II. Diamide antranilique

1. Définition

Les diamides anthraniliques ou anthranilamides sont une classe exceptionnellement active de la chimie de contrôle des insectes qui active sélectivement récepteurs de la ryanodine des insectes et entraînant la mortalité par libération incontrôlée des réserves d'ions calcium dans les cellules musculaires **(Selby et *al.*, 2013).**

1.1.Activité insecticide et symptomologie

Les plus anciens anthranilamides, caractérisés par le 2-méthylaryle ou le 2-méthylique hétéroaryl diamide de formules I et II (figure 1, tableau I), présentent des propriétés toxiques modérées des lépidoptères. Les efforts d'optimisation ont conduit à la découverte du phénylpyrazoles analogues de formule III avec une amélioration considérable de la pouvoir insecticide. La modification ultérieure du 1-phénylpyrazole en 1-pyridylpyrazole (Formule IV) a considérablement augmenté la puissance insecticide avec DP-013 ayant une valeur LD_{50} de 0,02 et 0,03 ppm, respectivement, contre les larves d' *Heliothis virescens* et de *Spodoptera frugiperda*. La puissance de l'insecticide de DP-013 est supérieur à un ordre de grandeur supérieur à celui des produits commerciaux standards tels que la cyperméthrine ou l'indoxacarbe **(Cordova et *al.*, 2007) .**

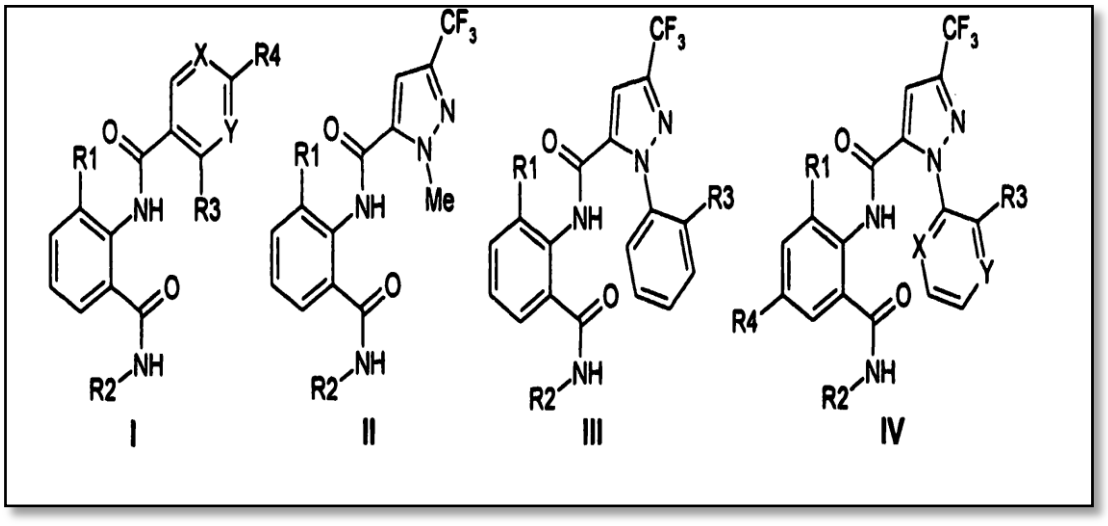


Figure 03 : Catégories de structure insecticide anthranillamide **(Cordova et *al.*, 2007).**

Tableau01 : Activité biologique comparée des anthranilamides et Lépidoptères commerciau **(Cordova et *al.*, 2007).**

