

Pesticides néonicotinoïdes. Tendances, usages et modes d'action des métabolites.

(Voir l'article original sur <http://link.springer.com/article/10.1007/s11356-014-3470-y>)

N. Simon-Delso. V. Amaral-Rogers. L. P. Belzunces. J. M. Bonmatin. M. Chagnon. C. Downs. L. Furlan. D. W. Gibbons. C. Giorio. V. Girolami. D. Goulson. D. P. Kreutzweiser. C. H. Krupke. M. Liess. E. Long. M. McField. P. Mineau. E.A.D. Mitchell. C.A. Morrissey. D.A. Noome. L. Pisa. J. Settele. J.D. Stark. A. Tapparo. H. Van Dyck. J. Van Praagh. J.P. Vander Sluijs. P. R. Whitehorn & M. Wiemers

Received: 4 May 2014 / Accepted: 15 August 2014 # The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

Published online : 19 september 2014



Responsible editor: Philippe Garrigues

N. Simon-Delso · L. Pisa · J. P. Van der Sluijs
Environmental Sciences, Copernicus Institute, Utrecht University,
Heidelberglaan 2, 3584 CS Utrecht, The Netherlands

N. Simon-Delso (*)
Beekeeping Research and Information Centre (CARI), Place Croix du
Sud 4, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium e-mail:
noa.simondelso@student.uclouvain.be

V. Amaral-Rogers
Buglife, Bug House, Ham Lane, Orton Waterville, PE2 5UU
Peterborough, UK

L. P. Belzunces
INRA, UR 406 Abeilles & Environnement, Laboratoire de
Toxicologie Environnementale, Site Agroparc, 84000 Avignon,
France

J. M. Bonmatin
Centre National de la Recherche Scientifique, Centre de
Biophysique Moléculaire, rue Charles Sadron, 45071 Orléans Cedex
02, France

M. Chagnon
Université du Québec À Montréal, Département des sciences
biologiques, Case Postale 8888, succursale Centre-ville, Montréal,
Québec, Canada H3C 3P8

C. Downs
Haereticus Environmental Laboratory, P.O. Box 92, Clifford, VA
24533, USA

L. Furlan Veneto Agricoltura, Legnaro, PD, Italy

D. W. Gibbons Centre for Conservation Science (RSPB), The
Lodge, Sandy, Bedfordshire SG19 2DL, UK

C. Giorio
Department of Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road,
CB2 1EW Cambridge, UK

V. Girolami
Dipartimento di Agronomia Animali Alimenti Risorse Naturali e

Ambiente, Università degli Studi di Padova, Agripolis, viale
dell'Università 16, 35020 Legnaro, Padova, Italy

D. Goulson
School of Life Sciences, University of Sussex, Brighton BN1 9RH,
UK

D. P. Kreutzweiser
Canadian Forest Service, Natural Resources Canada, 1219 Queen
Street East, Sault Ste Marie, ON, Canada P6A 2E5

C. H. Krupke · E. Long
Department of Entomology, Purdue University, West Lafayette, IN,
USA

M. Liess
Department of System Ecotoxicology, Helmholtz Centre for
Environmental Research - UFZ, 04318 Leipzig, Germany

M. McField
Healthy Reefs for Healthy People Initiative, Smithsonian Institution,
Belize City, Belize

P. Mineau
Pierre Mineau Consulting, 124 Creekside Drive, Salt Spring Island
V8K 2E4, Canada

E. A. D. Mitchell
Laboratory of Soil Biology, University of Neuchâtel, Rue Emile
Argand 11, 2000 Neuchâtel, Switzerland

E. A. D. Mitchell
Jardin Botanique de Neuchâtel, Chemin du Perthuis-du-Sault 58,
2000 Neuchâtel, Switzerland

C. A. Morrissey
Department of Biology and School of Environment and
Sustainability, University of Saskatchewan, 112 Science Place,
Saskatoon, SK S7N 5E2, Canada

D. A. Noome
Kijani, Oud Blaricumweg 36b, 1411JT Naarden, The Netherlands

J. Settele · M. Wiemers
UFZ, Helmholtz Centre for Environmental Research, Department of

Community Ecology, Theodor-Lieser-Str. 4, 06120 Halle, Germany

J. Settele
German Centre for Integrative Biodiversity Research (iDiv), Halle-
Jena-Leipzig, Deutscher Platz 5e, 04103 Leipzig, Germany

J. D. Stark
Puyallup Research and Extension Centre, Washington State
University, Puyallup, WA 98371, USA

A. Tapparo
Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di
Padova, via Marzolo 1, 35131 Padova, Italy

H. Van Dyck

Behavioural Ecology and Conservation Group, Biodiversity Research
Centre, Université Catholique de Louvain (UCL), Croix du Sud 4-5
bte L7.07.04, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

J. Van Praagh
Scientific Advisor, Hassellstr. 23, 29223 Celle, Germany

J. P. Van der Sluijs
Centre for the Study of the Sciences and the Humanities, University
of Bergen, Postboks 7805, 5020 Bergen, Norway

P. R. Whitehorn
School of Natural Sciences, University of Stirling, Stirling FK9 4LA,
UK

Résumé.

Depuis leur découverte dans les années 1980, les pesticides néonicotinoïdes sont devenus la classe la plus largement utilisée des insecticides, dans le monde entier, avec des applications à grande échelle allant de la protection des plantes (cultures, légumes, fruits), aux produits vétérinaires et aux biocides pour le contrôle des invertébrés parasites en pisciculture. Dans cette revue, nous joignons la fipronil, un phénylpyrazole, aux néonicotinoïdes en raison de la similitude de leur toxicité, des profils physico-chimiques, et de leur présence dans l'environnement. Les néonicotinoïdes et le fipronil représentent actuellement environ un tiers du marché mondial des insecticides ; la production mondiale annuelle de l'archétype des néonicotinoïdes, l'imidaclopride, a été estimée au total à 20 000 tonnes de substance active en 2010. Le succès initial des néonicotinoïdes et du fipronil est dû à plusieurs raisons : (1) il n'y avait pas de résistance connue à ces pesticides chez les ravageurs cibles, principalement en raison de leur développement récent, (2) leurs propriétés physico-chimiques rassemblaient de nombreux avantages par rapport à celles des générations précédentes d'insecticides (c'est-à-dire, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthrinoïdes, etc.), et, (3) ils partagent et supposent des risques réduits pour l'opérateur et le consommateur. En raison de leur nature systémique, ils sont absorbés par les racines ou les feuilles et transloqués à toutes les parties de la plante, laquelle, à son tour, est effectivement toxique pour les insectes herbivores. La toxicité persiste pendant une période de temps variable en fonction de la plante, de son stade de croissance, et de la quantité de pesticide appliquée. Une grande variété d'applications sont disponibles, y compris la NON Bonne Pratique Agricole (GAP) prophylactique d'application courante en enrobage de semences. En conséquence de leur utilisation extensive et de leurs propriétés physico-chimiques, ces substances peuvent être trouvés dans tous les compartiments environnementaux, y compris le sol, l'eau et l'air. Les néonicotinoïdes et le fipronil fonctionnent en perturbant la transmission nerveuse dans le système nerveux central des invertébrés. Les néonicotinoïdes imitent l'action des neurotransmetteurs, tandis que le fipronil inhibe les récepteurs neuronaux. Ce faisant, les premiers stimulent en permanence les neurones conduisant finalement les invertébrés cibles à la mort. Comme pratiquement tous les insecticides, ils peuvent également avoir des effets létaux et sublétaux sur les organismes non cibles, y compris les vertébrés prédateurs d'insectes. En outre, une gamme d'effets synergiques avec d'autres facteurs de stress a été documentée. Ici, nous passons en revue de façon extensive leurs voies métaboliques, montrant comment les composés spécifiques et les métabolites communs, lesquels peuvent eux-mêmes être toxiques, forment ensemble deux cas. Ceux-ci peuvent entraîner une toxicité

prolongée. Compte tenu de leur large expansion commerciale, leur mode d'action, leurs propriétés systémiques chez les plantes, leur persistance et leur devenir environnemental, couplés avec des informations limitées sur les profils de toxicité de ces composés et de leurs métabolites, les néonicotinoïdes et le fipronil peuvent entraîner des risques importants pour l'environnement. Une évaluation globale des effets collatéraux potentiels de leur utilisation est donc opportune. Le présent document, et les chapitres suivants dans cette revue de la littérature mondiale, explorent ces risques et montrent une quantité croissante de preuves qui, sur la base de la persistance et de faibles concentrations de ces pesticides, posent de sérieux risques d'impacts environnementaux indésirables.

Mots-clés. Néonicotinoïdes. Fipronil. Tendances. Mécanisme d'action. Agriculture. Traitement des semences. Insecticides systémiques. Métabolites.

Introduction

Les néonicotinoïdes et le fipronil, un phénylpyrazole, sont des insecticides avec des propriétés systémiques. Leurs caractéristiques physico-chimiques, principalement évaluées en fonction de leur coefficient de partage octanol eau (K_{ow}) et de la constante de dissociation (pK_a), permettent leur pénétration dans les tissus végétaux et leur translocation à toutes les parties de la plante (Bromilow et Chamberlain 1995 ; Bonmatin et al. 2014). Quel que soit le mode d'application et la voie de pénétration dans la plante, ils sont transloqués dans tous les tissus de la plante ce qui la rend toxique pour les insectes (et potentiellement d'autres organismes) qui se nourrissent de la plante. Cela protège la plante contre les dommages directs, par insectes herbivores (principalement par les suceurs de sève), et, indirectement par les dommages causés par les virus aux plantes qui sont transmis par les insectes. La découverte de l'imidaclopride par Shinzo Kagabu, et son introduction ultérieure sur le marché en 1991, a débuté l'ère de la classe des insecticides néonicotinoïdes (Tomizawa et Casida 2011). L'imidaclopride a été suivi en 1999 par le thiaméthoxame (Maienfisch et al. 2001a) et la clothianidine, laquelle est un métabolite du thiaméthoxame (Meredith et al. 2002). Au cours des deux décennies suivantes, les néonicotinoïdes sont devenus les insecticides les plus largement utilisés des cinq grandes classes chimiques (les autres étant les organophosphorés, les carbamates, phénylpyrazoles, et les pyréthrinoïdes) sur le marché mondial (Jeschke et Nauen 2008 ; Jeschke et al. 2011 ; Casida et Durkin 2013).

La société française Rhône-Poulenc Agro (désormais Bayer CropScience) a découvert et développé le fipronil entre 1985 et 1987 (Tingle et al. 2003), mis sur le marché en 1993 (Tomlin, 2000). Il est à noter que les substances appartenant à la famille des phénylpyrazoles ont des effets principaux herbicides, alors que le fipronil est un insecticide puissant.

Dans les années 1980, de nombreux insectes ravageurs avaient développé une résistance aux organophosphorés, aux carbamates et aux pyréthroïdes sur le marché (Georgioui et Mellon 1983 ; Denholm et al. 1998 ; Alyokhin et al. 2008). Situés dans ce contexte d'augmentation de la résistance aux insecticides existants, les néonicotinoïdes et le fipronil ont été présentés comme ayant plusieurs attributs clés lesquels ont conduit à leur adoption rapide dans les deux environnements agricoles et urbains. Ces attributs étaient les suivants : une faible capacité de liaison des produits aux récepteurs neuronaux des vertébrés comparée à celle aux récepteurs neuronaux des invertébrés dévoilant ainsi une toxicité sélective pour les arthropodes, une grande persistance, leur nature systémique, une polyvalence dans l'application (en particulier l'enrobage de semences), leur solubilité dans l'eau, et une garantie d'impacts inférieurs sur les poissons et d'autres vertébrés.

