibiteurs de croissance n'est pas toujours claire dans les travaux antérieurs à 1970 et certains résultats mériteraient d'être confirmés.

Le mécanisme d'action des antiappétants n'est pas bien connu. Ils agiraient de deux façons, soit en bloquant les sites récepteurs des phagostimulants, soit en excitant des cellules spécifiques (9).

Des antiappétants de synthèse sont employés depuis un bon nombre d'années en agriculture, mais ils présentent la plupart des inconvénients des insecticides classiques. En revanche, l'étude des plantes, qui ne sont pas attaquées par les insectes ou qui ne le sont que par certains, a déjà permis d'isoler un grand nombre de substances antiappétantes naturelles. Jusqu'à maintenant, aucune n'a été utilisée de façon pratique, mais la poursuite de ces recherches et l'établissement de corrélation entre structure moléculaire et activité devrait permettre la mise au point de nouveaux antiappétants spécifiques qui auraient leur place dans l'arsenal des méthodes de lutte contre les insectes nuisibles.

Pour les isoler et les identifier Munakata (6) propose la méthodologie suivante :

1. Développer une méthode d'élevage de la larve de l'insecte testé durant toute l'année.
2. Rechercher une plante qui ne soit pas mangée par l'insecte considéré.
3. Mettre au point un test destiné à suivre l'extraction des constituants de la plante.
4. Dans un premier temps extraire, à l'aide de plusieurs solvants, une petite quantité de feuilles (10 g environ) et contrôler cette extraction à l'aide du test.
5. Cueillir une quantité plus importante de feuilles présentant une activité antiappétante (jusqu'à 10 kg).
6. Isoler la substance antiappétante.
7. Identifier le composé actif. Si nécessaire synthétiser ce composé et des analogues.
8. Expérimenter au champ.

De leur côté, lors de recherches effectuées à l'I.C.I.P.E. *, Kubo et Nakanishi (10) ont systématiquement testé des extraits de plantes sur deux insectes, *Spodoptera exempta* et *S. littoralis*.

Le premier est monophage donc très sensible aux antiappétants alors que le second est polyphage donc beaucoup moins sensible. Dans des essais plus récents, effectués à la Columbia University (New York), ils ont employé un autre couple d'insectes : l'un très vorace *S. eridania*, l'autre très sélectif *Epilachna varivestis*.

Les tests sont effectués de la manière suivante : deux disques d'environ 2 cm de diamètre sont découpés à l'aide d'un perce-bouchons dans une feuille de pomme de terre ou de haricot ; l'un est plongé deux secondes dans une solution acétonique du produit testé, l'autre dans de l'acétone pure. Après séchage à l'air, ces disques sont placés symétriquement dans une boîte de Pétri contenant dix larves de l'insecte étudié. Au bout d'un temps déterminé, la mesure des surfaces consommées sur chacun des disques permet d'évaluer l'activité antiappétante du produit examiné pour l'insecte testé.

D'autres essais, plus approfondis, reposent maintenant sur des mesures électrophysiologiques : des électrodes fixées sur les palpes et les sensilles des insectes et reliées à un oscilloscope permettent d'enregistrer leurs réponses quand les organes de leur bouche sont en contact avec un antiappétant.

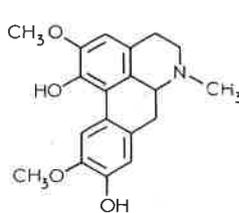
Le nombre de substances antiappétantes décrites dans la littérature s'accroît sans cesse. La plupart des exemples de la liste suivante, non exhaustive, destinée à illustrer la diversité de leur structure, sont extraits de l'inventaire que nous avons établi en 1978 ** (5). Nous y avons ajouté quelques substances décrites depuis sa rédaction avec les références bibliographiques correspondantes.

* International Centre of Insect Physiology and Ecology (Nairobi, Kenya).

