

PARASITOLOGIE ANIMALE. — *Étude de l'effet insecticide de deux quassinoïdes sur des larves de Locusta migratoria migratorioides R et F (Orthoptera, Acrididae)*. Note (*) de Agnès Odjo, Jean Piart, Judith Polonsky et Maurice Roth, transmise par Pierre Potier.

Les propriétés insecticides et antiappétantes de huit quassinoïdes ont été évaluées sur des larves de *Locusta migratoria migratorioides* R et F. Les quassinoïdes (4-9) (fig.) se sont révélés antiappétants. Ce sont surtout la brucéine B et la glaucarubinone qui ont présenté une importante activité insecticide. Les taux de mortalité ont été calculés en fonction du temps et de la quantité de substance ingérée.

The insecticidal and antifeedant properties of eight quassinoids have been tested on third stage larva of Locusta migratoria migratorioides R and F. The quassinoids (4-9) (fig.) were found to be insect antifeedants. Bruceine B and glaucarubinone showed especially significant insecticidal activity. Mortality rates have been calculated as a function of time and quantity of injected substance.

I. INTRODUCTION. — Les Simarubacées forment une famille botanique répartie essentiellement dans des régions tropicales et subtropicales. La Simarubacée la plus anciennement connue est *Quassia amara*. Toutefois, ce n'est qu'en 1960-1962 [1] que la structure de son principal constituant amer, la quassine (1) (fig.) a été déterminée; sa synthèse vient d'être effectuée [2]. Par la suite, un grand nombre d'autres principes amers, obtenus à partir de diverses Simarubacées, ont été isolés et leurs structures élucidées. Ils forment une nouvelle famille de composés naturels nommés quassinoïdes, à cause de leur parenté avec la quassine (1), [3].

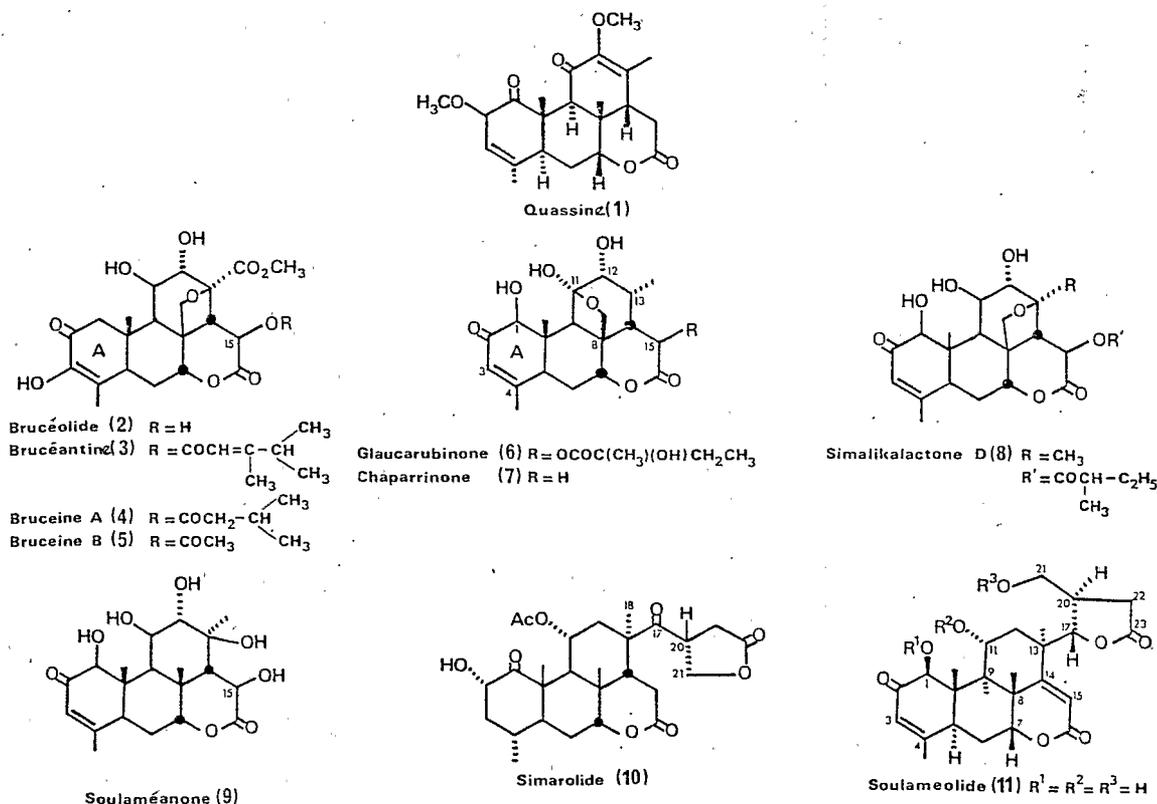
Plusieurs Simarubacées sont connues depuis longtemps pour fournir des drogues très amères utilisées en médecine populaire pour leurs propriétés curatives : actions fébrifuge, anthelminthique, amibicide, etc. Ce n'est cependant qu'au cours de la dernière décennie que l'activité biologique des composés cristallisés, purs, a été étudiée. Ainsi a-t-on pu mettre en évidence l'activité antileucémique de plusieurs quassinoïdes [4]; l'un des esters du brucéolide (2) [5], la brucéantine (3) [6] est actuellement à l'étude clinique aux U.S.A. Plus récemment, on a pu montrer que certains quassinoïdes présentaient *in vitro* une activité antivirale [7] et antipaludique [8].