Les sites de liaison des néonicotinoïdes aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs) et du fipronil au récepteur de l'acide γ -aminobutyric (GABA) des récepteurs dans le système nerveux des vertébrés sont différents de ceux chez les insectes. En général, les vertébrés ont une faible quantité de récepteurs nicotiniques ayant une haute affinité pour les néonicotinoïdes, c'est pourquoi les néonicotinoïdes montrent *a priori* une toxicité plus élevée chez les invertébrés que chez les vertébrés (y compris humain, par exemple, EPA 2003a ; Tomizawa et Casida 2003 ; Tomizawa et Casida 2005 ; Liu et al. 2010 ; Van der Sluijs et al. 2013). De même, la liaison du fipronil aux récepteurs GABA des insectes est plus étroite que celle observée pour les récepteurs des vertébrés (Cole et al. 1993 ; Grant et al. 1998 ; Hainzl et al. 1998 ; Ratra et Casida 2001 ; Ratra et al. 2001 ; Narahashi et al. 2010). Ceci, combiné avec l'utilisation fréquente des néonicotinoïdes et du fipronil en enrobage de semences ou traitement du sol plutôt que par pulvérisation, fut censé les rendre relativement plus sûrs pour les travailleurs agricoles. Ces caractéristiques les opposaient aux insecticides alternatifs qu'ils remplaçaient comme les organophosphorés et les carbamates (Marrs, 1993). Les néonicotinoïdes et le fipronil sont également relativement persistants, offrant la possibilité d'une activité de protection des cultures à long terme. Les demi-vies de ces composés dans des conditions aérobies du sol peuvent varier considérablement, mais sont mesurées en mois ou plus (par exemple, 148 - 6 931 jours pour la clothianidine ; EPA 2003a ; Gunasekara et al. 2007 ; Goulson 2013 ; Sánchez-Bayo et Hyne 2014). Des informations détaillées sur les caractéristiques physico-chimiques des néonicotinoïdes et du fipronil se trouvent dans Bonmatin et al. (2014), ainsi que des informations sur leur devenir dans l'environnement. On peut cependant dire que c'est la nature systémique de ces insecticides qui a fait leur succès. Indépendamment de leur mode d'application, les néonicotinoïdes se répartissent dans toute la plante, y compris à l'apex de la nouvelle croissance de la végétation, ce qui les rend particulièrement efficaces contre les insectes suceurs, à la fois au dessus du sol et au-dessous. Bien qu'il ne soit pas un néonicotinoïde le fipronil agit également de manière systémique principalement quand il est coformulé avec des polymères pour augmenter son activité systémique (Dieckmann et al. 2010a ; Dieckmann et al. 2010b ; Dieckmann et al. 2010c). Les néonicotinoïdes et le fipronil appartiennent à une grande famille de substances référencées conjointement en tant qu' « insecticides systémiques » en raison de leurs propriétés éponymes, certaines substances de carbamates et d'organophosphorés, cependant, peuvent aussi agir par systémie (Sanchez-Bayo et al. 2013). Les néonicotinoïdes et le fipronil ne devraient théoriquement pas cibler les organismes qui n'ont pas de systèmes nerveux, tels que les

protistes, les procaryotes et les plantes. Très peu de recherches ont été effectuées sur ces organismes non-cibles et les fonctions dans les écosystèmes dont ils sont responsables. Néanmoins, certaines études ont révélé des effets négatifs : par exemple, un effet négatif du fipronil sur les microorganismes du sol a été suggéré comme une cause possible de la (environ quatre fois moins) plus lente dégradation de ce pesticide à haute vs faible application dans les sols australiens (Ying et Kookana 2006).

Sept composés néonicotinoïdes distincts sont disponibles dans le commerce dans le monde entier (Jeschke et al. 2011). Ce sont l'imidaclopride et le thiaclopride (développés par Bayer CropScience), la clothianidine (Bayer CropScience et Sumitomo), le thiaméthoxame (Syngenta), l'acétamipride (Nippon Soda), le nitenpyram (Sumitomo), et le dinotéfurane (Mitsui Chemicals). Un huitième composé, le sulfoxaflor (Zhu et al. 2010), a récemment été mis sur le marché en Chine et aux Etats-Unis (Shao et al. 2013b) (Dow Agro Sciences 2013 ; EPA 2013) et a été examiné par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) pour approbation dans l'Union européenne (EFSA 2014). En Chine, de nouveaux composés néonicotinoïdes sont développés et testés (par exemple, le guadipyr et le huanyanglin), ils sont proches de leur mise sur le marché (Shao et al. 2013b ; Shao et al. de 2013b). Certains de ces nouveaux néonicotinoïdes sont des *cis*-néonicotinoïdes, qui sont des isomères de néonicotinoïdes dans lequel le groupe nitro ou un groupe cyano sont en position *cis* plutôt que *trans*. Il est bien connu que les isomères *trans* et *cis* peuvent différer notablement dans leur toxicité. Plus de 600 composés *cis*-néonicotinoïdes ont déjà été synthétisés, dont deux, le paichongding et le cycloxaclid, pourraient aussi bientôt être disponibles sur le marché chinois (Shao et al. 2013a) ; les deux sont très efficaces contre les homoptères et les lépidoptères. Par hydrolyse, les formes cycloxaclid imidaclopride, dans la plante agissent ainsi comme une source d'imidaclopride libérée plus longtemps dans le temps, prolongeant ainsi la protection de la culture. Les structures moléculaires de ces pesticides systémiques sont rapportées dans la figure. 1.

Les néonicotinoïdes sont actifs contre un large spectre de ravageurs de cultures économiquement importantes, y compris les Aphidae (pucerons), les Aleyrodidae (aleurodes), les Cicadellidae (cicadelles), les Chrysomelidae (entre autres la chrysome occidentale des racines du maïs), les Elateridae (taupins), les Fulgoroidea (cicadelles), les Pseudococcidae (cochenilles), et les acariens phytophages (Elbert et al. 2008 ; Jeschke et al. 2011). Certains de ces groupes (par exemple, les pucerons) peuvent également transmettre des virus, de sorte que les néonicotinoïdes peuvent également contribuer à la lutte contre les insectes vecteurs de maladies virales des cultures. Cependant, leur large spectre conduit à des effets indésirables sur les insectes non-cibles (Balança et de Visscher 1997 ; Sánchez-Bayo et Goka 2006 ; Maini et al. 2010 ; Lanzoni et al 2012 ; Hayasaka et al. 2012a, b ; Lu et al. 2012 ; Fogel et al. 2013 ; Goulson 2013 ; Matsumoto 2013 ; Sanchez-Bayo et al. 2013 ; Van der Sluijs et al. 2013 ; Lu et al. 2014 ; Feltham et al. 2014 ; Bonmatin et al. 2014 ; Pisa et al. 2014). Pisa et al. (2014) se concentrent spécifiquement sur les effets indésirables des néonicotinoïdes et du fipronil sur les invertébrés non-cibles.

La croissance mondiale du marché des insecticides

En 1990, le marché mondial des insecticides a été dominé par les carbamates, les organophosphates et les pyréthroïdes. En 2008, un quart du marché des insecticides était représenté par les néonicotinoïdes (en hausse de 27% en 2010 ; Casida et Durkin 2013), et près de 30% étaient constitués de néonicotinoïde et de fipronil combinés, les autres classes s'étant contractées en conséquence (Jeschke et al. 2011). Dans la même année, l'imidaclopride est devenu l'insecticide le plus vendu au monde et le deuxième des ventes de pesticides (le glyphosate étant le plus vendu ; Pollack 2011) des

usages enregistrés pour plus de 140 cultures dans 120 pays (Jeschke et al. 2011). Les néonicotinoïdes sont maintenant d'un usage largement répandu pour une grande variété de cultures dans le monde entier.

En 2009, le marché mondial des néonicotinoïdes s'élevait à 2,63 milliards \$ US (Jeschke et al. 2011). L'imidaclopride représentait la plus grande proportion (41,5%) de celle-ci, et valait 1,09 milliards de dollars, avec – dans l'ordre décroissant du marché partagé – respectivement : le thiaméthoxame, la clothianidine, l'acétamipride, le thiaclopride, le dinotéfurane et le nitenpyram pour des valeurs en \$ US de 0,63 ; 0,44 ; 0,28 ; 0,11 ; 0,08 et 0,008 milliards. Au cours de la période 2003-2009, les ventes de produits néonicotinoïdes individuels (la seule exception étant le nitenpyram) ont augmenté entre 1,6 fois et 14,6 fois, pour un total pour la hausse des ventes de tous les produits de 2,45 fois (tableau 1).

Selon une estimation, au total 5450 tonnes d'imidaclopride ont été vendues dans le monde en 2008 (Pollack 2011). Une étude distincte estime qu'au total 20 000 tonnes d'imidaclopride ont été produites dans le monde en 2010 (CCM International 2011). Cette différence peut refléter une croissance réelle, mais peut-être aussi résulter du basculement de l'imidaclopride dans les génériques (hors brevet) en 2006 (Jeschke et al. 2011), et / ou parce que les estimations diffèrent dans la manière dont elles ont été mesurées et ce qu'elles incluent (par exemple les produits agrochimiques et/ou les produits vétérinaires, etc. ; si le traitement de semences est considéré comme insecticide ou non). Sur les quelque 20 000 tonnes, 13 620 tonnes ont été produites en Chine (CCM International 2011). Shao et al. (2013b) estiment également que la Chine produit actuellement 14 000 tonnes d'imidaclopride chaque année et en exporte 8000 tonnes. Compte tenu de ces chiffres, l'estimation de CCM International 2011 semble réaliste.

Plus récemment, l'imidaclopride a été remplacé par le thiaméthoxame et la clothianidine dans certaines parties du monde. En conséquence, les ventes mondiales de thiaméthoxame ont atteint 1 milliard de dollars 2011 (Syngenta 2012), et 1,1 milliards en 2012 \$ US (Syngenta 2013). Aux États-Unis, la clothianidine est maintenant inscrite pour une utilisation sur 146 cultures agricoles, et, entre 2009 et 2011, a été appliquée sur environ 46 millions d'acres (18 600 000 ha) de ces cultures par an, dont 45 millions d'acres (18 200 000 ha) pour le seul maïs, *Zea mays* (Brassard 2012). Aux États-Unis, l'utilisation de la clothianidine en 2011 est estimée à 818 tonnes, le maïs représentant 95% de cette utilisation ; celle de l'imidaclopride à 811 tonnes (2011), le coton représentant 60% de cette utilisation ; celle du thiaméthoxame 578 tonnes (2011), le soja, le maïs le coton représentant 85% de cette utilisation (US Geological Survey 2014).

L'obtention d'informations par pays ou l'état spécifique des tendances annuelles ou des quantités utilisées d'insecticides néonicotinoïdes et fipronil est laborieuse. Cette information est rare dans la littérature évaluée par des pairs. En outre, dans ces pays / états où l'information est disponible (par exemple, la Grande-Bretagne, la Suède, le Japon et la Californie), les quantités sont exprimées de différentes façons (vendues, utilisées, expédiées, etc.), les comparaisons de valeurs absolues ne sont pas simples, même si des tendances peuvent être déterminées. Pour chacun de ces pays et les États, l'utilisation globale des néonicotinoïdes et du fipronil a nettement augmenté depuis leur première apparition au début des années 1990 (fig. 2a-d). Il est peu probable que les quantités vendues, utilisées ou expédiées atteignent une asymptote (Fig. 3), ce qui concorde avec la croissance de leurs ventes mondiales annuelles (tableau 1).

Les quantités d'insecticides néonicotinoïdes produites, vendues et appliquées peuvent ainsi continuer à croître. Cet accroissement sera aidé par les augmentations de superficie en cultures où ils sont largement utilisés, le développement de formulations combinées (par exemple des néonicotinoïdes combinés avec des pyréthrinoides ou

des fongicides), les technologies de formulation (par exemple, la technologie Q-TEQ de Bayer CropScience, qui facilite la pénétration de la feuille), la hausse des génériques (hors brevet) produits (Elbert et al. 2008 ; Jeschke et al. 2011), ou le développement possible de molécules ayant des propriétés de plusieurs classes de pesticides (par exemple, des combinaisons de propriétés herbicides et insecticides) .

De nombreux insectes ont développé une résistance aux insecticides conventionnels tels que les organophosphorés, les carbamates, les pyréthrinoides, les organochlorés, et les régulateurs de croissance des insectes. De même, après près de deux décennies d'utilisation, plusieurs ravageurs cibles des néonicotinoïdes ont commencé à développer une résistance (Jeschke et al. 2011). Les exemples sont l'aleurode des serres, *Trialeurodes vaporariorum* (Karatos et al. 2010), la mouche blanche du tabac, *Bemisia tabaci* (Prabhakar et al. 1997 ; Cahill et al. 1996), et le doryphore, *Leptinotarsa decemlineata* (Nauen et Denholm 2005 ; Szendrei et al. 2012 ; Alyokhin et al. 2007).