Cpd	*Formula*	*R1*	*R2*	*R3*	*R4*	*X*	*Y*	*S. frugiperda* LD_{50} *(ppm)*	*H. virescens* LD_{50} *(ppm)*
DP-001	I	CH_3	iC_3H_7	H	OCF_3	N	N	51.60	>500
DP-002	I	CH_3	iC_3H_7	iC_3H_7	CF_3	N	N	45.20	51.4
DP-003	I	CH_3	iC_3H_7	C_2H_6	CF_3	C	N	51.30	77.5
DP-005	II	CH_3	iC_3H_7	-	-	-	-	48.80	130.1
DP-006	III	Cl	iC_3H_7	H	-	C	C	2.90	17.0
DP-007	III	Cl	iC_3H_7	Br	-	C	C	-	5.6
DP-008	III	Cl	iC_3H_7	Cl	-	-	-	0.44	3.5
DP-010	IV	CH_3	CH_3	F	-	N	C	0.52	2.3
DP-011	IV	CH_3	CH_3	Cl	H	N	C	0.26	0.8
DP-012	IV	CH_3	iC_3H_7	Cl	H	N	C	0.12	0.4
DP-013	IV	CH_3	iC_3H_7	Cl	Cl	N	C	0.03	0.02
Cypermethrin	Commercial standard							5.30	13.48
Indoxacarb	Commercial standard							0.33	0.6

1.2.Caractérisation de diamide anthranilique

Les anthranilamides, qui contrôlent les insectes nuisibles par un nouveau mode d'action. Cette chimie permet un contrôle à large spectre des insectes avec une activité exceptionnelle contre les larves de lépidoptères. L'activation de RyR a clairement été démontrée en tant que mode d'action pour les anthranilamides. Les résultats d'activation des récepteurs non régulés sont : l'épuisement des réserves de calcium internes, la paralysie musculaire et finalement la mort. En plus de cette chimie, les anthranilamides exploitent une liaison unique sur le site du récepteur distinct de celui de la ryanodine ou de la caféine. Les anthranilamides présentent une sélectivité différentielle exquise envers les insectes récepteurs de mammifères. Par conséquent, cette chimie offre un nouvel outil pour caractérisation des différences pharmacologiques entre les vertébrés et les invertébrés. Plus important encore, avec les attributs combinés d'insectes puissance, nouveau mode d'action et sélectivité des insectes, les anthranilamides tiennent beaucoup promesse de stratégies de lutte antiparasitaire **(Cordova et *al.*, 2007).**

2.Exirel

2.1.Définition

L'insecticide EXIREL DUPONT est une suspension qui peut être appliquée comme pulvérisation foliaire par voie terrestre ou aérienne pour supprimer beaucoup d'insectes parasites importants. L'insecticide EXIREL est préparé spécifiquement pour l'application foliaire **(LA COMPAGNIE E. I. DU PONT CANADA, 2014).**

2.2. Propriétés physiques et chimiques

Tableau02: principale propriété physique et chimique d'exirel **(Fiche des donnés de sécurité, 2017).**

Forme	**Liquide**
Couleur	Blanc cassé
Odeur	Légére de phynole
Seuil olfactif	non déterminé
pH	5,6 à 10
Inflammabilité (solide, gaz)	Ce produit n'est pas inflammable.
Propriétés explosives	Non explosif
Température d'auto inflammabilité	358 °C
Propriétés comburantes	Le produit n'est pas oxydant.
Matière active	100g/L Cyantraniliprole
Famille chimique	Diamide anthranilique

Molécule active d'Exirel

3. Cyantraniliprole

Le cyantraniliprole est un insecticide de la famille des diamides qui appartient au groupe de mode d'action 28. Les diamides perturbent le fonctionnement des récepteurs de la ryanodine présents dans les muscles des insectes, ce qui entraîne la paralysie. Entrant dans la préparation des insecticides Verimark, Benevia, Exirel **(ARLA, 2013).**

