BU Lyon 1

http://portaildoc.univ-lyon1.fr

SIMONOT

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 007

MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX AGENTS DE CONTRÔLE : UNE PERSPECTIVE COMPARATIVE ENTRE LES PARASITES MÉTAZOAIRES D'IMPORTANCE AGRICOLE ET VÉTÉRINAIRE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 25 mars 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

SIMONOT Elen

UNIVERSITÉ DE LYON

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 007

MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX AGENTS DE CONTRÔLE : UNE PERSPECTIVE COMPARATIVE ENTRE LES PARASITES MÉTAZOAIRES D'IMPORTANCE AGRICOLE ET VÉTÉRINAIRE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 25 mars 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

SIMONOT Elen

UNIVERSITÉ DE LYON

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (29/08/2024)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maitre de conférences
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maitre de conférences (stagiaire)
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences (stagiaire)
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOIT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JEANNIN	Anne	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargée d'enseignement contractuelle
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maitre de conférences
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
Mme	STORCK	Fanny	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

À Monsieur le Professeur Gilles Bourgoin,
De VetAgro Sup - Campus Vétérinaire de Lyon,
Qui me fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse,
Hommages respectueux.

À Monsieur le Professeur Lionel Zenner,
De VetAgro Sup - Campus Vétérinaire de Lyon,
Pour l'idée du sujet, son accompagnement et sa patience tout au long de ce travail,
Sincères remerciements.

À Madame la Professeur Gaëlle Marliac,
De VetAgro Sup - Campus Agronomique de Clermont-Ferrand,
Qui me fait le plaisir d'apporter son expertise agronomique à mon jury de thèse,
Remerciements les plus sincères.

Table des matières

Table des matières 7

Liste des annexes 13

Liste des figures 15

Liste des tableaux 21

Liste des abréviations 23

INTRODUCTION 29

Partie I - La diversité des parasites métazoaires et des agents de contrôle chimiques disponibles dans la lutte en agriculture et en médecine vétérinaire 32

1. Les principaux parasites en médecine vétérinaire et en agriculture 33
   a. Les arthropodes 33
      i) Les insectes 34
         1. Les insectes d'importance agricole 36
         2. Les insectes d'importance vétérinaire 38
      ii) Acariens 40
         1. Les acariens d'importance agricole 41
         2. Les acariens d'importance vétérinaire 42
   b. Les helminthes 44
      i) L'importance des nématodes 44
         1. Les nématodes dans l'agriculture 44
         2. Les nématodes d'importance vétérinaire 46
      ii) Les plathelminthes : des helminthes d'importance vétérinaire 52
         1. Les cestodes 52
         2. Les trématodes 55
2. Réglementation en vigueur concernant l'utilisation d'agents de contrôle chimique 58
   a. Réglementation sur les pesticides 58
   b. Réglementation des molécules utilisées en médecine vétérinaire 59
3. Classification des agents de contrôle selon le mode d'action 61
   a. Comment choisit-on les molécules à intégrer à la classification ? 63
   b. Comment sont faits les groupes ? 63
   c. Comment est étudié le mode d'action ? 64
   d. Comment intégrer cette classification aux stratégies de gestion des résistances ? 64
4. Diversité des modes d'action et des molécules utilisées dans les deux domaines 65
   a. Antiparasitaires agissant sur le système nerveux et musculaire (toxiques neuronaux et musculaires) 65
      i) Les agents de contrôle interférant avec le fonctionnement normal de l'acétylcholine 67
         1. Les inhibiteurs du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VAChT) 69
         2. Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine, une cible importante dans la lutte contre les parasites 72
            a. Les modulateurs compétitifs des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) 76
               i. Les néonicotinoïdes 77
               ii. Les sulfoximines 78
               iii. Les buténolides 79
               iv. Les mésoioniques 79
               v. Les pyridylidènes 80
               vi. Les tétrahydropyrimidines et les imidazothiazole 81
            b. Les modulateurs allostériques des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) - site I 82
            c. Les modulateurs allostériques des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) - site II 83
            d. Le monépantel, un cas plus complexe et unique 84
            e. Bloqueurs du canal du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (bloqueurs du canal nAChR) 85
         3. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) 86
      ii) Les agents de contrôle ciblant les canaux sodiques voltage - dépendants 90
         1. Les modulateurs des canaux sodiques 92

2. Les bloqueurs du canal sodique voltage-dépendant 94
iii) Les agents de contrôle ayant pour cible les canaux chlorure GABA-dépendants 96
1. Les bloqueurs du canal chlorure GABA-dépendant 98
2. Les modulateurs du canal chlorure GABA-dépendant 99
iv) Les modulateurs allostériques des canaux chlorure glutamate-dépendants 101
v) Les agents de contrôle interférant avec le fonctionnement des organes chordotonaux 104
1. Les inhibiteurs des canaux TRPV des organes chordotonaux 105
2. Les inhibiteurs des nicotinamidases des organes chordotonaux 107
3. Les inhibiteurs des organes chordotonaux - cible non définie 108
vi) Les antagonistes des récepteurs de l'octopamine 109
vii) Les modulateurs des récepteurs de la ryanodine 112
viii) Les modulateurs des canaux potassiques calcium-dépendants (KCa2) 114
ix) Un cas particulier : l'émodepside 115
b. Insecticides agissant sur la croissance et le développement (les régulateurs de croissance) 117
i) Les récepteurs nucléaires hormonaux 117
1. Les modulateurs des récepteurs de l'hormone juvénile 120
2. Les agonistes du récepteur de l'ecdysone 121
ii) Les inhibiteurs de la synthèse de chitine 123
1. Les inhibiteurs de croissance des acariens affectant CHS1 125
2. Les inhibiteurs de la biosynthèse de la chitine affectant CHS1 126
3. Les inhibiteurs de la biosynthèse de la chitine type 1 127
iii) Les inhibiteurs de l'acétyl-CoA et de la biosynthèse des lipides 128
iv) Les perturbateurs de mue (diptères) 130
c. Les insecticides affectant le métabolisme de l'énergie (ou respiration mitochondriale) 131
i) Les inhibiteurs des complexes I à V 133
1. Complexe I : inhibiteurs de la NADH-déshydrogénase 133
2. Complexe II : inhibiteurs de la succinate déshydrogénase 136
3. Inhibiteurs du complexe III 138
a. Complexe III : inhibiteurs du site Q0 de la cytochrome-c-réductase 141
b. Complexe III : inhibiteurs du site Qi de la cytochrome-c-réductase 143
4. Complexe IV : inhibiteurs de la Cytochrome c oxydase 145
5. Inhibiteurs de l'ATP-synthase (complexe V) 148
ii) Découplage de la phosphorylation oxydative 153
d. Insecticides perturbateurs de l'intestin moyen : agents de biocontrôle ? 154
i) Les perturbateurs microbiens des membranes de l'intestin moyen des insectes 155
ii) Les baculovirus 156
e. Les insecticides suppresseurs de protéines essentielles 157
f. Les inhibiteurs de la polymérisation des microtubules : les benzimidazoles 158
g. Composés à modes d'action non spécifiques, incertains ou non connus 161

Partie II - Les résistances dans le monde animal et dans le monde végétal 164

1. Définitions, origine et évolution de la résistance 165
a. Définitions multiples 165
b. Premier cas de résistance décrit 166
c. Évolution de la résistance 166
d. Importance et enjeux dans les domaines agricoles et vétérinaires 168
2. Concepts fondamentaux de la résistance : origine, sélection et évolution 169
a. Types et origines des mutations : induites ou préexistantes ? 170
b. Sélection des mutations et développement de la résistance 171
i) Facteurs génétiques 173
ii) Facteurs biologiques 174
iii) Facteurs opérationnels 175
c. Émergence et critères de détection de la résistance 176
i) Observation d'une baisse d'efficacité 176
1. Les facteurs favorisant les échecs thérapeutiques en médecine vétérinaire 177
2. Les facteurs favorisant les échecs des traitements en agriculture 178
ii) Tests diagnostiques 178
1. Méthodes biologiques 178
a. Méthode de la courbe dose-réponse 179
b. Méthode de la dose discriminante 180
c. Autres méthodes biologiques 180
2. Méthodes biochimiques 181
3. Méthodes moléculaires 181

a. Méthodes de détection par génotypage....182
b. Méthodes de quantification....182
iii) Surveillance et monitoring....182
3. Types de résistances (simples, croisées et multiples)....183
4. Les différents mécanismes de résistance....184
a. La résistance comportementale....185
i) Définition....185
ii) Mécanisme d'un point de vue moléculaire....187
iii) Principaux cas de résistance comportementale étudiés....187
b. Barrière physique et modification physico-chimiques limitant la pénétration du pesticide....189
i) Définition....189
ii) Mécanismes moléculaires....190
1. Épaississement de la cuticule....191
2. Modification de la composition de la cuticule....191
iii) Synthèse comparative et exemples....192
c. Efflux accru (excrétion via des transporteurs)....193
i) Définition....193
ii) Les transporteurs ABC : structure et fonction....194
iii) Mécanisme de résistance d'un point de vue moléculaire....195
iv) Méthodes pour l'étude de ce mécanisme....196
v) Exemples....196
d. La séquestration moléculaire....197
i) Définition....197
ii) Structure-fonction des OBP/CSP et mécanisme de la résistance....198
iii) Exemples....199
e. Résistance métabolique par détoxication....199
i) Définition et métabolisme habituel....200
ii) Origines génétiques de la résistance métabolique....202
1. L'amplification génique....202
2. La surexpression génique....203
3. Mutations ponctuelles dans la séquence codante des gènes....205
iii) Méthodes pour l'étude de ce mécanisme....205
iv) Zoom sur les trois enzymes principales....206
1. Les cytochromes P450....206
a. Introduction et rôle dans le métabolisme....206
b. Localisation et structure-fonction....207
c. Implication dans la résistance et exemples....208
2. Les carboxylestérases (COE)....211
a. Introduction et rôle dans le métabolisme....211
b. Localisation et structure-fonction....211
c. Implication dans la résistance et exemples....212
3. Les glutathion-S-transférases (GST)....214
a. Introduction et rôle dans le métabolisme....214
b. Localisation et structure-fonction....215
c. Implication dans la résistance et exemples....216
f. Résistance liée à la cible....218
i) Définition....218
ii) Mode d'étude de cette résistance....220
iii) Zoom sur les modifications de cibles les plus courantes....221
1. Modifications de l'acétylcholinestérase (AChE)....221
2. Modifications du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR)....223
3. Modifications du canal sodique voltage-dépendant....225
4. Modifications du canal chlorure GABA-dépendant....230
5. Modifications des β-tubulines....233
5. Synthèse....235

Partie III - Les stratégies disponibles dans la lutte contre les parasites et la gestion des résistances....240

1. Enjeux et objectifs des stratégies de gestion....241
2. Approches globales : les notions d'IPM et d'RMP....241
a. La lutte intégrée....241
b. La gestion de la résistance....242
c. Surveillance et monitoring....246

3. Stratégies de gestion basées sur les bonnes pratiques 247
a. Identification des parasites et choix des molécules et des modes d'application appropriés 247
i) Identifier les parasites et leurs stades de vie 247
ii) L'importance du choix de la molécule 248
b. Utilisation rationnelle des antiparasitaires 250
i) La notion de refuge 250
ii) Le choix des individus à traiter 252
1. En médecine vétérinaire (l'exemple des animaux de rente) 252
a. Les animaux fortement excréteurs 253
b. Les jeunes animaux ou animaux naïfs : exemple des génisses et d'*Ostertagia ostertagi* 253
c. Les adultes : exemple des vaches laitières et d'*Ostertagia ostertagi* 255
2. En médecine vétérinaire (l'exemple des animaux de compagnie) 255
3. Choix des individus en agriculture 256
iii) La fréquence des traitements 257
iv) Le choix du dosage 258
c. L'utilisation de plusieurs molécules dans l'espace et dans le temps 260
i) La méthode d'alternance ou rotation 261
ii) La méthode des mélanges et l'utilisation de synergistes 263
d. La gestion de l'environnement : au cœur de la lutte contre la résistance 265
i) En agriculture 265
ii) En médecine vétérinaire 265
1. Chez les animaux de production 265
a. Principe de prévention : limiter l'introduction et l'installation des parasites 266
i. Utilisation de pâturages sains 266
ii. Alternance d'espèces sur les parcelles 266
iii. Éviter les sources d'infestation et de réinfestation : pratiques hygiéniques et gestion physique des zones à risque 267
iv. Introduction de nouveaux animaux : la mise en quarantaine 268
v. Le zéro-pâturage : une solution envisageable ? 268
b. Le principe d'évasion : éviter l'exposition excessive aux parasites 269
i. Sortie des pâtures avant infestation critique : pâturage continu vs pâturage rotatif 269
ii. Le "dose and move" : une pratique à abandonner ? 271
c. Le principe de dilution : réduire la pression parasitaire 272
i. Réduction de la densité animale et du surpâturage 272
ii. Le pâturage mixte : un outil pour la dilution parasitaire 274
iii. Des plantes ligneuses contre le surpâturage ? 275
2. Chez les animaux de compagnie 275
4. Méthodes alternatives 276
a. Le biocontrôle 276
i) Les macro-organismes auxiliaires 277
ii) Les micro-organismes 277
iii) Les substances naturelles 278
iv) Les médiateurs chimiques 279
b. Stratégies et manipulations génétiques des hôtes 280
i) La sélection d'hôtes génétiquement résistants 281
1. En agriculture : sélection de variétés résistantes 281
2. En médecine vétérinaire : sélection des animaux qui requièrent le moins de traitements 281
ii) Modifications génétiques : les OGM en agriculture 282
iii) L'utilisation d'insectes stériles – méthode autocide 283
c. Vaccination et modulation de l'immunité 284
i) La vaccination des animaux 284
ii) Utilisation de la résistance induite (IR) chez les plantes 285