Wang et al. (2007) ont démontré une relation entre la résistance à l'imidaclopride et à l'acétamipride chez les pucerons du coton (*Aphis gossypii*). Une augmentation de la fréquence de la résistance à trois néonicotinoïdes (acétamipride, clothianidine, thiaméthoxame) a également été signalée pour *A. gossypii* par Herron et Wilson (2011). Shi et al. (2011) n'ont constaté aucune résistance croisée entre l'imidaclopride et deux autres néonicotinoïdes (thiaméthoxame et clothianidine), mais ils ont trouvé une résistance croisée de 3,68 fois à 5,79 fois pour l'acétamipride, le nitenpyram et le thiaclopride. Ces chercheurs ont conclu que la résistance à l'acétamipride et au thiaclopride doit être évitée sur les populations résistantes de *A. gossypii* à l'imidaclopride

Les bio-essais effectués par Elbert et Nauen (2000) ont révélé un haut degré de résistance croisée pour la mouche blanche du tabac (*B. tabaci*) à l'acétamipride et au thiaméthoxame. Une résistance croisée entre l'imidaclopride et thiaméthoxame a également été confirmée dans les conditions de terrain bien que Elbert et Nauen (2000) suggèrent que de tels problèmes sont parfois très localisés et que les généralisations, concernant la résistance à l'imidaclopride ou d'autres néonicotinoïdes, basées sur quelques résultats de surveillance, devraient être évitées. La résistance croisée est également apparue entre l'imidaclopride, le thiaméthoxame, la clothianidine et chez le doryphore, *L. decemlineata* (Alyokhin et al. 2007).

Une étude récente de Kavi et al. (2014) montre que des allèles résistants à l'imidaclopride sont présents dans la génétique des mouches domestiques (*Musca domestica*) en Floride. La sélection par l'imidaclopride est traduite par une souche de mouche domestique très résistante, même si la résistance n'a pas été stable et a régressé au cours de plusieurs mois. Une résistance incomplètement dominante de mouches domestiques au fipronil a été trouvée par Abbas et al. (2014).

Le développement d'une résistance aux insecticides néonicotinoïdes chez la cicadelle brune (*Nilaparvata lugens*) a été observé pour la première fois en Thaïlande en 2003 et a depuis été trouvé dans d'autres pays d'Asie comme le Vietnam, la Chine et le Japon. Ce problème a aggravé les pertes de rendement dans la production de riz en Chine orientale. Matsumura et al. (2008) ont constaté une résistance croisée positive entre l'imidaclopride et le thiaméthoxame chez la cicadelle à dos blanc, *Sogatella furcifera*, et ont également indiqué que la résistance des ravageurs aux insecticides de cette culture contre le fipronil est largement répandue en Asie orientale et du Sud-Est. La résistance de la cicadelle à l'imidaclopride a été reconfirmée par les études suivantes de Wang et al. (2008) et Azzam et al. (2011). Selon Matsumura et Sanada-Morimura (2010) la résistance aux néonicotinoïdes est en augmentation. Plus récemment, Zhang et al. (2014) ont étudié neuf populations sur le terrain de la cicadelle brune (*N. lugens*) de la Chine Centrale, de l'Est et du Sud, l'objet du suivi étant la résistance à deux néonicotinoïdes, de 2009 à 2012. Les neuf populations suivies

sur le terrain en 2012 avaient développé une résistance extrêmement élevée à l'imidaclopride. La résistance à l'imidaclopride était beaucoup plus élevée en 2012 qu'en 2009. Sur le terrain, sur neuf populations six populations ont montré une plus grande résistance au nitenpyram en 2012 qu'en 2011.

Les néonicotinoïdes ont une énorme importance économique à l'échelle mondiale, en particulier dans la lutte contre les ravageurs qui ont déjà développé une résistance à d'autres classes d'insecticides (Jeschke et al. 2011). Cependant, comme pour de nombreux produits de lutte antiparasitaire, la résistance aux néonicotinoïdes peut devenir un obstacle à la croissance du marché s'ils ne sont pas correctement gérés. Les propriétés systémiques des pesticides du groupe des néonicotinoïdes et du fipronil, combinées avec leurs applications prophylactiques, créent une forte pression de sélection sur les populations de ravageurs, ainsi s'accélère l'évolution de la résistance qui entraîne une défaillance du contrôle. Il y a clairement un besoin d'être judicieux dans nos modes d'utilisation des néonicotinoïdes, étant donné que l'émergence de la résistance aux insecticides peut constituer une menace pour la production agricole et la sécurité alimentaire.

Utilisations

L'utilisation des néonicotinoïdes et du fipronil couvre quatre grands domaines : la protection des plantes de cultures et des plantes ornementales contre les insectes et les acariens herbivores, le contrôle antiparasitaire en milieu urbain pour cibler les organismes nuisibles tels que les cafards, les fourmis, les termites, les guêpes, les mouches, etc., les applications vétérinaires (contre les puces, les tiques, etc. sur les animaux domestiques et le bétail, et les puces dans les étables), la pisciculture (pour contrôler le charançon du riz (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), les infestations dans la rotation du riz-écrevisse (*Procambarus clarkii*), (Barbee et Stout 2009 ; Chagnon et al. 2014). Les chiffres sur l'importance économique relative de ces quatre domaines d'application sont rares, mais pour donner un exemple indicatif, les ventes de l'imidaclopride 2010 de Bayer CropScience (couvrant la protection des végétaux et l'utilisation comme biocide) s'élevaient à 597 millions d'euros (Bayer CropScience 2011), tandis qu'en 2010 les ventes de l'imidaclopride de Bayer Healthcare (en applications vétérinaires) s'élevaient à 408 millions d'euros (Bayer Healthcare 2011). Dans l'ensemble, la plus grande utilisation semble être la protection des cultures, des plantes ornementales, de l'arboriculture, des plantes horticoles, des pépinières et de la sylviculture.

En agriculture, horticulture, pépinière et sylviculture les néonicotinoïdes et le fipronil peuvent être appliqués de différentes façons telles que la pulvérisation (foliaire), l'enrobage de semences, le boulochage des semences, le traitement des sols, l'épandage de granulés, le trempage des plants, la chimigation, le trempage (du sol), par applications dans le sillon, l'injection dans le tronc des arbres, en mélange avec de l'eau d'irrigation, en inondant les bulbes de fleurs et en application au pinceau sur les tiges des arbres fruitiers. Les applications en enrobage de semences et dans le sol représentent environ 60% de leurs utilisations dans le monde (Jeschke et al. 2011). En Europe par exemple, plus de 200 produits phytopharmaceutiques contenant de l'imidaclopride, du thiaméthoxame, de la clothianidine, de l'acétamipride, du thiaclopride sont sur le marché. En 2012, ces produits avaient plus de 1000 utilisations autorisées pour les traitements d'un large éventail de cultures et de plantes ornementales, y compris la pomme de terre, le riz, le maïs, la betterave à sucre, les céréales (inclus le maïs), le colza, le tournesol, les fruitiers, les légumes, le soja, les plantes ornementales, en pépinière, les graines pour l'exportation et le coton (EFSA 2012). En 2012, l'imidaclopride et le thiaméthoxame représentaient la plus grande part des usages autorisés en Europe avec respectivement >30% et >25% des usages. Le thiaclopride et l'acétamipride représentaient >15%, tandis que la

clothianidine comptait pour <5%. Ces utilisations comprennent les applications en sériculture et en intérieur. La plus grande part est utilisée au champ soit >60% (EFSA 2012). Environ 70% du nombre des usages permis au champ en Europe étaient des applications de pulvérisation en 2012, alors que moins de 20% étaient en enrobage de semences et moins de 20% étaient représentés par d'autres méthodes d'application comme l'irrigation au goutte à goutte, le traitement des sols. Cependant, il est utile de noter ici que le « pourcentage du nombre d'utilisations autorisées » n'est pas la même chose que le « pourcentage du volume total de substance active utilisé », le premier pourcentage n'est pas représentatif de l'étendue des zones traitées. Le thiaclopride et l'acétamipride ne sont autorisés dans l'UE qu'en traitement par pulvérisation ou du sol. En Europe, aucun usage autre que l'enrobage de semences n'est relevé pour l'acétamipride, et un usage unique a été noté pour le thiaclopride (maïs) (EFSA 2012). En Asie, les principales applications à grande échelle des néonicotinoïdes incluent la pulvérisation des champs de riz et d'autres cultures (Taniguchi et al. 2012), les applications granulaires (Thuyet et al. 2011, 2012) et l'enrobage de semences.

De loin, l'application la plus importante et la plus populaire dans la protection des cultures est l'enrobage de semences prophylactique. C'est un traitement *a priori* contre les ravageurs cibles qui peuvent diminuer les rendements de production. Pendant la germination et la croissance, la substance active dans l'enrobage des semences est absorbée par les racines et transportée à toutes les parties des plantes cultivées, ce qui rend la récolte toxique pour les insectes qui tentent de s'en nourrir (Van der Sluijs et al. 2013). Le marché mondial pour les semences enrobées d'insecticide a augmenté de façon considérable (plus de six fois) entre 1990 et 2008, sa valeur totale s'approcha alors du milliard d'euros (Jeschke et al. 2011). Cette croissance est presque entièrement attribuable à l'enrobage de semences avec des néonicotinoïdes, lesquels sont bien adaptés à cette forme d'application (Elbert et al. 2008). En Grande-Bretagne, par exemple, sur les 87,2 tonnes de néonicotinoïde appliquées en 2012, 75,6 tonnes étaient en enrobage de semences. En fait, pondéralement de tous les traitements de semences insecticides, 93% l'étaient avec des néonicotinoïdes (Fig. 4).

De même, la plus grande utilisation de ces composés en Amérique du Nord l'est via l'application aux semences dans de nombreux systèmes annuels de cultures en rangs (plantes sarclées). La culture du maïs est la plus grande utilisatrice de cet usage unique – en fait, la production de maïs pour l'alimentation humaine, animale, et la production de bioéthanol, représente le plus grand usage unique des terres arables en Amérique du Nord. La gestion de la lutte antiparasitaire des semences, des maladies des plantules et des insectes ravageurs du maïs, est réalisée presque exclusivement en utilisant des applications prophylactiques de « cocktails » de pesticides qui inclut en routine les enrobages de semences au moyen des néonicotinoïdes pour le contrôle des insectes. Une graine de maïs enrobée est généralement recouverte d'entre 1500 et 4500 ppm d'insecticide (ou de 0,5 à 1,5 mg par graine). Systémiques et durables les concentrations élevées permettent non seulement la protection de la plantule contre les insectes liés au sol mais offrent également une certaine suppression de la chrysomèle occidentale des racines, *Diabrotica virgifera virgifera*, dont les attaques commencent généralement une ou plusieurs semaines après l'ensemencement (van Rozen et Ester 2010).

Les semis de maïs ont atteint des niveaux sans précédent aux Etats-Unis en 2013, de 96 millions d'acres, ou 38,8 millions d'hectares (USDA-NASS 2013). On prévoit que ce niveau de production doit augmenter en 2014 et au-delà. Pratiquement tous les semences en Amérique du Nord (la seule exception étant la production biologique = 0,2% de la superficie totale, USDA -NASS 2013) sont enrobées d'insecticides néonicotinoïdes. Les deux principaux composés utilisés sont la clothianidine et le thiaméthoxame ; celui-ci est métabolisé en clothianidine chez les

insectes, d'autres animaux, les plantes et le sol (Nauen et al. 2003). Bien que le maïs soit le plus représentatif de l'usage unique, l'usage de semences enrobées dans d'autres grandes cultures, y compris le soja (31,4 millions ha), le blé (23 millions ha) et le coton (4,2 millions ha) concourt à faire de cette classe d'insecticides la plus largement utilisée aux Etats-Unis dans l'histoire lorsqu'elle est mesurée par domaine d'application (USDA-NASS 2013).