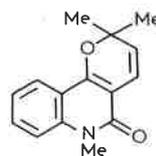
** S'y reporter pour les références bibliographiques

Exemples de substances antiappétantes naturelles

I. Alcaloïdes.

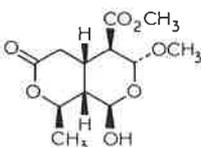


Isoboldine

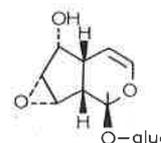


N-méthylflindersine (11)

II. Monoterpènes.



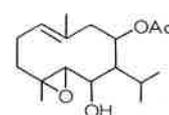
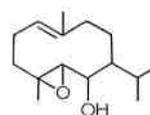
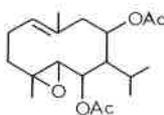
Xylomolline



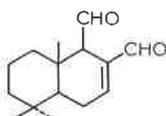
Unédoside (10)

III. Sesquiterpènes.

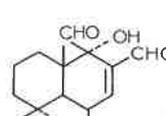
1. Shiromool et dérivés.



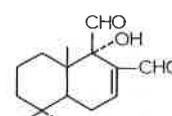
2. Warburganal et dérivés.



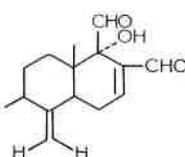
Polygodial



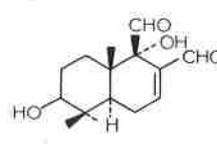
Ugandensial



Warburganal

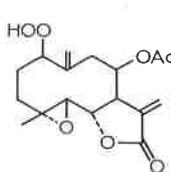


Muzigadial

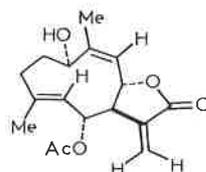


Hydroxy-3 warburganal (10)

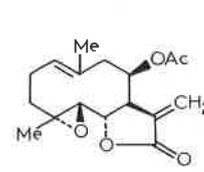
3. Lactones sesquiterpéniques.



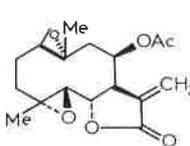
Peroxyférolide



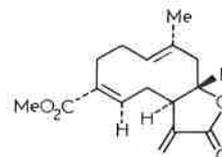
Tulirinol (12)



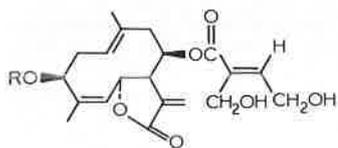
Lipiférolide (13)



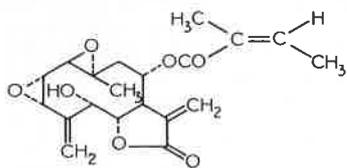
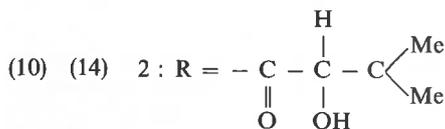
Épitulipinolide diépoxyde (13)



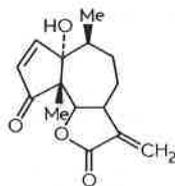
Scorpioidine (23)



Schkurine 1 : R = Ac

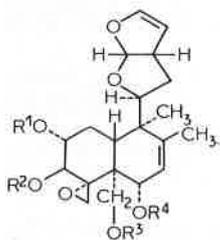


Eriancorine (10)

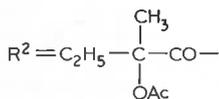


Pharténine (15)

