

# Sulfoxaflor et flupyradifurone : Néonicotinoïdes ou pas ?

## Résumé

L'industrie des pesticides essaie de cacher la réalité derrière deux nouveaux produits chimiques, similaires au groupe très connu des néonicotinoïdes lié à la mort massive des abeilles dans le monde entier.

Leurs propriétés montrent clairement qu'elles doivent être classées comme néonicotinoïdes (voir tableau) :

Caractéristiques	Sulfoxaflor	Flupyradifurone	Autres néonicotinoïdes
Capables d'inhiber les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine ?	Oui	Oui	Oui
Agissent-ils de manière systémique ?	Oui	Oui	Oui
Toxiques pour les abeilles?	Oui	Oui	Oui

Les producteurs de pesticides ont réussi à classer le sulfoxaflor et la flupyradifurone comme des insecticides différents des néonicotinoïdes en dissimulant les grandes similitudes dans leurs propriétés biochimiques. Ils ont même réussi à tromper les régulateurs en concevant artificiellement de nouvelles catégories d'insecticides. Le problème ici est que ce sont les compagnies productrices de pesticides elles-mêmes qui décident à quelle catégorie un pesticide appartient (voir ci-dessous). Ces substances actives sont aujourd'hui approuvées.

## Introduction

Deux substances actives controversées d'insecticides ont été autorisées par l'UE en 2015 : le sulfoxaflor et la flupyradifurone. Ces insecticides ont été présentés par leurs producteurs comme appartenant à de nouveaux groupes chimiques, à savoir les sulfoximines et les buténolides afin d'éviter la classification en tant que néonicotinoïdes. Cette affirmation n'est pas validée par les faits et la science, comme détaillé dans cette fiche.

Les néonicotinoïdes ont actuellement une mauvaise réputation dans le monde entier, en raison de leur toxicité pour les pollinisateurs. Quatre substances (trois néonicotinoïdes et un phénylpyrazole) ont été partiellement interdites en 2013 par l'UE en raison de cette toxicité. Cela pourrait être la raison pour laquelle les producteurs de sulfoxaflor et de flupyradifurone ont créé de nouvelles classes d'insecticides ...

### I. La classification de l'IRAC

Les entreprises qui produisent le sulfoxaflor (Dow Agrochemicals) et la flupyradifurone (Bayer CropScience) ont publié un article scientifique visant à expliquer que ces deux substances ne sont pas des néonicotinoïdes. Leur argument principal est qu'il y a une différence dans leur structure chimique par rapport aux insecticides classés comme néonicotinoïdes. Par conséquent, deux nouvelles catégories d'insecticides ont été créées par l'IRAC (« Comité d'action contre la résistance aux insecticides ») : sulfoximine pour le sulfoxaflor et buténolide pour la flupyradifurone.

La distinction entre sulfoximines, buténolides et néonicotinoïdes provient d'une classification de 2012 de l'IRAC. Cette classification est détaillée dans une publication de Sparks et Nauen 2015<sup>1</sup>. Sparks et al. (2013)<sup>2</sup> fait référence à cette classification IRAC concernant le sulfoxaflor (Sparks est employé par Dow Agrochemical) tout comme Nauen et al. (2014)<sup>2</sup> sur la flupyradifurone (Nauen est employé par Bayer CropScience).

**Table 1**  
Modes of action (based on IRAC MoA classification) for current insecticide groups.

IRAC group	Primary site of action/MoA <sup>a</sup>	Chemical subgroup/exemplifying active	1st year <sup>b</sup>	No. of products <sup>c</sup>	Market <sup>d</sup> value
Nerve and Muscle Targets					
1	AChE inhibitor	1A carbamates 1B organophosphates	1950 1944	30 90	\$667 \$1794
2	GGCC antagonist	2A cyclodienes 2B fiproles	1950 1990	7 3	\$7 \$801
3	VGSC modulator	3A pyrethroids and pyrethrins 3B DDT and analogs	1977 1944	30 7	\$2777 \$<1
4	nAChR agonist	4A neonicotinoids 4B nicotine 4C sulfoximines 4D butenolides	1990 1763 2013 2014	8 1 1 1	\$4650 - \$8 -