DISCUSSION 287

CONCLUSION 293

BIBLIOGRAPHIE 295

Liste des annexes

Annexe 1 (partie 1) : Comparaison des agents chimiques disponibles en agriculture et en médecine vétérinaire. 347
Annexe 2 (partie 2) : Comparaison des agents chimiques disponibles en agriculture et en médecine vétérinaire. 348
Annexe 3 (partie 3) : Comparaison des agents chimiques disponibles en agriculture et en médecine vétérinaire. 349

Liste des figures

Figure 1 : Diversité des parasites métazoaires. 33
Figure 2 : Différences entre les cycles holométaboles et hétérométaboles chez les insectes. 35
Figure 3 : Cycle évolutif de base des acariens. 40
Figure 4 : Caractéristiques principales du cycle de vie des nématodes phytopathogènes 45
Figure 5 : Caractéristiques principales du cycle des nématodes d'importance vétérinaire (A) et description des cycles directs (B) et indirects (C). 47
Figure 6 : Cycle général simplifié des cestodes. 53
Figure 7 : Caractéristiques principales des cycles des trématodes, exemple de *Fasciola hepatica*. 56
Figure 8 : Vue d'ensemble des cibles moléculaires du système nerveux et musculaire. 66
Figure 9 : Fonctionnement de l'acétylcholine au sein d'une synapse cholinergique et acteurs de l'activité cholinergique. 68
Figure 10 : Équation de la synthèse d'acétylcholine catalysée par l'enzyme choline acétyltransférase (ChAT). 68
Figure 11 : Fonctionnement des transporteurs vésiculaires de l'acétylcholine en présence d'acétylcholine seule (A) et en présence d'inhibiteurs du type spiroindolines ou alkylsulfones (B). 70
Figure 12 : Structure chimique de l'oxazosulfyl. 71
Figure 13 : Structure du récepteur nicotinique à l'acétylcholine. 72
Figure 14 : Schéma montrant les différentes interactions possibles des composés avec les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. 75
Figure 15 : Structures chimiques des néonicotinoïdes 77
Figure 16 : Structure chimique du sulfoxaflor 78
Figure 17 : Structure chimique du flupyradifurone 79
Figure 18 : Structures chimiques du triflumézopyrim (A) et du dicloromézotiaz (B) 80
Figure 19 : Structure chimique du flupyrimine 80
Figure 20 : Structures chimiques des tétrahydropyrimidines (a et b) et de l'imidazothiazole (c) 81
Figure 21 : Structure chimique des spinosynes 83
Figure 22 : Structure chimique du monépantel. 84
Figure 23 : Structures chimiques du cartap (A) et de son métabolite actif, la néréistoxine NTX (B) 86
Figure 24 : Hydrolyse de l'acétylcholine en choline et acide acétique 86
Figure 25 : Mécanisme de l'hydrolyse de l'Acétylcholine par l'Acétylcholinestérase (AChE) dans la fente synaptique des neurones cholinergiques. 87
Figure 26 : Structure générale des carbamates et des organophosphorés avec un exemple de molécule pour chacun. 88
Figure 27 : Interaction des composés organophosphorés avec l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique. 89
Figure 28 : Interaction des composés carbamates avec l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique. 89
Figure 29 : Structure et fonctionnement du canal sodique voltage-dépendant. 90
Figure 30 : Structure chimique des principaux pyréthrinoïdes 93
Figure 31 : Interaction des pyréthrinoïdes et du DDT avec le canal sodique voltage-dépendant. 94
Figure 32 : Structures chimiques du métaflumizone (A), de l'indoxacarbe (Bi) et de son métabolite actif, le DCJW (Bii) 95
Figure 33 : Interaction de l'indoxacarbe et du métaflumizone avec le canal sodique voltage-dépendant. 96

Figure 34 : Structure et fonctionnement du canal chlorure GABA-dépendant. 97
Figure 35 : Structure chimique des cyclodiènes organochlorés (A et B) et des phénylpyrazoles (C). 99
Figure 36 : Structure chimique des isoxazolines (A à E) et des méta-diamides (F) 100
Figure 37 : Structure et fonctionnement du canal chlorure glutamate-dépendant. 102
Figure 38 : Structures chimiques des avermectines (A à F) et des milbémycines (G et H) 103
Figure 39 : Schéma d'une scolopidie, unité fondamentale des organes chordotonaux 105
Figure 40 : Structure et fonctionnement du canal TRPV situé dans la membrane dendritique.. 106
Figure 41 : Structure chimique des dérivés azométhiniques de la pyridine (A et B) et des pyropènes (C) 107
Figure 42 : Structures chimiques de la nicotinamide (A), du flonicamide (B) et de son métabolite actif TFNA-AM (C)..... 108
Figure 43 : Structures chimiques du dimpropyridaz (A) et de son métabolite actif (D), ainsi que des deux intermédiaires possibles lors de la métabolisation (B et C)..... 109
Figure 44 : Fonctionnement des différents récepteurs de l'octopamine et cascade de signalisation intracellulaire. 111
Figure 45 : Structures chimiques de l'amitraze et de son métabolite actif le DPMF. 112
Figure 46 : Rôle des récepteurs à la ryanodine (RyR) dans la contraction musculaire. 113
Figure 47 : Structures chimiques des diamides..... 114
Figure 48 : Structure chimique de l'acynonapyr..... 115
Figure 49 : Structure chimique de l'émodepside 116
Figure 50 : Structures chimiques de l'hormone juvénile JHIII et de l'hormone stéroïde 20-hydroxyecdysone 118
Figure 51 : Rôle des hormones juvéniles (JH) et 20-Hydroxyecdysone (20E) dans le développement des insectes. 119
Figure 52 : Structures chimiques de trois analogues de l'hormone juvénile (Ai = hydroprène, Aii = méthoprène, Aiii = kinoprène), du fénoxycarbe et du pyriproxyfène. 121
Figure 53 : Structures chimiques du tébufénozide (A), de l'halofénozide (B), du méthoxyfénozide (C) et du chromafénozide (D) 122
Figure 54 : Structure chimique de la chitine (A) et schématisation de son assemblage en microfibrilles, fibrilles et fibres (B). 123
Figure 55 : Structures chimiques de trois inhibiteurs de croissance des acariens affectant CHS1, le clofentézine (A), l'héxythiazox (B) et l'étoxazole (C). 126
Figure 56 : Structures chimiques des benzoylphénylurées 127
Figure 57 : Structure chimique de la buprofézine. 128
Figure 58 : Équations des deux étapes de carboxylation de l'Acétyl-CoA en Malonyl-CoA par l'Acétyl-Coenzyme 1 carboxylase. 129
Figure 59 : Structures chimiques des pro-insecticides spirodiclofène (A), spiromésifène (B) et spirotétramate dans leur état céto, ... 130
Figure 60 : Structures chimiques de la cyromazine (A) et du dicyclanil (B) 130
Figure 61 : Fonctionnement général de la chaîne respiratoire mitochondriale..... 132
Figure 62 : Structure et fonctionnement du Complexe I ainsi que de ses inhibiteurs 134
Figure 63 : Structures chimiques des inhibiteurs du transport des électrons ciblant le Complexe I. 136
Figure 64 : Structure et fonctionnement du Complexe II et de ses inhibiteurs..... 137
Figure 65 : Structures chimiques des inhibiteurs de la succinate-coQ acaricides (A à C) et nématicides (D et E). 138
Figure 66 : Structure et fonctionnement du Complexe III. 139
Figure 67 : Équations des deux étapes (i) et (ii) des réactions du complexe IV et équation finale (iii). 141
Figure 68 : Structures chimiques de l'hydraméthylnone (A), de l'acéquinocyle (B), du fluacrypyrime (C) et du bifénazate (D) 142

Figure 69 : Mode d'action des inhibiteurs du site Qo du Complexe III. 143
Figure 70 : Mode d'action des inhibiteurs du site Qo du Complexe III. 144
Figure 71 : Structure chimique de la flométoquine 144
Figure 72 : Structure et fonctionnement du Complexe IV. 145
Figure 73 : Équation générale du complexe IV mitochondrial. 146
Figure 74 : Schéma du mode d'action des cyanures et des phosphures (A) et principaux composés utilisés comme insecticides (B). 147
Figure 75 : Structure et fonctionnement général de l'ATP synthase. 148
Figure 76 : Fonctionnement de la translocation de protons et interaction entre les sous-unités a et c. 150
Figure 77 : Structure et rôle de l'hexamère α3β3 dans la synthèse de l'ATP. 152
Figure 78 : Structures chimiques du diafenthurion (A) et de son métabolite actif carbodiimide (B) 152
Figure 79 : Structures chimiques des découpleurs de la phosphorylation oxydative à usage agricole (A à C) et vétérinaire (D à H) 153
Figure 80 : Structure et fonctionnement des tubulines et des microtubules. 159
Figure 81 : Structures chimiques générale des benzimidazoles et des différents composés de cette famille. 160
Figure 82 : Fonctionnement des benzimidazoles et action sur les β-tubulines. 161
Figure 83 : Graphique illustrant le nombre de cas de résistance des arthropodes aux antiparasitaires par décennie (de 1914 à 2020) et les dates approximatives d'introduction de quelques classes majeures d'insecticides et d'acaricides 167
Figure 84 : Origines des mutations : préexistantes ou *de novo ?* 171
Figure 85 : Sélection de la mutation et transmission à la descendance. 172
Figure 86 : Échiquier de croisement mettant en évidence la proportion des différents génotypes dans la descendance lors de la reproduction sexuée. 173
Figure 87 : Définition du taux de résistance et obtention des descripteurs. 179
Figure 88 : Formule du test de réduction de l'excrétion fécale des œufs (ou *Fecal Egg Count Reduction test, FECRT*). 180
Figure 89 : Métabolisme d'une substance active chez des parasites sensibles. 185
Figure 90 : Effets de la résistance comportementale sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles. 186
Figure 91 : Effets de la résistance par diminution de la pénétration de l'antiparasitaire dans l'organisme, en comparaison avec le métabolisme habituel chez des individus sensibles. 190
Figure 92 : Effets de la résistance par efflux accru sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles. 194
Figure 93 : Effets de la résistance par séquestration moléculaire sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles. 198
Figure 94 : Effets de la résistance par détoxication exacerbée sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles 200
Figure 95 : Schématisation des réactions enzymatiques favorisant l'élimination d'un xénobiotique. 201
Figure 96 : Principe de la résistance métabolique par amplification génique à la suite d'une duplication d'un gène codant pour une enzyme de détoxication. 202
Figure 97 : Principe de la résistance métabolique par surexpression génique à la suite de mutations cis-régulatrices (milieu) ou trans-régulatrices (bas), en comparaison avec les parasites sensibles (haut). 204
Figure 98 : Principe de la résistance métabolique par mutation ponctuelle d'un gène codant pour une enzyme de détoxication 205
Figure 99 : Équation générale de la monooxygénation d'un xénobiotique (R-H) en son métabolite hydroxylé (R-OH), catalysée par les cytochromes P450. 207

Figure 100 : Équation générale de la réaction d'hydrolyse des xénobiotiques (R_1OOR_2) par les carboxylestérases. 211
Figure 101 : Équation générale des réactions de conjugaison de la Glutathion-S-transférase. .. 214
Figure 102 : Les quatre fonctions de la Glutathion-S-transférase impliquées dans la résistance métabolique. 217
Figure 103 : Effets de la résistance liée à la cible sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles. 219
Figure 104 : Résistance aux organophosphorés et aux carbamates, liée à des modifications de l'acétylcholinestérase. 222
Figure 105 : Résistance aux néonicotinoïdes et au spinosad liée à des modifications du récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR). 224
Figure 106 : Résistance aux pyréthrinoïdes et au DDT liée à une modification du canal sodique voltage-dépendant. 227
Figure 107 : Résistance à la métaflumizone et à l'indoxacarbe par modification du canal sodique voltage-dépendant. 229
Figure 108 : Résistance aux cyclodiènes et aux phénylpyrazoles par modification du canal chlorure GABA-dépendant. 231
Figure 109 : Résistance aux benzimidazoles par modification de la β-tubuline 234
Figure 110 : Principales différences biologiques entre les nématodes d'importance vétérinaire et agricole, influençant l'apparition de résistances. 237
Figure 111 : Mis en place d'un programme de gestion de la résistance en agriculture. 244
Figure 112 : L'utilisation d'une molécule à laquelle la population est sensible est l'une des recommandations fondamentales pour éviter de sélectionner des résistances, voire diluer les résistances acquises à d'autres produits. 249
Figure 113 : La notion de population refuge. 251
Figure 114 : Rappel du cycle de vie d'*Ostertagia* ostertagi. 254
Figure 115 : L'importance du respect de la dose recommandée. 259
Figure 116 : La méthode d'alternance de molécules. 261
Figure 117 : La méthode des mélanges de molécules 263
Figure 118 : Utilisation de synergistes en mélange avec les antiparasitaires. 264
Figure 119 : Rappel du cycle de *Fasciola hepatica* et exemple de mesures prophylactiques à mettre en place. 268
Figure 120 : Le pâturage continu : une pratique à éviter. 269
Figure 121 : Le pâturage rotatif : une méthode clé du principe d'évasion. 270
Figure 122 : Représentation schématique du pâturage cellulaire. 273
Figure 123 : Principe du pâturage mixte entre espèces différentes (ici ovins et bovins) 274