Dans cette Note, nous rapportons l'étude de l'effet insecticide et antiappétant de huit quassinoïdes (4 à 11) sur les larves du Criquet migrateur africain. Seuls les six premiers (4-9) se sont révélés antiappétants chez les larves de *Locusta migratoria migratorioides* (Criquet migrateur africain). Ce sont surtout la brucéine B (5) [5] et la glaucarubinone (6) [9] qui ont présenté une activité insecticide importante.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES. — (a) *Choix de l'Insecte*. — Notre choix a porté sur *Locusta migratoria* pour des raisons à la fois techniques et économiques. D'une part, cet Insecte courant est d'un élevage aisé. Ainsi, beaucoup d'auteurs ont évalué bien des produits sur cette espèce et nous avons pu comparer l'effet des quassinoïdes à ceux de tout une gamme d'insecticides classiques ou moins classiques. D'autre part, il est vital, pour l'économie mondiale, de mieux maîtriser les Criquets migrants. Certes, les grandes et dévastatrices migrations de ces espèces (*Locusta migratoria*, *Schistocerca gregaria*, *Nomadacris septemfasciata*, etc.), que l'on connaissait sous le nom populaire de « vols de sauterelles » n'existent plus depuis que l'« Antilocust Research » puis la F.A.O. ont exercé un contrôle sévère des aires grégariennes, de par le monde. Ce contrôle nécessite néanmoins que de nouveaux produits soient recherchés, surtout dans le domaine des « non polluants ». Des recherches similaires, concernant le rôle insecticide des quassinoïdes, ont été effectuées par

J. Rageau ⁽¹⁾ sur des larves d'*Aedes aegypti*, dangereux vecteur de la « fièvre jaune ». Seule la brucéine A s'est révélée extrêmement efficace, mais pas plus que les produits larvicides classiquement utilisés.

(b) *Protocole d'essais.* — Nous avons utilisé des Insectes au 3^e stade larvaire provenant d'une souche maintenue en phase grégaire, depuis plusieurs générations, dans l'insectarium de l'O.R.S.T.O.M. ⁽¹⁾. Lorsque des éclosions commencent à se produire dans un pot de ponte, toutes les larves émergentes dans un délai de 6 h sont prélevées; le lot ainsi constitué est composé d'Insectes ayant donc tous, à très peu de chose près, le même âge. Les



