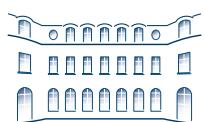




# Les Substances Naturelles : *La Panacée ?*

**Mercredi 27 Novembre 2019**



Fondation de la Maison de la Chimie





# Les Substances Naturelles : *La Panacée ?*

**Mercredi 27 Novembre 2019**

## Intérêts et risques des substances naturelles (organiques) : Usages, pharmacologie, toxicologie.

Les substances naturelles sont à l'origine de la découverte de principes actifs dans de nombreux domaines : pharmacie, traitement des plantes, cosmétique, substituts biodégradables de composés industriels issus de la pétrochimie. La tendance actuelle à en privilégier l'utilisation par rapport à des produits chimiques dérivés ou de synthèse pourrait conduire à des difficultés liées à leur composition complexe et la présence de composants indésirables.

Le présent colloque a pour objectif de présenter à la fois les problèmes à prendre en compte et les bénéfices que la mise en œuvre de ces substances naturelles va continuer à apporter dans plusieurs domaines industriels.

## Comité de Pilotage

Joël **BARRAULT** - Division de Chimie Industrielle de la Société Chimique de France

Pascale **BRIDOU BUFFET** - Fondation internationale de la Maison de la Chimie

Édouard **FREUND** - Fondation internationale de la Maison de la Chimie

Pascal **ISNARD** - Division de Chimie Industrielle de la Société Chimique de France

Marc J. **LEDOUX** - Fondation internationale de la Maison de la Chimie

Patrice **MEHEUX** - Société Française de Génie des Procédés (SFGP)

Claude **MONNERET** - Président Honoraire de l'Académie Nationale de Pharmacie

Margaret **VARKADOS-LEMARECHAL** - Fondation internationale de la Maison de la Chimie

## Programme

09h00 • Accueil (café)

09h30 - 10h15 • **Le naturel et le « chimique ».**

Des plantes médicinales aux substances naturelles.

Bernard **BODO**, Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris

### Session 1

#### Les Substances Naturelles : des associations complexes.

10h15 - 10h35 • **Caractérisation des Substances Naturelles :**  
tâtonnement ou méthode ?

Ali **AI-MOURABIT**, ICSN-CNRS, Gif sur Yvette

10h35 • Pause

11h00 - 11h20 • **Toxines de micro-algues marines :**  
un défi pour la santé humaine et l'environnement.  
Philippe **HESS**, IFREMER, Laboratoire Phytotoxines, Nantes

11h20 - 11h40 • **Menaces et opportunités thérapeutiques des toxines animales.**  
Denis **SERVENT**, CEA, Institut des Sciences du Vivant Frédéric Joliot,  
*SIMOPRO*, Gif sur Yvette

11h40 - 12h00 • **Utilisation à long terme des produits naturels, y a-t-il des risques ?**  
Hervé **FICHEUX**, THOR Personal Care, Compiègne

12h00 • Table Ronde

12h30 • Déjeuner



# Les Substances Naturelles : *La Panacée ?*

**Mercredi 27 Novembre 2019**

Conception graphique : CB DEFREIN | Photo : © BillionPhotos.com - Visions-AD - Kosmos111 / Adobe Stock | le 24/09/19

## Session 2

### Applications industrielles des Substances Naturelles.

- 14h00 - 14h30 • Innover dans les procédés d'extraction des substances naturelles.  
**Hélène DUCATEL**, Extractis, Dury
- 14h30 - 15h00 • Substances naturelles végétales et Industrie Pharmaceutique.  
**Bruno DAVID**, Laboratoires Pierre Fabre, Toulouse
- 15h00 - 15h30 • Substances naturelles pour la protection des cultures.  
**Laure MAMY**, INRA - UMR ECOSYS, Thiverval-Grignon
- 15h30 - 16h00 • Opportunité et limite des substances naturelles  
pour la protection des cultures.  
**Jean-Marc PETAT**, BASF France, Division Agro • Titre à confirmer
- 16h00 - 16h30 • Une chimie durable à partir de ressources renouvelables :  
la stratégie de Solvay !  
**Sergio MASTROIANNI**, Solvay, Saint-Fons
- 16h30 - 17h00 • Ressources renouvelables pour les produits d'Arkema  
aujourd'hui et demain.  
**Jean-Luc DUBOIS**, Arkéma, Colombes
- 17h00 • Table Ronde
- 17h30 • Fin du Colloque

