

BROCHURE D'UTILISATION TECHNIQUE

ReMoa Tri[®]

Insecticide à triple action pour pulvérisation spatiale



Innovation à triple action pour une gestion complète de la résistance



ReMoa Tri®
INSECTICIDE TRIPLE ACTION

PULVÉRISATION SPATIALE

ReMoa Tri®, le premier insecticide pour pulvérisation spatiale contre les moustiques au monde basé sur une bactérie, est une nouvelle combinaison de trois principes actifs (abamectine, fenpropathrine, mélange d'acides gras C8910) avec trois modes d'action différents pour une gestion complète de la résistance des moustiques. La technologie biorationnelle brevetée de ReMoa Tri assure une application et une efficacité constantes contre la résistance métabolique et la résistance à l'effet knockdown (*kdr*).

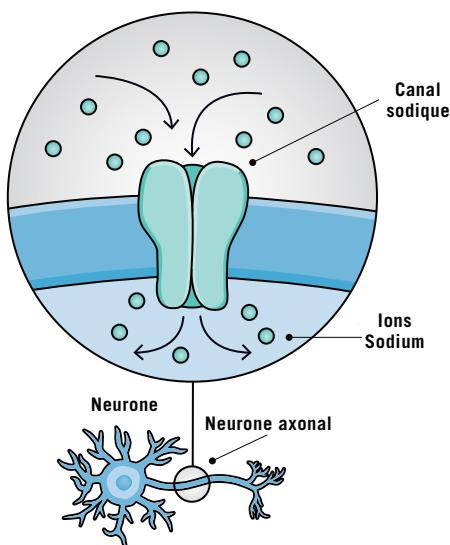
Qu'est-ce que la résistance aux insecticides ?

En termes biologiques, la résistance peut être définie comme la capacité naturelle d'un organisme à résister à un agent nocif ou à une condition défavorable. Les animaux, les plantes et les microbes ont tous démontré leur capacité à développer une résistance, avec des résultats positifs ou négatifs, selon l'interaction. En termes de résistance aux insecticides anti-moustiques, on peut la définir comme la capacité d'un moustique à survivre l'exposition à une dose standard d'insecticide¹.

Types de résistance

Les moustiques fortement sélectionnés à cause des pesticides ont tendance à développer deux types majeurs de résistance : 1) la résistance métabolique et 2) la résistance due aux mutations knockdown (*kdr*)¹. Les espèces qui montrent une résistance métabolique expriment des enzymes plus élevées que la normale dans la zone P-450 pour neutraliser/digérer les molécules de pesticides avant qu'elles ne puissent se lier au site cible (voir remarque). Les espèces résistantes au *kdr* développent des mécanismes qui empêchent la liaison des pyréthrinoïdes aux canaux sodiques (voir remarque). Des probabilités d'évolution des deux mécanismes de résistance ont été rapportées, mais souvent un mécanisme devient le principal mécanisme de défense pour un genre. Par exemple, les espèces du genre *Culex* ont principalement développé la résistance métabolique tandis que le genre *Aedes* a développé la mutation *kdr*^{2,3}. En général, la mutation *kdr* serait plus compliquée à surmonter, car, si l'ajout d'un synergiste comme le butoxyde de pipéronyle (PBO), qui aide à bloquer les enzymes de la digestion des

Fig. 1 : Fonction normale des canaux sodiques



REMARQUES

Cytochrome P-450 : Il s'agit d'une famille d'enzymes présentes dans de nombreux organismes, y compris les mammifères et les insectes. Ce groupe d'enzymes élimine les toxines indésirables qui pénètrent dans le corps de ces organismes. Ils jouent également un rôle dans la biosynthèse des hormones et d'autres composés. Chez les insectes, les mutations génétiques favorisent le développement de ce groupe d'enzymes qui dégradent les molécules pesticides qui pénètrent dans l'organisme, ce qui entraîne le développement d'une résistance. Les fabricants de médicaments pharmaceutiques pour l'humain accordent une attention particulière à ce groupe, car ils dégradent également les médicaments qui pénètrent dans l'organisme⁴.