quassinoides examinés : soulaméanone, simarolide, glaucarubine, brucéine A, brucéine B, chaparrinone soulaméolide et simalikalactone D (fig.) ont été utilisées, dissous dans l'éthanol, aux doses de : 5, 1, 0,5, 0,125, 0,08, 0,062 et 0,04 mg/ml. Des morceaux de feuilles de Blé de 180 mm², traités ou non, sont présentés aux larves de *Locusta*. Afin d'entretenir la fraîcheur de ces brins, ils sont insérés dans une incision de bouchon de piluliers remplis d'eau; la partie inférieure des brins trempe dans le liquide, la partie supérieure est offerte à l'appétit des Insectes. Cette partie consommable est traitée à l'aide d'un microapplicateur automatique. Sur chaque face du brin sont appliquées neuf gouttes, de 0,05 µ, réparties de façon uniforme. Les larves du 3^e stade utilisées sont gardées à jeun pendant 6 h et mises en présence des feuilles, traitées ou non, pendant 20 h. L'appétit des Insectes est apprécié en fonction de la surface de brins d'herbe consommés.

(c) *Terme de comparaison.* — Pour apprécier l'activité insecticide des produits examinés, nous avons utilisé la notion de DL 50 en indiquant la durée d'observation après traitement ainsi que l'âge de l'Insecte.

III. RÉSULTATS. — A l'origine de ces expériences, nous envisageons d'évaluer l'effet antiappétant de quelques quassinoides sur *Locusta migratoria*. L'effet est réel mais très inégal : il n'y a aucune baisse de la consommation avec le soulaméolide et la soulaméanone; la baisse est faible (<1 %) avec le simarolide, plus importante avec les autres produits : simalicalactone D : -25 %; chaparrinone : -28 %; brucéine A : -34 %, brucéine B : -35 %; glaucarubinone : -40 %. Certains des produits ayant entraîné, à certaines doses, une appréciable mortalité chez les Insectes en expérience, nous nous sommes très rapidement orientés vers des essais de toxicité. L'essentiel des résultats figure dans les tableaux I et II. La brucéine B (5), appliquée à la dose de 40 µg/g d'Insecte (*L. migratoria*) induit une mortalité de 100 % en 48 h; la dose minimale qui ne provoque plus d'effet toxique est de 4,6 µg/g. Pour la glaucarubinone (6), la dose qui conduit à une mortalité quasi totale, après 48 h, n'est que de 12 µg et la dose minimale calculée, n'était que de 2,3 µg. Les DL 50, par ingestion, ont été pour la brucéine B de 24,5 µg/g après 24 h et de 12 µg/g après 48 h. Pour la glaucarubinone de 12 µg après 24 h et de 4,5 µg/g après 48 h.

TABLEAU I

Mortalité due à la brucéine B (5)

Doses (µg/g)	Taux de mortalité (%)			
	24 h	48 h	72 h	96 h
39,82	63,15	100	100	100
23,43	57,89	94,73	100	100
11,73	25	35	35	35
7,88	5,26	10,52	10,52	10,52
4,59	0	5	5	5

TABLEAU II

Mortalité due à la glaucarubinone (6)

Doses (µg/g)	Taux de mortalité (%)				
	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h
28,90	66,66	93,33	100	100	100
12,25	55,55	93,33	100	100	100
8,08	53,33	88,88	94,44	94,44	94,44
5,07	43,75	87,5	93,75	93,75	93,75
4,45	22,22	44,44	44,44	44,44	44,44
2,56	21,05	42,10	42,10	42,10	42,10
2,34	5,88	17,64	17,64	17,64	17,64

Pour ce qui concerne les autres produits, les phénomènes de toxicité n'ont pas été étudiés dans le détail, les expériences préliminaires ayant été peu probantes.

IV. DISCUSSION. — Si l'on tient compte d'une part de l'accroissement prévisible de la population mondiale et d'autre part de l'existence, dans certains pays, d'une malnutrition importante, il est évident que les surfaces cultivables devront être augmentées dans la limite, bien entendu, des potentialités des sols. Les équilibres biologiques subsistants, déjà dégradés par les nouvelles mises en culture, seront compromis. C'est donc vers une ère de traitements pesticides généralisés que nous nous orientons. Il est aussi grand temps, eu égard aux déceptions apportées par la lutte dite biologique, de rechercher de nouveaux pesticides non polluants et non toxiques pour les animaux non-cibles. Les quassinoides évalués se situent (en particulier avec la DL 50 à 4,5 µg/g de la glaucarubinone) en bonne place dans la liste des produits dont nous disposons actuellement, en aussi bonne position, sinon meilleure, que les pyréthrinoides.