## Caractérisation des Substances Naturelles : tâtonnement ou méthode ?

Ali AL-MOURABIT

*Institut de Chimie des Substances Naturelles - CNRS UPR 2301, Université Paris-Sud  
Université Paris-Saclay - Gif-sur-Yvette*

Les substances naturelles ont toujours constitué une formidable source de médicaments. En cherchant à tirer de la Nature le moyen de subsister et de se soigner, l'homme a constamment cherché par le jeu d'essais-erreurs avec son écosystème à sélectionner des ingrédients remèdes plus ou moins bioinspirés. Dans le sillage des découvertes comme celle de la quinine, de la pénicilline, du taxol, et de la GFP (protéine fluorescente verte)... l'homme s'attache toujours à valoriser la biodiversité avec l'ambition de découvrir des outils chimiques et biologiques, non seulement pour les médicaments de demain, mais aussi pour comprendre les interactions intra et interspécifiques au sein des écosystèmes<sup>1</sup>. Le défi actuel est d'analyser les constituants métaboliques du vivant et de comprendre au niveau moléculaire leur rôle dans les écosystèmes et sur le bien être des êtres-vivants. Les domaines de l'environnement, de la santé, de l'agriculture sont largement concernés par la chimie des substances naturelles terrestres et marines.

La structure, la biosynthèse et l'action biologique<sup>2</sup> constituent une sorte de carte d'identité de chaque substance naturelle.

Actuellement, les laboratoires modernes déploient les méthodes analytiques et chimiques les plus innovantes pour accélérer l'identification et la caractérisation des structures moléculaires. Ainsi de nouvelles opportunités d'étude et de valorisation s'ouvrent dans les domaines de santé et de l'agriculture dans un contexte de développement durable et d'une utilisation raisonnée de la biodiversité.

La combinaison des traitements informatiques des « *big data* » et les nouvelles techniques analytiques puissantes ouvrent de nouveaux jours à la chimie des substances naturelles. Outre la formidable progression de la génomique qui permet de prévoir les structures des petites molécules, les nouvelles méthodes de diffraction RX des molécules dans des matrices non cristallines<sup>3</sup> et la diffraction électronique sur microcristaux de petites molécules<sup>4</sup>, sont des exemples parmi d'autres...

### Références :

- <sup>1</sup> Understanding the chemistry of chemical communication: Are we there yet, PNAS, 100, 14514-14516, **2003**
- <sup>2</sup> Biosynthesis, Asymmetric Synthesis, and Pharmacology Including Cellular Targets of the Pyrrole-2-Aminoimidazole Marine Alkaloids, Nat. Prod. Rep., 28, 1229-1260, **2011**
- <sup>3</sup> X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes, Nature, 461, 495, **2013**
- <sup>4</sup> The CryoEM Method MicroED as a Powerful Tool for Small Molecule Structure Determination, ACS Cent. Sci. 411, 1587-1592, **2018**

**Mots Clés**      Métabolites, Caractérisation, Analyse chimique, Structure, Chimiodiversité.

## Le naturel et le « chimique ». Des plantes médicinales aux substances naturelles.

Bernard BODO

*Chimie des Substances naturelles - UMR 7245 CNRS/Muséum - Paris*

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 et de communication : les substances naturelles. Les sociétés humaines ont toujours été fascinées par ces substances qu'elles ont extraites de plantes, d'animaux et plus récemment de micro-organismes pour en faire des remèdes, des poisons de chasse ou de guerre, des euphorisants, stimulants, cosmétiques et colorants... D'abord extraites en mélanges, puis à partir du XIX<sup>ème</sup> siècle sous forme de produits purs et caractérisés, c'est le XX<sup>ème</sup> siècle qui a vu leur obtention par la synthèse organique. Mais une substance synthétique n'est pas différente d'une substance naturelle : les deux sont des molécules « chimiques » et peuvent présenter des avantages ou des inconvénients. Naturel n'est pas synonyme d'innocuité et synthétique de néfaste.