Le traitement de semences au moyen de néonicotinoïdes est systématiquement appliqué à la grande majorité des cultures de céréales et d'oléagineux dans les pays développés, indépendamment des pressions de ravageurs ou des histoires du terrain. Les semences non traitées ne sont souvent pas disponibles à l'achat. En fait, pour nombre de cultures les plus importantes en Amérique du Nord (notamment de maïs), il n'y a pas d'alternatives aux semences non traitées aux néonicotinoïdes facilement disponibles pour les producteurs sur le marché. Parce que toute réclamation d'assurance-récolte ultérieure par les producteurs doit documenter qu'il a accepté d'utiliser les pratiques standard lors des semis, il y a un risque inhérent à demander des semences qui seraient différentes de la norme. Cela peut présenter un aspect dissuasif pour les producteurs qui seraient, autrement, tentés par l'usage de semences non traitées dans certains domaines. Plusieurs études d'efficacité ont démontré que les applications de néonicotinoïdes peuvent réduire la densité des populations de ravageurs, la défoliation, et les dégâts aux cultures (par exemple, Maienfisch et al. 2001b ; Kuhar et al. 2002 ; Nault et al. 2004 ; Koch et al. 2005). Cela peut entraîner une augmentation des rendements des cultures par rapport aux cultures sans moyen de lutte (voir d'examen par Jeschke et al. 2013).

Cependant, parce que les parasites ciblés par les néonicotinoïdes sont généralement occasionnels, sporadiques et des ravageurs secondaires, ces avantages ne sont pas systématiquement trouvés : une revue de la littérature par Stevens et Jenkins (2014) a trouvé des avantages inconsistants dans 11 des 19 articles examinés revus par des pairs, et aucun avantage dans les huit autres articles. Compte tenu de la nature des ravageurs ciblés, cela n'est pas tout à fait surprenant. Par définition, ces ravageurs secondaires sont souvent absents ou présentent des niveaux de risques sub-économiques. Cependant, ils se produisent et il est crucial que les producteurs de cultures aient des options de gestion. Ces ressources existent : il existe une base significative de connaissances pour gérer ces ravageurs secondaires, et les pratiques agricoles, telle la rotation des cultures, réduisent considérablement le besoin de contrôle à travers l'usage des néonicotinoïdes dans de nombreux cas (APEnet 2009, 2010, 2011). En effet, le rapport coût-efficacité de l'utilisation prophylactique des néonicotinoïdes a dans le passé et récemment été interrogé (Maini et al 2010 ; Stevens et Jenkins 2014). Plusieurs études ont montré que l'utilisation des néonicotinoïdes n'entraîne pas nécessairement une augmentation du rendement ou un avantage économique, ce qui met en doute l'opportunité d'une utilisation généralisée et prophylactique des insecticides néonicotinoïdes (APEnet 2011 ; Mole et al. 2013 ; Stokstad 2013). Macfadyen et al. (2014) ont montré que les graines d'imidaclopride traitées ont eu tendance à augmenter les rendements de colza, mais aucun bénéfice n'a été trouvé pour le blé. De même, Royer et al. (2005) ont constaté que les graines traitées à l'imidaclopride ont parfois augmenté les rendements de blé, mais n'ont pas toujours donné lieu à un rendement économique positif. Les traitements insecticides aux néonicotinoïdes n'ont produit aucun avantage de rendement sur une étude de 2 ans dans les applications expérimentales sur le soja (Seagraves et Lundgren 2012). De Freitas Bueno et al. (2011) ont également constaté que l'utilisation prophylactique des néonicotinoïdes sur le soja n'a pas significativement augmenté la production par rapport à d'autres approches de lutte antiparasitaire. Johnson et al. (2009) ont constaté que, bien que les traitements imidaclopride ont augmenté le rendement de soja, le rendement économique des cultures traitées à l'imidaclopride n'était pas aussi élevé que celui produit par des

cultures dans le cadre d'un programme de gestion intégrée des ravageurs. Dans les vergers d'agrumes de Californie, les traitements au moyen de l'imidaclopride étaient inefficaces ou peu efficaces pour contrôler les dommages causés par les (scales) ou les acariens, les insecticides avaient supprimé les ennemis naturels de telle sorte que les avantages globaux pour les cultures d'agrumes étaient inférieurs à d'autres options de gestion y compris les régulateurs de croissance (Grafton-Cardwell et al. 2008). Pris dans leur ensemble, ces données reflètent que les niveaux d'utilisation pour le traitement des semences néonicotinoïdes sont considérablement déphasés des besoins réels ; dans la plupart des cas les parasites sont absents ou présents en faibles quantités de sorte que les traitements de semences ne peuvent pas démontrer un avantage.

Les alternatives à cette utilisation prophylactique des néonicotinoïdes y compris ceux présentés par Furlan et Kreutzweiser (2014) peuvent aider à réduire le risque de résistance des insectes et d'autres arthropodes (voir ci-dessus) aux néonicotinoïdes et réduire les coûts globaux d'exploitation.

Mode d'action sur les invertébrés

Les néonicotinoïdes peuvent être considérés comme des substances agissant comme agonistes des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChRs) ouvrant les canaux cationiques (Casida et Durkin 2013). Les canaux calciques voltage-dépendants sont également impliqués dans leur activité insecticide (Liu et al. 1995 ; Orr et al. 1997 ; Nishimura et al. 1998 ; Tomizawa et Casida 2001, 2003, 2005) (Jepson et al. 2006). Les différences dans les propriétés et la structure des sous-unités entre les nAChRs des insectes et des mammifères expliquent en partie la forte sélectivité des néonicotinoïdes chez les arthropodes et la toxicité censée relativement faible chez les vertébrés (Nauen et al. 1999 ; Lansdell et Millar 2000 ; Matsuda et al. 2001 ; Tomizawa et Casida 2003, 2005). Des études électrophysiologiques ont montré que l'activité de liaison des néonicotinoïdes aux membranes du cerveau est bien en corrélation positive avec l'activité insecticide agonistique. Ceci suggère que l'ouverture du canal des nAChRs induite par la liaison des néonicotinoïdes aux récepteurs conduit à une activité insecticide (Nishimura et al. 1998 ; Nishiwaki et al. 2003). Par conséquent, leur action agoniste induit une excitation continue des membranes neuronales, produisant des décharges conduisant à une paralysie et à l'épuisement de l'énergie de la cellule. Cette activité de liaison est conférée par une conformation moléculaire unique (Tomizawa et Casida 2011). Cependant, l'interaction de cette conformation avec le récepteur peut varier en fonction de leurs différents substituants chimiques des espèces considérées (Honda et al. 2006). En outre, la sensibilité des nAChRs des insectes aux néonicotinoïdes peut être modulée par les mécanismes de la phosphorylation, comme cela a été montré pour l'imidaclopride (Saar Salgado et 2004), ce qui conduit à une variation de l'activité insecticide. Ainsi, l'imidaclopride inhibe sélectivement la désensibilisation des courants nicotiniques, tout en affichant une désensibilisation sélective envers certains sous-types de nAChR (Oliveira et al. 2011). Cela indique que la désensibilisation sélective de certains sous-types de nAChR peut tenir compte des actions insecticides de l'imidaclopride.

La caractérisation des sites de liaison, la reconnaissance des sous-sites, et les toxicophores des néonicotinoïdes ont été étudiés en profondeur (Hasegawa et al. 1999 ; Kagabu et al. 2002 ; Kanne et al. 2005 ; Matsuda et al. 2005 ; Kagabu 2008 ; Kagabu et al. 2008 ; Kagabu et al. 2009). Le marquage de la photo-affinité a permis d'identifier les acides aminés impliqués dans l'interaction moléculaire entre les néonicotinoïdes et les nAChRs ou la protéine de liaison de l'acétylcholine (AChBP) (Tomizawa et Casida 1997 ; Kagabu et al. 2000 ; Tomizawa et al. 2001a ; Tomizawa et al. 2001b ; Zhang et al. 2002, 2003 ; Tomizawa et al. 2007 ; Tomizawa et al. 2008 ; Tomizawa et Casida 2009). Il apparaît que, dans la même poche de

liaison, deux interactions très différentes entraînent la reconnaissance des néonicotinoïdes. Le toxicophore électro-négatif des néonicotinoïdes et le toxicophore cationique des néonicotinoïdes (nicotine, épibatidine et desnitro-imidaclopride) conduisent à leur amarrage dans des directions opposées sur les sites de liaison (Tomizawa et al. 2003 ; Tomizawa et Casida 2009).

Les néonicotinoïdes semblent se lier à de multiples sites sur les membranes des tissus neuronaux dans diverses espèces d'insectes. La blatte américaine, *Periplaneta americana*, exprime deux types de récepteurs résistants à l' α -bungarotoxine (α -BgTx), un antagoniste des récepteurs nicotiques : nAChR1, qui est sensible à l'imidaclopride, et le nAChR2 qui ne l'est pas (Courjaret et Lapied 2001; Courjaret et al. 2003 ; Tan et al. 2007 ; Thany et al. 2008). En conséquence, alors que l'imidaclopride agit sur nAChR1 et non sur nAChR2, la nicotine, l'acétamipride, la clothianidine agissent comme des agonistes de nAChR2 (Bordereau-Dubois et al. 2012 ; Calas-List et al 2013).

La première génération des néonicotinoïdes inclus le nitenpyram, l'imidaclopride, l'acétamipride et le thiaclopride. L'imidaclopride et ses métabolites sont hautement toxiques pour les abeilles (Suchail et al. 2000, 2001). Ils se comportent comme un agoniste partiel des nAChRs nicotiques dans les cellules de Kenyon du corps pédonculé de l'abeille (*Apis mellifera*), qui sont impliquées dans les processus d'ordre supérieur neuronaux dans le cerveau comme l'apprentissage olfactif (Déglise et al. 2002). Cependant, les propriétés pharmacologiques et la composition moléculaire des nAChRs diffèrent dans les cellules de Kenyon de celles dans les neurones du lobe antennaire (Barbara et al 2008 ; Dupuis et al. 2011). Dans les neurones du lobe antennaire, la caractérisation des courants de type I du nAChR, lequel présente une désensibilisation lente, et les courants de type II, qui présentent une désensibilisation rapide, suggèrent fortement la présence d'au moins deux types différents de nAChRs. La présence de deux types de récepteurs affichant des affinités différentes pour l'imidaclopride et ses métabolites a été proposée sur la base du profil de toxicité complexe après des expositions aiguës et chroniques chez l'abeille (Suchail et al. 2001). Ces profils complexes peuvent être affichés à la fois sur les taux de mortalité et par effets sublétaux sur la reproduction. Cela a été récemment illustré sur la mouche commune des fruits, *Drosophila melanogaster*, après une exposition chronique à l'imidaclopride, à des concentrations bien inférieures aux niveaux observés sur le terrain (Charpentier et al. 2014). Une étude visant à démontrer l'absence de différentes cibles biologiques de l'imidaclopride et de ses métabolites (Nauen et al. 2001) s'est avérée peu concluante pour plusieurs raisons : (1) une liaison [3 H]-imidaclopride se produit à des concentrations nanomolaires, alors que les courants ioniques sont induits à des concentrations micromolaires (30 μ M ici), (2) la pharmacologie du courant induit par l'imidaclopride, le 5-OH-imidaclopride et l'oléfine (deux métabolites importants de l'imidaclopride, voir la section métabolites pour plus de détails) n'a pas été étudiée, (3) aucune analyse Scatchard n'est présentée, donc aucune analyse pour les interactions de liaison au récepteur n'est fournie, et (4) des expériences de déplacements ont été effectués à des concentrations nanomolaires au lieu de concentrations micromolaires, ce qui empêche la double qualification de cibles de haute et basse affinité. Les études sur les effets de l'imidaclopride et deux de ses métabolites, 5-OH-imidaclopride et l'oléfine-imidaclopride, sur le phénomène de l'accoutumance ont permis la caractérisation de deux récepteurs exprimés de manière différentielle au cours du développement de l'abeille mellifère (Guez et al. 2001 ; Guez et al. 2003).