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux insectes phytophages d'importance agricole 38
Tableau 2 : Principaux insectes d'importance vétérinaire 40
Tableau 3 : Principaux acariens phytophages d'importance agricole 41
Tableau 4 : Principaux acariens d'importance vétérinaire et mise en évidence de leur impact et des caractéristiques de leur cycle de vie 44
Tableau 5 : Principaux nématodes d'importance vétérinaire et mise en évidence de leur impact et des caractéristiques de leur cycle de vie 52
Tableau 6 : Principaux cestodes d'importance vétérinaire et mise en évidence de leur impact et des caractéristiques de leur cycle de vie 55
Tableau 7 : Principaux nématodes d'importance vétérinaire et mise en évidence de leur impact et des caractéristiques de leur cycle de vie 57
Tableau 8 : Résumé des facteurs de sélection d'une mutation à l'origine d'un phénomène de résistance (d'après Georghiou et Taylor, 1977). 172
Tableau 9 : Quelques cas de résistance comportementale les plus étudiés en médecine vétérinaire et en agriculture. 189
Tableau 10 : Quelques cas de résistance par diminution de la pénétration des antiparasitaires à travers la cuticule en médecine vétérinaire et en agriculture. 193
Tableau 11 : Quelques cas de résistance par efflux accru étudiés en médecine vétérinaire et en agriculture. 197
Tableau 12 : Quelques cas de résistance par séquestration moléculaire identifiés en médecine vétérinaire et en agriculture. 199
Tableau 13 : Quelques cas de résistance métabolique par détoxication liée aux cytochromes P450. 211
Tableau 14 : Quelques cas de résistance métabolique par détoxication liée aux carboxylestérases. 214
Tableau 15 : Quelques cas de résistance métabolique impliquant les GST. 218
Tableau 16 : Quelques modifications de l'acétylcholinestérase conférant une résistance aux carbamates et aux organophosphorés. 223
Tableau 17 : Quelques modifications du récepteur nicotinique à l'acétylcholine conférant une résistance aux néonicotinoïdes, au spinosad et certains anthelminthiques. 225
Tableau 18 : Quelques modifications du canal sodique voltage-dépendant conférant une résistance aux pyréthrinoïdes et au DDT. 228
Tableau 19 : Modifications du canal sodique voltage-dépendant conférant une résistance à l'indoxacarbe et à la métaflumizone. 230
Tableau 20 : Quelques modifications du canal chlorure GABA-dépendant conférant une résistance aux cyclodiènes et aux phénylpyrazoles. 233
Tableau 21 : Quelques modifications des β-tubulines conférant une résistance aux benzimidazoles chez les nématodes d'importance vétérinaire. 235

Liste des abréviations

ABC	Protéines Transporteurs ABC	**Br-C**	gène *broad-complex*
ABCA à H	Sous-famille A à H des transporteurs ABC	**Bt**	Bacillus thuringiensis
AC	Adénylate Cyclase	**BV**	Virions bourgeonnants
ACCase	Acétyl-coenzyme A carboxylase	**BZM**	Benzimidazoles
Ach	Acétylcholine	**CA**	Corpora allata
AChE	Acétylcholinestérase	**CAM**	Calmoduline
ACP	Acyl Carrier Protein	**CAMBD**	Calmoduline-binding domain
ACR	Récepteur nicotinique à l'acétylcholine spécifique du monépantel	**CASDAR**	Compte d'Affectation Spéciale pour le Développement Agricole et Rural
ADP	Adénosine Diphosphate	**CE**	Conformité Européenne
ADN	Acide Désoxyribonucléique	**ChAT**	Choline Acétyltransférase
ADNdb	ADN double brin	**CHS**	Chitine synthase
Ago	Protéine argonaute	**CM**	Modulateurs Compétitifs
AH	Acide faible	**CNEV**	Centre National d'Expertise sur les Vecteurs
AKT	Protéine Kinase B	**CoA**	Coenzyme A
ALP	Phosphatase Alcaline	**COE**	Carboxylestérase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché	**COMBAR**	Combatting Anthelmintic Resistance in Ruminants
AMP	Adénosine Monophosphate	**CPCFC**	Protéine cuticulaire à motif cubique
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique	**CPLCG**	Cuticular Protein with Low Complexity Glycine-rich domain
APDDD	Animal Parasitic Diseases and Drugs Database	**CPLCP**	Cuticular Proteins of Low Complexity with a highly repetitive Proline-rich region)
APN	Aminopeptidase N	**CPR**	Cytochrome P450 Réductase
APRD	Arthropod Pesticide Resistance Database	**CRM**	Chaîne Respiratoire Mitochondriale
Arg	Arginine	**CSP**	Protéines ChimioSensorielles
ARN	Acide Ribonucléique	**CT**	Domaine carboxyl transférase de l'ACCase
ARNdb	ARN double brin	**CTD**	C-Terminal Domain
ARNi	ARN interférent	**CYP**	Cytochrome P450
ARNm	ARN messager	**Cyt**	Cytochrome
Asn	Asparigine	**DAH**	Diacylhydrazines
Asp	Acide aspartique	**DBD**	DNA-Binding Domain
ATP	Adénosine Triphosphate	**DCJW**	N-decarbomethoxyllated JW062
ATPase	Adénosinetriphosphatase	**DDE**	Dichlorodiphényldichloroéthylène
BC	Biotine Carboxylase	**DDC**	Dopa Décarboxylase
BCCP	Protéine porteuse de la biocide carboxylée	**DDT**	Dichlorodiphényltrichloroéthane
bHLH	Protéines basic-helix-loop-helix	**DEM**	Diéthyl Maléate
BK	Canal potassique Big K	**DEG**	Dégénérine
BNC	Centre binucléaire	**DHPR**	Dihydroptéridine Réductase
BPU	Benzoylphénylurées		

DCJW	N-decarbomethoxyllated JW062	**Gln**	Glutamine
DMA	Diméthylacétamide	**Glu**	Acide glutamique
DMF	Diméthylformamide	**GluCl**	Canal chlorure glumatate-dépendant
DNP	Dinitrophénol	**Gly**	Glycine
DNOC	Dinitro-ortho-crésol	**GMQ**	Gain Moyen Quotidien
DOPA	Dihydroxyphénylalanine	**GPI**	Glycosylphosphatidylinositol
DPMF	Diméthyphényl-méthyformamidine	**GRD**	Glycine-Receptor-like subunit of Drosophila
e-	Electron	**GSH**	Glutathion forme réduite
20E	20-hydroxyecdysone	**GST**	Glutathion S-Transférase
EA	Acyl-enzyme	**GST Kappa**	GST mitochondrial
EcR	Récepteur de l'ecdysone	**GT**	Glycosyltransférase
EFSA	European Food Safety Authority	**GTP**	Guanosine Triphosphate
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	**GV**	Granulovirus
EHA	Test d'éclosion des oeufs	**HD**	Hôte définitif
EMA	European Medicines Agency	**Hi**	Hôte intermédiaire
EPA	Agence de Protection de l'Environnement (USA)	**His**	Histidine
ERK	Kinase régulée par signal extracellulaire	**HRAC**	Comité d'action contre la résistance aux Herbicides
ES	Substrat enzymatique	**HR**	Hormone Receptor
ESCCAP	Conseil Scientifique Européen contre les parasites des animaux de compagnie	**IC**	Concentration Inhibitrice
ESTHER	Base de données regroupant les COE	**IGR**	Insect Growth Regulator
EVA3P	Logiciel de modélisation de systèmes de pâturage	**lncARN**	ARN long non codant
F0	Sous-complexes de l'ATP de synthase	**IP3**	Inositol Triphosphate
F1	Sous-complexes de l'ATP de synthase	**IP3R**	Récepteur de l'Inositol Triphosphate
FAD	Flavine Adénine Dinucléotide	**IPM**	Gestion intégrée des ravageurs
FADH2	Flavine Adénine Dinucléotide (forme réduite)	**IR**	Résistance Induite
FAO	Food and Agriculture Organization	**IRM**	Insecticide Resistance Management
FECRT	Test de réduction de l'excrétion fécale des oeufs	**IRAC**	Comité d'action contre la résistance aux Insecticides
FMC	Entreprise de produits agrochimiques	**ISP**	Protéine Fer -Sulfure (protéine de Rieske)
FIA	Test d'inhibition de l'alimentation des larves	**JA**	Acide Jasmonique
FMN	Flavine Mononucléotide	**JH**	Hormone Juvénile
FMNH2	Flavine Mononucléotide (forme réduite)	**JHA**	Juvenile Hormone Analogue
FRAC	Comité d'action contre la résistance aux Fongicides	**J1 à J5**	Stades juvéniles 1 à 5
GABA	Acide Gamma-AminoButyrique	**KCa2**	Canal potassique calcium-dépendant
GDP	Guanosine Diphosphate	**L1 à L7**	Stades larvaires 1 à 7
GlcNAc	N-Acétylglucosamine	**LAT**	Latrophiline

LBD	Ligand-binding domain	**OP**	Organophosphoré
LC	Concentration Létale	**Opg**	Œufs par gramme
LCCH3	Ligand-gated Chloride Channel Homolog 3	**PA**	Potentiel d'action
LDT	Test de développement larvaire	**PAM**	Modulateurs allostériques positifs
Leu	Leucine	**pARNi**	Petits ARN interfèrents
LFIA	Test d'inhibition de l'alimentation larvaire	**PAS**	Domaines Per-Arnt-Sim
LMA	Test de migration larvaire	**pb**	Paires de Base
LMR	Limite Maximale de Résidus	**PBO**	Piperonyl Butoxide
mAChR	Récepteur muscarinique de l'acétylcholine	**PCR**	Réaction en chaîne par ployérase
MAPEG	GST microsomales	**pH**	Potentiel Hydrogène
MDR	Résistance multidrogue	**Phe**	Phénylalanine
Met	Methoprene-tolerant	**Pi**	Phosphate inorganique
Met	Méthionine (selon le contexte)	**PIF**	Facteurs d'infectivité *per os*
METI	Inhibiteurs du transport des électrons	**PIP**	Phospholipide
METI-I	Inhibiteurs du transport des électrons du complexe I	**PKA**	Protéine Kinase A
miARN	microARN	**PKC**	Protéine Kinase C
N1 à N6	Clusters Fer-Soufre du bras périphérique du Complexe I	**PLC**	Phospholipase C
nAChR	Récepteur Nicotinique de l'Acétylcholine	**PPC**	Pyrazolecarboxamides
NAD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide	**PPP**	Période pré-patente
NADH	Forme réduite du NADH	**PPSE**	Potentiel Post-Synaptique Excitateur
NADPH	Forme réduite du Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate	**Pro**	Proline
NAM	Modulateurs allostériques négatifs	**PSST**	Sous unités du Complexe I mitochondrial
NBD	Nucleotide-Binding Domain	**Q0**	Quinone
NCB	Bloqueurs non compétitifs	**Q10**	Coenzyme Q10
ND	Nom Déposé	**Q10H2**	Coenzyme Q10 (forme réduite)
ND1 à ND6	Sous-unités du bras membranaire du Complexe I	**QH2**	Quinone (forme réduite)
NPV	Nucléopolyhédrovirus	**qPCR**	Quantitative Polymerase Chain Reaction
NTD	Domaine N terminal	**R / r**	Allèle résistant dominant / allèle résistant récessif
NTX	Néréistoxine	**R4P**	Réseau de Réflexion et de Recherches sur les Résistances aux pesticides
N-UNX	Groupe IRAC Nématodes cibles non spécifiques ou multiples	**Rdl**	Resistant to DieLdrin
OBP	Odorant Binding Protein	**RCP**	Résumé des Caractéristiques du Produit
Oct-R	Récepteurs de l'octopamine	**RCK**	Regulator of potassium conductance
ODV	Virus dérivé de l'occlusion	**RDO**	Ratio de Densité Optique
OGM	Organisme Génétiquement Modifié	**RISC**	RNA-Induced Silencing Complex
OH	Groupe Hydroxyle	**RMP**	Resistance Management Plan
OMS	Organisation Mondiale de la Santé	**ROS**	Espèces Réactives de l'Oxygène

RR50	Taux de résistance	**TM**	Transmembrane
RyR	Récepteur de la Ryanodine	**TMD**	Domaine transmembranaire
S	Allèle sensible	**TRVP**	Transient Receptor Potential Vanilloid
S0 à S10	Segments 0 à 10	**TSWV**	Tomato Spotted Wilt Virus
SA	Acide Salicylique	**TYLCV**	Tomato Yellow Leaf Curl Virus
SAP	Protéine d'appendice sensorielle	**Tyr**	Tyrosine
SCBI	Sodium Channel Blocker insecticides	**UDP**	Uridine Diphosphate
s.d.	Sans Date	**UE**	Union Européenne
SDHA à D	Succinate Déshydrogénase Complexe, sous-unité A à D	**UGT**	UDP-Glucuronosyltransférase
SDN	Stimulateur des Défenses Naturelles	**UNB**	Agent bactérien autre que B. thuringiensis
Ser	Sérine	**UNE**	Essences botaniques
SF	Super-Famille	**UNF**	Agents fongiques
SID	Systemic RNA interference deficient	**UNM**	Agents mécaniques non spécifiques
SLO	Canal potassique activé par le calcium nématode-spécifique	**UNP**	Agents peptidiques
SNP	Polymorphisme d'un seul Nucléotide	**UNV**	Agents viraux
SRS	Région de reconnaissance du substrat	**UQ**	Ubiquinone
sp.	Espèce	**UQ10**	Ubiquinone 10
spp.	Toutes les espèces	**UQ10H2**	Ubiquinol 10
TCBZ	Triclabendazole	**US**	États-Unis
TCE	Temps de Contact Effectif	**USP**	Ultraspiracle
TD	Domaine terminal	**UV**	Rayons Ultra-Violets
TE	Elément transposable	**VAChT**	Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine
TFNA-AM	4-trifluorométhylnicotinamide	**V-ATPase**	Pompe à protons ATPase vésiculaire
Thr	Thréonine	**WHO**	World Health Organization (= OMS, Organisation Mondiale de la Santé)
TIS	Technique de l'Insecte Stérile		

INTRODUCTION

Pour les besoins de ce travail de thèse, nous désignerons par “agricole” ce qui se rapporte à la culture du sol dans le but de produire des végétaux et nous opposerons ce terme à celui de “vétérinaire”, qui regroupe à la fois ce qui a trait aux animaux de compagnie et aux animaux d’élevage.