IV. Diterpènes

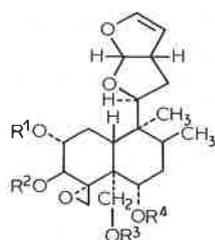


R¹ = H

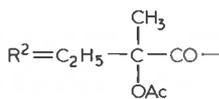


R³ = R⁴ = Ac

Clérodendrine A

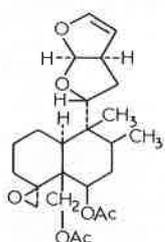


R¹ = H

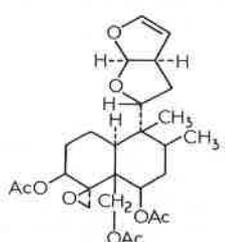


R³ = R⁴ = Ac

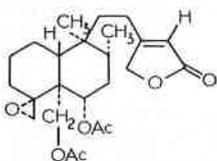
Clérodendrine B



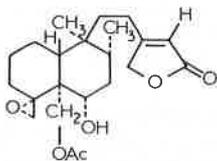
Clérodine



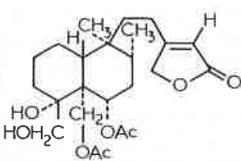
Caryoptine



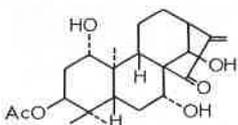
Ajuarine I



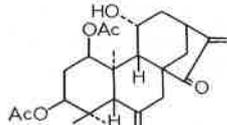
Ajuarine II



Ajuarine III

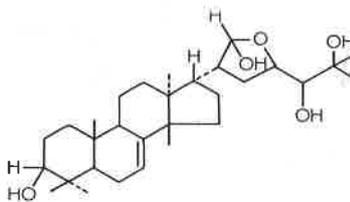


Isodoméine

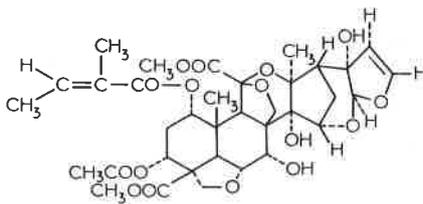


Inflexine

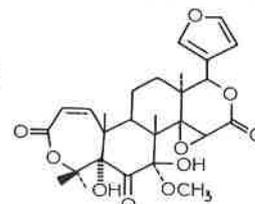
V. Triterpènes



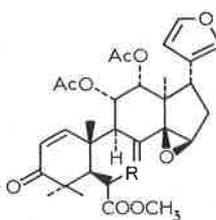
Méliantriol



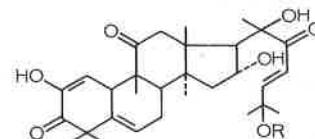
Azadirachtine



Harrisonine



Toonaciline et dérivés (16)



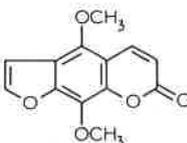
Cucurbitacine

E : R = Ac

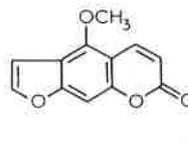
I : R = H

VI. Furocoumarines et furoquinoléines

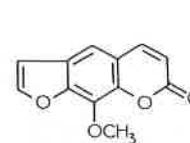
Par exemple :



