

## Les Eléments de biologie évolutive

Le sujet de cette thèse se situe à l'interface entre des thématiques de recherche fondamentales de la biologie évolutive, et d'autres thématiques beaucoup plus appliquées que sont la résistance aux insecticides et les invasions biologiques. Il paraît dès lors assez logique de débiter cette introduction par une brève présentation des concepts de biologie évolutive utiles à la compréhension de ce travail. Nous commencerons par des éléments très généraux, pour ensuite s'intéresser à trois thématiques évolutives qui sont importantes pour cette thèse : l'évolution en contexte insulaire, les invasions biologiques et l'hybridation interspécifique. Les informations présentées dans ce chapitre reposent en grande partie sur des ouvrages relativement génériques. Plutôt que de les citer continuellement, ils seront indiqués ici : [David and Samadi \(2011\)](#), [Lefevre et al. \(2016\)](#).

### II.1.1. Les forces évolutives

La théorie de l'évolution repose sur trois processus simples : la copie, la variation et le tri. Cette approche est celle de la métaphore de la bibliothèque de Babel proposée par Patrice David et Sarah Samadi (inspirés par le livre de Richard Dawkins, *L'horloger aveugle*, publié en 1989). Dans cette métaphore, les êtres vivants sont représentés par des livres recopiés, avec des erreurs qui produisent des variations, ces variations étant alors triées ([Figure II-1](#)). Ces processus s'appliquent aux êtres vivants. Le processus de copie est alors la reproduction lors de laquelle l'information génétique (sous forme d'ADN) est dupliquée. Lors de la duplication, des erreurs de copie peuvent se produire, générant alors des mutations et autres [polymorphismes](#) génétiques.

Cette variation est le matériel de l'évolution. Elle définit un ensemble de [génotypes](#). Ceux-ci vont subir un tri, soit aléatoire soit sélectif, que sont la dérive et la sélection naturelle. La dérive est simplement le reflet du hasard, d'un échantillonnage aléatoire dans l'ensemble des variants. Statistiquement, l'effet d'échantillonnage est plus grand quand la taille de l'échantillon diminue. Ainsi, dans des petites populations d'individus, la dérive est plus forte, plus rapide. La sélection naturelle correspond au tri des individus selon l'adéquation de leur [phénotype](#) avec un environnement donné. Cette adéquation détermine leur capacité à survivre et à se reproduire : elle correspond à la *fitness*, ou [valeur sélective](#). Mutation, dérive et sélection sont appelées « forces évolutives » : elles ont la capacité de modifier les fréquences des

génotypes dans une population. La quatrième force évolutive est la migration, qui modifie également les fréquences des génotypes par le déplacement des variants d'une population à l'autre.

L'évolution de la résistance aux insecticides se situe pleinement dans ce cadre-ci. Très brièvement, ce processus dépend de l'apparition d'une mutation, permettant une meilleure survie face à une pression de sélection liée au traitement par insecticide. Cette mutation va ainsi devenir rapidement fixée dans la population traitée. Elle peut ensuite se diffuser à d'autres populations, par migration des individus portant la mutation. Ce travail de thèse fait donc particulièrement appel aux processus de mutation, de sélection et de migration, détaillés ci-dessous.

#### *II.1.1.1. Les mutations*

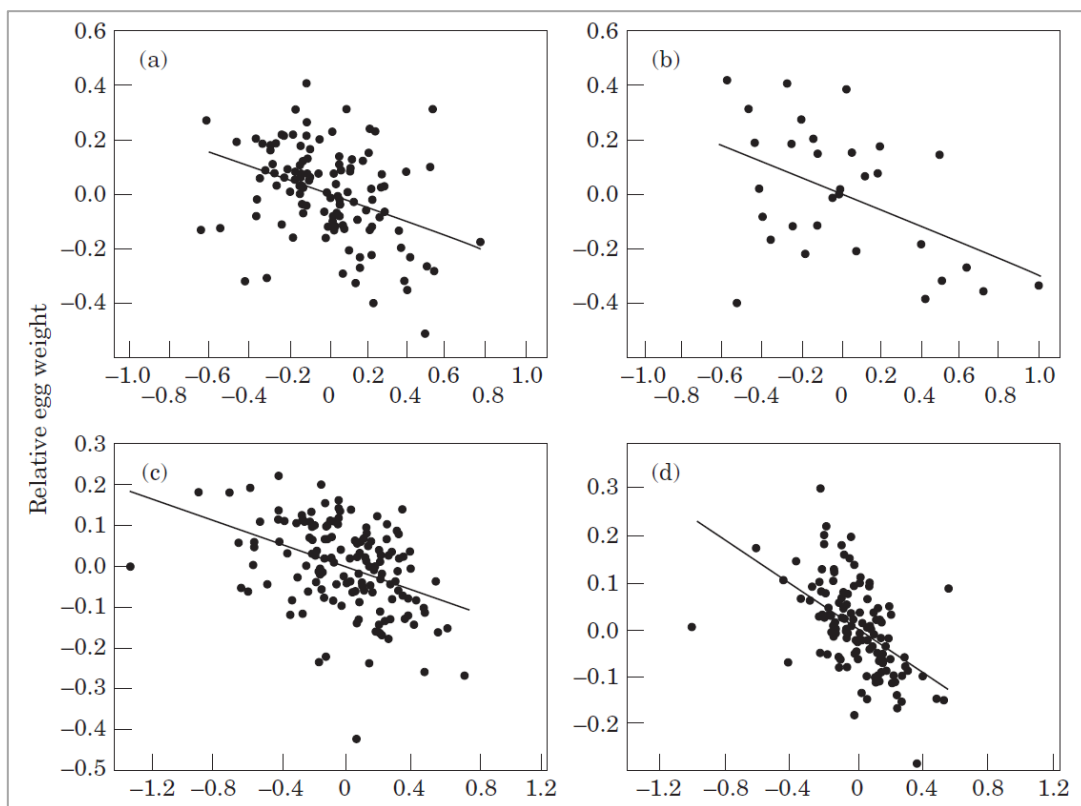
Le premier type de variation de la séquence d'ADN est la mutation ponctuelle. Il s'agit d'un changement d'un nucléotide en un autre. Ces changements interviennent soit dans des conditions physico-chimiques particulières (par exemple sous UV), ou pendant la réplication de l'ADN à la suite d'erreurs réalisées par la [polymérase](#). Le taux de mutation est variable selon les espèces, mais aussi le long du génome. Les mutations ponctuelles peuvent être synonymes, si elles ne modifient pas la séquence codante, ou non synonymes dans le cas contraire. Cependant, même des mutations synonymes peuvent avoir un impact en raison du biais d'usage du code génétique : les ARN de transfert correspondant à certains [codons](#) sont plus rares, et ceci peut ralentir la synthèse des protéines. D'autres variations non ponctuelles existent, telles que les délétions, les insertions, les modifications de la taille de séquences répétées (par glissement de la polymérase), la duplication de gènes, les transpositions de séquences...

#### *II.1.1.2. La sélection naturelle*

La sélection repose sur la survie des individus les plus aptes (présentant la meilleure *fitness*) dans un environnement donné. Ces individus pourront alors produire (plus de) des descendants. Si le caractère qui améliore la survie est héréditaire, il sera transmis à la descendance. Ainsi, de génération en génération, les individus deviennent de plus en plus [adaptés](#) à leur environnement.

Comme indiqué précédemment, la *fitness* dépend principalement de la survie et de la reproduction d'un individu. Les traits intimement liés à la *fitness* sont appelés [traits d'histoire de vie](#). Ce sont, par exemple : le temps de développement, l'âge à la première reproduction, ou

encore le nombre et la taille des œufs. Idéalement, on peut supposer que l'évolution conduit à l'optimisation des traits d'histoire de vie : avoir une survie maximale et produire beaucoup de descendants. Cet organisme idéal hypothétique est nommé le démon darwinien. Cependant, les ressources accessibles étant limitées, il est impossible de maximiser simultanément tous les traits d'histoire de vie. En conséquence, il existe des compromis énergétiques entre ces traits, on parle alors de compromis évolutifs ou trade-offs. Par exemple, [Jonsson and Jonsson \(1999\)](#) ont montré qu'il existait une corrélation négative entre la taille des œufs et le nombre d'œufs produits (fécondité) chez la truite commune (*Salmo trutta*) pour des populations anadromes, d'eau douce ou d'élevage ([Figure II-2](#)).