Canaux sodiques : Les canaux sodiques (Fig. 1) font partie des protéines transmembranaires présentes dans la plupart des organismes. Ces canaux de communication sont appelés canaux tensiodépendants car ils atteignent la communication intercellulaire par échange d'ions et par conductivité électrique. Ces canaux qui conduisent les ions sodium (Na⁺) sont appelés canaux sodium, qui aident à la communication entre les neurones, les muscles, les vaisseaux sanguins, etc. Le mouvement des ions Na⁺ par un processus appelé dépolarisation, aide à la communication sensorielle, comme la douleur ou la contraction musculaire pour les mouvements corporels. Il est intéressant de noter que la plupart des venins d'animaux (scorpion, araignées, anémones de mer, etc.) ciblent les canaux sodiques pour la perturbation de la communication intracellulaire⁵. De même, les molécules de pyréthroïdes interfèrent avec la communication des canaux sodiques.

1. Liu, N. Insecticide Resistance in Mosquitoes : Impact, Mechanisms, and Research Directions. *Annual Review of Entomology* 60, 537–559 (2015).
2. Shi, L. *et al.* Development of resistance to pyrethroid in *culex pipiens pallens* population under different insecticide selection pressures. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9, 1–20 (2015).
3. Kasai, S. *et al.* Mechanisms of Pyrethroid Resistance in the Dengue Mosquito Vector, *Aedes aegypti*: Target Site Insensitivity, Penetration, and Metabolism. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, (2014).
4. Yang, T. *et al.* Multiple cytochrome P450 genes: conferring high levels of permethrin resistance in mosquitoes, *Culex quinquefasciatus*. *Rapports scientifiques* 11, 1–10 (2021).
5. Nauen, R., Bass, C., Feyereisen, R. & Vontas, J. The Role of Cytochrome P450s in Insect Toxicology and Resistance. *Annual Review of Entomology* vol. 67 105–124 (2022).
6. de Lera Ruiz, M. & Kraus, R. L. Voltage-Gated Sodium Channels : Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications. *Journal of Medicinal Chemistry* vol. 58 (2015).
7. Liu, N. Insecticide Resistance in Mosquitoes : Impact, Mechanisms, and Research Directions. *Annual Review of Entomology* 60, 537–559 (2015).
8. Plertsch, S. *et al.* Additive effect of knockdown resistance mutations, S989P, V1016G and F1534C, in a heterozygous genotype conferring pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* in Thailand. *Parasites and Vectors* 9, 1–7 (2016).
9. Leong, C. S. *et al.* Enzymatic and molecular characterization of insecticide resistance mechanisms in field populations of *Aedes aegypti* from Selangor, Malaysia. *Parasites and Vectors* 12, (2019).
10. Kawada, H. *et al.* Co-occurrence of Point Mutations in the Voltage-Gated Sodium Channel of Pyrethroid-Resistant *Aedes aegypti* Populations in Myanmar. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, (2014).