Dans les dernières décennies, la population humaine mondiale n’a cessé d’augmenter et elle pourrait atteindre les 10 milliards en 2050, soit une augmentation d’environ 25 % par rapport à aujourd’hui. Pour pouvoir subvenir aux besoins alimentaires de tous ces habitants, il a été estimé que la production d’aliments d’origine végétale devrait augmenter d’environ 56 %, contre 70 % pour la production d’aliments d’origine animale (Ranganathan et al., 2018). L’un des freins majeurs à cette production est l’infestation par des parasites métazoaires qui diminuent la qualité de la production et le rendement dans les domaines agricole et vétérinaire, en infligeant des dégâts physiques et systémiques aux hôtes végétaux ou animaux. Ces parasites ont à la fois des conséquences économiques, écologiques et sanitaires, puisqu’ils sont souvent vecteurs de maladies aussi bien pour les Hommes que les animaux, mais on peut également y ajouter les conséquences sur le bien-être animal, que ce soit en élevage ou chez les animaux de compagnie qui prennent une place de plus en plus importance au sein des foyers depuis le début des années 1990 (Larkin, 2024).

Face à ces défis et dans le but de contrôler les infestations parasitaires provoquées par les métazoaires (regroupant insectes, acariens et helminthes), l’utilisation d’agents de contrôle chimiques, aussi désignés comme antiparasitaires dans ce travail, s’est imposée en agriculture et en médecine vétérinaire comme la solution la plus efficace, donnant naissance à une dépendance à ces molécules (Léveillé et Guichard, 2017).

L’usage intensif, peu encadré, déraisonné et parfois même inapproprié de ces traitements a favorisé l’émergence et la propagation de nombreux phénomènes de résistance depuis le début du XXe siècle, qui se traduisent par la survie de parasites exposés à des agents chimiques auxquels ils sont habituellement sensibles et compromettent largement le contrôle de ces parasites. La résistance aux antiparasitaires est aujourd’hui une problématique majeure qui touche insectes, acariens et helminthes et dont la prévention et/ou gestion repose sur une bonne connaissance des facteurs génétiques, biologiques et opérationnels qui la conditionnent, ainsi qu’une bonne compréhension des différents mécanismes sous-jacents.

Si la résistance aux antiparasitaires a été étudiée de manière approfondie dans les deux domaines, les comparaisons et les collaborations entre ces deux champs de recherche restent encore très limitées voire quasiment inexistantes. Pourtant, les parasites partagent des traits biologiques communs et interagissent avec des environnements soumis à des contraintes et des pressions de sélection similaires, avec un grand nombre de molécules de mêmes familles chimiques impliquées dans la lutte, ce qui pourrait expliquer la présence de mécanismes de résistance convergents. À l’inverse, les différences entre ces parasites, notamment en termes de cycles évolutifs et de contraintes opérationnelles auxquels ils sont soumis, ainsi que les spécificités de l’environnement, peuvent conduire à la mise en place de stratégies de lutte contre le parasitisme et de gestion de la résistance distinctes, bien que les lignes directrices soient similaires.

L’objectif fondamental de cette thèse est d’examiner et de comparer les mécanismes de résistance aux agents de contrôle entre les parasites métazoaires des plantes et ceux des animaux, mais elle s’inscrit aussi dans un objectif plus global de compréhension de ces mécanismes et des dynamiques évolutives qui les régissent afin de proposer un travail qui puisse éventuellement devenir un outil pédagogique et permettre la mise en place de moyens de lutte appropriés et la limitation de l’émergence ou de la propagation des résistances. Pour cela, nous allons dans un premier temps explorer la diversité des parasites agricoles et vétérinaires ainsi que les principales classes d’antiparasitaires utilisées pour leur contrôle, en détaillant leurs modes d’action respectifs. Nous analyserons ensuite le concept de résistance, ses définitions, les facteurs qui influencent son apparition, tout en mettant en lumière les différents mécanismes de résistance permettant aux parasites d’échapper aux traitements. Enfin, nous discuterons des approches de lutte intégrée et de gestion de la résistance, en exposant les pratiques culturales et d’élevage les plus appropriées ainsi que les alternatives aux agents de contrôle chimiques, dans le but d’identifier des stratégies de contrôle plus durables.

Partie I - La diversité des parasites métazoaires et des agents de contrôle chimiques disponibles dans la lutte en agriculture et en médecine vétérinaire

Les parasites représentent une menace majeure en agriculture comme en santé vétérinaire, affectant aussi bien les cultures que les animaux domestiques. Leur diversité est immense et comprend des organismes appartenant à différents groupes taxonomiques comme les protozoaires et les métazoaires. Ce travail de thèse se concentre sur les métazoaires, et notamment sur les insectes, les acariens et les helminthes, chacun ayant des cycles biologiques et des modes d'infestation spécifiques.

Face à cette diversité de parasites, de nombreuses stratégies de lutte ont été développées, parmi lesquelles l'utilisation d'agents de contrôle chimiques constitue un levier majeur.

Cette première section a pour but de situer le travail dans un contexte global en mettant en lumière la diversité de parasites et la diversité d'antiparasitaires disponibles pour lutter contre eux.

1. Les principaux parasites en médecine vétérinaire et en agriculture

Cette partie n'a pas pour but d'être exhaustive mais plutôt de faire un état des lieux de la diversité des parasites touchant les plantes et les animaux et de mettre en avant leurs similarités et leurs différences, ainsi que les dégâts qu'ils occasionnent et qui poussent à l'utilisation d'agents de contrôle. Nous allons voir que malgré les similarités phylogénétiques des parasites présents dans les deux domaines, leur biologie et notamment leurs cycles évolutifs sont souvent différents et orientent la gestion du parasitisme mise en place. La figure suivante permet de situer rapidement les différents parasites d'intérêt agricole et vétérinaire, sans prendre en compte la classification réelle.

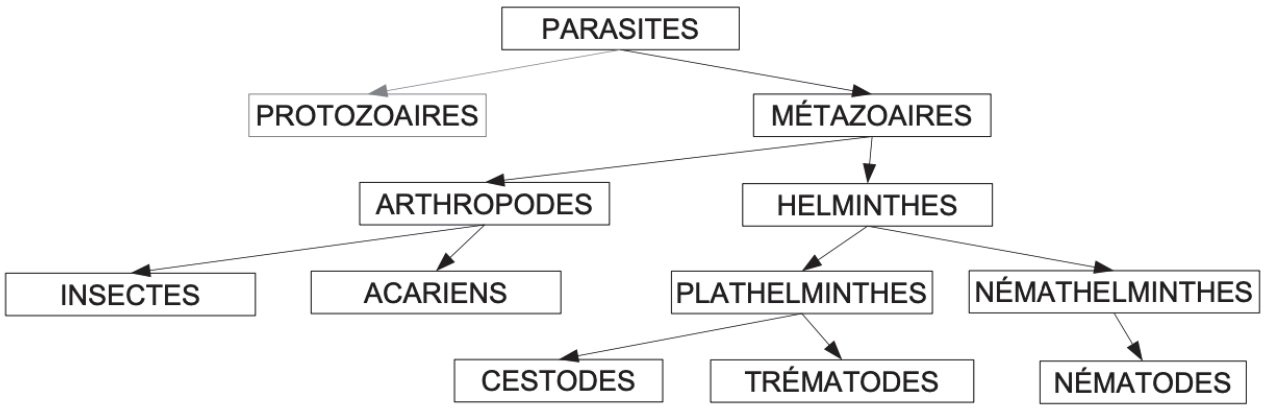


Figure 1 : Diversité des parasites métazoaires.

a. Les arthropodes

Les arthropodes consistent en un groupe extrêmement diversifié d'invertébrés qui représente plus de 80 % de toutes les espèces animales connues et que l'on retrouve dans la plupart des habitats existants. Parmi tous ces arthropodes, un nombre relativement restreint a développé la capacité de vivre aux dépens d'autres organismes appelés "hôtes", qui peuvent être soit des plantes (en agriculture), soit des animaux (en médecine vétérinaire). L'arthropode est alors appelé "parasite" et se développe au détriment de son

ou de ses hôtes, sans pour autant conduire à une mort immédiate de ceux-ci. La majorité des parasites des plantes sont des arthropodes, tandis que chez les animaux les ectoparasites partagent largement le podium avec les helminthes. On peut diviser les parasites arthropodes en deux grands groupes principaux que sont les insectes et les acariens (Wall et Shearer, 1997).

i) Les insectes

Les insectes constituent une classe extrêmement diversifiée d'arthropodes et représentent environ 90 % des arthropodes connus. Bien qu'ils possèdent des caractéristiques spécifiques à leurs modes de vie et d'alimentation montrant leur adaptation à leurs hôtes, les insectes parasites des plantes et des animaux présentent une morphologie globale commune, caractérisée par un corps segmenté en trois tagmes distincts (Wall et Shearer, 1997 ; Wigglesworth, 2024) :

- La tête : elle porte les principaux organes sensoriels, notamment une paire d'antennes, des yeux composés et généralement trois ocelles, ainsi que les pièces buccales adaptées à leur mode d'alimentation, qui peuvent être de type broyeur ou piqueur-suceur ;
- Le thorax : il est composé de trois segments (proto-, méso- et métathorax) qui portent chacun une paire de pattes articulées (donc trois paires au total) et certains insectes possèdent également une ou deux paires d'ailes sur le mésothorax et/ou le métathorax ;
- L'abdomen : il est principalement dédié aux fonctions digestives et reproductrices.

Le cycle de vie des insectes varie selon les espèces mais suit généralement l'un des deux schémas suivants, représentés sur la figure 2 : soit l'insecte subit une métamorphose incomplète (hétérométabolie) et ne passe que par les trois stades œufs, nymphe (ou larve) et adulte, ce type de métamorphose est souvent observé chez les Orthoptères et les Hémiptères, soit l'insecte subit une métamorphose complète (holométabolie) qui est constituée de quatre stades œufs, larve, nymphe (ou pupe) et adulte, comme chez les Lépidoptères, les Coléoptères et les Diptères (Wall et Shearer, 1997). Ces cycles de vie, couplés au caractère obligatoire ou facultatif du parasitisme, influencent non seulement l'adaptation et l'impact des parasites sur leurs hôtes, mais aussi les stratégies de lutte qui vont être mises en place, comme nous le verrons dans la partie III. Le temps de génération est l'un des facteurs les plus importants et malgré une grande diversité entre les différentes espèces, on admet à quelques exceptions près qu'il est plus court pour les insectes parasites des plantes que des animaux.