**Figure II-2** : D'après [Jonsson and Jonsson \(1999\)](#) ; différentes régressions permettant de rendre compte de l'existence d'un compromis entre la taille des œufs et la fécondité, chez la truite commune (*Salmo trutta*), pour des populations anadromes, d'eau douce ou d'élevage, frayant pour la première fois ou non.

Pour conclure, parlons brièvement de l'expression « sélection naturelle ». Elle permet de faire la distinction avec la sélection « artificielle » : celle opérée par l'homme. La sélection artificielle est réalisée dans un but précis : obtenir des variétés agricoles plus productives, sélectionner des races d'animaux avec des caractères extrêmes (chez les chiens, les poules...), ou encore mener des expériences de laboratoire pour étudier les processus évolutifs (on parle

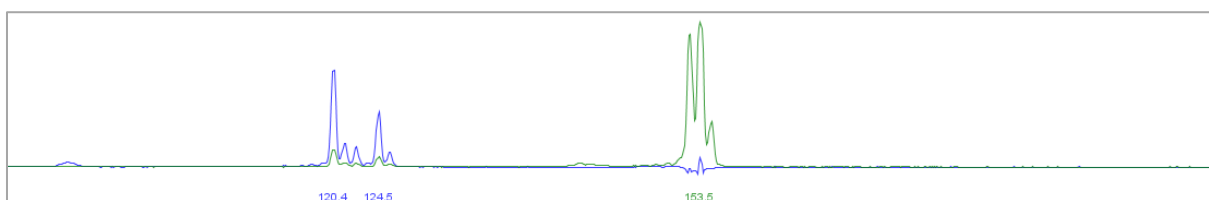
alors plutôt de sélection expérimentale). La sélection naturelle peut cependant être d'origine totalement anthropique : pollution, traitements chimiques, destruction d'habitats, etc. Ainsi, l'évolution de la résistance aux insecticides est une évolution naturelle, c'est à dire non contrôlée, induite par des activités anthropiques.

### II.1.1.3. La migration

Tout comme la mutation, la migration apporte de nouveaux variants au sein d'une population. Deux grandes méthodes permettent d'évaluer le taux de migration : la démographie des populations (avec par exemple les techniques de capture, marquage, recapture...impossibles à mettre en place sur des espèces de très petite taille), et la génétique des populations (méthode indirecte).

La génétique des populations permet d'étudier et de prédire l'évolution des fréquences alléliques. L'hypothèse nulle en génétique des populations s'appelle l'équilibre de Hardy-Weinberg, et repose sur plusieurs hypothèses fortes : l'absence de sélection, [la panmixie](#) (reproduction au hasard), un effectif très grand et l'absence de migration. Dans ces conditions, les fréquences génotypiques sont de la forme  $p^2$ ,  $q^2$ ,  $2pq$  ( $p$  et  $q$  étant les fréquences des deux allèles d'un [locus](#) biallélique). On teste donc l'adéquation des données obtenues contre cette hypothèse nulle. Le rejet de cette hypothèse indique que les forces évolutives sont en action, ou que le régime de reproduction n'est pas panmictique.

Pour simplifier (un peu) le système, on utilise très souvent des marqueurs génétiques non soumis à la sélection (aussi appelés marqueurs neutres) comme les motifs microsatellites, des motifs di, tri ou tetra nucléotidiques répétés. Le polymorphisme de ces marqueurs codominants consiste en la variation du nombre de motifs compris dans la séquence considérée. Ces marqueurs sont généralement très polymorphes, abondants dans les génomes et faciles à scorer. Ce sont les marqueurs qui ont été utilisés au cours de ma thèse ([Figure II-3](#)).



**Figure II-3** : Visualisation de deux marqueurs microsatellites grâce au logiciel Geneious™.

### II.1.2. Biologie insulaire

Les milieux insulaires sont considérés comme des laboratoires naturels permettant d'étudier/ de faciliter l'étude des processus évolutifs. La première caractéristique évidente des écosystèmes insulaires est leur isolement géographique. D'un point de vue évolutif, cela signifie que l'on se situe dans un système clos, et que les flux de gènes sont limités avec l'extérieur. Les études de génétique des populations en milieu insulaire s'en trouvent simplifiées. De plus, chaque événement de colonisation par une espèce représente un [goulot d'étranglement](#), soit un échantillon (biaisé) du pool génétique initial. Ainsi, les populations insulaires ont des tailles efficaces plus faibles que des populations continentales dont elles sont issues.

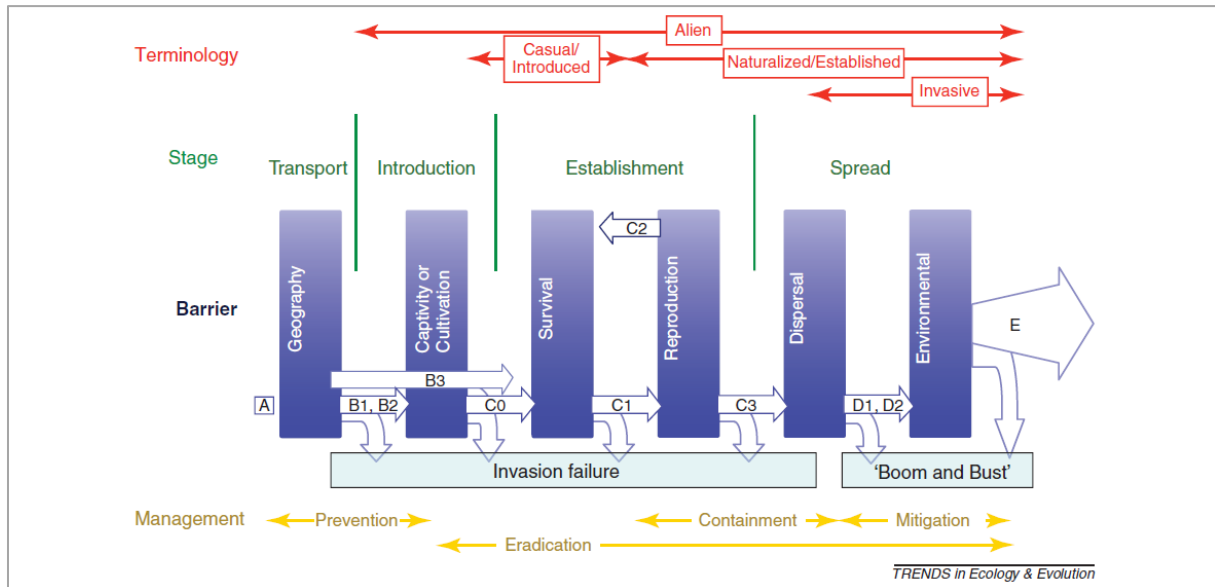
L'absence de flux de gènes, les goulots d'étranglement et la petite taille des populations augmentent les divergences évolutives potentielles avec d'autres populations (insulaires ou continentales), sous l'effet de la dérive. La sélection naturelle est cependant moins efficace sur des populations de petite taille et présentant peu de variabilité génétique. Par contre, des flux de gènes limités et des environnements contrastés entre îles (ou entre île et continent), renforcent les processus d'adaptation locale qui se caractérisent par des divergences phénotypiques entre populations. Ces divergences fortes liées à l'insularité peuvent ainsi aboutir à la spéciation. C'est le très fameux exemple des pinsons des Galápagos, rendu célèbre par Charles Darwin. Ces phénomènes sont à l'origine d'un nombre élevé [d'espèces endémiques](#) dans les îles ([Kier et al. 2009](#)). Ils expliquent aussi la forte vulnérabilité des écosystèmes insulaires à toute perturbation ([Berglund et al. 2009](#)). De cette façon, les îles sont bien plus sensibles que les régions continentales aux impacts des invasions biologiques.