Isopimpinelline

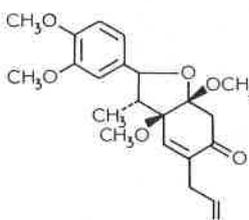


Bergaptène

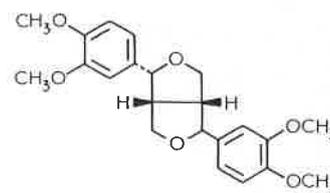


Xanthotoxine

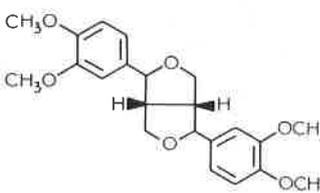
VII. Lignanes et dérivés



Pipérénone

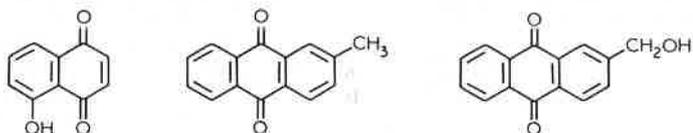


Épieudesmine



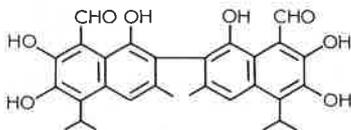
Eudesmine

VIII. Quinones

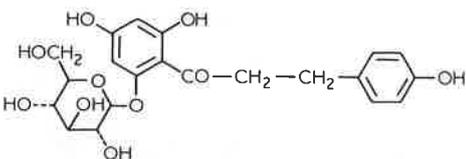


Juglone

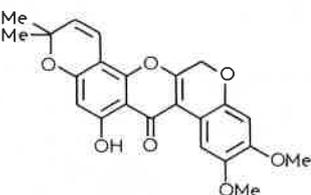
IX. Phénols



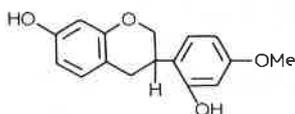
Gossypol



Phlorizine

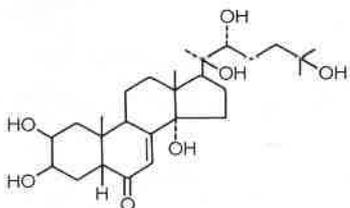


Déhydro-α toxicarol (17)

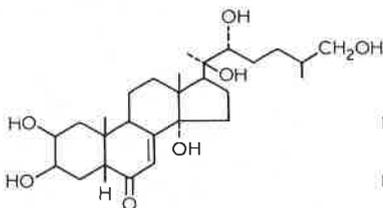


Vestitol (18)

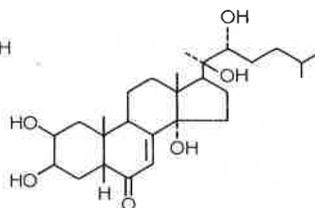
X. Stéroïdes



Ecdystérone

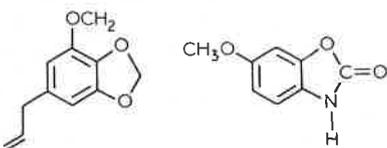
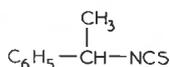
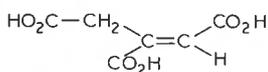


Inokostérone



Ponastérone A

XI. Autres produits



Dans le cadre de cet article, il est impossible de discuter les propriétés antiappétantes de toutes les substances de la liste précédente. Étant donnée leur activité particulièrement forte nous ferons seulement quelques commentaires sur le warburganal et ses dérivés ainsi que sur l'azadirachtine.

Warburganal et dérivés

Le warburganal, le muzigadial et l'hydroxy-3 warburganal sont les antiappétants contre les chenilles *Spodoptera exempta* et *S. littoralis* les plus puissants que l'on connaisse jusqu'à maintenant. Par exemple, les insectes meurent de faim en présence de feuilles de maïs plongées pendant deux secondes dans des solutions acétoniques contenant 0,1 ppm de produit testé. Ce ne sont cependant pas des antiappétants universels puisqu'ils sont inefficaces contre d'autres insectes, *Manduca sexta* et *Schistocerca vaga*, par exemple. Le polygodial et l'ugandensidial sont des antiappétants plus faibles.

Les activités de ces différents produits permettent de tirer certaines conclusions :

- la structure du cycle A n'intervient pas directement si l'on en juge par les activités antiappétantes pratiquement identiques du warburganal, de l'hydroxy-3 warburganal et du muzigadial;
- l'activité beaucoup plus faible du polygodial met en évidence l'importance du groupe hydroxyle tertiaire axial en position 9;
- la disparition de l'activité entraînée par l'épimérisation du polygodial ou par sa réduction ou son oxydation indique que le groupe aldéhyde en 9β est indispensable;
- la présence du groupe énol électrophile et le fait que l'activité antiappétante disparaît quand on ajoute aux solutions testées des quantités équimoléculaires de cystéine semblent indiquer que les groupes nucléophiles, tels que les thiols, présents dans les sites récepteurs des sensilles de l'insecte, jouent un rôle fondamental.