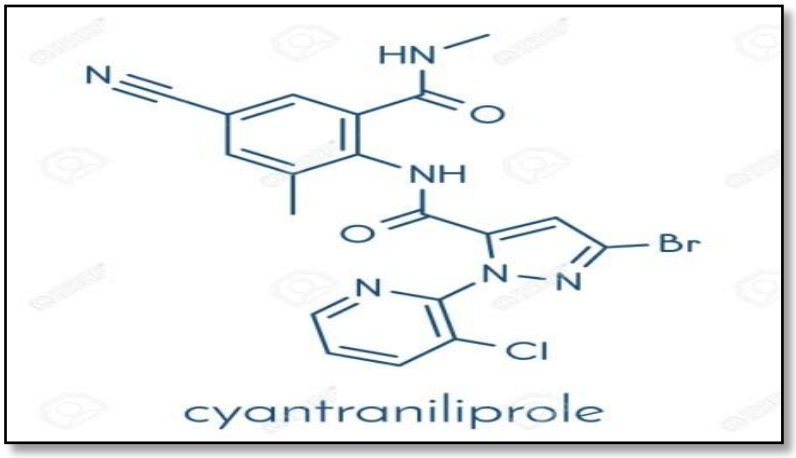


Figure 04: Formule développée de Cyantraniliprole **(ARLA, 2013).**

3.1.Proprieté physico-chimique

Tableau03: les propriété physico-chimique de cyantraniliprole **(ARLA, 2013).**

Matière active	**Cyantraniliprole**
Utilité	Insecticide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridyl)-4'-cyano-2'-méthyl-6'-(méthylcarbamoyl) pyrazole-5-carboxanilide
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-cyano-2-méthyl-6-[(méthylamino) carbonyl]phényl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide
Numéro CAS	736994-63-1
Formule moléculaire	C19H14BrClN6O2
Masse moléculaire	473,7 g/mol

3.2.Mode d'action

Le cyantraniliprole communément appelé le cyazypyr active les recepteur a ryanodine qui jouent un role critique dans la capacité des insectes a contracter leurs muscles en régulent la libération du calcium stocké dans les cellules musculaires vers le cytoplasme.

Le cyazypyr se fixe sur les recepteur et provoque la libération incontrolé des ions Ca^{++} et la réduction de leurs stocks. Les insectes ne peuvent alors plus contracter leurs muscles et deviennent paralysés , ils arrétent rapidement de se nourrir et entrent en léthargie avant de mourir **(Alvarez & Juan, 2015).**