Ainsi, depuis les débuts de l'histoire, dans toutes les parties du monde, les plantes ont été des sources de remèdes. Dans la Rome antique, Galien (129-216) prescrit des remèdes très complexes, certains à base d'une centaine de plantes comme la thériaque. Puis Paracelse (1493-1541) introduit des composés inorganiques dans la thérapeutique (iatrochimie). Il considère que tout remède est un poison la question étant le dosage et il recommande la recherche des principes actifs, alors souvent obtenus par distillation, avant que l'utilisation de solvants ne se développe.

L'isolement de substances naturelles pures ne commence réellement qu'au début du 19<sup>e</sup> siècle, avec la morphine, le cholestérol, la quinine... La saga du cholestérol est significative des difficultés alors rencontrées : Chevreul l'isole en 1813, le caractérise par ses propriétés et sa composition centésimale. Mais sa formule brute correcte date de 1888, et sa formule développée de 1932, deux prix Nobel ayant été attribués en 1927 et 1928 pour des structures inexactes ! L'histoire de la quinine et de nombreuses autres substances naturelles n'est pas très différente. Aujourd'hui les résultats fiables sont obtenus en quelques jours grâce aux méthodes spectrométriques et chromatographiques.

La synthèse des substances naturelles démarre au XIX<sup>ème</sup> siècle, et ne concerne alors que très peu de substances simples : urée, acide acétique, glucose... Le XX<sup>ème</sup> siècle voit l'explosion de cette chimie de synthèse au laboratoire, impliquant une multitude de chimistes. Elle permet de confirmer les structures proposées, de préparer les produits en grandes quantités, aux propriétés améliorées, ainsi que des analogues simplifiés ou d'obtention moins coûteuse (Nivaquine®/quinine ou Taxotère®/Taxol®).

La mise à disposition pour la médecine de molécules pures et clairement identifiées, donne des médicaments plus efficaces et permet aussi d'échapper aux problèmes que pose l'utilisation de plantes médicinales dont la composition peut varier selon les modes de culture, les erreurs d'identifications et les problèmes de contamination. La composition d'une plante n'est jamais simple et peut impliquer la présence de substances toxiques, ou l'évaluation de la toxicité d'une substance peut évoluer (roténoïdes). Enfin, certaines plantes sont rendues toxiques du fait de leur contamination par des moisissures productrices de mycotoxines. La vigilance doit toujours s'imposer.

## Substances naturelles végétales et Industrie Pharmaceutique.

Bruno DAVID

*Directeur Phytochimie et Biodiversité - Green Mission Pierre Fabre  
Laboratoires Pierre Fabre - Toulouse*

Les substances naturelles végétales ont fourni l'essentiel des médicaments depuis la nuit des temps. À la fin du XX<sup>ème</sup> siècle près de 50% des traitements anticancéreux utilisés étaient d'origine végétale [1]. Les principales molécules actives en oncologie et les plantes sources seront présentées. L'importance actuelle et future des substances naturelles végétales sera discutée en se basant sur l'activité des Laboratoires Pierre Fabre ; un groupe international de taille moyenne qui emploie 11 000 collaborateurs dans le monde et réalise 40% de son chiffre d'affaires (pharmacie et dermocosmétique) avec les végétaux. Nous aborderons les difficultés du criblage à haut débit (HTS) sur les substances naturelles initié en 1980 qui ont conduit les sociétés pharmaceutiques à mettre fin à leurs programmes de bioprospection et de criblage extensif au début des années 2000 [2-3]. Les nouvelles approches alternatives au HTS de substances naturelles consistent notamment à réaliser du criblage virtuel, à repositionner des molécules connues et à pratiquer l'approche fragments naturels [4] sans oublier la valorisation d'extraits standardisés et purifiés. Les techniques récentes de métabolomique et notamment les réseaux moléculaires obtenus à partir des analyses de spectrométrie de masse haute résolution offrent également des perspectives prometteuses [5]. Les végétaux présentent donc encore un avenir prometteur en tant que source de molécules actives pour la santé humaine malgré les difficultés techniques intrinsèques et la complexité des réglementations récentes liées à l'accès aux ressources génétiques et au partage des avantages.