Source: T.C. Sparks, R. Nauen/Pesticide Biochemistry and Physiology 121 (2015) 122-128

La classification des insecticides de l'IRAC<sup>1</sup> (voir tableau ci-dessus) indique que le quatrième groupe d'insecticides correspond aux substances agonistes des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, réparties en 4 familles: la nicotine, les néonicotinoïdes, les sulfoximines et les buténolides.

<sup>1</sup> IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management. Sparks TC, Nauen R. Pestic Biochem Physiol. 2015 Jun;121:122-8. doi: 10.1016/j.pestbp.2014.11.014. Epub 2014 Dec 4.

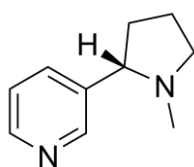
<sup>2</sup> Flupyradifurone: a brief profile of a new butenolide insecticide. Nauen R, Jeschke P, Velten R, Beck ME, Ebbinghaus-Kintscher U, Thielert W, Wölfel K, Haas M, Kunz K, Raupach G. Pest Manag Sci. 2015 Jun;71(6):850-62. doi: 10.1002/ps.3932. Epub 2014 Nov 27.

Sulfoxaflor and the sulfoximine insecticides: chemistry, mode of action and basis for efficacy on resistant insects. Sparks TC, Watson GB, Loso MR, Geng C, Babcock JM, Thomas JD. Pestic Biochem Physiol. 2013 Sep;107(1):1-7. doi: 10.1016/j.pestbp.2013.05.014. Epub 2013 Jun 13. Review.

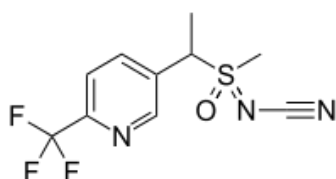
L'IRAC lui-même indique que c'est le mode d'action (ainsi que son mécanisme de résistance) qui définit la catégorie à laquelle un insecticide appartient, non pas la structure<sup>3</sup>. L'IRAC a été créé par CropLife International (la «voix et les principaux défenseurs de l'industrie des sciences végétales»<sup>4</sup>), Dow et Bayer, en étant membres actifs du comité de classification (nommé «comité sur le mode d'action»<sup>5</sup>). Les membres de l'IRAC ne semblent donc pas respecter les règles qu'ils ont créées. Selon le mode de classification de l'IRAC<sup>3</sup>, la nitroguanidine, les cyanoamidines, les sulfoximines et les buténolides devraient être des «sous-groupes» de la classe des insecticides néonicotinoïdes.

À notre avis, ces deux publications qui s'appuient fortement sur les travaux de l'IRAC ne visent pas à accroître les connaissances scientifiques, mais sont des outils de communication utilisés par les entreprises afin d'éviter la «mauvaise réputation» que les néonicotinoïdes ont actuellement. Les arguments développés par Dow et Bayer pour exclure les sulfoximines et les buténolides des néonicotinoïdes ne sont pas scientifiquement pertinents, comme nous le détaillons plus en détail dans ce document. Ces substances sont des néonicotinoïdes et doivent être traitées en conséquence par les gestionnaires des risques. Le risque que ces insecticides systémiques posent aux pollinisateurs et à l'environnement doit être reconnu et évité.

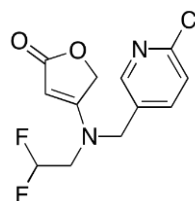
En conclusion : l'industrie des pesticides définit elle-même la catégorie dans laquelle tombe son propre insecticide.