La présence de deux types de cibles de l'imidaclopride, ce qui pourrait expliquer la toxicité différentielle de l'imidaclopride à des doses faibles et très faibles observées chez les abeilles, a été démontrée chez le puceron vert du pêcher (*Myzus persicae*). La liaison saturée de [3 H]-imidaclopride a révélé un site de liaison de haute affinité, avec une constante de dissociation (K_d) de 0,14 nM, et un site de liaison d'affinité faible, avec une K_d de 12,6 nM, dont la

pharmacologie ressemble à celle de nAChR (Lind et al. 1998). Une autre étude, confirmant ces résultats, présentait des constantes de dissociation similaires de 0,6 et 7,2 nM (Wiesner et Kayser 2000). En outre, la pharmacologie du site de liaison à haute affinité est similaire à celle du site de liaison α -BgTx chez l'abeille mellifère et le sphinx du tabac (*Manduca sexta*) (Lind et al. 1999). L'existence de deux sites de liaison de l'imidaclopride a été confirmée chez la cicadelle brune (*N. lugens*) (Li et al. 2010). Deux sites de liaison de [3 H]-imidaclopride ont été identifiés avec des affinités différentes ($K_d = 15$ h05 et $K_d = 1,5$ nM) et des sous-unités co-assemblées ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\beta 1$ de faible affinité nAChR et $\alpha 3$, $\alpha 8$ et $\beta 1$ pour la haute affinité nAChR). En fait, l'existence de multiples sites de liaison chez les insectes semble apparaître comme une caractéristique relativement courante des néonicotinoïdes, car ils ont également été observés chez le puceron (*Aphis craccivora*) et la sauterelle (*Locusta migratoria*) (Wiesner et Kayser 2000).

Contrairement à l'acétylcholine, l'acétylcholinestérase n'agit pas sur la nicotine ni sur l'imidaclopride, ni, éventuellement sur d'autres néonicotinoïdes, conduisant à leur action prolongée sur les nAChRs (Thany 2010). En outre, les mécanismes de détoxification pauvre neuronaux peuvent contribuer à une action prolongée à ce niveau (Casida et Durkin 2013). Le 6 chloronicotinique-acide (6-CNA) est un métabolite commun aux néonicotinoïdes chloropyridinyle (Ford et Casida 2008 ; Casida 2011). Certains de ces métabolites se sont révélés être très toxiques pour les abeilles conduisant à une mortalité importante par l'exposition chronique (Suchail et al. 2001). Ainsi, le risque posé par le 6-CNA pour l'abeille pourrait être commun à l'utilisation de l'imidaclopride, du thiaclopride, de l'acétamipride et du nitenpyram. Ces caractéristiques peuvent contribuer à la létalité retardée et chronique observée avec certains néonicotinoïdes, par exemple, le thiaclopride, l'imidaclopride (Suchail et al 2001 ; Beketov et Liess 2008 ; Tennekes et Sánchez-Bayo 2011 ; Roessink et al. 2013).

Il a été montré que l'imidaclopride peut stimuler la croissance végétale des plantes génétiquement modifiées tolérantes au stress, même en l'absence d'espèces de parasites nuisibles, conduisant à une augmentation du rendement des cultures. En conséquence, les plantes traitées répondent mieux aux effets de facteurs de stress abiotiques telle que la sécheresse (Thielert et al. 2006). Il a été suggéré que le métabolite 6-CNA serait le responsable des changements physiologiques de la plante car il est connu pour induire les propres défenses d'une plante contre les maladies. Par conséquent, l'imidaclopride avec l'acétamipride, le thiaclopride, le nitenpyram sont inclus dans la technologie dite de Stress ShieldTM (Bayer, 2006).

Le thiaméthoxame, un néonicotinoïde de deuxième génération (Maienfisch et al. 2001a), agit différemment des néonicotinoïdes de première génération. Le thiaméthoxame est un faible agoniste des nAChRs des insectes (Nauen et al 2003 ; Tan et al. 2007 ; Benzidane et al. 2010). Cependant, il est un agoniste complet des fibres afférentes Cercal(es) / des synapses des interneurons géants (Thany 2011) où il induit une dépolarisation solide qui peut être partiellement réduite par l'atropine antagoniste muscarinique. Ceci suggère que le thiaméthoxame est capable de se lier aux récepteurs muscariniques / nicotiques mixtes (Lapied et al. 1990). Le N-déméthylation métabolique du thiaméthoxame (TMX-dm) se traduit par une augmentation de l'affinité au site de liaison du [3 H]-imidaclopride (Wiesner et Kayser 2000). Cependant, même s'il ne se produit pas chez les larves de lépidoptères, le TMX-dm peut être produit chez les mammifères et les insectes (Nauen et al. 2003 ; Ford et Casida 2006b). Il peut interagir avec les nAChRs des insectes, mais est environ 25 fois moins puissant que le thiaméthoxame comme insecticide (Nauen et al. 2003), mais il est néanmoins commercialisé sous ses propres droits. Le métabolite du thiaméthoxame, la clothianidine, présente une activité insecticide (Nauen et al. 2003). Il peut agir sur les nAChR1 imidaclopride-sensibles et les sous-types nAChR2 imidaclopride-insensibles (Thany 2009, 2011). Les études

impliquant la neurophysiologie, des expérimentations comportementales, et l'analyse chimique, ont révélé que l'effet du thiaméthoxame sur l'activité locomotrice du cafard est étroitement associée à l'apparition de son métabolite la clothianidine (Benzidane et al. 2010). Ces deux molécules sont souvent présentées ensemble dans les matrices environnementales (Bonmatin et al. 2014), leur action toxique peut donc être renforcée.

Le dinotéfurane de troisième génération de type néonicotinoïde (Wakita et al. 2003) peut interagir avec les nAChRs des insectes (Mori et al. 2002 ; Kiriyama et al. 2003). Un site de liaison à haute affinité, présentant une constante de dissociation de 13,7 nM, a été caractérisé dans les membranes nerveuses de la moelle du cafard américain (*P. americana*) (Miyagi et al. 2006). Cependant, l'analyse de Scatchard indique la présence de deux sites de liaison. Le dinotéfurane peut présenter une activité nerveuse-excitatrice, laquelle est inférieure à celle de l'imidaclopride et comparable à celle de la clothianidine, et une activité nerveuse de blocage qui est comparable à celle de l'imidaclopride et légèrement supérieure à celle de la clothianidine (Kiriyama et Nishimura 2002). Une telle action nerveuse de blocage a également été décrite chez les cafards avec le thiaclopride et ses dérivés (Kagabu et al. 2008). L'activité insecticide du dinotéfurane et de ses dérivés est mieux corrélée à l'activité nerveuse de blocage qu'à l'activité du nerf-exciteur, une caractéristique également observée avec d'autres néonicotinoïdes (Kagabu et al. 2008). Tant la nitroguanidine que les parties tétrahydro-3-furylméthyle de la molécule sont importantes pour l'activité insecticide du dinotéfurane (Wakita et al. 2004a ; Wakita et al. 2004b ; Wakita 2010). Cependant, par rapport à l'imidaclopride et à l'acétamipride, le dinotéfurane apparaît plus efficace dans l'induction de courants dépolarisants en termes d'amplitude du courant et de dépendance de la concentration (Le Questel et al. 2011).

Le sulfoxaflor est un néonicotinoïde de quatrième génération qui présente une activité insecticide élevée contre un large éventail d'insectes suceurs (Babcock et al. 2011). Il peut également agir sur les nAChRs et peut être considéré comme un néonicotinoïde. Ceci doit être pris en compte lors de l'examen des possibilités de rotation des insecticides pour gérer la résistance aux néonicotinoïdes (Cutler et al. 2013). La nature des interactions avec les nAChRs diffère entre le sulfoxaflor et les autres néonicotinoïdes (Sparks et al. 2013). Le sulfoxaflor induit des courants de grande amplitude lorsqu'il est testé sur l'hybride nAChR de *D. melanogaster*, la sous-unité $\alpha 2$ nAChR et la sous-unité (...) $\beta 2$ des ovocytes chez le crapaud à griffes (aussi Xénope) (*Xenopus laevis*) (Watson et al. 2011). L'intensité maximale (I_{max}) des courants induits du sulfoxaflor est beaucoup plus élevée que celles de l'imidaclopride, l'acétamipride, du thiaclopride, du dinotéfurane, du nitenpyram et, inversement, le sulfoxaflor présente une faible affinité pour déplacer le [3 H]-imidaclopride des membranes du puceron vert du pêcher (*M. persicae*). Dans les neurones des phasmes (Phasmatodea), le sulfoxaflor désensibilise puissamment les courants rapides de désensibilisation, I_{ACh1H} , et les deux composantes de désensibilisation lente, I_{ACh2H} et I_{ACh2L} (Oliveira et al. 2011). Ces études montrent clairement que l'action du sulfoxaflor et d'autres sulfoximines, semblables à celles de l'imidaclopride, implique la désensibilisation des récepteurs, la sélectivité des récepteurs, une action différentielle à doses faibles et élevées et, probablement, la désensibilisation des récepteurs après une exposition prolongée. En outre, l'utilisation de souches de *D. melanogaster* présentant des mutations aux sous-unités du nAChR $\text{Da}1$ et $\text{D}\beta 2$, ou aux souches résistantes d'aleurode (*B. tabaci*) n'ont révélé aucune résistance croisée entre sulfoxaflor et l'imidaclopride ou aux spinosynes (famille de composés ayant une activité insecticide produite par fermentation de deux espèces de *Saccharopolyspora*, y compris les ingrédients actifs tels que spinosad ; Perry et al. 2012 ; Longhurst et al. 2013), en dépit du fait que le sulfoxaflor partage le nAChR comme cible commune avec d'autres néonicotinoïdes.

La pharmacologie des cyclozaprid, cis-néonicotinoïde appartenant également à la quatrième génération, a été soumise à moins d'enquêtes en raison de sa récente découverte. Chez la mouche domestique, le [3 H]-cyclozaprid se lie à la tête de membranes avec un K_d de 28 nM (Shao et al. 2013b). Les études de déplacement montrent que le métabolite cyclozaprid, [3 H]-nitrométhylène imidazole - (NMI), est de 19, 15, et 41 fois plus puissant que le cyclozaprid sur les membranes du cerveau, respectivement de la mouche domestique, de l'abeille et la souris (*Mus musculus*).

Les néonicotinoïdes induisent des courants dépolarisants chez les insectes par une action agoniste sur les nAChRs. Cependant, comme on le voit ci-dessus, ils exercent aussi une activité nerveuse de blocage qui contraste avec leur action agoniste et leur activité nerveuse-excitatrice, comme le montrent le thiaclopride et ses dérivés (Kagabu et al. 2008 ; Toshima et al. 2008). Les études, menées sur la jonction neuromusculaire du poulet, suggèrent fortement que l'imidaclopride est un antagoniste des nAChRs des cellules musculaires (Seifert et Stollberg 2005). Chez la cicadelle brune, *N. lugens*, la mutation Y151S dans la sous-unité $\text{N}1\alpha 1$ est associée à une résistance à l'imidaclopride, mais a peu d'effet sur l'action de l'acétylcholine (Liu et al. 2005 ; Liu et al. 2006). Le remplacement de la tyrosine par la méthionine (mutation Y151M), que l'on trouve chez le nématode *Caenorhabditis elegans* dans le site équivalent à Y151, au lieu de la sérine, se produit dans les sous-unités $\text{N}1\alpha 1/\beta 2$ du nAChR sur lesquelles l'imidaclopride agit comme un antagoniste (Zhang et al. 2008). Cela montre que des différences très subtiles dans la séquence de sous-unités peuvent conduire à des résistances des nAChRs aux néonicotinoïdes ou à des nAChRs sur lesquels les néonicotinoïdes peuvent agir de manière agoniste ou antagoniste.