### Références :

- [1] Newman DJ, Cragg GM (2016) Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 79: 629-61
- [2] B. David, F. Ausseil F. (2014) High throughput screening of vegetal natural substances. In *Handbook of Chemical and Biological Plant Analytical Methods*, First Edition, K. Hostettmann Editor-in Chief, John Wiley & Sons Ltd. 2014. Hoboken (NJ, USA). DOI: 10.1002/9780470027318.a9944
- [3] B. David, J-L Wolfender, D. Diaz. (2015) The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. *Phytochem Rev.* 14: 299–315
- [4] B. David, P. Schambel P et al (2019) Renewed interest in natural products with a natural fragment library, a new and disruptive approach for innovative drug discovery. *Phytochem Rev.*, 2019. DOI 10.1007/s11101-019-09612-4
- [5] Wolfender JL, Litaudon M et al. (2019) Innovative omics-based approaches for prioritisation and targeted isolation of natural products - new strategies for drug discovery. *Nat Prod Rep.* 36: 855-868

**Mots Clés :** Substances naturelles, Produits naturels, Phytochimie, Industrie pharmaceutique.

## Ressources renouvelables pour les produits d'Arkema aujourd'hui et demain.

Jean-Luc DUBOIS

*Arkema France, Direction Recherche et Développement, Colombes*

Arkema exploite 4 unités industrielles de conversion de ressources renouvelables dans le monde. L'usine de Marseille convertit de l'huile de ricin, issue d'une plante tropicale, pour produire le monomère du polyamide-11 (RILSAN). Ce faisant, de multiples coproduits sont générés qui ont progressivement trouvé des marchés dans des domaines aussi variés que les solvants, les arômes et parfums, les lubrifiants...

Une seconde usine en Chine convertit aussi de l'huile de ricin avec un autre procédé pour produire de l'acide sébacique (un diacide linéaire à 10 atomes de carbone). L'acide sébacique est utilisé comme monomère dans les polyamides (Polyamide 10.10) mais aussi pour la production de lubrifiants, de plastifiants, de la diamine... Là aussi les coproduits ont trouvé des marchés, dans des domaines variés.

Aux Etats Unis, Arkema produit des huiles de soja et huiles de lin époxydées, utilisées comme plastifiants secondaires dans des applications polymères. Cependant, le procédé est assez flexible pour pouvoir aussi époxyder des terpènes, limonènes, pinènes...

En France, à Feuchy (près d'Arras), des acides gras sont convertis en nitriles gras, puis en amines grasses. Ces produits sont utilisés pour leurs propriétés de tensioactifs. Arkema utilise aussi des acides gras pour des applications en résines alkydes (résines pour peintures), ainsi que différents produits dérivés de ressources naturelles dans plusieurs autres applications.

Arkema a annoncé la construction en Asie, d'une autre unité basée sur la technologie exploitée à Marseille pour la production du monomère du PA11, et donc toujours basée sur l'huile de ricin.

Du fait de la prédominance des ressources oléagineuses dans les produits issus de ressources renouvelables dans le portefeuille d'Arkema, assez logiquement les recherches ont été et restent axées sur l'utilisation des huiles végétales. Différentes plantes présentent un intérêt pour des applications industrielles, telles que la Cameline, le Crambe, le Carthame. Lors de la présentation, les spécificités de ces plantes seront abordées ainsi que les produits qui peuvent en découler.

**Mots Clés :** Huiles végétales, Ricin, Monomères, Acides gras.

## Innover dans les procédés d'extraction des substances naturelles.

Hélène DUCATEL

*EXTRACTIS - Dury*

EXTRACTIS est un Institut Technique Agro-industriel positionné sur le fractionnement du végétal pour la production d'additifs, d'ingrédients, d'extraits végétaux et d'actifs pour les marchés alimentaires et non alimentaires.