Pour citer quelques exemples pris dans la récente classification (1975) des produits pesticides établie par l'O.M.S. nous relevons que : la diéldrine est classée au tableau 1 (produits extrêmement dangereux), le métamidophos est classé au tableau 2 (produits très dangereux) et la fenitrothion et la perméthrine au tableau 5 (sans danger prévisible).

C'est dans ce dernier tableau que devront être classés les quassinoides. En effet, le fait que certains quassinoides antileucémiques (en particulier, la brucéantine 3) font l'objet d'essais cliniques aux U.S.A. montre leur innocuité relative vis-à-vis des animaux à sang chaud.

L'étude des relations existant entre structures et activité antitumorale [10] a montré que les quassinoïdes actifs sont ceux dont le cycle A possède un degré d'oxydation suffisant, chez lesquels existe un pont $-\text{CH}_2\text{O}-$ entre C-8 et C-11 ou C-8 et C-13 et qui possèdent une chaîne ester en position 15 (fig.). Les mêmes éléments structuraux sont requis pour l'activité *in vitro* antivirale [7] et antipaludique [8]; ils semblent aussi nécessaires pour l'activité insecticide et antiappétante. C'est ainsi que la soulaméanone (9), le simarolide (10) et le soulaméolide (11) (fig.), qui ne possèdent pas de pont $-\text{CH}_2\text{O}-$ dans le cycle C, ne diminuent pas l'appétit des larves de *L. migratoria*.

Toutefois, ces produits sont, à l'heure actuelle, encore rares bien que des essais de synthèse (ou d'hémisynthèse) soient en cours. L'accès à des produits actifs de structures plus simple est également étudié.

(¹) S.S.C.-O.R.S.T.O.M., 93140 Bondy,

(*) Reçue le 23 juillet 1981, acceptée le 21 septembre 1981.

[1] Z. VALENTA, S. PAPADOPOULOS et C. PODESVA, *Tetrahedron*, 15, 1961, p. 100; Z. VALENTA, A. H. GRAY, D. E. ORR, S. PAPADOPOULOS et C. PODESVA, *Tetrahedron*, 18, 1962, p. 1433.

[2] P. A. GRIECO, S. FERRINO et G. VIDARI, *J. Amer. Chem. Soc.*, 102, 1980, p. 7586.

[3] J. POLONSKY, *Fortschr. Chim. Org. Naturst.*, 30, 1973, p. 101.

[4] J. M. CASSADY et M. SUFFNESS, *Anticancer Agents Based on Natural Products*, Acad. Press, Inc., 1980, p. 201.

[5] J. POLONSKY, Z. BASKEVITCH, A. GAUDEMER et B. C. DAS, *Experientia*, 23, 1967, p. 424.

[6] S. M. KUPCHAN, R. W. BRITTON, J. A. LACADIE, M. F. ZIEGLER et C. W. SIEGEL, *J. Org. Chem.*, 40, 1975, p. 648.

[7] A. PIERRE, M. ROBERT-GERO, Ch. TEMPÊTE et J. POLONSKY, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 93, 1980, p. 675.

[8] W. TRAGER et J. POLONSKY, *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 30, 1981, p. 531.

[9] A. GAUDEMER et J. POLONSKY, *Phytochemistry*, 4, 1965, p. 149.

[10] S. M. KUPCHAN, J. A. LACADIE, G. A. HOWIE et J. R. SICKLES, *J. Med. Chem.*, 19, 1976, p. 1130; M. E. WALL et M. C. WANI, *J. Med. Chem.*, 21, 1978, p. 1186.

A. O., J. P. et M. R. : *Laboratoire Central d'Entomologie agricole*,
S.S.C.-O.R.S.T.O.M., 93140 Bondy;

J. P. : *Institut de Chimie des Substances naturelles du C.N.R.S.*, 91190 Gif-sur-Yvette.