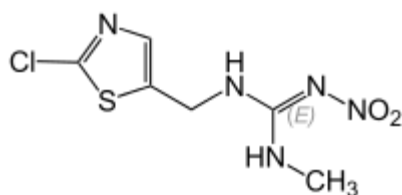
Nicotine



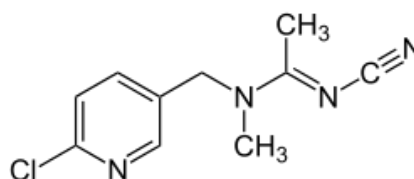
Sulfoxaflor



Flupyradifurone



Clothianidine (N-nitroguanidine)



Acétamipride (N-cyanoamidines)

<sup>3</sup> <http://www.irc-online.org/documents/new-actives-for-moa-classification-procedure/?ext=pdf>

<sup>4</sup> <http://croplife.org/about/> Consultation on 24 February 2016

<sup>5</sup> <http://www.irc-online.org/documents/moa-team-update-2014/?ext=pdf>

## II. Qu'est-ce qu'un néonicotinoïde ?

Néonicotinoïde : littéralement, «nouvelle substance de type nicotine». La nicotine a une longue histoire d'utilisation dans l'agriculture puisque l'imidaclopride (le premier néonicotinoïde industriel) a été développée au Japon en 1985<sup>6</sup>.

Malgré son utilisation fréquente dans la littérature scientifique, dans la presse ou en politique, il n'existe pas de définition scientifique claire du terme «néonicotinoïde».

Yamamoto et Casida (1999)<sup>7</sup> ont écrit «*''Insecticides nicotinoïdes'' est la terminologie utilisée (...) pour inclure la nicotine et les analogues synthétiques de similarités structurelles et conformationnelles discernables et le même mode d'action chez les insectes* ». Les auteurs expliquent ensuite que « *les structures chimiques ultérieures deviennent de plus en plus dissemblables des prototypes de la nicotine et de l'imidaclopride. "Néonicotinoïdes", en tant que terme, a mis l'accent sur la relation à la nicotine et induisait leurs propriétés améliorées (...).* » Selon les auteurs, il n'est donc pas surprenant que les néonicotinoïdes deviennent de plus en plus dissemblables de la nicotine avec la création de nouvelles molécules. En effet, 17 ans après la publication de Yamamoto et Casida, l'examen de la structure chimique de tous les néonicotinoïdes officiels<sup>8</sup> confirme leur affirmation.

Structurellement, la nicotine est composée de deux anneaux : une pyridine hexagonale et une pyrrolidine pentagonale. Aucun de ces anneaux ne peut être considéré comme une caractéristique des néonicotinoïdes car les néonicotinoïdes existants précédemment ne les présentent pas toujours. Les néonicotinoïdes diffèrent entre eux dans leur structure moléculaire ainsi qu'avec la nicotine. Ce qui rend les néonicotinoïdes différents de la nicotine est leur toxicité sélective pour les insectes, en raison de leur mode de liaison au récepteur de l'acétylcholine. Cette sélectivité peut être obtenue avec différentes structures moléculaires et compositions chimiques. Les propriétés insecticides des néonicotinoïdes ne reposent donc pas sur une structure conservée.

De plus, parmi les néonicotinoïdes officiels, il existe déjà deux familles différentes selon leur structure: les N-nitroguanidines (imidaclopride, clothianidine et thiaméthoxam) et les N-cyanoamidines (acétamipride et thiachlopride)<sup>9</sup>.

Le lien entre les néonicotinoïdes réside dans leur mode d'action (agonistes des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine) et leur systémicité, et non leur structure. La définition d'un néonicotinoïde pourrait donc être : « Molécule synthétique et systémique avec un mode d'action comparable à celui de la nicotine (agoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine) ». Ainsi, le terme «néonicotinoïde» ne renvoie pas à une famille chimique spécifique, mais plutôt à une superfamille d'insecticides de type nicotine.

En conclusion : « néonicotinoïde » est une superfamille qui comprend plusieurs familles chimiques telles que les nitroguanidines et les cyanoamidines, les sulfoximines et les buténolides.