Sa particularité repose sur sa capacité à travailler en R&D depuis l'échelle laboratoire jusqu'au pilote industriel et sur son offre de façonnage pour accompagner la mise sur le marché de l'innovation. Cette double activité permet à EXTRACTIS d'avoir un business model particulièrement résilient et une grande proximité avec le monde industriel.

Cette présentation a pour objet de mettre en avant les nouveaux enjeux de ce secteur pour innover à partir des substances naturelles. Les attentes des industriels se traduisent notamment par une demande en matières premières végétales produites plus durablement pour réduire l'empreinte environnementale du produit, mais également par le développement de nouveaux procédés dans le domaine du downstream processing, de l'extraction et de la purification, avec des procédés plus économiques, plus efficaces et plus durables. On parle aujourd'hui d'éco-extraction, voire même d'éco-extraction circulaire. Cette notion d'économie circulaire dans la bioéconomie prend tout son sens lorsqu'il s'agit de valoriser les coproduits, en particulier dans des valorisations autres qu'énergétiques.

Plusieurs facettes seront donc abordées : du sourcing de la matrice végétale au procédé mis en œuvre pour extraire et purifier les molécules d'intérêt. Plusieurs exemples de réalisation seront présentés pour illustrer ces nouveaux enjeux.

**Mots Clés :** Extraits végétaux, Eco-extraction.

## Utilisation à long terme des produits naturels, y a-t-il des risques ?

Hervé FICHEUX, Thomas CREUSOT

*Département de Toxicologie - THOR Personal Care - Compiègne*

Les substances naturelles sont à la base de nombreuses Pharmacopées occidentales et occupent toujours une place thérapeutique prépondérante en Asie.

La recherche « du naturel » dans notre société a conduit à un regain d'intérêt pour les dérivés des plantes, des algues, des produits minéraux...

De nombreuses publications grand public vantent l'intérêt de telles substances, parées des vertus les plus diverses. Les scientifiques se sont interrogés, et certains auteurs ont résumé la problématique par la phrase suivante : « Le chimique est-il systématiquement mauvais, et le naturel forcément bon ? ».

Afin de répondre de manière pragmatique à la question, l'évaluateur du risque dispose de nombreux outils parmi lesquels la toxicologie, la pharmacologie, la pharmacocinétique, et l'expologie.

Les effets aigus de certains toxiques d'origine naturelle sont bien connus car souvent spectaculaires. En revanche, l'effet chronique et le risque éventuel que fait courir l'utilisation de molécules naturelles sont beaucoup plus insidieux et demandent une approche scientifique subtile.

Cet exposé sera l'occasion d'appréhender l'approche du toxicologue au travers de quelques exemples pris dans la vie quotidienne.

**Mots Clés :** Risque, Naturel, Toxicologie, Exposition, Chronique.

## Toxines de micro-algues marines : un défi pour la santé humaine et l'environnement.

Philippe HESS

Ifremer, Centre Atlantique - Laboratoire Phycotoxines - Nantes

Les toxines de micro-algues sont un vaste assemblage de groupes de composés avec une chimie très diverse reflétant la très grande biodiversité marine, en particulier parmi les protistes. On y trouve des polycétides autant que des alcaloïdes et des acides aminés. Il s'agit essentiellement de petites molécules (< 1500 dalton) même si certaines toxines font exception comme la maïtotoxine (3428 g/mole), la plus grosse molécule naturelle non-protéinique décrite. Les toxines algales peuvent affecter l'homme, soit indirectement via la consommation de produits de la mer contaminés (empoisonnements) ou directement via l'exposition cutanée ou par voie d'inhalation des aérosols marins. Il y a également des composés algaux qui affectent la faune marine (mollusques bivalves, poissons, mammifères marins...). Ainsi on considère que ces toxines constituent un double défi : (i) pour la protection de la santé humaine et (ii) la protection de l'environnement, en particulier les ressources exploitées.

Les cibles biologiques chez l'homme sont aussi diverses que les toxines et comprennent les canaux ioniques ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ ...) et d'autres récepteurs autant que les voies de métabolisation enzymatique (inhibition de phosphoprotéines-phosphatases).