Il est aussi intéressant de noter que les produits actifs de cette série ont un goût brûlant qu'ils communiquent à la plante alors que les composés inactifs ne l'ont pas.

Le muzigadial et le warburganal présentent, en outre, un spectre d'activités biologiques très large. Le warburganal est, par exemple, un antimicrobien, un molluscicide extrêmement puissant, un agent cytotoxique et un inhibiteur de la croissance des plantes (10). Ces différentes activités rendront son utilisation pratique difficile à moins que l'on ne réussisse, par des modifications structurales, à isoler chacune d'entre elles. Plusieurs synthèses du warburganal viennent d'être publiées (19) et il est vraisemblable que les chimistes vont s'attaquer à cette tâche.

Azadirachtine

L'azadirachtine a été extraite, par différents groupes de chercheurs, des feuilles et des fruits du margousier *Azadirachta indica* et de l'arbre à chapelets *Melia azedarach*. Ce sont des arbres de la famille des méliacées très répandus aux Indes et en Afrique où les populations leur attribuent diverses propriétés médicinales. Sa structure fort complexe n'a été élucidée que sept ans après sa découverte grâce aux nouvelles techniques de R.M.N. du ¹³C. Bien que l'azadirachtine se présente sous la forme d'une poudre microcristalline, aucun cristal convenable pour une étude aux rayons X n'a jamais pu être obtenu.

L'azadirachtine est un antiappétant extrêmement puissant contre le criquet pèlerin *Schistocerca gregaria*; la prise de nourriture est totalement inhibée chez cet insecte à une concentration de 40 µg/l soit 10⁻⁸ M, l'équivalent de 1 ng par cm² de papier filtre ou 0,4 ppm. Bien que son activité antiappétante se manifeste contre plusieurs autres insectes, ce n'est pas un antiappétant universel; il est par exemple sans action sur le termite de Saintonge *Reticulitermes santonensis*.

Pour présenter un intérêt pratique, un antiappétant doit être suffisamment stable et doit être absorbé afin d'être transféré dans toute la plante; dans ces conditions même les jeunes pousses

apparues après le traitement sont protégées. L'azadirachtine présente cette propriété : elle est en effet absorbée par les racines de haricots et répartie dans toute la plante, la préservant ainsi de toute attaque des adultes du criquet pélerin.

L'azadirachtine possède en outre plusieurs atouts importants du point de vue de ses applications pratiques (8). Malgré sa structure extrêmement complexe, c'est une substance relativement abondante et facile à obtenir puisque 300 g de graines donnent 800 mg d'azadirachtine pure et que l'arbre est très répandu en Afrique et aux Indes. Elle n'est vraisemblablement pas toxique pour les oiseaux, puisque le fruit du margousier constitue une de leur nourriture favorite. Il en est sans doute de même pour les humains qui ont l'habitude de mâcher les jeunes pousses de margousier depuis des siècles pour prévenir les affections dentaires. De plus, elle est chimiquement instable.

Dans cette optique, le margousier et l'arbre à chapelets suscitent actuellement un grand intérêt aussi bien aux États-Unis (U.S. Department of Agriculture) qu'en Angleterre (Centre for Overseas Pest Research). Des recherches sont effectuées en vue d'isoler d'autres composés actifs et d'acclimater les arbres aux États-Unis. L'azadirachtine est, en effet, extrêmement puissante contre le petit scarabée japonais et différentes cochenilles, insectes causant actuellement des dégâts extrêmement importants dans ce pays.