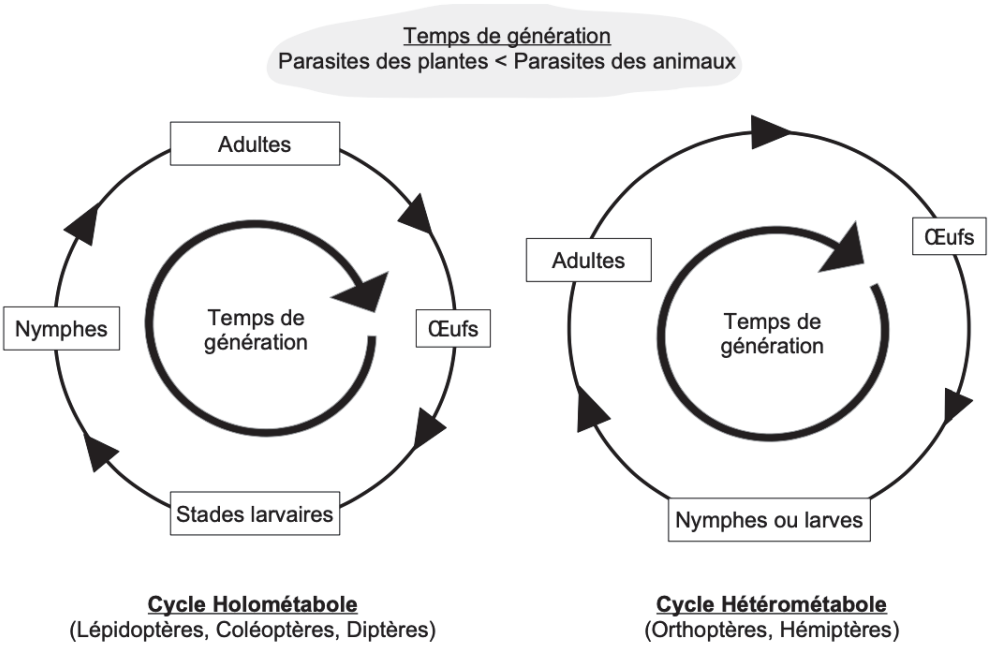


Figure 2 : Différences entre les cycles holométaboles et hétérométaboles chez les insectes. Le temps de génération correspond à la durée nécessaire pour qu'une génération complète son cycle, du stade œuf au stade adulte reproducteur (et à la ponte des œufs).

Les insectes parasites des plantes, qui sont majoritairement des insectes phytophages, se nourrissent de diverses parties des plantes, notamment les racines, les tiges, les feuilles, les fleurs et les fruits. Ils sont présents dans de nombreux ordres tels que les Lépidoptères, les Orthoptères et les Hétéroptères, dont la majorité des espèces sont des parasites (99, 95 et 90 % respectivement), mais aussi les Diptères et les Coléoptères. Selon leur régime alimentaire et leurs habitudes comportementales, ils peuvent être qualifiés de monophages (spécifiques à une seule espèce végétale), oligophages (qui se nourrissent de plantes phylogénétiquement proches) ou polyphages (qui sont capables de s'alimenter sur une large diversité de plantes). Les insectes phytophages causent des dégâts directs en consommant les tissus végétaux, mais aussi indirects en transmettant des pathogènes aux plantes. On peut aussi différencier ces insectes selon leur mode d'alimentation, grâce à une spécialisation des pièces buccales qui peut aussi dépendre du stade de vie : les insectes broyeurs (Coléoptères, Orthoptères ou larves de Lépidoptères par exemple) possèdent des mandibules puissantes et tranchantes capables de découper et de mâcher des aliments solides comme les feuilles, les tiges, les graines, etc., alors que les insectes suceurs (lécheurs comme les Diptères et les Lépidoptères adultes ou piqueurs comme les Hémiptères) possèdent des petites pièces buccales appelées stylets qui leur permettent d'aspirer la sève ou des aliments liquéfiés par la salive (Bernays, 2009 ; Calatayud et Le Ru, 2013 ; Wall et Shearer, 1997 ; Wigglesworth, 2024).

Les insectes parasites des animaux eux, sont principalement des ectoparasites hématophages ou se nourrissant de sécrétions ou de débris cutanés et ils peuvent également être vecteurs de pathogènes pouvant provoquer des maladies zoonotiques graves pour l'animal et/ou pour l'Homme. Ils appartiennent à des ordres différents des parasites agricoles, comme les Phthiraptères et les Siphonaptères, à l'exception des Diptères que l'on retrouve dans les deux domaines. Ils peuvent eux aussi être plus ou moins spécifiques d'une espèce d'hôte. Ils possèdent également des caractéristiques morphologiques propres à leur mode de nutrition analogues aux insectes phytophages, mais peuvent aussi présenter des caractéristiques morphologiques d'adaptation à la fixation sur leurs hôtes, comme des pattes préhensiles pour s'accrocher aux poils ou aux plumes

ou une absence d'ailes pour pouvoir mieux se déplacer à travers les poils des animaux (notamment chez les ectoparasites permanents), (Silvain, 1995 ; Wall et Shearer, 1997).

1. Les insectes d'importance agricole

Les insectes ont une place majeure dans le parasitisme des plantes et représentent le groupe de ravageurs le plus important. Les principaux insectes phytophages sont représentés dans le tableau 1 suivant.

Ordre	**Exemples d'espèces** (et hôtes)	**Dégâts et impact**	**Cycle de vie**
Lepidoptera	***Helicoverpa armigera*** (cultures de tomates, maïs et coton) ***Heliothis virescens*** (tabac, coton, riz soja) ***Plutella xylostella*** (choux, colza) ***Spodoptera spp.*** (dépend des espèces) ***Tuta absoluta*** (tomates, pommes de terre, aubergine, etc.)	Environ la moitié des insectes phytophages appartiennent à cet ordre. Dégâts importants. Deux stades pathogènes : larves (chenilles) et adultes (papillons). Larves : défoliatrices, mineuses de feuilles, foreuses de tiges, consommatrices de racines et de tubercules ou consommatrices de fleurs et de fruits. Leurs excréments souillent les récoltes. Adultes : aspirent sucs et nectars grâce à leurs stylets.	Insectes holométaboles. Cycle variable selon les espèces et les individus, en fonction de l'environnement. Femelle pond quelques dizaines à plusieurs centaines d'œufs (*P. xylostella* : 160) sur la face inférieure des feuilles, incubation quelques jours à semaines, chenilles se nourrissent sur les plantes et passent par plusieurs mues avant de se chrysalider (nymphe) pendant plusieurs semaines à mois. Nombre de générations annuelles variable (*P. xylostella :* 3 à 6). Femelles adultes peuvent migrer sur de longues distances pour se reproduire et pondre leurs œufs. (Silvain, 1995)
Diptera	***Drosophila melanogaster*** (cultures, forêts, denrées stockées, fruits fermentés) ***Drosophila simulans*** (cultures, forêts, denrées stockées, fruits fermentés)	Moins souvent considérés comme insectes phytophages pourtant 270 espèces nuisibles en France. Larves exophytes ou endophytes, attaquent les parties souterraines et aériennes. Adultes peuvent inoculer des pathogènes viraux, bactériens ou fongiques, par exemple la "pourriture acide" des raisins par dissémination des levures fermentaires dans les fruits lors de la ponte (Maish, 2019).	Insectes holométaboles. *D. melanogaster* représente un enjeu majeur pour l'étude des parasites (agricoles ou non), des résistances et des maladies humaines grâce à son génome entièrement séquencé, son faible nombre de chromosomes et son temps de génération très rapide (10-20 jours). (Shneider, 2000)

Thysanoptera	***Frankliniella occidentalis*** (fruits, légumes, plantes ornementales) ***Thrips tabaci*** (tabac, oignons, autres fruits et légumes, plantes ornementales)	Parasites broyeurs-suceurs, appareil buccal spécifique en cône avec une pompe salivaire et une pompe pharyngienne, permet de dissoudre les cellules des tissus végétaux (jeunes pousses) avec leur salive et d'aspirer le contenu liquéfié. Provoque décolorations, déformations, chutes de feuilles, affaiblissement général. Certaines espèces sont vectrices de virus phytopathogènes comme la maladie bronzée de la tomate ou *Tomato Spotted Wilt Virus* (TSWV), (Bethke et al., 2014).	Cycles différents selon les sous-ordres. Six stades pour les Terebrantia et sept chez les Tubulifera. Œufs pondus dans les tissus végétaux. Deux stades larvaires L1 et L2 qui font le maximum de dégâts. Deux ou trois stades nymphaux selon les sous-ordres (pré-nymphe, nymphe I +/- nymphe II), arrêt de l'alimentation, nymphe tombe au sol et prépare sa métamorphose en adulte. Adulte capable de migrer loin et de coloniser de nouvelles cultures. Parthénogenèse très fréquente. Les cycles peuvent être très rapides, environ 15 jours, il y a donc de nombreuses générations par an, notamment en serre (jusqu'à 14 pour *T. tabaci*, contre 5 générations au champ).
Homoptera	Aleurodes : ***Bemisia tabaci*** (coton, tabac, poivrons, tomates, etc.)	Insectes piqueurs-suceurs, tous les stades actifs se nourrissent en prélevant la sève élaborée dans les tiges et les feuilles. Affaiblissement de la plante, flétrissement, ralentissement de la croissance. Larves sécrètent du miellat dans lequel se développent certains pathogènes comme la fumagine, champignon noirâtre qui recouvre les feuilles et réduit la photosynthèse, ou encore le virus *Tomato yellow leaf curl virus* (TYLCV) responsable du jaunissement et de la déformation des feuilles (Flint, 2015).	Insectes hémimétaboles qui possèdent plusieurs stades larvaires L1 à L4 qui se soldent en un puparium (L4) qui évolue en adulte en cinq jours sans passer par le stade nymphal. Parthénogenèse possible, plusieurs générations s'enchaînent par an, par exemple entre 9 et 15 pour *B. tabaci (Flint, 2015)*.
	Cochenilles : ***Epidiaspis leperii*** (arbres fruitiers)	Insectes piqueurs-suceurs, seuls les nymphes et les adultes femelles se nourrissent de la sève des végétaux, principalement des légumes ou des arbres fruitiers. Ralentissement de la croissance, affaiblissement général, dégâts physiques comme une chute prématurée des feuilles, fleurs et fruits.. Production de miellat possible.	Hétérométaboles avec succession de stades nymphaux avant d'atteindre le stade adulte. Prolifération rapide surtout dans des conditions climatiques favorables (Kabashima et Dreistadt, 2014).
	Pucerons : ***Aphis gossypii*** (agrumes, légumes comme courgettes, melon, concombre etc.) ***Myzus persicae*** (haricots, betteraves sucrières, tabac, pommes de terres, *Brassica sp., etc.*)	Insectes piqueurs-suceurs impliqués dans l'inoculation de nombreux virus phytopathogènes (plus de 50 % des virus transmis par les insectes). Miellat et fumagine possibles.	Multiplication rapide. Cycle évolutif très flexible et variable (dont le nombre de stades de vie). Alternance de reproduction sexuée et asexuée par parthénogenèse, ce qui permet à chaque femelle de produire 30 à 70 femelles reproductrices en moins de deux semaines (Silvain, 1995).

Coleoptera	***Leptinotarsa decemlineata*** (Doryphore ou *Colorado Beetle*, s'attaque aux pommes de terre et autres solanacées)	Un des ordres d'insectes les plus vastes. Appareil buccal de type broyeur, les larves et les adultes sont parasites. Les larves se nourrissent plutôt des tiges et des racines ce qui entraîne un flétrissement et un jaunissement de ces organes, voire un arrêt de la croissance.	Insectes holométaboles. Les œufs sont pondus soit dans le sol soit dans les organes végétaux selon les espèces, puis après 10-30 jours d'incubation, les larves L1 émergent et évoluent jusqu'à L6 ou L7 avant de se transformer en nymphe puis en adulte sur une durée de plusieurs semaines. Les femelles adultes peuvent ensuite produire des œufs par parthénogenèse jusqu'à la fin de leur vie (15 mois environ).
Orthoptera	***Locusta migratoria*** (cultures graminéennes majoritairement)	Se nourrissent des parties tendres des végétaux grâce à leurs mandibules puissantes. Les nymphes et les adultes sont les stades responsables des dégâts. Les adultes peuvent former des nuées capables de ravager les cultures dans les régions chaudes et sèches (Morse, 2016).	Le cycle évolutif débute par la ponte des œufs, qui sont soit enfouis et enrobés chez les Caelifères comme les criquets, soit déposés sur les végétaux chez les Ensifères. La majorité des œufs éclosent au printemps et donnent directement des nymphes (hétérométabolie) qui ressemblent aux adultes mais sont dépourvues d'ailes. Ces nymphes réalisent entre cinq et six mues avant d'atteindre le stade adulte qui ne dure que deux à trois mois. Les femelles adultes peuvent pondre entre 20 et 100 œufs.

Tableau 1 : Principaux insectes phytophages d'importance agricole (D'après INRAE, 2025 ; Heidelberger, 2017). L1 à L7 = stades larvaires 1 à 7.

2. Les insectes d'importance vétérinaire

Cette section n'évoque que les principaux insectes parasites des animaux, comprenant les Diptera, les Siphonaptera et les Phthiraptera, représentés dans le tableau 2 suivant.