Résistance métabolique aux pyréthrinoïdes

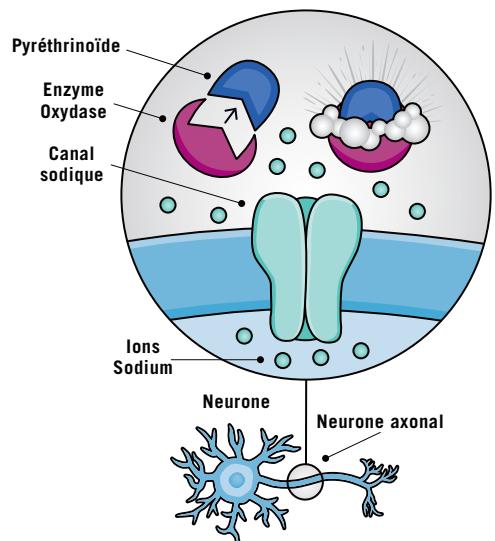
Dans la résistance métabolique, la zone cytochrome P-450 des moustiques (voir remarque) produit des enzymes oxydase et estérase qui se lient aux molécules pesticides et les décomposent⁶ (Fig. 2). En général, les moustiques avec une résistance métabolique présentent un taux d'effet assommes élevé (ils sont neutralisés) 15 minutes après l'application, mais se rétablissent progressivement et commencent à voler normalement 1, 24 et 48 heures après l'application. Cette récupération progressive après application est généralement due à la dégradation progressive des molécules de pesticides. Bien qu'il existe de nombreux genres qui montrent une résistance métabolique, les membres du genre *Culex* présentent une résistance métabolique élevée. Des études montrent que la sélection successive des moustiques *Cx. quinquefasciatus/pipiens* favorise la résistance métabolique plutôt que la résistance à l'effet knockdown.

REMARQUE

Enzymes oxydase et estérase : Les deux sont des classes différentes d'enzymes classées en fonction de leur mode d'action chimique. Ils convertissent différents composés en fonction du besoin métabolique dans le corps d'un organisme particulier. Dans le cas des moustiques, le groupe d'enzymes oxydase aide à la dégradation des molécules de pyréthrinoïdes, par conséquent le PBO est ajouté à de nombreux pyréthrinoïdes pour la prévention des enzymes oxydases agissant sur les molécules de pyréthrinoïdes qui pénètrent dans l'organisme des moustiques. Les enzymes oxydases sont majoritairement contrôlées par la région P-450. Les enzymes estérases présentes dans les moustiques contribuent à la dégradation des molécules de pesticides à base d'organophosphore. Bien que des inhibiteurs de l'enzyme estérase aient été identifiés, les pesticides organophosphorés avec des inhibiteurs de l'estérase sont rares.

Fig. 2 : Enzymes MPR

Les enzymes dégradent les molécules de pesticides avant qu'elles n'atteignent le canal sodique.



Résistance à l'effet knockdown (*kdr*)

Les pyréthrinoïdes se lient aux ions des canaux sodiques et les empêchent de fonctionner normalement, entraînant ainsi la mort (Fig. 3). Dans le *kdr*, les sites cibles où les molécules pyréthrinoïdes se lient sont modifiés, empêchant ainsi la liaison des molécules pyréthrinoïdes. Lorsque cela se produit, les canaux sodiques fonctionnent normalement. Bien qu'il existe de nombreux genres qui présentent le *kdr*, *Aedes aegypti* présente des taux élevés de *kdr*. Des études montrent que la sélection successive des moustiques *Ae. aegypti* par les pyréthrinoïdes entraîne une résistance à l'effet knockdown plutôt qu'une résistance métabolique. Il existe plusieurs types de mutations qui ont été documentés pour *Ae. aegypti*, mais le nombre de mutations *kdr* présentes détermine le niveau de résistance³. La survenue simultanée de trois mutations a jusqu'à présent été documentée comme étant la plus résistante chez *Ae. aegypti* (souvent appelée « triple mutation *kdr* » ou « super *kdr* »)³ (Fig. 4).

Fig. 3 : Mutation *kdr*

La mutation *kdr* empêche les pyréthrinoïdes de se lier au canal sodique, ce qui lui permet de s'ouvrir et de se fermer normalement.

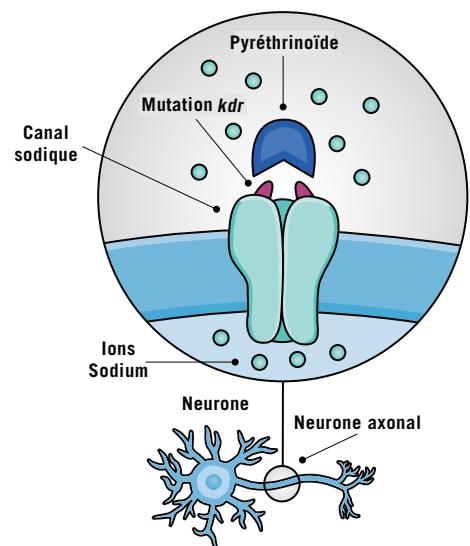


Fig. 4 : Distribution des mutations *kdr*

Nombre de mutations	Distribution
Simple	Mondial ⁷
Double	Mondial ⁷
Triple (super- <i>kdr</i>)	Asie du Sud-Est ⁸⁻¹⁰

Qu'est-ce que ReMoa Tri ?