Il est intéressant de noter que, dès 1937, Volkonsky avait envisagé l'emploi des extraits de *Melia azedarach* en agriculture (20) : « les feuilles peuvent être récoltées et séchées par les cultivateurs eux-mêmes pour être utilisées, le moment venu, sous forme de décoction à 2 ou 5 p. 100 ». Il avait évalué qu'un arbre de 8 m de haut pouvait fournir en juillet-août 400 kg de feuilles (en poids sec), soit une quantité suffisante pour asperger 20 à 60 ha de vigne. « On peut donc prévoir que, si le procédé s'avère efficace, les cultivateurs pourront par la suite entretenir dans leur propriété un nombre de mélias suffisant pour protéger eux-mêmes leurs cultures ». C'est un programme séduisant pour les écologistes de notre époque !

Conclusion

La liste des substances antiappétantes d'origine naturelle, dont la structure chimique a été établie, s'allonge sans cesse. L'exploitation des observations, plus ou moins empiriques, accumulées depuis un grand nombre d'années est pourtant loin d'être terminée et de nombreux composés antiappétants restent à isoler et caractériser.

Le travail réalisé par Jermy (21) pourrait, par exemple, être le point de départ d'une recherche systématique. En effet, sans avoir isolé aucune substance, il a recherché la présence éventuelle d'antiappétants susceptibles d'être actifs vis-à-vis de 8 espèces d'insectes dans un lot imposant de plantes appartenant à 43 familles. Ce travail lui a permis d'apporter de précieuses données sur les relations plantes-insectes que nous avons abordées au début de cet article :

- La plus grande partie des plantes non-hôtes des espèces légèrement ou hautement spécialisées contient des antiappétants.
- Une plus grande spécificité à l'égard des plantes-hôtes s'accompagne d'une plus grande sensibilité des chémorécepteurs vis-à-vis des antiappétants.
- Dans le choix d'une plante-hôte cette sensibilité est plus importante que l'adaptation spécifique aux phagostimulants de la plante.
- La très grande spécificité des chémorécepteurs vis-à-vis des antiappétants rend attractive l'utilisation de ces derniers dans la lutte contre les insectes nuisibles.
- La richesse des plantes en antiappétants varie beaucoup suivant les familles : les papavéracées et les composées en contiennent plus que les légumineuses par exemple.

Parallèlement à ce travail de recherche des antiappétants naturels se pose le problème de la détermination de leur structure et de leur synthèse. Étant généralement, isolés à l'état de traces, il est nécessaire de développer des méthodes de synthèse pour pouvoir étudier plus facilement leurs propriétés biologiques et éventuelle-

ment se livrer à des essais au champ. Outre les synthèses du polygodial et du warburganal, déjà citées (19), seules quelques publications concernant l'élaboration du squelette labdane des ajugarines et des dérivés de la clérodine sont parues dans la littérature (22). La diversité des structures des molécules d'antiappétants offre donc au chimiste organicien un vaste domaine encore inexploité !