Ordre	**Exemples d'espèces** (et hôtes)	**Dégâts et impact**	**Cycle de vie**
Diptera	Culicidés : ***Aedes spp.*** ***Anopheles spp.*** ***Culex spp.*** (animaux de compagnie et d'élevage, chevaux, etc.) Psychodidés : ***Phlebotomus spp.*** (animaux de compagnie, chien principalement) Autres : ***Culicoides spp.*** (animaux d'élevage principalement) ***Lucilia sericata*** (pas de spécificité d'hôte) ***Musca autumnalis*** (bovins, chevaux) ***Musca domestica*** (pas de spécificité d'hôte) ***Stomoxys calcitrans*** (animaux de compagnie et d'élevage, chevaux)	Les préférences alimentaires varient entre espèces mais dégâts directs et indirects possibles. On trouve des diptères hématophages (mouches piqueuses *S. calcitrans*, moustiques Culicidés, Phlebotomus spp., *S. calcitrans,* etc) qui peuvent causer des pertes de sang allant jusqu'à l'anémie en cas de forte infestation. D'autres diptères comme les œstridés ou *L. sericata* ont des larves responsables de myiases sous-cutanées, d'autres encore se nourrissent de sécrétions (*M. autumnalis)*. Les diptères peuvent aussi provoquer des hypersensibilités, des remaniements de la peau ou conduire à l'automutilation des animaux. Le phénomène de *fly-worry* est également un problème récurrent dans les élevages où les tentatives d'évitement des diptères peuvent entraîner stress chronique, perte de poids et baisse de production. De nombreuses espèces sont aussi vecteurs de pathogènes : les Culicidae peuvent transmettre le nématode *Dirofilaria immitis*, les phlébotomes sont vecteurs de la leishmaniose, certaines mouches comme *M. domestica* peuvent transmettre des bactéries responsables de mastites ou d'entérites, les Culicoïdes peuvent transmettre des virus comme la fièvre catarrhale ovine, etc.	Insectes holométaboles dont le cycle de développement varie grandement selon l'espèce et les conditions environnementales. Certaines espèces comme *M. domestica* peuvent compléter leur cycle rapidement (7-10 jours), d'autres comme les phlébotomes peuvent mettre entre 30 et 100 jours et entrer en diapause quand les conditions sont défavorables. Certaines espèces ont besoin d'un environnement aquatique pour le développement de leurs larves (comme *Culicoides spp.* ou les Culicidés), d'autres se développent dans les matières fécales (*Musca spp.*, *L. sericata*, *S. calcitrans*, etc.) : ces éléments environnementaux peuvent constituer un levier pour limiter les infestations grâce à une bonne gestion sanitaire.
Siphonaptera	***Ctenocephalides felis*** (chats, chiens, furets, etc.) ***Ctenocephalides canis*** (chats, chiens, etc.)	Ectoparasites hématophages communément appelés puces. Grande importance en médecine vétérinaire, surtout chez les animaux de compagnie. Provoquent des troubles directs (prurit intense, lésions cutanées, hypersensibilité en cas de dermatite par allergie aux piqûres de puces (DAPP), anémie en cas de fort parasitisme chez les jeunes) ou des troubles indirects avec la transmission de pathogènes comme des bactéries *Bartonella henselae* (agent de la maladie des griffes du chat chez l'Homme) ou encore des cestodes comme *Dipylidium caninum* dont les larves sont contenues dans les puces ingérées lors de la toilette des animaux.	Insectes holométaboles. Cycle fortement influencé par les conditions environnementales, (température et l'humidité.) Une femelle peut pondre entre 20 et 50 œufs par jour sur son hôte, qui tombent dans l'environnement (moquettes, tapis, litières). Les larves sont lucifuges et se nourrissent de débris organiques pour évoluer de L1 à L3 avant de tisser un cocon pour sa phase de nymphose. L'adulte peut en émerger en quelques semaines ou rester en dormance plusieurs mois. (ESCCAP France, s.d. 3)

Phthiraptera	***Damalinia sp.*** (animaux d'élevage) ***Felicola subrostratus*** (chats) ***Linognathus setosus*** (chien) ***Trichodectes canis*** (chien)	Les poux broyeurs (Mallophages) comme *T. canis* et *F. subrostratus* se nourrissent de débris cutanés et de sébum, provoquant un prurit modéré, une desquamation et une perte de poils diffuse. Les poux piqueurs (Anoploures) comme *L. setosus* se nourrissent de sang, anémie possible en cas de forte infestation chez les jeunes. Phtiriose plus fréquente en élevage où elle occasionne de gros dégâts en altérant la laine et le cuir. Transmission entre individus par contact direct ou par l'environnement s'il est souillé.	Insectes ectoparasites obligatoires qui passent l'intégralité de leur cycle sur leur hôte. Après la ponte, les œufs sont fixés à la base des poils ou des plumes grâce à une sécrétion collante. Éclosion au bout de 1 ou 2 semaines pour donner des nymphes qui muent plusieurs fois avant de devenir des adultes en 4-6 semaines. Les femelles adultes peuvent pondre entre 30 et 100 œufs au cours de leur vie, infestation rapide. (ESCCAP France, s.d. 4)

Tableau 2 : Principaux insectes d'importance vétérinaire (D'après Cassar, 2020 ; Wall et Shearer, 1997).

ii) Acariens

Les acariens, qui appartiennent à la sous-classe des Arachnides, forment un groupe d'arthropodes extrêmement diversifié et omniprésent dans de nombreux écosystèmes. Avec plus de 25 000 espèces décrites, on les retrouve aussi bien dans les milieux terrestres qu'aquatiques et ils peuvent occuper une grande variété de niches écologiques. On peut les diviser en trois super-ordres dont les deux principaux sont les Acariformes et les Parasitiformes. Certains acariens peuvent être parasites d'animaux ou de végétaux, entraînant des pertes économiques considérables. En agriculture, de nombreuses espèces d'acariens phytophages provoquent des dégâts considérables sur les cultures, en s'attaquant aux feuilles, aux fruits et aux tiges et parfois en favorisant la transmission de pathogènes. En médecine vétérinaire, on retrouve des ectoparasites majeurs comme les tiques qui peuvent transmettre de graves maladies, mais aussi les agents de gale ou de démodécie qui provoquent des troubles cutanés souvent sévères. Le cycle biologique des acariens, bien que variable selon les espèces, peut généralement se découper en quatre stades : les œufs, les larves qui possèdent six pattes, les nymphes qui en possèdent huit et les adultes qui en possèdent huit également. Ce cycle de base est représenté dans la figure 3. Leur rapidité de reproduction et leur capacité à s'adapter à leur environnement les rendent aptes à proliférer rapidement, ce qui complique leur gestion, aussi bien dans le domaine agricole que dans le domaine vétérinaire (Cassar, 2020 ; INRAE, 2025 ; Wall et Shearer, 1997).

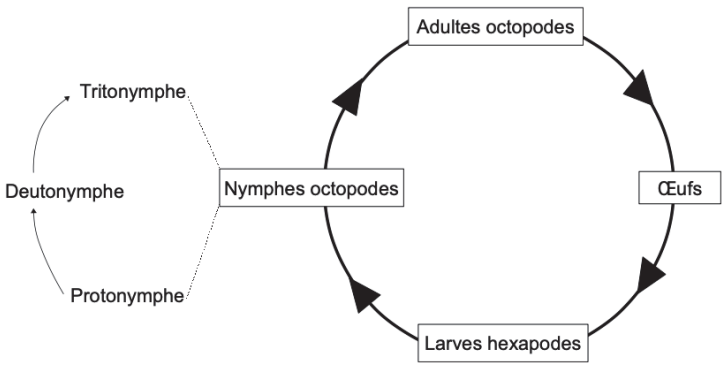


Figure 3 : Cycle évolutif de base des acariens.

1. Les acariens d'importance agricole

Les acariens phytophages ravageurs sont généralement mous et de petite taille (<1 mm) et ils appartiennent quasiment tous à l'infraclasse Acari et au sous-ordre Prostigmata. Parmi les familles les plus importantes dans le domaine agricole, on trouve les Tetranychidae, les Eriophyidae et les Tarsonemidae (Wall et Shearer, 1997).

Le tableau 3 suivant regroupe les principaux exemples de chaque famille, leur cycle de vie et les dégâts occasionnés par les différents insectes.

Famille	**Exemples d'espèces** (et hôtes)	**Dégâts et impact**	**Cycle de vie**
Tetranychidae (Tétranyques)	***Tetrnaychus urticae*** (tétranyque tisserand, présente de nombreuses résistances), ***Panonychus ulmi*** (acarien rouge), ***Eotetranychus carpini*** (tétranyque de la vigne)	Ponction des végétaux grâce aux stylets, tâches sur les feuilles, aspect moucheté, dessèchement, déformation des plantes, dépôt de toiles de soie. Grosses pertes économiques, notamment en serre.	Cycle qui comporte trois stades larvaires (hexapode, protonymphe, deutonymphe) en alternance avec des phases de repos. Développement rapide (7 jours à 31°C), permettant d'atteindre les 6 à 7 générations en été, avec une ponte d'une centaine d'œufs par femelle, par reproduction sexuée ou asexuée.
Eriophyidae (Ériophyides)	***Aculops lycopersici*** (acariose bronzée de la tomate), ***Aceria macrorhyncha*** (galles sur érables), ***Eriophyes tiliae*** (galles sur tilleul)	Déformation des feuilles, formation de galles, ralentissement de la croissance. Peut même aller jusqu'à la mort en cas de fort parasitisme. Ils peuvent être vecteurs de virus.	Cycle avec deux stades larvaires actifs (protonymphe et deutonymphe) en alternance avec deux stades immobiles de repos. Développement rapide de 1 à 2 semaines selon les températures.
Phytoptidae (Phytoptes)	***Phytoptus avellanae*** (phytopte du noisetier)	Brunissement et déformations de bourgeons des conifères et des palmiers.	Cycle avec deux stades larvaires. Les femelles hivernent dans des bourgeons déformés infestés en automne-hiver, puis se réveillent en avril-mai pour envahir les feuilles et y pondre.
Tarsonemidae (Tarsonèmes)	***Phytonemus pallidus*** (tarsonème du fraisier)	Déformation des feuilles, nanisme des plantes, réduction de la croissance, notamment sur les plantes ornementales et les fraisiers sous serre.	Cycle réduit à un seul stade larvaire actif (hexapode à suivi d'un stade immobile (pupe) et de l'adulte. On peut avoir 7 générations annuelles, avec un développement plus rapide en été (10 jours) car favorisé par la chaleur et l'humidité.

Tableau 3 : Principaux acariens phytophages d'importance agricole (d'après INRAE, 2025).

2. Les acariens d'importance vétérinaire

Les acariens d'importance vétérinaire regroupent un ensemble d'espèces capables d'infester les mammifères et les oiseaux en provoquant diverses affections dermatologiques ou systémiques du fait de leur rôle majeur dans la transmission de pathogènes protozoaires, bactériens, viraux et helminthiques. Ils sont largement présents dans la plupart des écosystèmes et sont des parasites récurrents des animaux domestiques (Cassar, 2020 ; Wall et Shearer, 1997). Le tableau 4 suivant donne un aperçu des différents ordres et différentes espèces importantes ainsi que les principales caractéristiques de leur cycle de vie et des dégâts provoqués par ce parasitisme, notions importantes pour mettre en place des mesures de gestion adaptées. On se concentrera sur les ordres Astigmatida, Mesostigmata, Prostigmata et Ixodida.

Ordre	Famille	Exemples d'espèces (et hôtes)	Dégâts et impact	Cycle de vie
Astigmata	Sarcoptidae	***Sarcoptes scabiei*** (nombreux animaux domestiques et sauvages, humain) ; ***Notoedres cati*** (chats, lapins, rongeurs) ; ***Trixicarups sp.*** (rats, cochons d'inde)	Gale sarcoptique, gale notoédrique, caractérisées par un prurit intense, de l'inflammation, une alopécie, des croûtes, des lésions cutanées, la répartition n'est pas la même. Risque de contagion élevé par contact direct et risque zoonotique.	Vie entière sur l'hôte. Cycle de 14-21 jours selon les hôtes et les parasites. Les œufs sont pondus dans la couche cornée et évoluent en larves qui remontent à la surface de la peau, puis deux stades de nymphe se succèdent dans les follicules pileux. L'adulte retourne en surface où il se reproduit et creuse de nouvelles galeries pour y enfouir ses œufs à raison de 1-3/jour pendant 2 mois.
	Psoroptidae	***Psoroptes ovis*** (ovins, bovins, chevaux) ; ***P. cuniculi*** (caprins, lapins) ; ***P. equi*** (chevaux)	Gale psoroptique : clinique variable selon les espèces, dermatite prurigineuse, perte de poils / laines, lésions exsudatives et risque d'infection secondaire. Impact économique important et risque de mortalité chez les jeunes.	Cycle dépendant des espèces, autour de 14 jours minimum pour *P. ovis*, rapide et propice à une forte infestation. Vie entière sur l'hôte. Les œufs sont pondus sur la peau, puis se développent en larve et en deux stades nymphaux successifs et en adulte dont la femelle peut pondre 40-100 œufs. Plutôt en hiver.
	Chorioptidae	***Chorioptes bovis*** (bovins, ovins, caprins, équins)	Gale chorioptique : prurit modéré, alopécie, lésions croûteuses, répartition dépendante de l'hôte. Moins sévère que Psoroptes. Transmission par contact ou environnement.	Cycle similaire à *P. ovis* sur trois semaines, mais la femelle ne pond qu'un maximum de 17 œufs.