### II.1.3. Les invasions biologiques

On parle d'invasion biologique lorsqu'une espèce arrive en dehors de son aire de répartition d'origine, qu'elle s'y établit et qu'elle y prolifère. Une espèce introduite hors de son aire d'origine mais qui ne s'y établit pas n'est pas invasive, elle est simplement exotique. On notera qu'une espèce native de la zone géographique considérée, et s'y multipliant fortement, peut être considérée comme envahissante mais n'est pas invasive.

L'introduction d'espèces en dehors de leurs aires d'origine résulte évidemment d'une migration des espèces, associée ou non à l'action de l'Homme. L'effet anthropique peut être intentionnel, comme dans l'introduction d'espèces de cultures, d'élevage ou pour la lutte biologique. Il peut être aussi involontaire et augmente continuellement avec l'accroissement

des échanges commerciaux globaux et de la mobilité humaine. Ainsi, les invasions biologiques se sont multipliées au XX<sup>ème</sup> siècle. Elles sont devenues des problèmes écologiques extrêmement coûteux au niveau mondial, car elles perturbent l'agriculture, altèrent radicalement les écosystèmes et favorisent l'émergence de maladies.



**Figure II-4** : D'après [Blackburn et al. \(2011\)](#) ; le processus d'invasion peut être divisé en une série d'étapes (en vert), et à chaque étape il y a des barrières à surmonter (blocs bleus) pour qu'une espèce ou une population puisse passer à l'étape suivante. Les espèces sont désignées différemment dans la terminologie (en rouge), selon le stade du processus d'invasion auquel elles sont parvenues. Différentes interventions de gestion (en jaune) s'appliquent aux différents stades. Les flèches blanches décrivent le mouvement des espèces le long du cadre d'invasion par rapport aux barrières, et les codes alphanumériques associés aux flèches concernent la catégorisation des espèces.

Une invasion réussie (pour l'espèce invasive) suppose l'adéquation entre une espèce (invasive) et un écosystème (envahi) ([Williamson 1999](#), [Facon et al. 2006](#), [Blackburn et al. 2011](#)). Elle compte plusieurs étapes ([Figure II-4](#)), dont la première est l'établissement de l'espèce invasive : elle dépend en premier lieu de la capacité de dispersion (intrinsèque ou extrinsèque) à longue distance de cette espèce. Ainsi pour un insecte, ses capacités de vol peuvent entrer en compte, mais sa capacité d'auto-stop par d'autres voies (vent, courant, autres animaux dont l'homme, plantes) est primordiale.

Dans un second temps, l'espèce nouvellement arrivée doit s'installer, trouver sa niche. Cette étape est facilitée par la présence de niches vacantes ou l'absence de groupes fonctionnels proches, ce qui peut être le cas dans les îles, dans des milieux néoformés ou dans des milieux perturbés. Elle suppose en quelque sorte une préadaptation de l'espèce invasive à l'environnement rencontré. L'absence de niche vacante provoquera alors de la [compétition](#) avec

les espèces autochtones. L'issue de cette compétition peut être le déplacement ou la disparition d'espèces résidentes. Ce cas illustre alors de meilleures performances de l'espèce invasive comparée aux espèces locales dans une niche donnée. Une hypothèse explicative est celle appelée *Enemy release* : l'absence de coévolution de l'espèce invasive avec des ennemis naturels est bénéfique. C'est sur cette hypothèse que se fonde une partie des méthodes de lutte biologique.

Les modifications environnementales (dont les changements globaux) peuvent favoriser les invasions biologiques. A l'inverse, la supposée faible variance génétique des espèces introduites (effet d'échantillonnage, goulot d'étranglement) freine les possibilités d'adaptation au nouvel environnement. Cependant, les introductions multiples sont fréquentes et les goulots d'étranglement peuvent permettre une purge d'allèles délétères et donc une plus faible dépression de consanguinité ([Facon et al. 2006](#)). Enfin, les invasions biologiques peuvent permettre la mise en contact d'espèces phylogénétiquement proches, auparavant isolées. Ceci peut alors créer des zones d'hybridation entre espèces.

#### II.1.4. Hybridation interspécifique et introgression

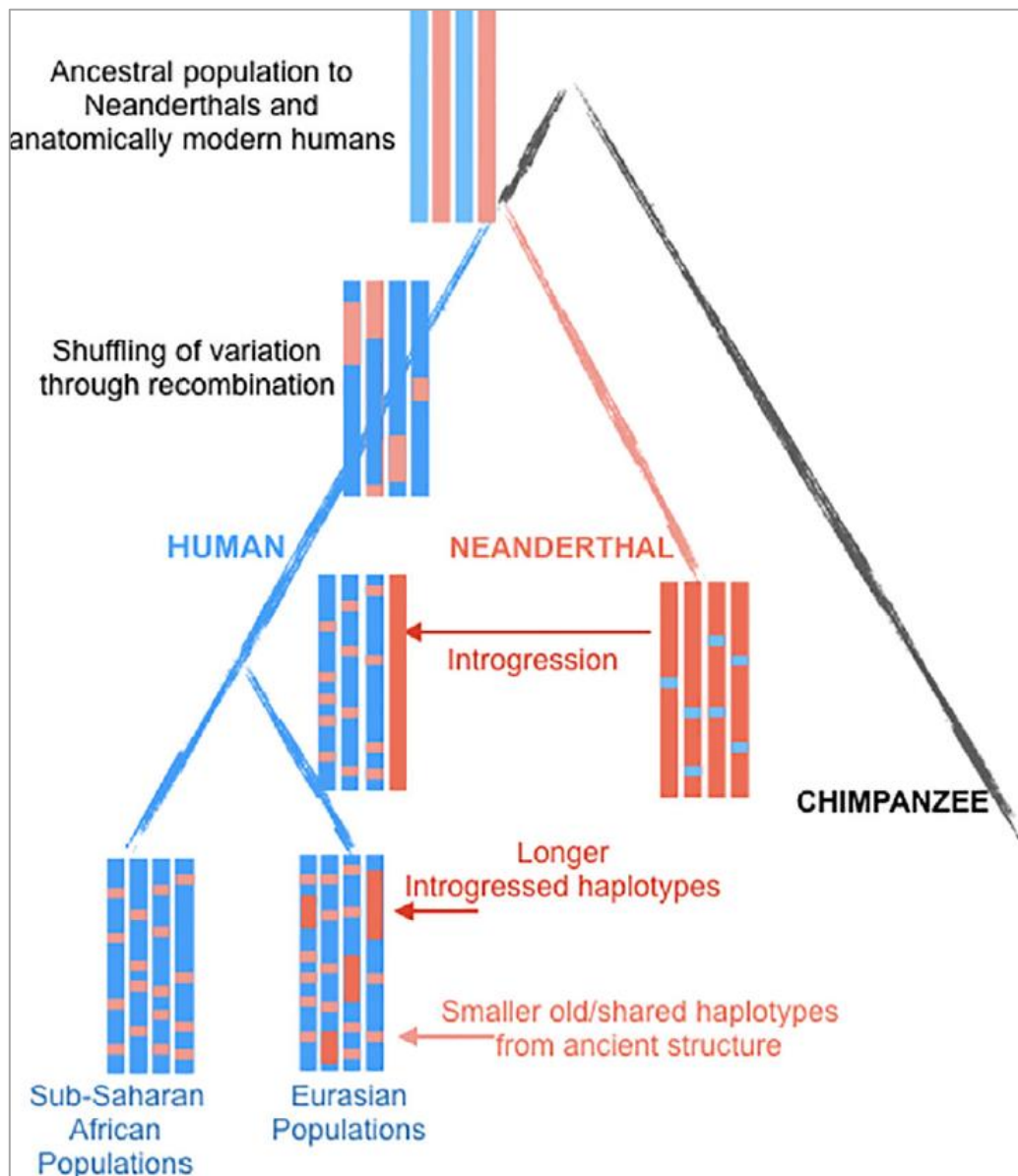
L'hybridation interspécifique se définit simplement comme le croisement de deux individus de deux espèces différentes. Mais cette définition déplace le problème à la capacité de définir une espèce ; question épineuse et pourtant notion centrale en biologie évolutive. Ensemble d'individus interfertiles ou lignée de métapopulations évoluant séparément, l'idée principale est celle de la capacité à se reproduire avec les individus de la même espèce, et une limitation de la reproduction en dehors de l'espèce. L'hybridation est de ce fait un phénomène intéressant qui offre un regard privilégié sur les processus de spéciation en cours, et qui bouscule les limites taxonomiques posées.