Même si l'on a répertorié plus de 600 composés en tant que toxines algales, ceux responsables des effets pour l'homme ou la faune marine, sont toujours en phase de découverte et la caractérisation de ces composés reste une activité importante et itérative. Notons que les cibles biologiques ne sont pas non plus identifiées pour toutes les toxines, en particulier pour celles découvertes relativement récemment, telles que les azaspiracides qui provoquent de forts troubles digestifs chez le consommateur de coquillages contaminés. L'identification de nouvelles toxines est également liée à la recherche médicale et en biochimie. Les toxines affectant la faune marine sont encore peu étudiées et méritent une attention particulière pour la découverte de nouveaux produits naturels. Comme indiqué par Paracelse, toute substance est toxine et rien n'est toxique, il s'agit d'une question de dose. La recherche de nouveaux produits naturels marins peut donc s'inspirer des toxines et de leurs analogues, comme pour le dinoflagellé *Karenia brevis* producteur de brévétoxine (agoniste du site 5 du canal sodique voltage-dépendant) ainsi que de brévénal (antagoniste de ce récepteur). Enfin, le changement climatique et global induit également des changements peu prévisibles dans les communautés de protistes marins ce qui engendre en retour une augmentation de la diversité de toxines à surveiller. Nos travaux récents sur les méthodes de détection ciblées et non-ciblées seront présentés.

### Références :

Rossini G.P. and Hess P. (2010) *Phycotoxins: chemistry, mechanism of action and shellfish poisoning*. Chapter 2.3 in "Clinical Toxicology", Vol. 2, pages: 65-122. Andreas Luch (ed.) "Experientia Supplementa" (EXS) book series, Birkhäuser Publishing, Basel.

**Mots Clés :** Dinoflagellés, Diatomées, Cyanobactéries, Changement global, Climat.

## Substances naturelles pour la protection des cultures.

Laure MAMY, Enrique BARRIUSO

*ECOSYS - INRA-AgroParisTech-Université Paris-Saclay - Thiverval-Grignon*

La directive Européenne 2009/128/EC<sup>1</sup> instaurant un cadre d'action communautaire pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable promeut l'utilisation de méthodes non chimiques de protection des plantes. Les produits phytopharmaceutiques de biocontrôle, et notamment ceux qui comprennent des substances naturelles d'origine végétale, animale ou minérale<sup>2</sup>, sont des alternatives potentielles aux pesticides de synthèse conventionnels car ils sont supposés avoir des impacts plus faibles sur l'environnement et la santé.<sup>3</sup>

À ce jour, 41 substances naturelles sont autorisées en France pour protéger les cultures (contre 250 pesticides de synthèse).<sup>2</sup> Elles sont d'origine minérale, extraites de végétaux ou produites par des bactéries. Ces 41 substances couvrent des usages herbicide, insecticide, fongicide, acaricide, molluscicide, régulateur de croissance et stimulateur de défense naturelle, pour la plupart des cultures (grandes cultures, vignes, vergers, cultures ornementales et cultures maraîchères). Toutefois, le nombre de substances par usage reste limité : par exemple, parmi les 41 substances, seules 4 d'entre elles ont une fonction herbicide (acide acétique, acide pélargonique, acide caprylique, acide caprique).

Certaines de ces substances naturelles sont considérées à « faible risque », c'est-à-dire qu'elles présentent un risque faible pour la santé humaine, la santé animale et l'environnement. C'est le cas de la laminarine (stimulateur de défense naturelle), extraite de l'algue brune *Laminaria digitata*. En revanche, d'autres substances peuvent avoir une toxicité importante, comme l'abamectine (insecticide, acaricide ; produite par la bactérie du sol *Streptomyces avermitilis*), et/ou être persistante dans l'environnement, comme le spinosad (insecticide, produit par la bactérie du sol *Saccharopolyspora spinosa*).

Les substances naturelles sont soumises aux mêmes procédures d'évaluation réglementaires (efficacité biologique, risques pour la santé, l'environnement...) que les pesticides de synthèse, mais des questions subsistent quant à l'adéquation des méthodes d'évaluation utilisées actuellement. D'autre part, des recherches sont nécessaires pour approfondir la caractérisation des propriétés environnementales et toxicologiques des substances naturelles et évaluer les risques liés à leurs utilisations ainsi que pour développer l'offre de substances disponibles.