	Otodectidae	***Otodectes cynotis*** (chats, chiens, renards, furets)	Gale des oreilles : otite externe avec exsudat brun, prurit intense, très contagieux entre carnivores domestiques, transmission par contact direct. Une population non pathogène est présente chez tous les individus en petite quantité.	Cycle de 3 semaines, vie entière dans le conduit auditif : les œufs sont pondus sur place, les larves et les nymphes se développent localement, le cycle est similaire à *P. ovis*.
Mesostigmata	Macronyssidae	***Ornithonyssus sylviarum*** (volailles, pigeons, oiseaux sauvages + accidentels : chiens, chats, humains)	Parasite hématophage aux stades protonymphe et adulte. Dermatite, anémie, baisse de production chez les volailles. Transmission par contact direct ou environnement.	Cycle court (5-12 jours) qui se déroule entièrement sur l'hôte mais les parasites peuvent survivre jusqu'à 3 semaines dans l'environnement. Les œufs sont pondus à la base des plumes et donnent des larves après 1-2 jours. Celles-ci évoluent en protonymphe, deutonymphe puis en adulte.
	Dermanyssidae	***Dermanyssus gallinae*** (volailles, pigeons, oiseaux sauvages + accidentels : carnivores domestiques et humains)	Pou rouge des volailles. Les nymphes et l'adulte sont hématophages. Dermatite, anémie, baisse de ponte, mort des poussins, lésions sur la peau (blanc ou cuisse) : baisse de valeur commerciale.	Parasite obligatoire intermittent (se nourrit la nuit, dans l'environnement la journée, les adultes peuvent survivre 34 semaines dans l'environnement sans se nourrir). Œufs pondus dans l'environnement, éclosion après 2-3 jours qui donne des larves puis des protonymphes, deutonymphes et enfin adultes.
Prostigmata	Demodicidae	**Demodex canis** (chiens) ; ***D. bovis*** (bovins) ; ***D. equi*** (chevaux)	Espèces commensales en faible nombre. Se nourrissent de sébum et de squames. Clinique variable selon les hôtes, démodécie avec lésions localisées alopécie, squames, surinfections bactériennes possibles. Peut se généraliser.	Incapables de survivre sans leur hôte. Présents dans les follicules pileux et les glandes sébacées. Les œufs évoluent en larves L1 et L2 puis en protonymphe et deutonymphe et enfin en adulte.
	Cheyletiellidae	**Cheyletiella yasguri** (chiens) ; ***C. blakei*** (chats) ; **C. parasitivorax** (lapins)	Squamosis (pellicules marchantes ou *walking dandruff*) et prurit variable. Se nourrit de lymphe et de débris cutanés. Zoonose possible. Transmission par contact direct.	Cycle se déroule entièrement sur l'hôte, dans les débris cutanés à la base des poils où sont attachés les œufs. Ils éclosent en pré-larve puis en larve qui se développent dans la coquille. La nymphe émerge ensuite de l'œuf et évolue en adulte.
	Trombiculidae	***Trombicula autumnalis*** (chiens, chats, bovins, chevaux, oiseaux, humains)	Connu sous le nom d'aoûtat. Seul le stade larve est parasite / hématophage. Prurit, érythème, lésions de grattage, hypersensibilité fréquente. Transmission par l'environnement (larves sur la végétation).	Cycle annuel et clinique relativement saisonnière. Les larves évoluent en protonymphes, deutonymphes et tritonymphes en alternance avec des phases de quiescence après s'être alimentées. Sous sa forme adulte, la femelle pond ses œufs dans l'environnement.

Ixodida	Ixodidae (tiques dures)	***Ixodes ricinus*** **(**bovins, ovins, caprins, chiens, chevaux**,** humains) ; ***Dermacentor reticulatus*** (chiens, chevaux, rongeurs) ; ***Rhipicephalus sanguineus*** (chiens, chats, humains) ; **R. microplus** (bovins)	Parasites hématophages à tous les stades de développement. Importants à la fois pour les animaux de compagnie et les animaux de production, avec un impact majeur sur la santé animale et humaine à cause de la transmission de pathogènes (borréliose, anaplasmose, babésiose, ehrlichiose). Contamination par l'environnement.	Parasites temporaires (10 %) pouvant faire intervenir plusieurs hôtes selon les espèces (en général 1, 2 ou 3). Durée de cycle très variable, même au sein d'une espèce. Chaque femelle peut pondre jusqu'à un millier d'œufs.

Tableau 4 : Principaux acariens d'importance vétérinaire et mise en évidence de leur impact et des caractéristiques de leur cycle de vie (d'après Cassar, 2020 ; ESCCAP France, s.d. 4 ; Wall et Shearer, 1997). L1 et L2 = stades larvaires 1 et 2.

b. Les helminthes

On compte entre 75000 et 300000 espèces d'helminthes parasites dans le monde capables de parasiter les plantes, les animaux ou les humains (Taylor et al., 2015). Les espèces appartenant à l'embranchement des Nématodes, ou vers ronds, sont retrouvées à la fois dans le domaine agricole et le domaine vétérinaire et causent les dégâts les plus importants. En médecine vétérinaire, on trouve également des espèces appartenant à l'embranchement des plathelminthes, ou vers plats, que l'on peut classer entre Cestodes et Trématodes et que l'on ne retrouve pas en agriculture.

i) L'importance des nématodes

Les nématodes constituent un groupe de parasites d'une importance majeure aussi bien en agriculture qu'en médecine vétérinaire. Leur impact économique est considérable et ils sont omniprésents dans les sols et milieux aquatiques : difficile de comparer leur prévalence entre domaine agricole et vétérinaire, mais à titre d'exemple, un hectare de sol dans une zone tempérée regroupe plus de 10 milliards de nématodes alors que qu'un troupeau de cent vaches allaitantes peut regrouper 5 milliards de strongles gastro-intestinaux. Malgré des différences non négligeables dans la biologie, le mode d'infestation et le lieu de vie entre les nématodes des deux domaines, ils partagent également plusieurs caractéristiques communes, comme la grande taille des populations ou un faible flux génétique entre différentes zones infestées. De plus, les nématodes d'importance agricole et vétérinaire n'appartiennent pas aux mêmes ordres sur le plan évolutif (Silvestre et Cabaret, 2004).

1. Les nématodes dans l'agriculture

Les nématodes phytopathogènes causent d'importantes pertes de rendement sur quasiment tous les types de culture (notamment les céréales, les légumes et les arbres fruitiers). Contrairement aux nématodes d'importance vétérinaire qui sont tous des endoparasites, leurs interactions avec leur hôte permettent de les diviser en trois catégories : les ectoparasites, qui se nourrissent à la surface des racines sans y pénétrer, les semi-

endoparasites, qui s'ancrent partiellement dans les tissus racinaires et les endoparasites, qui s'introduisent entièrement dans les racines. Les dégâts provoqués par les nématodes phytopathogènes résultent principalement de leur alimentation : ils sont capables d'aspirer les nutriments contenus dans les cellules végétales grâce à leurs stylets perforants, ce qui affaiblit la plante dans sa globalité, provoque des dégâts visibles au niveau des racines (pourriture, lésions, galles, altération du développement) et au niveau de la partie aérienne (symptômes peu spécifiques : jaunissement, flétrissement précoce, mauvais développement, baisse de rendement). De plus, les lésions créées par les pièces buccales sont la porte d'entrée pour de nombreux pathogènes (bactéries, virus, champignons). L'ensemble de ces dégâts est responsable de pertes économiques considérables, souvent négligées et estimées à plus de 157 milliards de dollars par an au niveau mondial (Briard et al., 2016 ; La Grange et al., 2021).

Ces nématodes sont majoritairement rencontrés dans le sol et peuvent occasionnellement migrer sur les parties aériennes, notamment pour certaines espèces qui s'en nourrissent (*Ditylenchus destructor, Aphelenchoides spp.*). Leur cycle est relativement simple et représenté dans la figure 4 : les œufs, pondus dans le sol, évoluent en larves ou juvéniles J1 à J4 qui sortent de l'œuf au stade J2. Le dernier stade juvénile J4 (ou parfois un stade pré-adulte J5) évolue en nématode adulte, qui se reproduit par reproduction sexuée, hermaphrodisme ou parthénogénèse. La durée du cycle varie beaucoup selon les espèces, certains nématodes ne possédant qu'une génération par an et d'autres une génération toutes les trois semaines, mais elle est généralement considérée comme longue, surtout en comparaison avec les nématodes des animaux (INRAe, 2025 ; Silvestre et Cabaret, 2004).

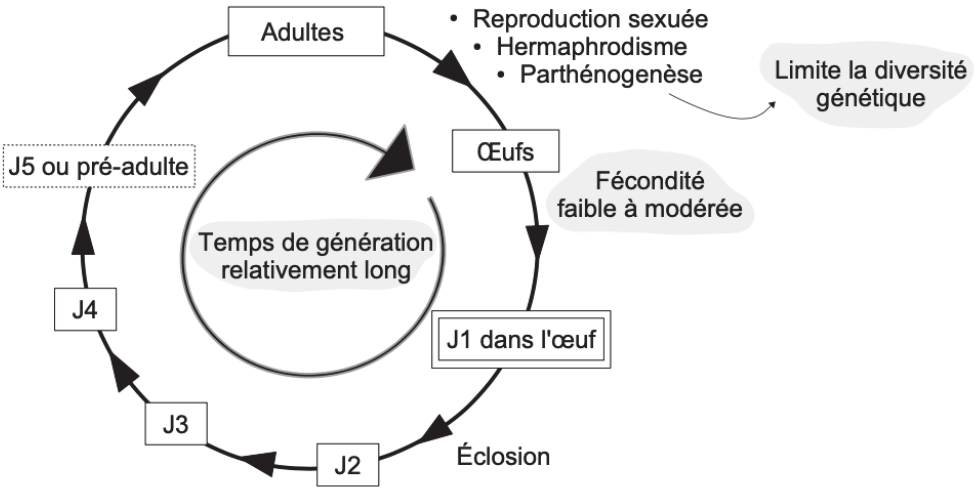


Figure 4 : Caractéristiques principales du cycle de vie des nématodes phytopathogènes mettant en évidence différents facteurs influençant la probabilité d'apparition de résistances. J1 à J5 représentent les stades juvéniles 1 à 5 (d'après INRAe, 2025 ; Silvestre et Cabaret, 2004).

Parmi les principaux nématodes phytopathogènes, on trouve (INRAe, 2025 ; La Grange et al., 2021) :

- Les nématodes à kystes (*Globodera spp.*, *Heterodera spp.*), endoparasites obligatoires des racines qui possèdent une gamme d'hôte assez restreinte, notamment la pomme de terre, et dont la femelle se transforme en kyste pour protéger les œufs (200-600 œufs par kyste) ;
- Les nématodes à galles (*Meloidogyne spp.*), endoparasites obligatoires sédentaires des racines ayant un cycle de vie de 3 à 4 semaines en conditions favorables et

possédant une très large gamme d'hôtes. La femelle pond entre 1000 et 2000 œufs dans une gangue gélatineuse ;

- Les nématodes à lésions (*Pratylenchus spp.*), endoparasites migrateurs responsables de nécroses racinaires et de baisse de qualité des récoltes sur de nombreux hôtes. Ils créent des points d'entrées pour de nombreux pathogènes en creusant des galeries dans les racines. Leur cycle dure environ 1 à 2 mois.

À ces nématodes principaux s'ajoutent les nématodes des racines déformées (*Trichodorus spp.*), les nématodes dague (*Xiphinema spp.*) ou encore les nématodes des racines des agrumes (*Tylenchulus semipenetrans*), (La Grange et al., 2021).

2. Les nématodes d'importance vétérinaire

Les nématodes d'importance vétérinaire causent eux aussi des maladies aux conséquences économiques et sanitaires importantes, et ce chez un grand nombre d'espèces animales domestiques ou sauvages. Parmi eux, les strongles gastro-intestinaux, appartenant à l'ordre Strongylida et principalement aux super-familles Trichostrongylidae et Strongyloidea, sont les plus pathogènes. En plus des strongles gastro-intestinaux, d'autres ordres de nématodes parasitent les carnivores domestiques, ruminants ou chevaux et poussent les propriétaires, vétérinaires ou éleveurs à utiliser des antiparasitaires pour les éliminer (Bowman, 2021 ; Taylor et al., 2015). Les nématodes les plus importants, leur action pathogène et les spécificités de leurs cycles sont décrits dans le tableau 5.

Bien que leur cycle évolutif ressemble dans les grandes lignes à celui des nématodes phytopathogènes, il présente aussi quelques spécificités et est surtout largement dépendant de l'espèce. Le cycle peut être soit direct, dans la plupart des cas, soit indirect. Si le cycle est direct, cela veut dire que l'infection des hôtes définitifs se fait par ingestion d'œufs larvés (chez *Ascaris spp.* et *Toxocara spp.* par exemple) ou de larves (souvent L3, comme dans l'ordre Strongylida) ayant subi leurs premières mues libres dans l'environnement pendant une phase dite exogène, ou en ingérant un hôte paraténique (chez qui le nématode ne se développe pas), ou encore par pénétration cutanée (*Ancylostoma spp*). Si le cycle est indirect, alors les larves se développent dans un hôte intermédiaire, comme un insecte hématophage (un Culicidae pour *Dirofilaria immitis* par exemple), avant d'être transmises à l'hôte définitif, en général au stade L3. Une fois les hôtes infectés, il y a parfois une migration larvaire complexe spécifique à l'espèce qui se déroule avant qu'elles ne subissent deux autres mues L4 et L5 (ou pré-adulte) et qu'elles n'atteignent leur site définitif où elles muent en adulte, se reproduisent et pondent des œufs, qui sont, chez la plupart des espèces, excrétés dans l'environnement par les fèces. Le délai entre l'infection et l'apparition des stades adultes et/ou le début d'émission des œufs, qui constitue la phase endogène du cycle, est appelé période pré-patente (PPP) et varie grandement entre espèces. La PPP permet d'anticiper les périodes critiques de contamination de l'environnement en renseignant sur la rapidité de cette contamination (plus la PPP est courte, plus la contamination sera rapide), (Bowman, 2021 ; Taylor et al., 2015).