ReMoa Tri est le premier insecticide pour pulvérisation spatial anti-moustique adulte au monde à lutter contre les moustiques résistants en se basant sur la fermentation d'une bactérie du sol (*Streptomyces avermitilis*). Cette bactérie du sol produit un métabolite appelé abamectine qui est utilisé comme principe actif principal dans ReMoa Tri. En plus de l'abamectine, ReMoa Tri contient également de la fenpropothrine, qui est un pyréthrinoïde, et du C8910, qui est un groupe d'acides gras (C8, C9, C10). Cette nouvelle combinaison des principes actifs qui ont trois modes d'action différents sont délivrés avec une nouvelle formulation qui peut pénétrer dans la cuticule du moustique pour délivrer cette matrice de principe actif. Cette pulvérisation spatiale adulticide combinée non corrosive peut être pulvérisée à partir d'équipements à très faible volume (ULV) aériens au sol et non agricoles*.

CARACTÉRISTIQUES	AVANTAGES
Premier insecticide pour pulvérisation spatial anti-moustique adulte basé sur une bactérie du sol	Gestion de la résistance Durabilité
Contient un métabolite bactérien du sol qui a été historiquement utilisé dans les produits pharmaceutiques (découvertes récompensées par le prix Nobel)	Risque réduit
Association de trois principes actifs (abamectine, fenpropothrine, C8910) nouveaux pour le contrôle des moustiques avec trois modes d'action différents	Efficacité à large spectre pour gérer à la fois la résistance métabolique et la résistance <i>kdr</i> Aucun PBO requis
Formulation prête à l'emploi	Vitesse de fonctionnement
Haute efficacité d'un organophosphate avec le profil de sécurité d'emploi d'un pyréthrinoïde	Gain de temps sur la formation du personnel pour gérer plusieurs types de principes actifs (par ex. PPE, précautions, etc.)
Seul vaporisateur spatial sur le marché qui liste sur l'étiquette les moustiques résistants	Tranquillité d'esprit
Plateformes d'applications multiples et utilisations (montées sur véhicule, portatives et aériennes non agricoles)*	Flexibilité opérationnelle
Formulation non corrosive	Inutile de remplacer les valves et accessoires coûteux de l'équipement
Pulvérisateur spatial à base d'huile	Fonctionne bien avec les équipements ULV existants sur le terrain

*Pour l'utilisation agricole, l'Agence américaine de protection de l'environnement examine toujours ces demandes

11. Papich, M. G. Ivermectin. in (ed. Papich, M. G. B. T.-P. H. of V. D. (Fifth E.) 484–488 (W.B. Saunders, 2021). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-70957-6.00283-1>.
12. Du, Y. *et al.* Molecular determinants on the insect sodium channel for the specific action of type II pyrethroid insecticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 234, 266–272 (2009).
13. Vais, H., Williamson, M. S., Devonshire, A. L. & Usherwood, P. N. R. The molecular interactions of pyrethroid insecticides with insect and mammalian sodium channels. *Pest Management Science* 57, 877–888 (2001).
14. Skinner, W. A. *et al.* Influence of human skin surface lipids on protection time of topical mosquito repellent. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66, 1764–1766 (1977).
15. Dunford, J. C., Falconer, A., Leite, L. N., Wirtz, R. A. & Brogdon, W. G. Determination of Insecticidal Effect (LC50 and LC90) of Organic Fatty Acids Mixture (C8910+Silicone) Against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 53, 699–702 (2016).
16. Samuel, M., Oliver, S. V., Wood, O. R., Coetzee, M. & Brooke, B. D. Evaluation of the toxicity and repellence of an organic fatty acids mixture (C8910) against insecticide susceptible and resistant strains of the major malaria vector *Anopheles funestus* Giles (Diptera: Culicidae). *Parasit Vectors* 8, 321 (2015).