Dans le contexte des invasions biologiques, de nombreux cas d'hybridation entre espèces invasive et native ont été répertoriés, et même parfois des hybridations entre deux espèces invasives ([Facon et al. 2005](#)). Ce type de contact secondaire entre espèces ou populations peut générer de nouvelles solutions évolutives par la mise en commun de fonds génétiques différenciés. Les hybrides peuvent alors présenter des phénotypes transgressifs, plus extrêmes que les phénotypes des espèces mises en contact, et avoir une meilleure valeur adaptative ([Rhymer and Simberloff 1996](#), [Ellstrand and Schierenbeck 2000](#), [Facon et al. 2006](#)).

L'observation d'une meilleure *fitness* chez les individus hybrides par rapport à leurs parents est un phénomène bien connu, aussi nommé hétérosis ou vigueur hybride. Cet effet est attendu quand l'hybridation permet d'éviter le fardeau de mutations délétères (qui ne sont alors plus à l'état homozygote), ou quand il y a overdominance entre les allèles hérités des espèces parentales. L'effet inverse peut aussi s'observer (et produira donc des hybrides moins aptes que leur parents) : il s'agit de la dépression hybride. L'hybridation peut également compenser la perte de diversité génétique issue des événements de goulots d'étranglement, typiques des invasions biologiques.

L'hybridation entre espèces native et introduite peut être vue comme une menace pour l'intégrité génétique de l'espèce native et sa survie, ou comme un potentiel d'innovation évolutive et de création d'une nouvelle espèce. Lorsqu'un hybride se reproduit avec un individu d'une des espèces parentales, on parle de rétrocroisement. Ce phénomène peut entraîner la présence d'allèles spécifiques d'une espèce dans un fond génétique de l'autre espèce. Ce principe est largement utilisé en agronomie, dans les schémas de sélection pour l'amélioration des variétés des plantes cultivées. On cherche à intégrer un allèle avantageux d'une espèce dans une autre espèce, par hybridation et rétrocroisement. Un exemple d'introgession récemment rendu célèbre est celui du génome de Néandertal (*Homo neanderthalensis*) dans la lignée humaine ([Figure II-5](#)). Cet exemple intéressant rappelle que les génomes des deux espèces partagent déjà des similarités, qui les rattachent à un ancêtre commun. Les segments introgressés deviennent de plus en plus petits au cours du temps (et donc des rétrocroisements), par recombinaison.





**Figure II-5 :** D'après [Gokcumen \(2020\)](#) ; un schéma simple de l'introgression de Néandertal. Les morceaux représentés en orange/rouge sur les chromosomes montrent les segments d'ADN qui sont partagés avec les chromosomes de Néandertal. Notez que les plus petits morceaux peuvent être attribués à la population ancestrale des humains et des Néandertaliens, tandis que la signature de l'introgression se trouve dans les haplotypes plus longs qui peuvent être attribués à l'événement d'introgression le plus récent.

## II.2. Modes d'action des insecticides et mécanismes de résistance

### II.2.1. Modes d'action des insecticides

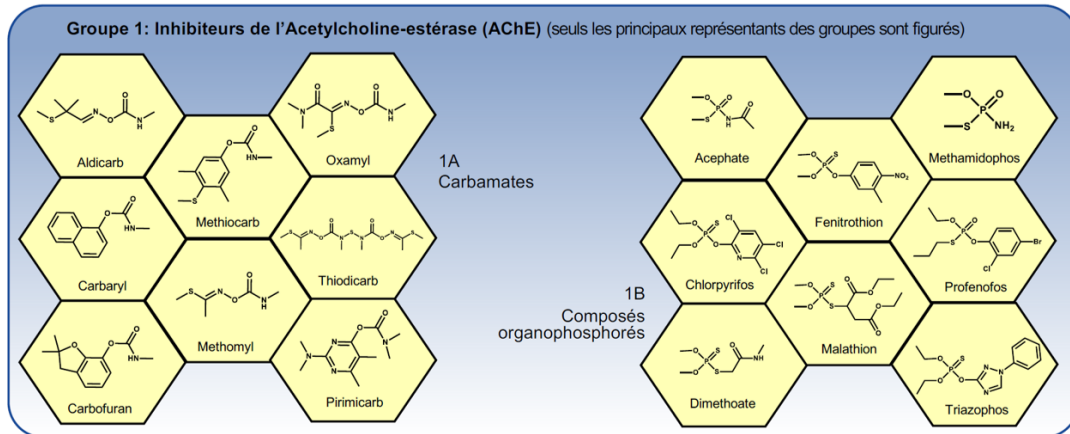
L'activité insecticide d'un produit de synthèse a été découverte pour la première fois en 1939 par le chimiste Suisse Paul Müller. Il s'agissait du Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT). Celui-ci affecte le système nerveux périphérique des insectes, en se fixant sur les canaux sodiques des neurones. C'est en décembre 1943 qu'est reportée la première utilisation à large échelle de cet insecticide, à des fins de santé publique : le contrôle des poux du corps, responsables de la transmission du typhus à Naples ([Davies et al. 2007](#)). Par la suite le DDT a très largement été utilisé dans la lutte vectorielle contre le paludisme dans les années 1950. Grâce à cette molécule, des succès majeurs ont été obtenus, comme celui de l'éradication en 1975 du paludisme endémique en Europe ([Davies et al. 1996](#)). Que cela soit pour des raisons liées à la santé publique, ou par rapport aux contrôles des populations de ravageurs des cultures, l'utilisation d'insecticides de synthèse s'est généralisée après la Seconde Guerre mondiale.

La toxicité et la spécificité des insecticides sont une conséquence de leur [mode d'action](#) biochimique au niveau cellulaire ou physiologique. Alors que la toxicité est déterminée par la dose interne nécessaire pour provoquer la mort d'un organisme, la spécificité quant à elle dépend des mécanismes biochimiques ou physiologiques ciblés par l'insecticide. Ces mécanismes peuvent soit varier considérablement d'un taxon à l'autre, soit être similaires chez tous les animaux. La classification mise en place par l'*Insecticide Resistance Action Committee* (IRAC) fait aujourd'hui référence ([Figure II-6](#)). Elle comprend jusqu'à présent 31 modes d'action, classés selon les 5 grands types de cibles physiologiques : les molécules insecticides ciblant le système nerveux et les muscles (encarts bleus), celles ciblant la croissance et le développement (encarts verts), celles visant la respiration (encarts roses) ou encore les voies digestives (encarts orange), et enfin les molécules insecticides dont le mode d'action est non spécifique ou encore inconnu à ce jour (encarts gris). Nous nous limiterons ici à la description des modes d'action qui concernent les deux premiers types de cibles physiologiques (système nerveux et muscles, puis croissance et développement), puisqu'ils concernent les principales substances actives qui ont été, ou sont utilisées, pour lutter contre *B. tabaci*.

Parmi les insecticides ciblant le système nerveux central des insectes, 12 modes d'action ont été définis. Nous ne les détaillerons pas tous ici, mais seulement les modes d'actions 1, 3, 4 et 9.

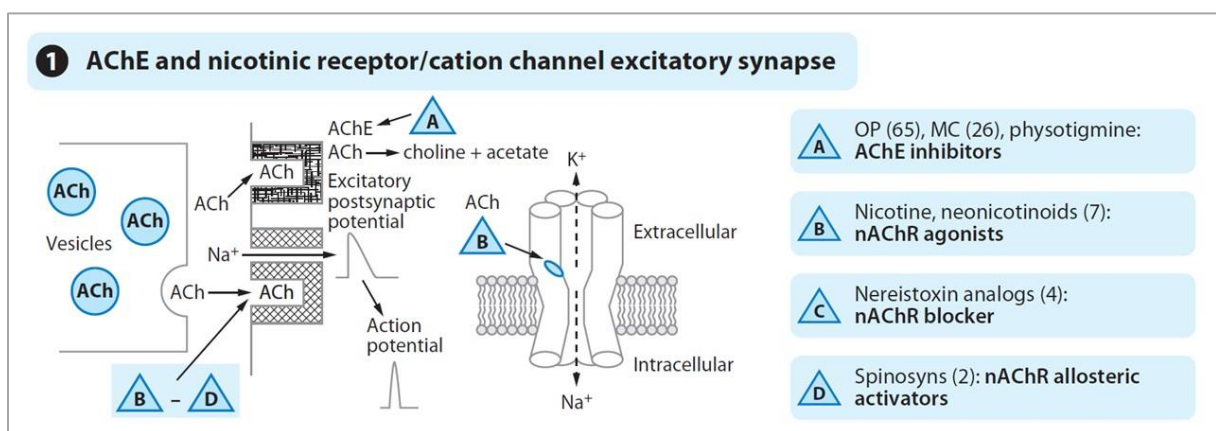


Les substances actives du groupe 1 sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE), comprenant les carbamates et organophosphorés (Figure II-7). Ces derniers sont les premiers insecticides neuroactifs sortis après la découverte du DDT. A suivi le développement des pyréthrinoïdes (groupe 3), puis celui des néonicotinoïdes (groupe 4).