Comme dans le cas des carbamates et des organophosphates, le fipronil exerce son activité insecticide en agissant sur le système d'inhibition du système nerveux. Il se lie aux récepteurs GABA (Tingle et al. 2003) et aux récepteurs du glutamate couplés aux canaux chlorure (Barbara et al. 2005). Ce faisant, le fipronil bloque les récepteurs inhibiteurs conduisant à une excitation du système nerveux. Ce blocage conduit à une hyperexcitation neuronale due à l'accumulation du neurotransmetteur (GABA) au niveau des jonctions synaptiques. Son mode d'action est donc antagoniste, tandis que celui des néonicotinoïdes est agoniste. Les récepteurs du glutamate sont spécifiques aux insectes, ce qui est la raison pour laquelle le fipronil est plus efficace sur les invertébrés que sur les vertébrés (Narahashi et al. 2007). En outre, il semble avoir une faible affinité pour les récepteurs des vertébrés (Grant et al. 1998). Le fipronil montre une plus grande sélectivité pour les insectes que pour les humains, avec une constante d'affinité ($K_1 = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$) de 4 nM pour les récepteurs de la mouche domestique GABA_A et 2169 nM pour les récepteurs GABA humains (Ratra et Casida 2001). Toutefois, la sélectivité et la sensibilité peuvent varier avec la composition des sous-unités des récepteurs GABA_A humains. La compétition avec la liaison de l'acide 4- $[^3\text{H}]$ -éthylnylbicycloorthobenzoate ($[^3\text{H}]$ -EBOB) aux récepteurs GABA a été réalisée pour comparer l'affinité relative du fipronil des récepteurs GABA de composition de sous-unités différentes (Ratra et al. 2001). Le fipronil est hautement sélectif pour les récepteurs $\beta 3$ (concentration inhibitrice 50% (CI_{50}) = $2,4 \pm 0,3$ nM ; $K_i = 1,8$ nM), mais présente une plus faible sélectivité des récepteurs natifs GABA_A ($IC_{50} = 2470 \pm 370$ nM ; $K_i = 2160$ nM). Le fait que les récepteurs natifs montrent une moindre affinité au fipronil que les récepteurs $\beta 3$ suggère que les autres sous-unités des récepteurs GABA_A humains modulent la sensibilité des récepteurs GABA au fipronil (Casida et Quistad 2004). Les dérivés du fipronil montrent une plus grande affinité pour les récepteurs natifs que le fipronil, avec des valeurs de CI_{50} allant de 237 ± 45 et 343 ± 49 nM pour les dérivés et 2470 ± 370 nM pour le fipronil (Ratra et al. 2001). Le fipronil interagit avec les récepteurs avec une affinité des récepteurs des AChR inférieure aux néonicotinoïdes (Barbara et al. 2005).

Métabolites

Le métabolisme des sept principaux néonicotinoïdes commerciaux peut être divisé en deux phases. La phase I du métabolisme dépend en grande partie du cytochrome P450, elle comprend des réactions telles que la déméthylation, la réduction nitro, l'hydrolyse cyano, l'hydroxylation de l'imidazolidine et de la thiazolidine accompagnée par la formation d'oléfines, l'hydroxylation de l'oxadiazine accompagnée par l'ouverture du cycle, et la déchlorination du chloropyridinyle et du chlorothiazolyle (Ford et Casida 2008 ; Casida 2011). Pour certains néonicotinoïdes, l'oxydase aldéhyde cytosolique avec le cytochrome P450, sont responsables de la réduction du nitro chez les mammifères (Dick et al. 2005 ; Casida 2011). Les métabolites de phase I ont été trouvés chez les petits mammifères et les plantes (Chen et al 2005 ; Casida 2011). La phase II du métabolisme est principalement responsable de la formation de conjugués, qui diffèrent chez les plantes et les animaux (Ford et Casida 2008; Casida 2011). Plusieurs métabolites sont communs à différents néonicotinoïdes, mais d'autres sont des composés spécifiques (Schulz-Jander et Casida 2002 ; Ford et Casida 2006a, 2008 ; Shi et al. 2009 ; Casida 2011).

Les néonicotinoïdes sont soumis à un métabolisme intense dans les plantes conduisant à l'apparition de différents métabolites durant leur vie ou, au moins, jusqu'à la récolte de plantes consommées par les humains ou les animaux d'élevage (Laurent et Rathahao 2003 ; Greatti et al. 2006 ; Ford et Casida 2008 ; Karmakar et al. 2009 ; Karmakar et Kulshrestha 2009). En conséquence, les métabolites peuvent induire une longue durée d'action des néonicotinoïdes contre les parasites, en particulier contre les ravageurs suceurs de plantes comme les pucerons (Nauen et al. 1998). Les tableaux 2 et 3 montrent les métabolites de néonicotinoïdes et du fipronil, respectivement.

Thiaméthoxame, clothianidine, et dinotéfurane

Animaux

Le métabolisme du thiaméthoxame (ici après : TMX) est étroitement lié à celui de la clothianidine (ci-après également CLO). En conséquence, le thiaméthoxame produit deux métabolites en commun avec la clothianidine ainsi que certains métabolites spécifiques (Ford et Casida 2006a). Les principales voies métaboliques du thiaméthoxame impliquent l'hydroxylation de la partie oxadiazine de la molécule, accompagnée par l'ouverture du cycle, conduisant à la production de la clothianidine, son principal intermédiaire chez les mammifères, les insectes et les plantes (Nauen et al. 2003 ; Ford et Casida 2006a ; Karmakar et al. 2009 ; Casida 2011). D'autres voies métaboliques du TMX et de la CLO sont la N-déméthylation et / ou des réactions de réduction nitro (Ford et Casida 2006a ; Casida 2011 ; Kim et al. 2012), conduisant au TMX-dm et au CLO-dm ou à leurs dérivés N-nitroso ou N-amino-guanidines. Ce sont deux métabolites présentant une toxicité comparable à celles des composés parents, qui entretiennent des affinités de liaison presque inchangées au nAChR (Chen et al 2005 ; Ford et Casida 2006a). En fait, le N-desméthyl thiaméthoxame est presque aussi actif que l'insecticide imidaclopride (Karmakar et al. 2009). Cependant, la réduction nitro renverse la toxicité relative entre insectes et mammifères, en étant un mécanisme de désintoxication pour les insectes et de bio-activation pour les mammifères (Kanne et al. 2005 ; Honda et al. 2006, Casida 2011).

Il a été montré que le thiaméthoxame est un cancérigène du foie chez les souris (*M. musculus*) (Green et al. 2005a, b ; Tomizawa et Casida 2005). Green et al. (2005a, b) ont proposé que TMX-dm peut être un hépatotoxique. Cela suggère que, contrairement aux idées initiales, les néonicotinoïdes peuvent affecter de manière significative la santé des êtres humains, y compris des vertébrés. Un examen

détaillé de ces effets est, cependant, en dehors du cadre de la présente révision.

D'autres étapes de la voie du métabolisme impliquent soit des métabolites de phase I (hydroxylation de N-méthylène et C-méthylène) menant à un large éventail de nitroguanidine (NG) et de chlorothiazolyleméthyl (CTM) produits par le clivage ou l'oxydation des dérivés de l'urée (TMX-urée, TMX-dm urée, CLO-urée, CLO-dm-urée) ou des métabolites de phase II en ajoutant le pyruvate pour donner les méthyltriazinones (TMX-dm-tri, CLO-tri et CLO-dm-tri) (Chen et al. 2005 ; Ford et Casida 2006a).

Alors que tous les produits de clivage CTM sont en commun entre thiaméthoxame et la clothianidine, seuls certains clivages NG produits sont en commun entre les deux insecticides (méthylnitroguanidine (NG-E), méthylguanidine (NG-F), et d'autres composés NG) (Yokota et al. 2003 ; Ford et Casida 2006a ; Kim et al. 2012). D'autres métabolites NG sont spécifiques au thiaméthoxame (NG-A, NG-B, NG-C, et NG-D). Ces composés peuvent continuer leur métabolisme conduisant à une large gamme de produits de dégradation.

La plupart des métabolites du thiaméthoxame et la clothianidine sont observés non seulement chez les petits mammifères, tels que des souris et les rats, mais aussi chez les chiens et les poules (USEPA 2000 ; Klein 2003 ; EPA 2003b ; Yokota et al. 2003 ; EPA 2004a ; Ford et Casida 2006a ; Kim et al. 2012).

Le dinotéfurane diffère du TMX et de la CLO par son fragment tétrahydrofuranyle au lieu de la partie de chlorothiazolyle. Comme pour le thiaméthoxame et la clothianidine, les principales voies métaboliques du dinotéfurane (ci-après également DIN) chez les mammifères impliquent N-déméthylation, la réduction nitro, et l'hydroxylation N-méthylène accompagnée par le clivage amine (Ford et Casida 2006a ; Casida 2011). Les métabolites communs ont été décrits (NG-E, NG-F, et d'autres composés NG) (dinotéfurane FAO). Le métabolisme du dinotéfurane diffère de celui de la clothianidine et du thiaméthoxame par l'hydroxylation prète et le métabolisme du fragment tétrahydrofuranyle. Les pharmacocinétiques du dinotéfurane sont caractérisées par un métabolisme rapide et l'excrétion probablement associée à sa forte polarité et un métabolisme rapide de la fraction hydrofuranyl (Ford et Casida 2006a). En conséquence, les métabolites DIN suivent un schéma similaire à ceux de TMX et CLO (DIN-dm, DIN-NNO, DIN-dm- NNO, DIN-NNH₂, DIN-dm-NNH₂, DIN-NH, DIN-dm-NH) et les dérivés de l'urée. Le métabolisme de phase II, avec l'adjonction du pyruvate, produit des méthyltriazinones (DIN-tri et DIN-dm-tri) (Ford et Casida 2006a ; Casida 2011). Comme déjà observé pour le thiaméthoxame et la clothianidine, la voie de réduction de nitro provoque un décalage d'action sélective chez les insectes vers les vertébrés (Kanne et al 2005 ; Honda et al. 2006 ; Casida 2011).

Le groupe tétrahydrofuranne peut subir une métabolisation y compris une hydroxylation à 2, 5 et 4 positions, l'ouverture de cycle, N-acétylation, N-déméthylation ou une réduction nitro (Ford et Casida 2006a).

La plupart des métabolites sont observés chez les deux petits mammifères tels que les souris et les rats, mais aussi chez les chiens et les poules (Ford et Casida 2006a ; EPA 2003c ; EPA, 2004b). L'hydrolyse du cycle tétrahydrofuranne, pour former la 1-[4-hydroxy-2- (hydroxy- méthyl) butyl] -3-méthyl-2-nitroguanidine (446-DO) a également été rapportée (dinotéfurane FAO).

Eau

Dans l'eau, le thiaméthoxame est stable à l'hydrolyse dans des conditions sombres au pH 1-7 (De Uderzo et al. 2007) alors qu'il est rapidement hydrolysé à pH 9 et 20° C (Commission européenne 2006) et presque complètement dégradé (ca. 96%) sous la radiation des UV après environ 10 min (De Uderzo et al. 2007). Les principaux produits d'hydrolyse sont identifiés : TMX-urée, la clothianidine et

ses dérivés (N-(2-chlorothiazol-5-ylméthyl) -N'-nitrouée (CTNU), CTM-i, méthylurée (MU), et NG-B) (thiaméthoxame FAO).

Inversement, De Uderzo et al. (2007) ont proposé un mécanisme de photodégradation du thiaméthoxame pour former les dérivés de la guanidine (TMX-NH), avec une perte de HNO₃. Ensuite, une substitution nucléophile du Cl par OH dans le cycle thiazolique pourrait se produire lequel se décomposerait rapidement en 5-méthyl-2 (3H)-thiazolone et NG-F (De Uderzo et al. 2007). Le 5-méthyl-2(3H)-thiazolone pourrait à son tour se décomposer en produits volatils, tels que le sulfure de carbone et l'acide isocyanique, déjà observés par Schwartz et al. (2000). D'autres produits de photodégradation observés comprennent un dérivé d'oxazine, éventuellement formé par extrusion du S pour générer une azétidinone intermédiaire, et un dérivé d'acrylonitrile à partir de l'hydrolyse du groupe imine du noyau oxazole (De Uderzo et al. 2007).

Aucune littérature scientifique n'a pu être trouvée concernant la dégradation de la clothianidine dans l'eau. Cependant, la FAO indique que ce composé se dégrade par hydrolyse et/ou photolyse en CLO-urée, avec en outre le clivage du méthylurée (MU) et le 2-chlorothiazol-5-yl-méthylamine (ACT), (clothianidine FAO). La clothianidine pourrait également être hydrolysée en dérivés nitro de l'urée (CTNU) et en outre être clivée en ACT. La réduction de nitro, le clivage au niveau du pont méthylène ou la réaction de cyclisation complexe accompagnée par la perte d'un groupe nitro, l'élimination du chlore, et la désulfuration convertissant le composé parent en CLO-NH, NG-F et les formes 7-méthylamino-4H-imidazo[5,1-b] [1,2,5]thiadiazin-4-one (MIT). Successivement, le clivage du cycle forme des 2-méthylamino-2-imidazoline-5-one (MIO), 4-hydroxy-2-méthylamino-2-imidazoline-5-one (HMIO), NG-F et le formamide (FA) avec une minéralisation finale en dioxyde de carbone (clothianidine FAO).