Ingrédients actifs

ReMoa Tri contient les principes actifs suivants : **abamectine**, **fenpropothrine** et **C8910**.

Abamectine

Les Avermectines sont utilisées à la fois comme produits pharmaceutiques et pesticides et appartiennent au groupe des composés appelés lactones macrocycliques. Ils sont fermentés à partir de la bactérie naturelle présente dans le sol *Streptomyces avermitilis*. La découverte de l'avermectine a été récompensée par un prix Nobel en 2015 en reconnaissance de ses impacts positifs sur la santé humaine et vétérinaire. Le produit pharmaceutique le plus populaire de ce groupe est l'ivermectine, qui est un antiparasitaire chez l'homme et l'animal. Ce groupe de métabolites naturels ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique des animaux d'ordre supérieur, y compris les mammifères¹¹. L'abamectine est un autre composé d'avermectine naturel qui est fermenté à partir de la même bactérie du sol que l'ivermectine. L'abamectine est également utilisée comme antiparasitaire par les vétérinaires et comme insecticide dans l'agriculture.

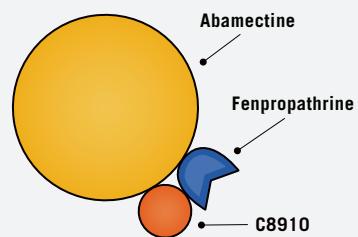
Fenpropothrine

Il existe deux types de pyréthrinoïdes synthétiques utilisés comme insecticides, appelés 'Type 1' et 'Type 2'. La perméthrine, la d-phénothrine (commerciallement appelée « Sumithrine »), etc. appartiennent à la classe des pyréthrinoïdes de type 1 tandis que les pyréthrinoïdes tels que la deltaméthrine appartiennent à la classe des pyréthrinoïdes de type 2¹². Structurellement, les pyréthrinoïdes de type 2 ont un groupe alpha-cyano supplémentaire dans leur structure chimique. Les impacts physiologiques des pyréthrinoïdes de type 1 sont légèrement différents de ceux des pyréthrinoïdes de type 2. La combinaison des impacts physiologiques et de la structure chimique constitue la base de la classification des pyréthrinoïdes. La fenpropothrine appartient au groupe des pyréthrinoïdes de type 2. Les pyréthrinoïdes de type 2 se sont avérés plus efficaces pour interférer avec les canaux sodiques tensiodépendants¹³. Le mécanisme exact de l'efficacité des pyréthrinoïdes de type 2 n'est toujours pas clair¹².