Bibliographie

- (1) a) A. J. Thorsteinson, *Ann. Rev. Entomol.*, 1960, **5**, 193.
b) T. H. Hsiao, *Entomologia exp. appl.*, 1969, **12**, 423.
- (2) R. F. Chapman, *Bull. ent. res.*, 1974, **64**, 339.
- (3) a) K. Munakata, A.C.S. Symp. Ser. n° 62 (1977). Host plant resistance to pests, 186-196 (Paul A. Hedin, éditeur Washington D. C.)
b) K. Munakata, « Insect feeding deterrents in plants », dans « Chemical control of insect behavior : theory and application » p. 93-102, H. H. Shorey et J. J. McKelvey (John Wiley and Sons, Inc).
- (4) J. Meinwald, G. D. Prestwich, K. Nakanishi et I. Kubo, *Science*, 1978, **199**, 1167.
- (5) J. P. Vigneron, *Ann. Zool. Ecol. anim.*, 1978, **10** (4), 663.
- (6) K. Munakata, *Pure and appl. chem.*, 1975, **42**, 57.
- (7) J. H. Butterworth et E. D. Morgan, *J. Insect. Physiol.*, 1971, **17**, 969.
- (8) K. Nakanishi, *Recent adv. Phytochem.*, 1975, **9**, 283.
- (9) a) W. Ma, *Meded. Landhoogeschool Wageningen*, 1972, **72** (11), 162.
b) W. Ma, *Physiol. Entomol.*, 1977, **2**, 199.
- (10) I. Kubo et K. Nakanishi, *Advances in pesticide Science*, Part 2, page 284 (Pergamon Press Oxford and New York, 1979).
- (11) F. Y. Chou, K. Hostettmann, I. Kubo, K. Nakanishi et M. Taniguchi, *Heterocycles*, 1977, **7** (2), 969.
- (12) R. W. Doskotch, E. H. Fairchild, C. T. Huang, J. H. Wilton, M. A. Beno et G. G. Christoph, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1441.
- (13) R. W. Doskotch, S. L. Keely, Jr. C. D. Hufford et F. S. El-Feraly, *Phytochemistry*, 1975, **14**, 769.
- (14) M. J. Pettei, I. Miura, I. Kubo et K. Nakanishi, *Heterocycles*, 1978, **11**, 471.
- (15) R. N. Sharma et V. N. Joshi, *Biovigyanam*, 1977, **3** (2) 225.
- (16) a) W. Kraus, W. Grimminger et G. Sawitzki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1978, **17** (6), 452.
b) W. Kraus, W. Grimminger et G. Sawitzki, *Symp. Pap. IUPAC, Int. Symp. Chem. Nat. Prod. 11th*, 1978, **2**, 115.
- (17) M. Gombos, K. Gasko, G. Verzar-Petri, L. Feuer, G. Toth, K. Szendre et J. Reish, *Symp. Pap. IUPAC, Int. Symp. Chem. Nat. Prod. 11th*, 1978, **1**, 209.
- (18) G. B. Russell, O. R. W. Sutherland, R. F. N. Hutchins et P. E. Christmas, *J. Chem. Ecol.*, 1978, **4** (5), 571.
- (19) a) S. P. Tanis et K. Nakanishi, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 4398.
b) T. Nakata, H. Akita, T. Naito et T. Oishi, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 4400.
c) A. Ohsuka et A. Matsukawa, *Chem. Lett.*, 1979, 635.
d) A. S. Kende et T. J. Blacklock, *Tet. Letters*, 1980, 3119.
e) D. J. Goldsmith et H. S. Kezar, *Tet. Letters*, 1980, 3543.
- (20) a) M. Volkonsky, *C.R. Soc. Biol. Paris*, 1937, **127**, 417.
b) M. Volkonsky, *Arch. Inst. Pasteur Alger*, 1937, **15**, 427.
- (21) T. Jermy, *Ent. exp. et appl.*, 1966, **9**, 1.
- (22) a) J. W. ApSimon et K. Yamasaki, *Chem. Letters*, 1977, 1453.
b) J. W. ApSimon et K. Yamasaki, *Polish J. Chem.*, 1979, **53**, 107.
c) D. J. Goldsmith, G. Srouji et C. Kwong, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 3182.
d) T. Tokoroyama, K. Matsuo et T. Kubota, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 1907.
e) S. Takahashi, T. Kusumi et H. Kakisawa, *Chem. Letters*, 1979, 515.
f) W. P. Jackson et S. V. Ley, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1979, 732.
g) Y. Kojima et N. Kato, *Agric. Biol. Chem.*, 1980, **44** (4), 855.
h) Y. Kojima et N. Kato, *Koen Yoshishu-Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai*, 22nd, 1979, 102. *Chem. Abstr.*, 1980, **93**, 46873 k.
i) A. S. Sarma et P. Chattopadhyay, *Tet. Letters*, 1980, 3719.
- (23) M. G. B. Drew, S. P. Hitchman, J. Mann et J. L. C. Lopes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1980, 802.