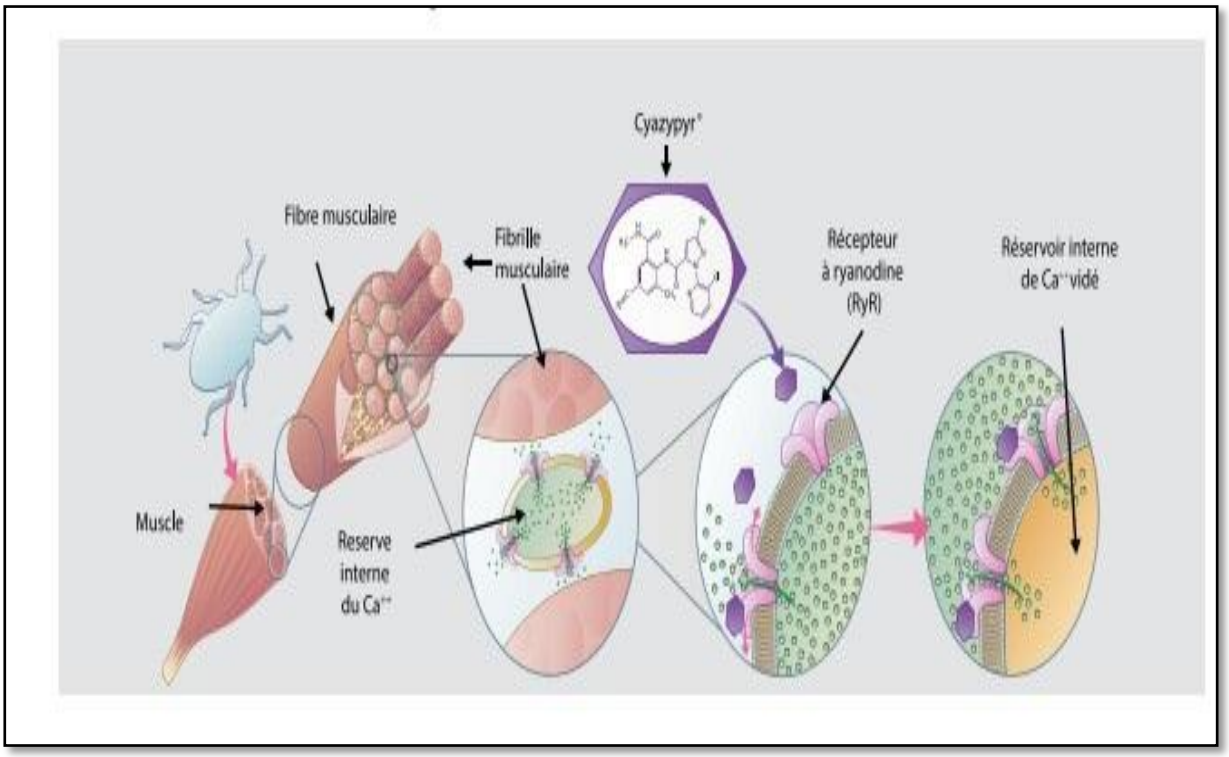


Figure 05: Mode d'action de Cyantraniliprole **(Alvarez & Juan, 2015).**

3.3. Toxicocinétique de Cyantraniliprole

3.3.1. Absorption

L'absorption a été rapide (en moins de 48 h), la concentration plasmatique maximale ayant été atteinte en 2 heures. L'absorption par le tractus gastro-intestinal a été de 63 % à 80 % à la dose faible et de 31 % à 40 % à la dose élevée. L'aire sous la courbe a été plus élevée chez les femelles par un facteur de 2,5, ce qui indique que la dose reçue par les femelles était légèrement plus élevée que celle reçue par les mâles. Les concentrations plasmatiques ont continué d'augmenter tout au long de la période d'administrations répétées **(Yoshida & McGregor, 2013).**

3.3.2. Distribution

Le Cyantraniliprole s'est distribué dans tous les tissus, atteignant la concentration tissulaire maximale en environ 2 heures. Les concentrations ont été les plus élevées dans le tractus gastro-intestinal, la glande thyroïde, les poumons, l'hypophyse et les glandes surrénales. Les concentrations étaient plus élevées chez les femelles, en particulier dans la graisse, et la durée de rétention dans les tissus plus longue que chez les mâles. Après les administrations répétées, les demi-vies de radioactivité chez les femelles ont été de 5,6 jours dans le plasma et de 2,6 jours dans la graisse **(Yoshida& McGregor, 2013).**

3.3.3. Métabolisme

Le cyantraniliprole non métabolisé était présent en quantités peu importantes dans l'urine (0,3 % à 5,0 %) et en quantités plus importantes dans les fèces (5 % chez les femelles et 15 à 17 % chez les mâles, à la dose faible; 55 % à 66 % chez les deux sexes, à la dose élevée). Le composé d'origine, le cyantraniliprole, n'a pas été détecté dans la bile. Dix métabolites ont été décelés dans l'urine et 13 dans les fèces. Les principaux métabolites identifiés étaient les produits IN-N7B69 (dans l'urine uniquement), bis-OH-HGW86, IN-DBC80 (dans les fèces uniquement) et IN-MYX98. Dans la bile, de nombreux métabolites ont été décelés, les principaux étant les composés glucuronidés IN-MLA84, IN-N7B69, IN-NBC94 et INMYX98 **(Yoshida & McGregor, 2013).**

Après une exposition de 90 jours, le métabolite IN-MLA84 a été décelé dans le plasma de rongeurs à des concentrations plus élevées de plusieurs ordres de grandeur que le composé d'origine, atteignant un plateau aux doses de 300 à 400 ppm administrées dans le régime alimentaire et des concentrations équivalant à 100 à 400 μg/ml. Chez le chien, après une exposition de 57 jours, le composé d'origine a été le résidu le plus abondant dans le plasma et le métabolite INMLA84 un résidu peu important **(Yoshida, M., & McGregor, D, 2013).**

La voie métabolique proposée pour le cyantraniliprole comporte une hydroxylation et/ou la fermeture d'un cycle, suivie(s) d'une autre hydroxylation, de la formation d'acides carboxyliques et/ou d'une glucuronidation **(Yoshida & McGregor, 2013).**