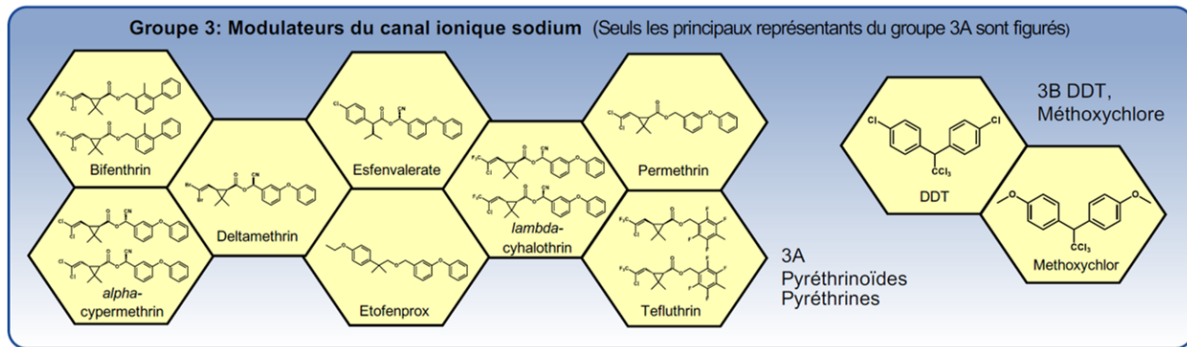
**Figure II-7 :** Le groupe 1 comprend les carbamates et les organophosphorés, des insecticides qui agissent comme des inhibiteurs de l'AChE.

La toxicité des carbamates et des organophosphorés est liée à l'inhibition de l'AChE, qui est responsable de l'hydrolyse de l'acétylcholine (ACh) dans les régions synaptiques des terminaisons nerveuses cholinergiques, chez les insectes et les mammifères (Figure II-8). Les inhibiteurs de l'AChE provoquent l'accumulation d'ACh, ce qui entraîne une stimulation excessive des récepteurs cholinergiques et provoque la mort de l'insecte (Casida and Durkin 2013).



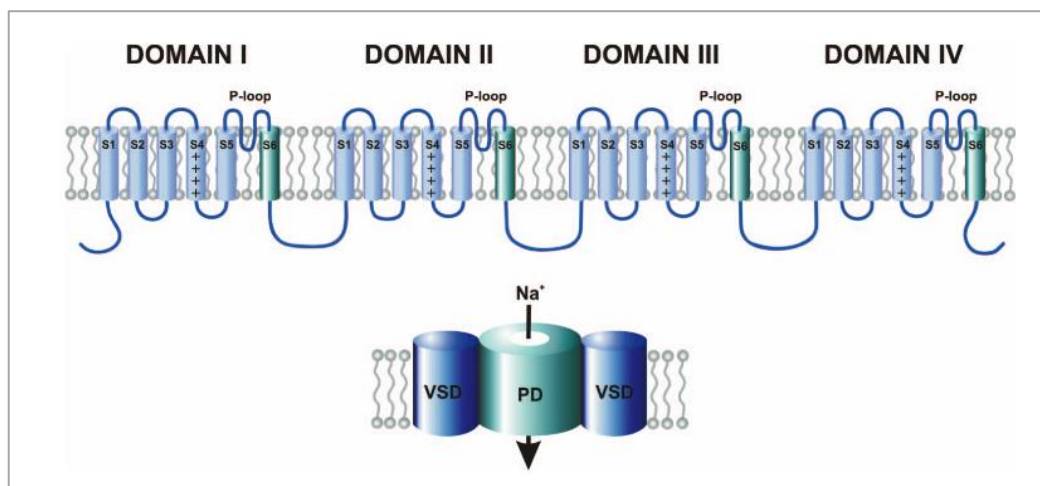
**Figure II-8 :** D'après Casida and Durkin (2013) ; représentation schématique du mode d'action de plusieurs insecticides, dont les inhibiteurs de l'AChE et les agonistes du récepteur nicotinique de l'ACh.



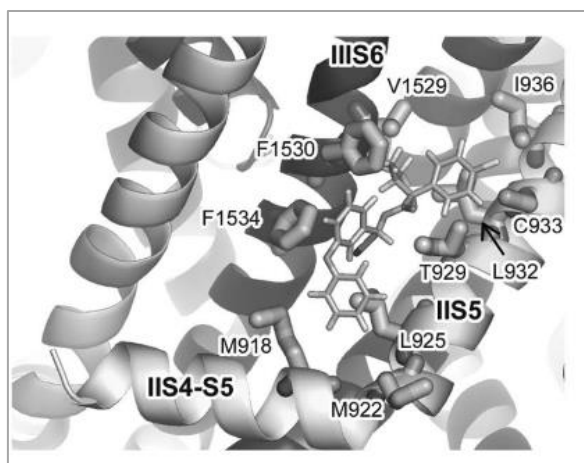


**Figure II-9 :** Les insecticides du groupe 3, groupe auquel appartient les pyréthrinoides, ont pour cible le canal sodique.

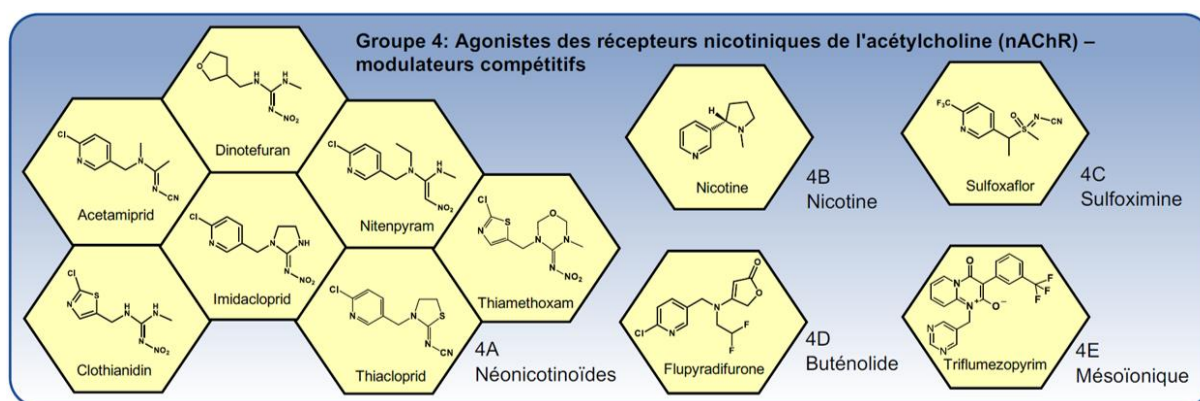
Le groupe 3 comprend des molécules insecticides ayant pour cible le canal sodique ([Figure II-9](#)). Parmi elles, les pyréthrinoides synthétiques agissent sur les protéines des canaux sodium dépendant du voltage, que l'on trouve dans les membranes des cellules nerveuses des insectes ([Yamamoto 1970](#) ; [Figure II-10](#)). Le bon fonctionnement de ces canaux est essentiel à la transmission de l'influx nerveux, et ce processus est perturbé par la liaison des insecticides, ce qui entraîne une paralysie et, à terme, la mort de l'insecte. Certaines populations d'insectes nuisibles ont développé des modifications de la protéine du canal sodique, aux sites de liaison de la molécule insecticide ([Figure II-11](#)), qui empêchent la liaison de celle-ci et font que l'insecte développe une résistance ([Davies et al. 2007](#)).