L'hydrolyse du dinotéfurane dans des conditions sombres et de pH alcalin produit la DIN-urée. La photolyse en surface de l'eau produit DIN-urée, DIN-NH, DIN-2-OH, et DIN-3-OH (EPA 2004b).

Sol

Aucune littérature scientifique n'a pu être trouvée concernant la dégradation du thiaméthoxame dans le sol. Toutefois, la FAO fournit des informations sur ce sujet (thiaméthoxame FAO). Les voies métaboliques du thiaméthoxame dans le sol, dans des conditions aérobies, conduisent à la conversion de TMX en CLO qui est ensuite dégradée en CLO-NH et CLO-urée. CLO-dm est également observée en tant que produit de dégradation. La réduction nitro du composé parent se produit également, laquelle forme finalement le TMX-urée. Le TMX-NH intermédiaire a été observé seulement dans les rizières jusqu'à présent. Le produit de clivage NG-A, à partir de N-hydroxylation du méthylène, a également été observé comme un produit majeur dans le sol (thiaméthoxame FAO). Le métabolite principal formé dans des conditions anaérobies est le TMX-NH mais le TMX-urée a également été observé (Commission européenne 2006).

La dégradation aérobie de la clothianidine dans le sol passe par trois voies principales. La première voie commence par N-déméthylation de la clothianidine pour former CLO-dm et l'hydroxylation du N-méthylène pour former la nitroguanidine (NG-G). La deuxième voie commence par l'hydroxylation du N-méthylène pour former NG-F et va, par le N-déméthylation former NG-G. Une troisième voie implique la formation du CLO-urée par la réduction de nitro (clothianidine de la FAO). La métabolisation de la clothianidine aboutit au dioxyde de carbone.

Dans le sol incubé dans des conditions aérobies dans l'obscurité à 20° C, le dinotéfurane se dégrade en NG-E et NG-F qui sont les principaux produits de dégradation. D'autres métabolites mineurs ont été observés : DIN-urée et DIN-dm (de dinotéfurane FAO). Le

dinotéfurane et ses métabolites sont en outre minéralisés en dioxyde de carbone. Il a été également trouvé que la photolyse n'est pas une voie de dégradation significative du dinotéfurane dans le sol (dinotéfurane FAO). Le DIN-NH a été observé dans le sol dans des conditions anaérobies (EPA 2004b).

Imidaclopride et nitenpyram

Animaux (et plantes)

Les voies métaboliques des néonicotinoïdes présentent de nombreuses similarités entre les insectes et les plantes. Chez l'abeille, l'imidaclopride (ci-après également IMI) est transformé principalement en oléfine, 5-hydroxy-imidacloprid (5-OH-imidaclopride), 4,5-dihydroxy-imidaclopride, desnitro-imidaclopride, des dérivés de l'urée et le 6-chloronicotinique (6-CNA). Parmi ces métabolites, l'oléfine et le 5-OH-imidaclopride présentent une toxicité à la fois par expositions aiguës et chroniques (Suchail et al. 2001). Ainsi, la biotransformation de l'imidaclopride conduit à une activation métabolique et à une concentration de métabolites toxiques dans le cerveau et le thorax de l'abeille mellifère pour plus de 96 h (Suchail et al. 2004a, b). Il en résulte un relais métabolique, dans lequel l'imidaclopride provoque une première toxicité et les métabolites toxiques agissent sur les abeilles ayant survécu à l'action initiale de l'imidaclopride. Ceci conduit à un phénomène létal qui dure plus de 96 h, contrairement aux autres insecticides neurotoxiques pour lequel le taux de mortalité maximum est observé entre 10 et 24 h (Suchail et al. 2001). Le métabolisme de l'imidaclopride est très similaire chez les abeilles et les mouches avec les dérivés hydroxylés de l'imidaclopride, l'oléfine, le 6-CNA, et le groupement imidazoline comme principal métabolite chez la mouche domestique et la drosophile (Nishiwaki et al 2004 ; Sparks et al. 2012). Cela donne à penser que les insectes peuvent présenter des voies métaboliques des néonicotinoïdes proches. Ainsi, l'activation métabolique et la sensibilité à certains métabolites dans les plantes pourraient être une caractéristique commune aux insectes. Cela pourrait être la raison pour laquelle les profils de toxicité conservés ont été représentés chez les abeilles et les mouches après une exposition chronique à des concentrations de trois à cinq ordres de grandeur inférieurs à CL₅₀ (Charpentier et al. 2014).

Une grande part de l'usage des néonicotinoïdes tire parti des propriétés systémiques des substances actives et implique des traitements des plantes par enrobage de semences. En conséquence, les humains et les animaux sont exposés à la consommation de légumes contenant des substances actives de type néonicotinoïde absorbées par les plantes et leurs métabolites. L'exposition par voie alimentaire devrait être prise en compte, car des études ont montré que la nicotine et ses dérivés, tels que l'imidaclopride des néonicotinoïdes, l'acétamipride et la clothianidine, peuvent être rapidement et efficacement absorbés par la barrière de l'intestin grêle (Yokota et al. 2003 ; Brunet et al. 2004 ; Brunet et al. 2008). En outre, sept de ces métabolites néonicotinoïdes ont été trouvés dans l'urine humaine de malades (Taira et al. 2013). Parmi les métabolites chez les plantes, le desnitro-imidaclopride est d'un intérêt particulier, car il affiche une haute toxicité pour les vertébrés associés à une action agoniste sur les nAChRs $\alpha\beta 2$ (Chao et Casida 1997 ; D'Amour et Casida 1999 ; Tomizawa et Casida 2000 ; Tomizawa et al. 2001a). Le desnitro-imidaclopride est également capable d'activer la mobilisation du calcium intracellulaire et la cascade de la kinase régulée par un signal extracellulaire à travers son interaction avec le nAChR (Tomizawa et Casida 2002). Chez la souris, l'imidaclopride est biotransformé en IMI-de, IMI-oléfine, IMI-NH (de l'imidaclopride desnitro-), IMI-urée, l'IMI-urée-gluc, IMI-urée-gent, IMI-diol, IMI-diol-gluc, IMI-5-OH, IMI-5-OH-gluc, IMI-NNO, 6-CNA et différents dérivés d'imidazoline et de pyridinyle. L'IMI-NH est généré par l'action des cytochromes P450 de l'imidaclopride (Tomizawa et

Casida 2003). L'apparition de ce métabolite peut être considérée comme une bioactivation, puisque l'IMI-NH présente une toxicité pour les mammifères en raison de sa capacité à se lier à $\alpha 4\beta 2$ du nAChR (Chao et Casida 1997 ; D'Amour et Casida 1999 ; Tomizawa et Casida 2000 ; Tomizawa et al. 2001a ; Tomizawa et Casida 2003, 2005).

Cependant, le desnitro-imidaclopride est un dérivé de désintoxication chez les insectes. Le 6-CNA est un métabolite commun aux néonicotinoïdes chloropyridinyle (Ford et Casida 2008 ; Casida 2011). Ainsi, le risque posé par le 6-CNA pour l'abeille pourrait être commun à l'utilisation de l'imidaclopride, le thiaclopride, acétamipride et nitenpyram.

Le nitenpyram (ci-après également NIT) est métabolisé chez la souris en NIT-COOH, NIT-deschloropyridine, NIT-dm (N-desméthyl nitenpyram), NIT-CN, et différents dérivés de NIT-deschloropyridine (Ford et Casida 2008 ; Casida 2011). Les métabolites NIT n'ont pas été soumis à des investigations toxicologiques approfondies. Ces métabolites peuvent subir une oxydation du groupe cyano en un acide carboxylique (Ford et Casida 2008 ; Casida 2011).

Sol et l'eau

Outre les métabolites décrits pour les plantes et les animaux, desnitro-oléfinés, 2,5 dicéto, dioxyde de carbone, et 6-hydroxynicotinique ont été décrits dans le sol (de l'imidaclopride FAO).

Acétamipride et thiaclopride

Animaux

Chez les mammifères, l'acétamipride (ci-après également ACE) subit une absorption intestinale rapide et efficace (Brunet et al. 2008). Comme pour les autres néonicotinoïdes, le N-déméthylation est la voie de métabolisation principale pour l'acétamipride et le thiaclopride (ci-après également THI). Chez les insectes, l'acétamipride subit une biotransformation rapide, ce qui signale une activité métabolique élevée, pour être métabolisé en IM2-1 (ACE-dm), IM1-3 (ACE-urée), IM1-4 (N-méthylchloropyridinylméthylamine), IM0 (6-chloropicolyl alcool), IC0 (6-CNA) et deux métabolites inconnus (Brunet et al. 2005 ; Ford et Casida 2006a ; Casida 2011). Le métabolite 6-CNA reste stable pendant plus de 72 h dans tous les compartiments biologiques, à l'exception de l'abdomen sans intestin, ce qui pourrait expliquer la toxicité de l'acétamipride (Brunet et al. 2005). Le thiaclopride se transforme en THI-NH, THI-ole, THI-ole-NH (putatif), THI-4-OH, THI-NCONH₂, THI-4-OH-NCONH₂, THI-SO, THI-SO₃H-NCONH₂, et THI-SMe (Ford et Casida 2006b ; Casida 2011). Le descyano-thiaclopride (THI-NH) est généré par l'action des cytochromes P450 sur le thiaclopride in vivo (Tomizawa et Casida 2003, 2005). Comme pour l'imidaclopride et le desnitro-imidaclopride, l'apparition de THI-NH peut être considérée comme une bioactivation du thiaclopride parce que le THI-NH présente une toxicité pour les mammifères en relation avec sa capacité à se lier aux récepteurs nicotiniques $\alpha 4\beta 2$ de l'acétylcholine (Chao et Casida 1997 ; D'Amour et Casida 1999 ; Tomizawa et Casida 2000 ; Tomizawa et al. 2001a ; Tomizawa et Casida 2003, 2005). Chez les insectes, THI-NH est plutôt un métabolite de désintoxication.

Plantes

Comme on le voit pour les autres néonicotinoïdes, la métabolisation de l'acétamipride et du thiaclopride est similaire dans les plantes et chez les mammifères. La métabolisation de l'acétamipride implique plusieurs sites initiaux d'attaque : N-déméthylation, l'hydrolyse du cyano, le clivage de 6-CNA. En outre, le clivage de la liaison N-CN à

partir de l'acétamipride, qui donne le composé N-descyano (ECA-NH) se produit également (Ford et Casida 2008 ; Casida 2011).

La métabolisation du thiaclopride comprend cinq sites différents d'attaque : l'hydrolyse du cyano (THI-NCONH₂), la sulfoxydation (THI-SO, THI-SO₃H-NCONH₂), l'hydroxylation à la position 4 (THI-4-OH, THI-4-OHNCONH₂), la conversion de l'oléfine en (THI-oléfine) et la perte du groupe cyano (THI-NH, THI-ole-NH). Les dérivés de l'urée (THI-4-OHNCONH₂) et THI-SO ont été les principaux métabolites observés (Ford et Casida 2008 ; Casida 2011).

Sol et eau

L'acétamipride est stable à l'hydrolyse et à la photolyse, le principal métabolite dans le sol étant IM1-4 (acétamipride FAO ; Dai et al. 2010 ; Liu et al. 2011 ; Wang et al. 2013a ; Wang et al. 2013b). Les métabolites mineurs sont ACE-urée et 6-CNA (acétamipride FAO ; Dai et al. 2010 ; Liu et al. 2011). La biotransformation de l'acétamipride produit le dérivé N-déméthylation (Chen et al. 2008 ; Wang et al. 2012). Récemment, Phugare et Jadhav (2013) ont mis en évidence la formation d'ACE-NCONH₂ due à la dégradation microbienne dans le sol, qui est ensuite clivé en N-méthylpyridinylméthylamine et (E)-1-ethylideneurea avec en outre le clivage oxydatif 6-CNA.