### Références :

- <sup>1</sup> Directive 2009/128/EC. Directive of the European parliament and of the council of 21 October 2009 establishing a framework for Community action to achieve the sustainable use of pesticides. Official Journal of European Union, L309/71, 2009.
- <sup>2</sup> DGAL/SDQSPV/2019-615. DGAL/SDQSPV/2019-615 du 22/08/2019 : Liste des produits phytopharmaceutiques de biocontrôle, au titre des articles L.253-5 et L.253-7 du code rural et de la pêche maritime, 13p, 2019.
- <sup>3</sup> Robin DC, Marchand PA. Evolution of the biocontrol active substances in the framework of the European Pesticide Regulation (EC) No. 1107/2009. Pest Management Science, 75 : 950-958, 2019.

**Mots Clés :** Pesticides, Substances naturelles, Biocontrôle, Environnement, Santé.

## Une chimie durable à partir de ressources renouvelables : La stratégie de Solvay !

Sergio MASTROIANNI, Philippe MARION, Olivier BACK, Emmanuel MARX

*Solvay Research and Innovation - Saint-Fons*

En tant que groupe industriel résolument engagé dans le développement durable, Solvay développe de nouveaux produits et solutions différenciantes pour ses clients.

La diminution de l'empreinte énergétique, carbone et CO<sub>2</sub>, et l'augmentation de la part de ressources renouvelables font partie de ses axes stratégiques.

De façon générale, les industriels sont toujours à la recherche de la meilleure solution qui implique un rapport performance/coût optimal, des matières premières renouvelables, ainsi que de routes et processus chimiques performants associant une liberté d'exploitation. Une approche originale développée par Solvay combinant l'analyse des coûts environnementaux et économiques intégrant l'analyse du cycle de vie - y compris pour les applications - permet de s'assurer que des solutions réellement durables sont générées. [1-5]

La présentation d'aujourd'hui sera axée sur nos efforts continus pour remplacer les tensioactifs fossiles par de nouveaux produits à partir de ressources renouvelables. [6-7] Elle constitue également l'occasion de partager notre vision d'industriel, à travers quelques exemples, en insistant sur les enjeux importants, mais aussi sur les opportunités et perspectives futures.

### Références :

1. Monnet F.; Marion P.; Labeau M.P.; Cochennec C.; Speroni F.; Charati S.; Dahanayake M.; Lapersonne, P.; Martins S.; Nascimento R.; "Chemistry and Chemicals from renewables within Solvay" in "Chemicals and Fuels from Bio-based Building Blocks", Wiley, F.Cavani Editor, ISBN: 978-3-527-33897-9F, April **2016**
2. Sauvion G.N.; "Process Innovation focused on sustainable chemistry- A demonstrated expertise and a commitment for the future", keynote lecture ISGC, May 6th **2015**.
3. Marion P.; Bernela B.; Piccirilli A.; Estrine B.; Patouillard N.; Guilbot, J.; Jerome J.; "Sustainable chemistry: How to produce better and more from less?", Green Chemistry, 19(21), pp4973-4989, **2017**,
4. Sheldon,R.A.; "The E factor 25 years on : the rise of green chemistry and sustainability", Green Chemistry, ,19, pp18-43, **2017**
5. Keijer T., Bakker V, Slootweg JC, "Circular chemistry to enable a circular economy" Nature Chemistry, 11, 195, **2019**
6. O.Back, R.Leroy, P.Marion,P.Moreau, M.Morvan, WO 2016117817 A1 20150521
7. D.Morvan, R.Wischert, O. Back and E. Muller WO 2017/097220