**Figure II-10 :** D'après [Davies et al. \(2007\)](#) ; topologie transmembranaire du canal sodique. La sous-unité formant les pores est constituée d'une chaîne polypeptidique unique avec quatre domaines homologues (I - IV), chacun ayant six hélices transmembranaires (S1 - S6). Les domaines s'assemblent pour former un pore aqueux central (PD), bordé par les hélices S5, S6 et les lieurs S5 - S6 (*P-loops*). Les hélices S1 - S4 sont responsables de la sensibilité au voltage du canal et s'assemblent pour former quatre domaines de détection de voltage (VSD) indépendants.



**Figure II-11** : Modifiée d'après [O'Reilly et al. \(2006\)](#) ; modélisation du site de fixation supposé des pyréthrinoides sur le canal sodique.

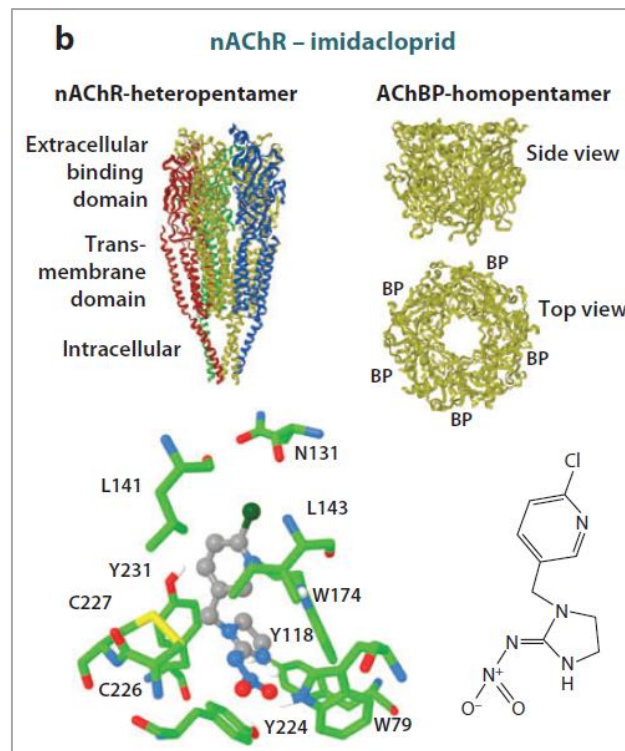


**Figure II-12** : Le groupe 4 comprend plusieurs familles de molécules insecticides, dont les néonicotinoïdes, qui ont toutes pour cible le système nerveux.

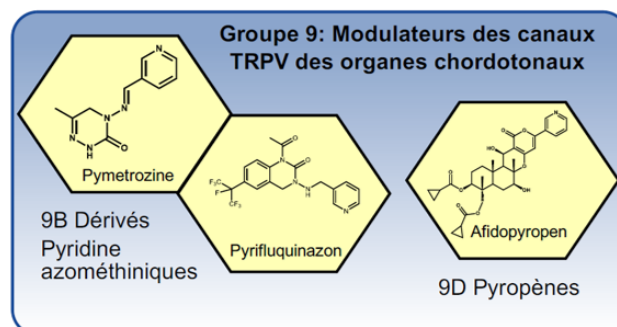
Les néonicotinoïdes sont dérivés de la nicotine par association à différentes autres molécules. C'est par exemple l'association de la nithiazine, hautement insecticide (mais photolabile), avec un groupement nitrométhylène qui a conduit à des composés photostabilisés sélectifs pour les insectes : les néonicotinoïdes ([Figure II-12](#)). La première des molécules à être commercialisée fut l'imidaclopride en 1991 ([Simon-Delso et al. 2015](#)).

Les néonicotinoïdes sont des insecticides aux propriétés systémiques. Leurs caractéristiques physico-chimiques leur permettent l'entrée dans les tissus végétaux et leur translocation vers toutes les parties du végétal. Cette famille de molécules insecticides a été particulièrement plébiscitée, du fait de ses caractéristiques (toxicité faible pour les vertébrés, persistance, solubilité dans l'eau...) : c'est pourquoi il s'agit encore aujourd'hui d'un groupe majeur, parmi les plus utilisés dans le monde ([Simon-Delso et al. 2015](#)).

Les insecticides néonicotinoïdes agissent sur la transmission de l'influx nerveux : ce sont des agonistes du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) des insectes ([Nagata et al. 1998](#) ; [Figure II-13](#)). L'action s'effectue en deux temps : une accumulation d'ACh au niveau du site qui entraîne une stimulation excessive des récepteurs et bloque la propagation de l'influx nerveux ([Schroeder and Flattum 1984](#)). L'insecte exposé à un néonicotinoïde présente des contractions abdominales, des mouvements erratiques d'ailes ou des tremblements, suivis de la prostration et de la mort ([Sheets 2002](#)).



**Figure II-13** : Modifiée d'après [Casida and Durkin \(2013\)](#) ; modèles structuraux de l'insecticide et de sa cible, dans le cas de l'imidaclopride et du nAChR, montrant les positions d'amarrage proposées et certains résidus de sites de liaison.

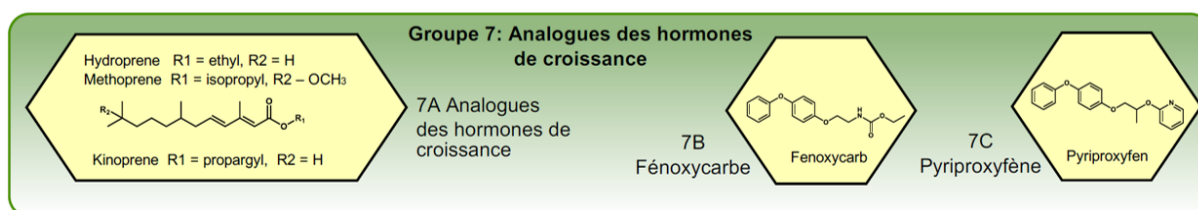


**Figure II-14** : Le groupe 9 de la classification de l'IRAC comprend les modulateurs du canal TRPV et inclut les dérivés de la pyridine-azométhrine, dont la pymétozine.

Les insecticides du groupe 9, qui sont des modulateurs du canal TRPV ([Figure II-14](#)), ont une activité sélective contre les Hémiptères ([Fuog et al. 1998](#)). Ils agissent sur le comportement alimentaire, en inhibant l'insertion du stylet dans la plante. Des expériences menées sur l'action de cette molécule sur des pucerons montrent que la pymétozine n'a pas d'effet toxique général sur l'insecte, mais interfère avec la régulation nerveuse du comportement alimentaire, ce qui entraîne la mort par famine au bout de quelques jours ([Harrewijn and Kayser 1997](#)). Plus précisément, la pymétozine agirait sur le canal du récepteur potentiel vanilloïde transitoire (TRPV), qui se compose de deux protéines, Nanchung (Nan) et Inactive (Iav) et affecterait les [organes chordotonaux](#) des insectes ([Salgado 2017](#)). Ce mode d'action a été décrit chez plusieurs insectes, dont la cicadelle brune ([Wang et al. 2019](#)).

Les TRPV font partie des canaux ioniques, qui sont des protéines membranaires contenant un pore transmembranaire rempli d'eau, qui conduit de manière sélective des ions spécifiques à travers la membrane ; ainsi que des domaines extracellulaires et intracellulaires impliqués dans l'ouverture et la fermeture du canal. Les canaux ioniques sont présents dans toutes les cellules et régulent le volume cellulaire, établissant un potentiel membranaire de repos, le transport des fluides et la signalisation cellulaire ([Salgado 2017](#)).

Parmi les insecticides ciblant la croissance et le développement, sept modes d'action ont été définis. Comme stipulé ci-dessus, nous ne détaillerons pas tous les modes d'action de cette classe, mais uniquement le groupe des analogues des hormones de croissance (ou analogues des hormones juvéniles abrégées HJ), groupe qui comprend le pyriproxifène ([Slama 1971](#) ; [Figure II-15](#)).