3.3.4. Excrétion

Après une dose unique faible, l'excrétion urinaire a été la principale voie d'élimination (33 % à 42 %). Après l'administration d'une dose unique élevée ou de doses répétées, l'excrétion fécale a été une voie d'élimination plus importante, en général. L'élimination par l'excrétion biliaire a représenté 10 % à 37 %, à la dose faible, et 10 % à 16 % à la dose élevée. L'excrétion par la respiration a été négligeable **(Yoshida & McGregor, 2013).**

4. Risques pour l'environnement

Le cyantraniliprole peut pénétrer dans l'environnement lorsqu'il est employé comme insecticide pour lutter contre un grand nombre d'organismes nuisibles dans toute une gamme de cultures. Il peut être utilisé comme traitement de semences, ou appliqué sur le feuillage (pulvérisation foliaire) ou le sol. Comme il s'agit d'un insecticide systémique, il peut aussi atteindre le pollen et le nectar en se diffusant à l'intérieur de la plante. Il se transforme rapidement dans le sol et l'eau. En tout, huit produits de transformation principaux se forment dans le sol et/ou l'eau, et ils sont persistants à non persistants. Le composé d'origine et ses

produits de transformation pourraient être lessivés à travers le profil pédologique et atteindre les eaux souterraines **(ARLA, 2013)**.

Le cyantraniliprole et ses principaux produits de transformation présentent un risque négligeable pour les organismes vivant dans le sol, les végétaux aquatiques, les algues (d'eau douce et marine), le poisson (d'eau douce et marine) et certaines espèces d'invertébrés aquatiques et d'amphibiens. Le cyantraniliprole peut toutefois porter atteinte à certaines espèces d'invertébrés aquatiques exposées à ce produit par suite de son application au sol ou foliaire. Le cyantraniliprole appliqué par pulvérisation foliaire peut aussi avoir des effets nocifs sur les arthropodes utiles et les abeilles **(ARLA, 2013)**.

C'est pourquoi il est nécessaire que les étiquettes des produits à base de cyantraniliprole comportent des énoncés relatifs à l'aménagement de zones tampons et à l'application de mesures de réduction du ruissellement. En outre, pour réduire les effets potentiels du cyantraniliprole chez les organismes terrestres (arthropodes utiles et abeilles), l'étiquette doit mentionner d'éviter les applications foliaires pendant que les abeilles butinent activement et de réduire la dérive **(ARLA, 2013)**.

5. Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologique soumise aux fins de l'évaluation du cyantraniliprole est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition à ce produit. Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé chez les animaux de laboratoire traités à long terme. Rien dans les études de la toxicité pour la reproduction ou pour le développement ne permet de conclure à une susceptibilité accrue des petits. Le Cyantraniliprole n'a pas eu d'effets neurotoxiques ou immunotoxiques. Dans des études de l'exposition à court terme et chronique sur des animaux de laboratoire, le foie, la thyroïde et les surrénales ont été les principaux organes ciblés. Des preuves révèlent que les effets sur la thyroïde étaient secondaires à une activation des enzymes hépatiques par le cyantraniliprole. L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose La plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais **(ARLA, 2016)**.

6. Toxicité d'exirel

L'insecticide Exirel de DuPont a eu une toxicité aiguë faible par les voies orale et cutanée, et par inhalation chez le rat. Il a occasionné une irritation cutanée modérée et une irritation oculaire minime chez le lapin **(ARLA, 2013).**

Tableau04: toxicité d'exirel chez les rats par différent voie **(ARLA, 2013).**

Toxicité par voie orale (méthode de l'ajustement des doses) **Rats**	DL50 > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité aiguë faible
Toxicité cutanée **Rats**	DL50 > 5 000 mg/kg p.c. Toxicité aiguë faible
Toxicité par inhalation (par voie intra nasale uniquement) **Rats**	CL50 > 2,2 mg/L Toxicité aiguë faible