---

<sup>6</sup> Source : site internet de Bayer:

<http://www.seedgrowth.bayer.com/explore/100%20years%20of%20innovation/imidacloprid>

<sup>7</sup> Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor, Yamamoto and Casida, 1999

<sup>8</sup> « Néonicotinoïdes officiels » renvoie aux substances actives classes comme telles.

<sup>9</sup> Molecular features of neonicotinoid pharmacophore variants interacting with the insect nicotinic receptor. Ohno I, Tomizawa M, Durkin KA, Naruse Y, Casida JE, Kagabu S. Chem Res Toxicol. 2009 Mar 16;22(3):476-82. doi: 10.1021/tx800430e.

### III. Le sulfoxaflor et les néonicotinoïdes

Sparks et al. (2013)<sup>1</sup> expliquent en détail pourquoi le sulfoxaflor ne peut pas être catégorisé comme un néonicotinoïde (§2.2). Cependant, aucun de leurs arguments n'est cohérent :

1. Selon les auteurs, les produits chimiques présentant le même mode d'action peuvent appartenir à des familles chimiques différentes (par exemple les carbamates, les organophosphates). Il en va de même pour la subdivision des néonicotinoïdes en deux familles différenciées par leur structure : N-cyanoamidines et N-nitroguanidines. Mais ces 2 sous-groupes sont encore liés par un mode d'action similaire et sont classés comme néonicotinoïdes, suivant les règles de classification de l'IRAC. La sulfoximine et les buténolides devraient également être classés comme néonicotinoïdes.

2. Les auteurs affirment que « c'est la présence d'un azote sp<sup>3</sup> en association avec un groupe conjugué d'électrons qui a conduit à la définition de « néonicotinoïde » [13-14] ». Dans les références fournies pour cette assertion<sup>10</sup>, il n'est écrit nulle part qu'un néonicotinoïde est défini par l'azote Sp<sup>3</sup>. Les auteurs de ces publications expliquent les caractéristiques des néonicotinoïdes : haute affinité pour les récepteurs d'acétylcholine et ils expliquent les caractéristiques moléculaires qui conduisent à cette affinité. Ils ne fournissent pas une définition de ce qu'est un néonicotinoïde et ce qu'il devrait être contrairement à ce qu'insinuent Sparks et al. Ainsi, Sparks et al. ont fourni des informations trompeuses en renvoyant à des publications qui ne corroborent pas leur théorie.

3. Fonder leurs conclusions sur la classification de l'IRAC n'est pas non plus pertinent, comme expliqué précédemment : il est inacceptable que l'industrie conçoive ses propres règles de classification. En outre, les auteurs se réfèrent à eux-mêmes pour justifier la classification. Ce n'est pas scientifiquement acceptable.

4. Les auteurs indiquent que le sulfoxaflor ne présente à l'heure actuelle pas de résistance croisée avec d'autres néonicotinoïdes. Cependant, parmi les néonicotinoïdes officiels, la résistance croisée n'est pas un critère de classification. Par exemple, Roditakis et al. (2011) ont découvert une voie de résistance aux néonicotinoïdes chez l'aleurode *Bemisia tabaci*. L'insecte a résisté à l'imidaclopride (N-nitroguanidine) ainsi qu'à la clothianidine (N-nitroguanidine) et au thiaclopride (N-cyanamidine) mais pas à l'acétamipride (N-cyanamidine) ou au thiaméthoxam (N-nitroguanidine).

5. Syngenta, le concurrent de Dow, a publié un article indiquant que le sulfoxaflor est un néonicotinoïde (Cutler et al., 2013)<sup>11</sup>.

6. Enfin, dans les conclusions d'un procès opposant les ONG environnementales à l'Agence de Protection de l'Environnement des États-Unis (EPA), une Cour d'appel américaine affirme : « Le sulfoxaflor (...) est actuellement le seul membre d'une sous-classe de néonicotinoïdes appelée les sulfoximines »<sup>12</sup>.