C8910

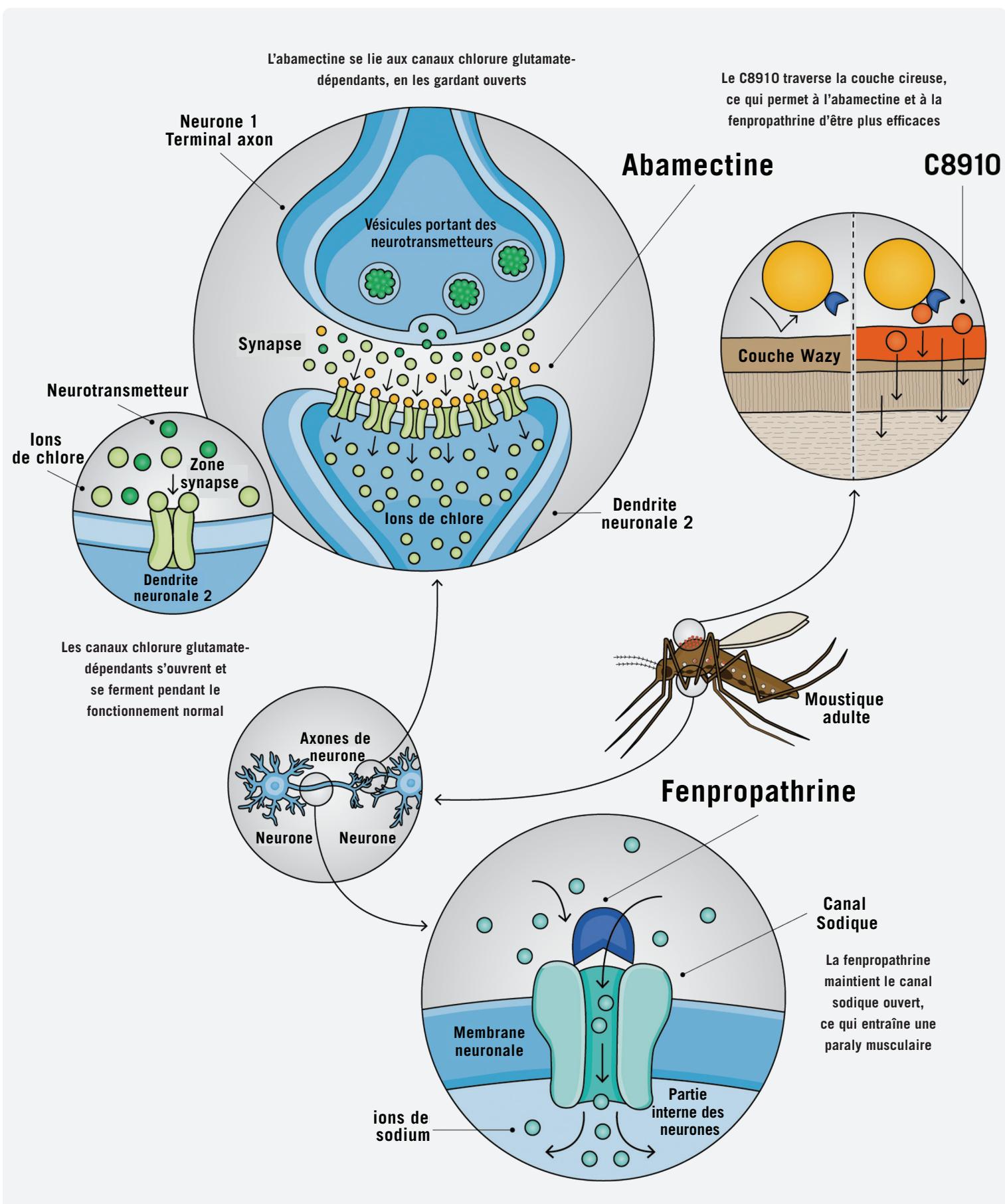
Il a été démontré que certains acides gras naturellement présents sur la peau humaine avaient des propriétés répulsives¹⁴. Les acides gras sont des molécules à longue chaîne de carbone ; souvent des abréviations sont utilisées pour désigner la longueur des acides gras (par exemple, un acide gras à huit carbones long est abrégé à « C8 »). Il a été découvert qu'une combinaison spécifique d'acides gras octanoïques (C8), nonanoïques (C9) et décanoïques (C10) (collectivement appelés C8910¹⁵) avait un effet synergique en ce qui concerne l'effet répulsif par rapport à chacun de ces acides gras seuls. Cette combinaison unique de C8910 a été brevetée en 2001. Cette combinaison brevetée d'acides gras a un effet répulsif à des doses plus faibles et un effet insecticide à des doses plus élevées¹⁶. En association avec des pyréthrinoïdes, le C8910 améliore l'efficacité en produisant un effet synergique. Bien que la source originale de la découverte était issue de l'observation de différences entre les émissions d'acides gras humains, des sources commerciales ont historiquement été utilisées pour fabriquer ces acides gras. Par exemple, C8 et C10 sont fabriqués à partir d'huile de palme et d'huile de noix de coco respectivement, alors que C9 peuvent être produites à partir du suif.