Le thiaclopride est stable à l'hydrolyse (95-98% de récupération après 30 jours). Il peut être dégradé en THI-NCONH₂ dans le sol à la fois dans des conditions claires et sombres (thiaclopride FAO), et être encore transformé en THI-NH et Thi-SO₃H-NCONH₂. Cis-néonicotinoïdes et en insecticides de nouvelle génération.

Les cyclozaprid, paichongding, imidaclothiz et sulfoxaflor sont nouvellement développés comme insecticides néonicotinoïdes-similaires. Le paichongding et le cyclozaprid sont des cis-néonicotinoïdes (Li et al. 2011 ; Shao et al. 2011 ; Cui et al. 2012), l'imidaclothiz est une nitroguanidine thiazole de type néonicotinoïde (Wu et al. 2010), et le sulfoxaflor est un insecticide à sulfoximine dont l'activité insecticide pourrait être étroitement liée à sa très grande efficacité aux nAChRs (Watson et al. 2011). Cependant, seules quelques études ont été publiées sur le métabolisme de ces nouvelles substances chez les insectes et les mammifères.

Animaux

Le métabolisme du cyclozaprid (ci-après également CYC) a été étudié chez la souris (Shao et al. 2013b). Cinq monohydroxy (CYC-OH) et une dihydroxy (CYC-(OH)₂) métabolites ont été caractérisés, ainsi que des composés résultant de la modification du groupe NO₂ en nitroso et en dérivés d'amines (CYC-NO et CYC-NH₂, respectivement). Le produit suivant le plus abondant est l'imidazole nitrométhylène (NMI) et son dérivé NO (NMI-NO). Quand ils se lient aux têtes de membranes de la mouche domestique (*M. domestica* L.), NMI et CYC présentent des constantes de dissociation de 1,1 et 28 nM, respectivement. Cela indique que, comme l'imidaclopride, la dégradation de CYC génère des métabolites toxiques à forte affinité pour les récepteurs. Par conséquent, les métabolites pourraient prolonger leurs effets toxiques. Si ces métabolites se trouvaient dans les plantes, l'exposition des insectes pourrait se produire.

Le métabolisme du sulfoxaflor a été étudié in vitro sur les cellules D.mel-2 des drosophiles transfectées avec CYP6G1 (Sparks et al. 2012). Par rapport à l'imidaclopride, l'acétamipride, le dinotéfurane, le thiaméthoxame, la clothianidine et pour lequel l'étendue du métabolisme sont respectivement de 85,1 ; 95,5 ; 55,1 ; 46,8 et 45,6% au bout de 24 h, le sulfoxaflor présente un métabolisme presque indétectable. Ces résultats pourraient expliquer l'absence de résistance croisée à sulfoxaflor chez les insectes résistants aux insecticides néonicotinoïdes ou autres. Toutefois, le métabolisme du sulfoxaflor ayant été étudié uniquement avec CYP6G1, l'extrapolation de la

susceptibilité métabolique au moins à l'ensemble du métabolisme de la drosophile est difficile.

Fipronil

Animaux

Chez les mammifères, le fipronil peut être métabolisé en ses groupements trifluorométhylsulfinyle et cyano par trois voies principales : (1) l'oxydation au niveau du groupement sulfinyle pour former le fipronil-sulfone; (2) la réduction au niveau du groupement sulfinyle donnant le sulfure de fipronil ; et (3) l'hydrolyse du groupement cyano pour former fipronil-amide suivie d'une hydrolyse supplémentaire de l'acide carboxylique correspondant (5-amino-1-(2,6-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-4-trifluorométhylsulfinyl pyrazole-3-acide carboxylique) (France 2005).

Le métabolisme chez le rat s'est révélé être indépendant du niveau de la dose, le régime et le sexe (France 2005). Chez le rat, deux métabolites urinaires ont été identifiés suite à la déconjugaison du glucuronidase et du sulfatase, conduisant à des composés pyrazole à cycle ouvert. D'autres composés peuvent être trouvés dans l'urine comme les dérivés de l'amide-fipronil, le fipronil-sulfone, le sulfure de fipronil, et le métabolite du fipronil-sulfone, défluorométhylsulfinyl-fipronil (France 2005 ; fipronil FAO). Le fipronil lui-même peut également être trouvé dans l'urine. Le fipronil-sulfone est le métabolite principal, et souvent le seul à être trouvé dans les tissus des espèces examinées : les graisses, les glandes surrénales, le pancréas, la peau, le foie, les reins, les muscles, la thyroïde, les ovaires, l'utérus, ainsi que dans les denrées alimentaires : le lait et les œufs (fipronil FAO). Le fipronil et ses amides, le sulfone et ses dérivés de sulfure sont les principaux composés récupérés dans les tissus adipeux, toujours avec leur caractère lipophile. Le fipronil et son amide, sa sulfone, et ses dérivés de sulfure sont les principaux composants trouvés dans les selles, avec sept autres métabolites présents à des quantités minimales. Au moins 16 dérivés différents sont présents dans la bile, y compris le métabolite acide carboxylique fipronil (fipronil FAO).

Des expériences sur des rats, des chèvres et des poules avec le métabolite photolytique du fipronil, désulfinyl-fipronil, ont produit de nombreux métabolites urinaires principalement en raison du métabolisme de phase II. Ces métabolites résultent du métabolisme des radicaux du cycle pyrazole différents du trifluorométhylsulfinyle ou du fragment cyano. Entre autres, les éléments suivants ont été décrits : (1) le N-sulfate-désulfinyl conjugué au fipronil, (2) deux acides aminés conjugués résultant de l'action des enzymes de déconjugaison glucuronidase et sulfatase suivie par une hydrolyse acide, (3) le 5-aminoglucuronide confugate, (4) le 5-(N-cystéinyl) conjugué au fipronil-désulfinyl, et (5) un 4-cyano-5-(N-cystéinylglycine) conjugué, (4) et (5) sont reliés par l'intermédiaire du résidu de cystéine. La métabolisation du désulfinyl-fipronil conduit à l'amide dérivé, 4-cyano-5-dérivé-(cystéinyl), lequel à son tour peut conduire à l'acide-fipronil 4-carboxylique (Totis 1996 fipronil FAO). Le cycle ouvert conjugué a été observé dans le foie de chèvre (Johnson et al. 1996 fipronil FAO).

Plantes

Les études de translocation effectuées avec [¹⁴C]fipronil sur le maïs, le tournesol et la betterave à sucre montrent une absorption d'environ 5%. Le fipronil pourrait être co-formulé avec de nombreux polymères afin d'améliorer la systémicité de cette substance active (Dieckmann et al. 2010c). Des études réalisées sur les pommes de terre, le riz, le tournesol, la betterave à sucre, le chou, le coton, le maïs, montrent un métabolisme du composé mère dans les plantes par hydrolyse en amide-fipronil, l'oxydation du sulfone-fipronil et la réduction du sulfure de fipronil. L'application foliaire fut également soumise à la

photodégradation en désulfinyl-fipronil. Le sulfone-fipronil peut subir la photolyse dont résulte l'acide sulfonique (Roberts et Hutson 1999). Cette molécule peut être la cible du clivage et la perte de la fraction de sulfone, dont résulte le détrifluorométhylsulfinyl-fipronil. Un dérivé carboxylique du fipronil peut être produit à partir de l'hydrolyse du radical CONH₂ du fipronil amide (FAO fipronil).

Les résidus de fipronil, le fipronil-amide, fipronil-sulfone et l'acide fipronil-carboxylique, ainsi que des dérivés indéterminés mineurs, ont été trouvés dans les composants du cotonnier suivant un semis avec des semences enrobées (France 2005). Le fipronil et ses dérivés désulfinyl et sulfone ont été trouvés dans les pelotes de pollen et dans le miel (Bonmatin et al. 2007 ; Chauzat et al. 2011).

Sol et l'eau

Le fipronil se dégrade dans l'eau et des sols par diverses voies métaboliques : (1) l'hydrolyse en son métabolite amide ; (2) l'oxydation en fipronil-sulfone; et (3) la réduction en fipronil-sulfure, surtout dans des conditions anaérobies (Raveton et al. 2007). La photolyse peut également se produire, conduisant aux dérivés désulfinyl-fipronil d'aniline et d'autres (Raveton et al. 2006). Un photoproduit mineur tant en surface de l'eau que du sol est l'acide sulfonique. Dans surfaces aqueuses, le fipronil est avéré être stable dans des conditions sombres. Cependant, le pH est un facteur pertinent déterminant le métabolisme. La cinétique de l'hydrolyse à différentes valeurs de pH fait varier la demi-vie de 770 h à un pH de 9 à 2,4 h à un pH de 12. Le fipronil reste stable en milieu acide (pH 5,5) et les conditions de pH neutres (Bobé et al. 1998). Un dérivé d'amide de fipronil-sulfone peut être présent suite à une hydrolyse ou le fragment de cyanure (fipronil FAO), qui peut en outre être hydrolysé produisant un dérivé d'acide carboxylique. La photolyse fipronil-sulfone produit d'acide sulfonique. Le fipronil-sulfure peut suivre l'hydrolyse de son groupement cyano conduisant à un dérivé d'acide carboxylique.

Le détrifluorométhylsulfinyl-fipronil peut apparaître dans le sol suivant le clivage de la fraction trifluorométhylsulfinyle (fipronil FAO).

Les études d'adsorption et de lixiviation effectués en laboratoire montrent que le fipronil et ses principaux métabolites sont légèrement mobiles dans le sol (IUPAC 2014).

Conclusion

Cet article résume quelques-unes des principales raisons de la réussite des néonicotinoïdes et du fipronil et documente leur part en pleine expansion dans le marché mondial des insecticides durant les 25 dernières années. Leurs caractéristiques physico-chimiques (largement abordés dans Bonmatin et al. (2014)), notamment en termes de solubilité dans l'eau, pKa, et K_{ow}, confèrent des propriétés systémiques leur permettant d'être absorbés et transloqués au sein de tous les tissus de la plante. Ils sont persistants (par exemple, la demi-vie de l'imidaclopride dans le sol est de 6 mois) et neurotoxiques. Les néonicotinoïdes partagent une plus grande affinité pour les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine nAChRs des arthropodes que ceux des mammifères et d'autres vertébrés. Le fipronil agit sur des récepteurs spécifiques des insectes. Cela rend ces insecticides hautement efficaces avec un risque réduit pour les opérateurs et les consommateurs par rapport à certains des insecticides antérieurs tels que les insecticides organophosphorés et les carbamates. En outre, leur mode d'action permet de nouvelles stratégies pour la lutte antiparasitaire qui profitent de synergies existantes entre ces substances et d'autres produits chimiques ou des micro-organismes. En conséquence, il existe un large éventail d'utilisations disponibles, y compris l'enrobage de semences et le bain de racines, comme moyen de contrôle antiparasitaire en agriculture, horticulture, arboriculture, sylviculture, en applications vétérinaires et en

pisciculture. Cependant, ces mêmes propriétés ont conduit à des problèmes. Plus précisément, leur usage généralisé (Main et al. 2014), leur utilisation prophylactique, leurs propriétés systémiques dans les plantes, leur large spectre de toxicité chez les invertébrés, leur persistance et le devenir dans l'environnement des composés parents et des métabolites les rendent potentiellement dangereux pour un large éventail d'organismes non-cibles. Les études suivantes dans cette revue de la littérature mondiale explorent différents aspects de ces risques. Pisa et al. (2014) et (Gibbons et al. (2014) couvrent respectivement largement les impacts potentiels sur les invertébrés et les vertébrés non cibles. Chagnon et al. (2014) explorent les risques de leur utilisation à grande échelle pour le fonctionnement des écosystèmes et des services écosystémiques. Ces documents montrent une masse croissante de preuves que la persistance, les faibles concentrations de ces insecticides posent de graves risques d'impacts environnementaux indésirables (Tennekes et Sánchez-Bayo 2011 ; Roessink et al. 2013), et donc que la durabilité de la forte dépendance actuelle à ces composés est discutable compte tenu de la disponibilité

de pratiques alternatives existantes agricoles et forestières (Furlan et Kreutzweiser 2014).

Traduction, Christian Pacteau
Relecture, Martine Prodhomme