En conclusion : le sulfoxaflor a le même mode d'action que la nicotine, il est systémique, il est donc un néonicotinoïde.

<sup>10</sup> Structure-Activity Relationships of Nicotinoids and Imidacloprid Analogs. Tomizawa M. and Yamamoto I. J. Pesticide Sci. 18, 91-98 (1993)

Nicotine to nicotinoids: 1962-1997, in: I. Yamamoto, J.E. Casida (Eds.), Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor, Springer, New York, 1999, pp. 3-27.

<sup>11</sup> Investigating the mode of action of sulfoxaflor: a fourth-generation neonicotinoid. Cutler P, Slater R, Edmunds AJ, Maienfisch P, Hall RG, Earley FG, Pitterna T, Pal S, Paul VL, Goodchild J, Blacker M, Hagmann L, Crossthwaite AJ. Pest Manag Sci. 2013 May;69(5):607-19. doi: 10.1002/ps.3413. Epub 2012 Oct 30.

<sup>12</sup> <http://cdn.ca9.uscourts.gov/datastore/opinions/2015/09/10/13-72346.pdf>

#### IV. La flupyradifurone et les néonicotinoïdes

Le même raisonnement prévaut pour la flupyradifurone (buténolide). Étant un agoniste du récepteur de l'acétylcholine nicotinique, la flupyradifurone est structurellement proche de l'imidaclopride (N-nitroguanidine) avec laquelle elle partage également un métabolite commun (6-chloro-nicotine<sup>13</sup>). Les arguments développés par Bayer (Jeschke 2015)<sup>14</sup> pour ne pas classer la flupyradifurone comme un néonicotinoïde sont comparables à ceux de Dow : une structure distincte et l'absence de résistance croisée avec l'imidaclopride. De plus, une autre publication soutenue par Bayer (Nauen et al., 2015)<sup>15</sup> fait référence à l'index de Tanimoto pour justifier une différence de structure chimique entre les néonicotinoïdes et la flupyradifurone. Comme expliqué précédemment, le mode d'action, non pas la structure, est le moyen correct de caractériser les néonicotinoïdes.

En conclusion : la flupyradifurone est un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, elle est systémique, elle appartient donc à la superfamille des néonicotinoïdes.

#### Conclusion générale

Cette note d'information démontre comment les compagnies productrices de pesticides utilisent une pseudo-science pour donner à leurs nouveaux pesticides une image plus positive. Dans le cadre de l'intérêt croissant du grand public pour la relation entre l'utilisation des pesticides et les dommages pour la santé, y compris la santé des abeilles, le fait que les entreprises productrices de pesticides décident elles-mêmes de la catégorie à laquelle appartient un pesticide, pour des raisons réglementaires et marketing, ne devrait pas être permis.

Le sulfoxaflor et la flupyradifurone sont des insecticides néonicotinoïdes. Ils doivent être traités en conséquence par le régulateur, en tenant compte de leur systémicité et du préjudice qu'ils pourraient causer aux organismes non cibles tels que les abeilles.

---

<sup>13</sup> Source : Draft Assessment Report, Flupyradifurone, European Commission, janvier 2014

<sup>14</sup> Flupyradifurone (Sivanto™) and its novel butenolide pharmacophore: Structural considerations. Jeschke P, Nauen R, Gutbrod O, Beck ME, Matthiesen S, Haas M, Velten R. *Pestic Biochem Physiol.* 2015 Jun;121:31-8. doi: 10.1016/j.pestbp.2014.10.011. Epub 2014 Oct 24. Review.

<sup>15</sup> Flupyradifurone: a brief profile of a new butenolide insecticide. Nauen R, Jeschke P, Velten R, Beck ME, Ebbinghaus-Kintscher U, Thielert W, Wölfel K, Haas M, Kunz K, Raupach G. *Pest Manag Sci.* 2015 Jun;71(6):850-62. doi: 10.1002/ps.3932. Epub 2014 Nov 27.