Formulation unique :
Matrice de trois
principes actifs
différents



Le poids moléculaire de l'abamectine est de 1732,1 g/mol, ce qui est 3 à 4 fois plus important par rapport à plusieurs autres pyréthrinoïdes comme la perméthrine (391,28 g/mol) et la deltaméthrine (505,21 g/mol), ou des organo-phosphates comme le Naled (380,784 g/mol) et le malathion (330,358 g/mol). Par conséquent, une formulation unique est essentielle pour obtenir l'absorption de l'abamectine et d'autres principes actifs dans une matrice par la cuticule des moustiques.

Modes d'action



Abamectine

Ce composé naturel produit par fermentation d'une bactérie du sol interfère avec les canaux chlorure glutamate-dépendants (GluCl_s) (voir remarque) retrouvés uniquement dans le système neuromusculaire invertébré¹⁷. La liaison à ces canaux provoque une conduction irréversible, une hyperpolarisation et une paralysie. Les GluCl_s ne sont pas présents chez les mammifères, et la membrane semi-perméable chez les mammifères qui empêche les particules du sang d'entrer dans le système nerveux central (également appelée barrière hémato-encéphalique) empêche ces composés d'entrer dans le cerveau en leur donnant une marge de sécurité plus large.

REMARQUE

Canaux chlorure glutamate-dépendants : *Les canaux chlorure glutamate-dépendants sont des protéines transmembranaires que l'on ne trouve que chez les invertébrés. Ces protéines contribuent à la communication entre deux cellules. Tout comme les canaux sodiques, ils contribuent également à la communication intercellulaire par échange d'ions et conductivité électrique. Étant donné que les ions impliqués dans ces protéines sont à base de chlorure, ils sont appelés canaux chlorure glutamate-dépendants. Ils aident à la locomotion, à l'alimentation et à d'autres comportements. Leur rôle principal est de transférer les entrées de signaux sensoriels des antennes et d'autres structures vers le système nerveux, puis de transporter les messages de réponse comportementale vers les parties du corps respectives. Les composés de la famille des lactones macrocycliques interfèrent avec la communication de ces canaux, entraînant ainsi la mortalité. Ces composés semblent également jouer un rôle dans la reproduction et la fécondité puisque les lactones macrocycliques semblent également interférer avec ces fonctions.*

Fenpropothrine

Les pyréthrinoïdes, comme les pyréthrines, affectent les canaux sodiques tensiodépendants en se liant à des récepteurs spécifiques et en créant des canaux constamment ouverts qui entraînent une paralysie musculaire et la mort des insectes¹⁸.

C8910

Le mode d'action exact du mélange d'acides gras C8, C9 et C10 n'a pas été complètement exposé, mais on pense que les acides gras ont des effets similaires à ceux des savons insecticides organiques par lesquels ils asphyxient le système respiratoire et/ou dégradent la protection des cuticules des insectes nuisibles¹⁹. Cette théorie est renforcée par des preuves d'acides gras synergisant les pesticides courants tels que les pyréthrinoïdes (brevet américain 2014, US9826742B2). Il a été documenté que les effets invalidants et toxiques des acides gras sur les moustiques dépendent fortement du type d'acides gras et de la formulation utilisée. Une exposition à des vapeurs de niveau plus élevé ou un contact physique avec le C8910 provoque une surcharge sensorielle aux insectes exposés, ce qui entraîne un « état d'agitation » (brevet américain 2009/WO 2010121142A2).

17. Batiha, G. E. S. et al. Avermectin derivatives, pharmacokinetics, therapeutic and toxic dosages, mechanism of action, and their biological effects. *Pharmaceuticals* 13, 1–37 (2020).