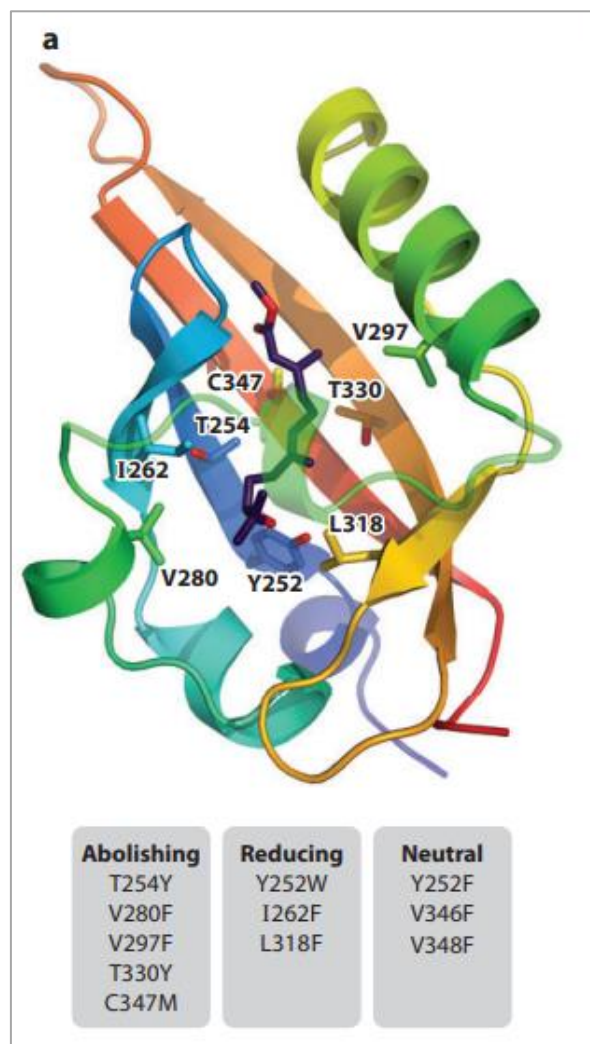


**Figure II-15** : Le groupe 7 de la classification de l'IRAC est celui des analogues des hormones de croissance.

Les substances ayant ce mode d'action bloquent la métamorphose des larves en adultes reproducteurs. L'action des HJ au niveau moléculaire a longtemps été mal comprise et n'a commencé à être dévoilée que récemment, lors de l'évolution des premières résistances et de l'identification d'un gène associé (tolérant au méthoprène, *Methoprene-tolerant* : « Met »). Les



analogues des HJ seraient des agonistes d'un récepteur intracellulaire des HJ. Le mécanisme d'action serait lié à la formation d'un complexe entre l'HJ, la Met et la protéine Taiman ([Figure II-16](#)). Ce complexe induirait la transcription des gènes cibles. En outre, l'HJ pourrait potentialiser cette réponse via la membrane cellulaire, et induire un complexe qui inhibe la métamorphose de l'insecte. En effet, lorsque cette voie est activée par l'HJ au cours de la période post-embryonnaire de développement, lorsque les larves/nymphes n'ont pas encore la capacité de se métamorphoser, il y a maintien de l'état juvénile de l'insecte ([Jindra et al. 2013](#), [Jindra et al. 2015](#), [Jindra and Bittova 2020](#)).

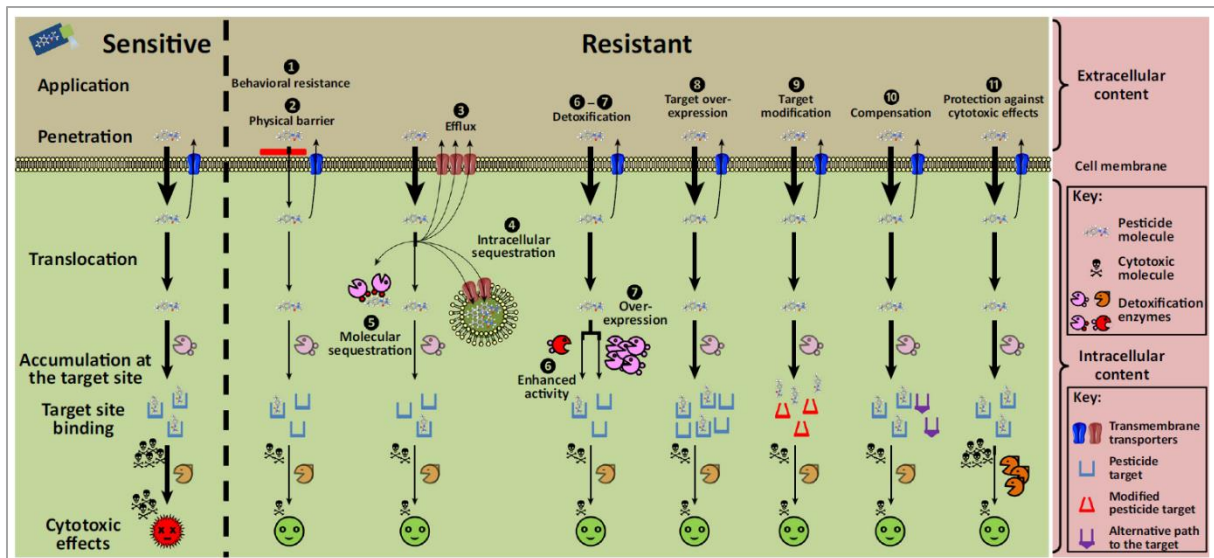


**Figure II-16 :** Modifiée d'après [Jindra et al. \(2013\)](#) ; un modèle de l'interaction entre le complexe Met et l'hormone juvénile. Huit mutations ont été représentées, certaines ayant le potentiel de réduire voire de supprimer la liaison entre le complexe Met et l'HJ (se référer au tableau à trois colonnes).

## II.2.2. Description des mécanismes de résistance

La pression de sélection induite par l'utilisation de ces produits insecticides, efficaces et bon marché, a abouti à l'évolution de résistances chez les populations d'insectes visées par ces traitements. La résistance à un insecticide est définie comme la capacité, héritable pour un insecte, à survivre à un traitement insecticide appliqué en respectant toutes les préconisations d'usage (dose, stade de l'insecte traité, période de traitement, conditions environnementales...). L'individu transmettra cette capacité à sa descendance. Cette adaptation des populations de ravageurs peut, *in fine*, poser problème car elle peut aboutir à une perte d'efficacité presque totale des traitements. Le contrôle des vecteurs de maladies n'est alors plus assuré, ou les cultures ne sont plus protégées efficacement contre les ravageurs.

Les phénotypes de résistance aux insecticides cachent une grande diversité de [mécanismes](#) sous-jacents ([Figure II-17](#)). On les classe en général en deux grandes catégories : [les mécanismes de résistance liés à la cible](#) et les mécanismes de résistances non liés à la cible ([R4P Network 2016](#)). La mutation du gène codant pour la protéine cible de l'insecticide entraîne, par la modification de la conformation de la protéine, une moins grande affinité avec la molécule de synthèse : on parle de résistance liée à la cible. Lorsque la résistance est le résultat d'une dégradation, le plus souvent due à des enzymes de détoxification, on parle de résistance non liée à la cible. Ces deux types de résistance sont non exclusives et peuvent se retrouver combinées au sein d'un même individu. Lorsqu'une même modification génétique confère une résistance à plusieurs substances actives, on parle de [résistance croisée](#). Lorsque plusieurs modifications génétiques sont associées dans un même individu et confèrent des résistances à plusieurs substances actives, on parle de [résistance multiple](#). La base génétique de la résistance est importante car elle aura un impact sur la transmission du spectre de résistance, d'un individu à sa descendance. Lors d'une reproduction sexuée, une résistance croisée ne sera pas affectée, tandis qu'une résistance multiple pourra être dissociée dans la descendance.