**Mots Clés :** Tensioactifs, Développement durable, Acides gras, Bio-ressources.

## Opportunité et limite des substances naturelles pour la protection des cultures.

Jean-Marc PETAT, Pascal LACROIX, Anne RESWEBER

*BASF France Agricultural Solutions - Ecuilly*

La nature a toujours été une source d'inspiration pour la protection des cultures mais elle a aussi montré parfois ses limites, tant au niveau de l'efficacité et de la rentabilité attendues par les utilisateurs qu'au niveau des impacts potentiels sur la santé et l'environnement. Une nouvelle ingénierie technologique poussée par la recherche publique et les startups ouvre une nouvelle ère de découverte scientifique de substances naturelles pour répondre aux attentes des agriculteurs. Cependant, compte tenu du pas de temps de la recherche et des contraintes d'homologation, ces nouvelles substances naturelles efficaces pour la protection des cultures sont attendues d'ici 2025-2030. Il existe donc clairement un décalage entre les attentes sociétales vers plus de naturalité, la réalité de la recherche et les exigences de l'homologation des produits phytosanitaires. L'avenir et le développement des substances naturelles pour la protection des cultures ne passeront pas par une homologation au rabais ou des dérogations qui sacrifient l'exigence de recherche de substances de plus en plus respectueuses de la santé et de l'environnement. Différents exemples concrets viendront illustrer ces propos.

**Mots Clés :** Nouvelle technologie du sourcing naturel, Risque de naturalité à tout prix, Évaluation scientifique des substances naturelles.

## Menaces et opportunités thérapeutiques des toxines animales.

Denis SERVENT

CEA/Institut des Sciences du Vivant Frédéric Joliot/DMTS/SIMOPRO - Gif-sur-Yvette

Les venins produits par les animaux venimeux (serpents, araignées, scorpions, cônes marins...) sont constitués de plusieurs centaines, voire de milliers de composés différents, dont principalement des enzymes et des peptides riches en pont disulfure qui ont été sélectionnés au cours du processus d'évolution afin de conférer à ces animaux la capacité de tuer ou d'immobiliser leurs proies ou de se défendre contre leurs prédateurs<sup>1</sup>. Ces composés agissent principalement sur un petit nombre de cibles moléculaires bien caractérisées et jouant un rôle physiologique cruciales chez les animaux envenimés. Recrutées par évolution convergente, les toxines affectent plus particulièrement les systèmes physiologiques vitaux de la proie, comme les systèmes neuro-musculaire, cardiovasculaire ou de l'hémostase<sup>2</sup>. De ce fait, les animaux venimeux, et plus particulièrement les serpents, constituent un réel risque de santé publique dans de nombreux pays, principalement des continents asiatiques et africains, où ils provoquent plus de 100.000 morts par an.

Néanmoins, en dehors de leurs effets toxiques, les toxines présentes dans les venins ont prouvé depuis déjà de nombreuses années leur potentiel thérapeutique. En effet, certaines de ces toxines sont devenues des agents thérapeutiques précieux en raison de leur spécificité et de leur puissance extrêmement élevées pour des cibles moléculaires particulières. Il existe actuellement plus d'une demi-douzaine de médicaments dérivés de peptides ou de protéines de venin, actifs dans de nombreux champs thérapeutiques comme les pathologies cardiovasculaires, de l'hémostase, la douleur ou le diabète. Plusieurs douzaines de nouvelles molécules sont actuellement en phase clinique<sup>3</sup>.

Dans cette présentation, les différentes stratégies d'identification de nouvelles toxines d'intérêt thérapeutique potentiel seront présentées, des exemples majeurs de médicaments dérivés de toxines seront détaillés ainsi que les toxines actuellement étudiées dans notre laboratoire.

### Références :

- 1 Casewell, N. R., Wuster, W., Vonk, F. J., Harrison, R. A. & Fry, B. G. Complex cocktails: the evolutionary novelty of venoms. *Trends Ecol. Evol.*, 28, 219-229, 2013
- 2 Fry, B. G. et al. The toxicogenomic multiverse: convergent recruitment of proteins into animal venoms. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 10, 483-511, 2009
- 3 King, G. F. Venoms to Drugs: Venom as a Source for the Development of Human Therapeutics. RCS Publishing, 1-306, 2015

**Mots Clés :** Toxines, Venins.

## Notes

---

## Notes

---



Maison de la Chimie  
28 rue Saint Dominique 75007 PARIS