18. Ensley, S. M. Chapter 39 - Pyrethrins and Pyrethroids. in (ed. Gupta, R. C. B. T.-V. T. (Third E.) 515–520 (Academic Press, 2018). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00039-8>.

19. Cline, R. E. Lethal Effects of Aqueous Formulations Containing Fatty Amines or Acids Against Eggs and Larvae of *Aedes aegypti*. *Journal of Economic Entomology* 65, 177–181 (1972).

Application, diluants et dosages biologiques

Taux d'application

Le nouveau mode d'action triple de l'adulticide ReMoa Tri peut être pulvérisé entre 0,34 et 1 once par acre. Les espèces de moustiques non résistants ou sensibles peuvent être pulvérisées à 0,34 once/acre. Si le volume de pulvérisation doit être augmenté, le diluant spécial ReMoa™ de VBC peut être ajouté pour augmenter le nombre de gouttelettes par acre. Les moustiques résistants (*Culex* métabolique et *Aedes kdr*) peuvent être pulvérisés à un dosage de 0,66 once par acre ou plus. Le débit le plus élevé de 1 once/acre indiqué sur l'étiquette peut être nécessaire uniquement dans de rares cas pour contrôler les moustiques hautement résistants comme le triple *Ae aegypti* muté *kdr*.

Diluant ReMoa™

La formulation de ReMoa Tri est tellement unique que si elle est diluée avec de l'huile minérale ordinaire (qui est un diluant courant dans l'industrie) l'efficacité du produit sera réduite. L'huile minérale et d'autres diluants à base de pétrole altèrent la polarité de la formulation ReMoa Tri qui réduit la pénétration des principes actifs dans la cuticule. Si une dilution est nécessaire pour augmenter le volume à faible débit d'application, utiliser alors le diluant ReMoa recommandé par VBC pour maintenir l'efficacité sur le terrain.

Surveillance de la résistance : Essais biologiques en flacons

ReMoa Tri possède une nouvelle combinaison de trois principes actifs avec trois modes d'action différents. Les dosages biologiques traditionnels en flacon utilisent des principes actifs de qualité technique mélangés à de l'acétone pour enrober les flacons. Toutefois, l'acétone en tant que transporteur réduit l'efficacité de l'association ReMoa Tri. Étant donné que chaque principe actif a un mode d'action différent, l'isolement des principes actifs individuels pour mesurer la résistance sous-estimera l'efficacité combinée de tous les principes actifs sur le développement de la résistance. En raison du caractère unique de la formulation ReMoa Tri, les dosages biologiques en flacon sous-estimeront la mortalité et le développement de résistances aux principes actifs combinés. Des recherches sont en cours dans deux institutions universitaires différentes et dans les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies afin de déterminer la méthode appropriée pour estimer le profil de résistance de ReMoa Tri.



Art & Science of Public Health

Chez Valent BioSciences, nous pensons qu'il est toujours préférable de travailler en harmonie avec la nature plutôt que contre elle. En tant que leader mondial dans le domaine de la santé publique, notre objectif est d'aider à réaliser le potentiel humain en rassemblant l'art et la science de la lutte durable contre les insectes avec la gamme la plus complète de solutions biorationnelles spécifiques aux cibles. Dans tout ce que nous faisons, vous trouverez cette idée exprimée par des représentations artistiques de nos produits et des adversaires auxquels les professionnels de la santé publique du monde entier sont confrontés chaque jour.

ŒUVRE D'ART PAR NARDA LEBO



Pour en savoir plus sur ReMoa Tri®
appelez le **800.323.9597** ou
scannez le **code QR**



**Valent BioSciences est
une société certifiée ISO 9001**

valentbiosciences.com/publichealth

REMOA TRI est une marque déposée aux États-Unis. Valent BioSciences détient les droits sur le logo VALENT BIOSCIENCES et REMOA DILUENT aux États-Unis et ailleurs.

© 2022 Valent BioSciences LLC

Valent BioSciences
1910 Innovation Way, Suite 100
Libertyville, Illinois 60048, États-Unis