**Figure II-17** : D'après [R4P Network \(2016\)](#) ; les différents mécanismes de résistance aux pesticides développés par les organismes nuisibles. Les génotypes résistants ont des mécanismes qui sont absents ou régulés différemment des génotypes sensibles, et qui interfèrent avec l'action des pesticides, leur permettant de survivre. Les mécanismes de résistance peuvent interférer avec toutes les étapes de l'action des pesticides, depuis le contact du pesticide avec l'organisme nuisible après application, jusqu'au déclenchement d'effets cytotoxiques suite à la liaison du pesticide à son site cible. La résistance comportementale (1) réduit l'exposition de l'organisme nuisible à un pesticide. Cela inclut une augmentation de la répulsion ou de l'irritation lorsqu'il est exposé aux pesticides, une modification des préférences de l'habitat de l'organisme nuisible vers des habitats non traités, et une modification du cycle de vie entraînant l'absence du stade de développement de l'organisme nuisible visé par le pesticide à la date du traitement. La pénétration des pesticides peut être limitée par des modifications des propriétés physico-chimiques de la cuticule, de l'épiderme ou du tube digestif de l'organisme nuisible (2). Plusieurs types de mécanismes peuvent réduire l'accumulation du pesticide sur son site cible : l'excrétion par des transporteurs (efflux accru, 3), la compartimentation intracellulaire (4) ou la séquestration (5), une détoxification accrue en raison d'isoformes plus actives contre le pesticide (6), ou la surproduction d'enzymes neutralisant les pesticides (7). D'autres possibilités comprennent la compensation de l'inhibition du site cible du pesticide par une voie alternative ou une enzyme (10), ou par la neutralisation des molécules cytotoxiques sur les pesticides (11). Tous ces mécanismes de résistance sont non liés à la cible. Les mécanismes de résistance liés à la cible impliquent une augmentation de la concentration de protéine cible intracellulaire (surexpression de la cible, 8) ou des modifications structurelles diminuant la liaison aux pesticides (9). Ces mécanismes de résistance ne sont pas mutuellement exclusifs et peuvent être combinés au sein d'un même génotype.

### II.2.3. L'exemple historique du contrôle des moustiques

Les succès obtenus dans la lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme ont amené l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à proposer en 1955 un plan d'éradication mondial de cette maladie par l'utilisation du DDT. Mais l'organisation internationale a dû, dès 1976, se résoudre à passer d'un objectif d'éradication à un objectif de contrôle du paludisme. Parmi les raisons principales ayant entraîné ce changement d'objectif, la résistance aux insecticides des vecteurs a joué un rôle majeur ([Hemingway and Ranson 2000](#)). La première utilisation du DDT pour le contrôle des moustiques date de 1946. Dès 1947, les premiers cas de résistances au DDT furent décrits chez *Aedes tritaeniorhyncus* et *A. sollicitans* ([Brown 1986](#)). A ce jour, des résistances à un ou plusieurs insecticides ont été décrites chez plus de 100 espèces de moustiques ([Hemingway and Ranson 2000](#)). Depuis plusieurs années, des doses diagnostiques ont été développées pour tester simplement, et de manière homogène à travers le monde, la résistance des moustiques aux insecticides (voir sur le site de l'OMS : [www.who.org](http://www.who.org)). Le problème de la résistance aux insecticides, dans la lutte contre les vecteurs à l'échelle mondiale, est tel qu'un plan global pour la gestion de la résistance aux insecticides des vecteurs du paludisme a été publié par l'OMS en 2012.

Plusieurs mécanismes expliquent la résistance des moustiques aux insecticides. Les deux principaux mécanismes sont les résistances liées à la cible et les résistances métaboliques (non liées à la cible) ([Liu 2015](#)). Quatre classes d'insecticides seulement sont autorisées dans la lutte vectorielle des moustiques adultes, par ordre d'année d'autorisation : les organochlorés (e.g. DDT), les organophosphorés (e.g. malathion), les carbamates (e.g. bendiocarbe) et les pyréthriinoïdes (e.g. lambda-cyhalothrine). Mais ces quatre classes d'insecticides, qui ciblent toutes le système nerveux central des insectes, représentent en réalité seulement deux modes d'action : les organophosphorés et les carbamates inhibent l'AChE, et les pyréthriinoïdes et le DDT sont des modulateurs du canal sodique voltage-dépendant ([Nauen 2007](#)). Pour ces deux modes d'action, les deux types de mécanismes ont été identifiés. Les mutations de cible dites *kdr* et *MACE* confèrent une résistance de cible aux pyréthriinoïdes et au DDT, et aux organophosphorés et carbamates, respectivement. Les résistances métaboliques ont des effets parfois partiellement croisés. La surexpression de monooxygénases (cytochrome à P450) entraîne une résistance aux pyréthriinoïdes et, dans une moindre mesure, au DDT et aux organophosphorés. Il a été montré qu'une glutathion S-transférase spécifique était impliquée dans la résistance au DDT. La surexpression d'estérase (par amplification ou par mutation) entraîne des niveaux de résistance importants aux organophosphorés et, dans une moindre

mesure, aux carbamates. En plus de ces mécanismes principaux, une implication de l'épaisseur et de la structure de la cuticule localisée sur les pattes des moustiques vis-à-vis de la résistance aux pyréthriinoïdes a été démontrée récemment ([Balabanidou et al. 2016](#), [Yahouédo et al. 2017](#)).

La menace que font peser les résistances des moustiques adultes sur le contrôle du paludisme est bien réelle, et appelle à mettre en œuvre des stratégies de management de ces phénomènes. Toutes les stratégies intégrées de gestion de la résistance aux insecticides reposent en premier lieu sur la surveillance du phénomène, ce que permettent les protocoles de bioessais mis en place par l'OMS. Lorsque le problème est détecté, il reste toutefois à définir une stratégie de lutte. Les stratégies proposées sont en général de deux types : (i) la rotation des modes d'action dans l'espace et ou dans le temps et (ii) le mélange de plusieurs modes d'action. Ces deux stratégies ont des limites. La première nécessite une assez grande diversité de modes d'action différents, pour pouvoir assurer une utilisation répétée d'un même mode d'action suffisamment espacée dans le temps. Elle suppose également l'existence d'un coût de la résistance, et l'existence de tels coûts a très rarement été démontrée ([Bass and Ffrench-Constant 2017](#)). La seconde, si elle peut sembler plus efficace de prime abord, est par contre plus risquée, en particulier si un des deux modes d'action associés a déjà montré des signes de résistance par le passé. Cette seconde option pose également des problèmes en termes de toxicité et d'écotoxicité du mélange. Plus globalement, ces deux types de stratégies se heurtent à la difficulté du facteur humain ([Mallet 1989](#)). Dans le cas des moustiques, une étude a pu montrer des coûts de la résistance importants (allant jusqu'à 42%), les *Culex pipiens* résistants montrant une mortalité hivernale bien supérieure à celle de leurs congénères sensibles ([Gazave et al. 2001](#)). Pour la même espèce, des preuves indirectes de coût de la résistance ont pu être montrées par l'étude d'un cline entre des populations de *C. pipiens* échantillonnées sur un transect s'étendant d'une zone traitée vers une zone non traitée ([Lenormand et al. 1999](#)). Ceci a permis de proposer une stratégie spatialisée de lutte vectorielle, prenant en compte les capacités de migration des insectes ainsi que le coût de la résistance ([Lenormand et al. 1999](#)). Dans le cas des moustiques, la très faible diversité de molécules homologuées, relativement à ce qui peut exister en agriculture dans la lutte contre les ravageurs, pose des problèmes pour les deux types de stratégies de management de la résistance. En effet, aujourd'hui dans le monde seuls 12 insecticides sont autorisés pour la lutte contre les vecteurs du paludisme, dont le DDT ([Nauen 2007](#)). La plupart de ces molécules ne sont pas autorisées en Europe, où seuls les pyréthriinoïdes sont pour l'instant utilisés dans la lutte vectorielle contre les moustiques adultes. Impossible donc d'envisager des stratégies d'alternance ou de mosaïque spatiale d'utilisation de différents modes d'action. Ce n'est pas encore le cas en agriculture, où une diversité de modes d'action

est encore actuellement disponible. Néanmoins, cette diversité diminue d'année en année sous la pression sociale de craintes vis-à-vis de l'environnement et de la santé humaine. L'exemple de l'interdiction des néonicotinoïdes en France est à ce titre emblématique.