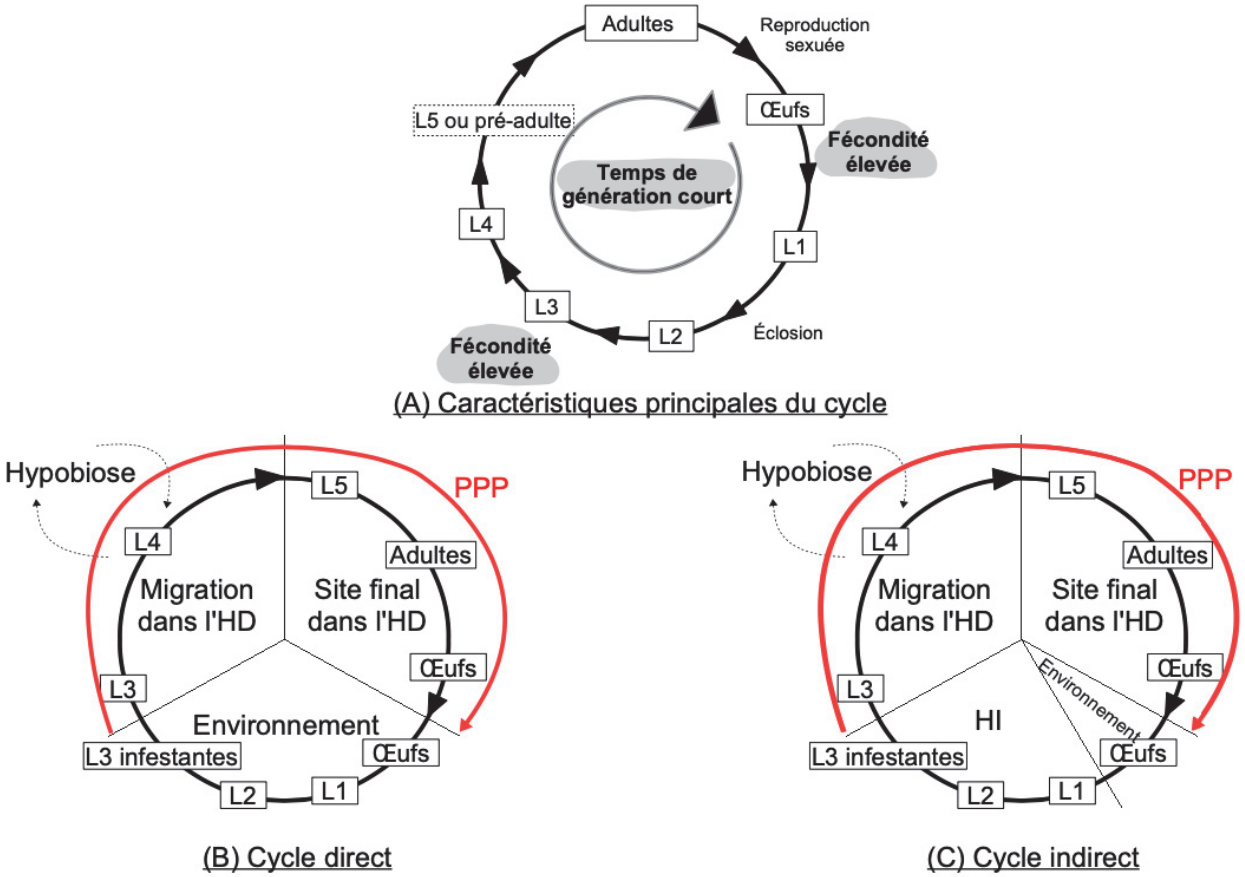


Figure 5 : Caractéristiques principales du cycle des nématodes d'importance vétérinaire (A) et description des cycles directs (B) et indirects (C). Chez les nématodes, les cycles sont principalement directs mais peuvent être indirects, les HI sont souvent des gastéropodes terrestres ou des Culicidés selon les espèces. Certains nématodes développent la capacité d'entrer en hypobiose, phase de repos pendant laquelle de développement est interrompu lorsque les conditions climatiques sont défavorables. HD = Hôte définitif, HI = Hôte intermédiaire, L1 à L5 = stades larvaires 1 à 5, L5 est le stade pré-adulte.

Certains nématodes ont également développé des stratégies leur permettant de survivre aux conditions environnementales défavorables et pouvant influer sur la longueur de la période pré-patente, l'efficacité des antiparasitaires ou la période propice à leur utilisation. On peut citer en particulier le phénomène d'hypobiose pendant lequel le développement larvaire est arrêté au stade L3 ou L4 lorsque les conditions climatiques sont inadéquates, chez certaines espèces d'importance vétérinaire comme *Ostertagia ostertagi*, *Haemonchus contentus* ou encore les petits strongles des équidés de la sous-famille Cyathostominae (Bowman, 2021 ; Taylor et al., 2015).

Ordre	Super-famille	Exemples d'espèces (et hôtes)	Dégâts et impact	Cycle de vie
Strongylida	Trichostrongyloiidea	***Trichostrongylus spp.*** (ruminants, chevaux, etc)	Selon les espèces, ils peuvent coloniser différentes parties du tube digestif (caillette et estomac principalement). Souvent asymptomatiques mais peuvent provoquer des diarrhées aqueuses en cas de forte infestation chez les jeunes et un retard de croissance.	Cycle direct, ingestion de L3 ayant survécu à l'hiver sur les parcelles, dès le début de la saison de pâturage. Phase exogène rapide 7-10 jours et PPP de 2 ou 3 semaines.
		Ostertagia ostertagi (bovins principalement)	Cause majeure d'abomasite chez les bovins, provoque une ostertagiose de type I (sans hypobiose) en été ou de type II (avec hypobiose) à la fin de l'hiver/début du printemps, qui se traduisent par une diarrhée aqueuse et une perte de poids, mais aussi des œdèmes de l'auge et un taux de mortalité élevé dans le cas de l'ostertagiose de type II.	Cycle direct. Les œufs sont émis dans les bouses et y évoluent jusqu'en L3 en 2 semaines avant de migrer dans l'herbe si l'environnement est assez humide. Les L3 sont alors ingérées par les bovins et se logent dans les culs-de-sac glandulaires de la caillette avant d'évoluer en L4, L5 puis en adulte. Leur croissance provoque une ostertagiose de type I et la PPP est d'environ 3 semaines dans ce cas-là, mais les larves L3 peuvent entrer en hypobiose dans des conditions défavorables et la levée d'hypobiose se fait alors plusieurs mois plus tard ce qui donne une ostertagiose de type II.
		Haemonchus contortus (ovins, caprins, bovins, etc)	Les larves L4, les pré-adultes L5 et les adultes sont hématophages et sont responsables d'une haemonchose, caractérisée par une forte anémie, des hémorragies et des troubles digestifs. Répercussions économiques importantes.	Cycle direct. La phase exogène (passage de L1 à L3 sur la pâture) dure 5 jours en conditions optimales, puis la L3 est ingérée et se développe dans les cusl-de-sac glandulaires de la caillette en L4, L5 puis en adultes libres à la surface de la muqueuse, pathogènes et très prolifiques. La PPP dure 2-3 semaines chez les ovins et 4 semaines chez les bovins.
		Cooperia spp. (bovins principalement)	Un des parasites les plus courants chez les bovins, atteinte de l'intestin grêle, signes cliniques modérés.	Cycle direct classique. La PPP est de 2-3 semaines.
		Dictyocaulus viviparus (bovins, cerfs)	Les adultes sont localisés dans la trachée et les bronches, ils causent des problèmes respiratoires comme une bronchite vermineuse ou des obstructions et atélectasies. Les jeunes fortement parasités cessent de se nourrir et leur croissance en est affectée.	Cycle direct. La femelle est ovovivipare. Elle pond des œufs larvés qui éclosent dans les voies aérifères. Les L1 strongyloïdes migrent et sont dégluties avant d'être excrétées dans les selles. Elles atteignent le stade L3 sous 5 jours et conservent les exuvies du stade précédent. Une fois ingérées, elles entament une migration à travers la muqueuse intestinale et évoluent en L4 dans le nœud lymphatique mésentérique avant de rejoindre les

				poumons par la lymphe et le sang et d'évoluer en adulte dans les bronchioles. La période pré-patente est d'environ 3-4 semaines chez les bovins.
	Strongyloidea	***Strongylus spp.*** (équidés)	Font partie des Strongylinae ou "grands strongles", très pathogènes chez les chevaux. Les adultes, situés dans le côlon et le caecum, sont hématophages. Les larves causent d'énormes dégâts lors de leur migration.	Cycle direct. La phase exogène dure environ 2 semaines en conditions optimales et est identique chez toutes les espèces du genre. La L3 est infestante et subit une migration différente selon les espèces, elle peut passer par le foie, le pancréas, la cavité péritonéale ou encore les vaisseaux sanguins (migration artérielle de *S. vulgaris*). La période pré-patente varie de 6 mois (*S. vulgaris*) à 12 mois (*S. edentatus*) selon les espèces.
		Famille Cyathostominae	Aussi appelés "petits strongles", ces nématodes sont regroupés en plus de 50 espèces et représentent entre 75 et 100% des œufs émis dans les crottins de chevaux. Les dégâts sont majoritairement dus à la levée d'hypobiose qui provoque une cyathostomose (diarrhée aqueuse sévère, amaigrissement, hypoalbuminémie, inflammation de la muqueuse, peut être mortelle).	Cycle direct. La phase exogène est très similaire à celle de *Strongylus spp.,* mais parfois plus courte. La L3 ingérée s'enkyste dans la muqueuse du gros intestin et peut soit continuer à muer soit entrer en hypobiose. Le réveil d'hypobiose a généralement lieu entre la fin de l'automne et le début du printemps. La PPP sans hypobiose est d'environ 2 à 3 mois.
	Ancylostmatoidea	***Ancylostoma caninum*** (chiens principalement) ***Ancylostoma tubaeforme*** (chats) ***Uncinaria stenocephala*** (chats, chiens) ***Bunostomum spp*** (bovins, petits ruminants)	Parasites de la partie antérieure de l'intestin grêle, principalement hématophages mais certaines espèces comme *U. stenocephala* peuvent être histophages ou chymivores. Ils provoquent des anémies sévères et des troubles digestifs.	Cycle direct. La phase exogène peut être courte (5 jours) en conditions favorables. L'infection par les L3 peut se faire soit par voie orale soit par voie transcutanée et il peut y avoir des hôtes paraténiques (rongeurs). Selon le mode d'infestation, la migration larvaire ne sera pas la même (migration simple digestive en *per os* ou complexe trachéale, tissulaire ou somatique selon l'âge de l'hôte en *per cutané*). Les adultes sont très prolifiques. La PPP est d'environ 2-3 semaines.
	Metastrongyloidea	Famille Protostrongylidae ***Protostrongylus rufescens*** (petits ruminants) ***Muellerius capillaris*** (Petits ruminants)	Parasites des voies aérifères qui provoquent des troubles respiratoires chez les petits ruminants, surtout en cas de forte infestation ce qui mène à des pertes économiques.	Le cycle est dixène est l'hôte intermédiaire (HI) est généralement un gastéropode terrestre comme une limace ou un escargot. Les femelles sont ovovivipares et les L1 sont émises dans les fèces avant de contaminer les HI et de se développer en L3 sous 2 à 3 semaines. Les hôtes définitifs (HD) se contaminent en

				ingérant les HI. Une migration larvaire a lieu en passant par le nœud lymphatique mésentérique, la voie vasculo-lymphatique puis les poumons, où les adultes pondent les L1 qui vont ensuite remonter les voies aérifères, être dégluties et passer dans les fèces. La PPP est de 5 à 10 semaines.
		Aelurostrongylus abstrusus (chats)	L'accumulation d'œufs, de larves et d'adultes dans les poumons provoque des signes respiratoires.	Le cycle est semblable à celui des protostrongles mais les chats s'infestent plus souvent en ingérant des hôtes paraténiques (oiseaux, rongeurs) que les HI directement. La PPP est de 4 à 6 semaines.
		Oslerus osleri (chiens)	Nodules dans la trachée et la bifurcation bronchique qui provoquent une toux chronique.	Cycle direct. Les femelles présentes dans les voies aérifères hautes sont ovovivipares et les L1 remontent les voies et sont dégluties et excrétées dans les fèces. Les chiots principalement se contaminent en ingérant directement la L1 dans l'environnement puis la migration larvaire est semblable aux protostrongles. La PPP est de 10 à 18 semaines.
		Angiostrongylus vasorum (chiens, renards)	Provoque des troubles respiratoires lors de la migration larvaire mais aussi des troubles de la coagulation et des risques d'hémorragies à cause de la localisation des adultes dans les vaisseaux sanguins.	Cycle dixène. Femelles qui pondent des œufs dans les vaisseaux pulmonaires qui éclosent en L1 dans les capillaires. Migrations larvaires dans les alvéoles puis la trachée avant d'être dégluties et éliminées par les fèces. Les L1 infectent des HI (gastéropodes terrestres) et évoluent jusqu'en L3 sous 2-3 semaines. Les HD se contaminent en ingérant les HI et les L3 migrent jusqu'au vaisseaux pulmonaires en passant par le nœud mésentérique et la voie vasculo-lymphatique. La PPP est de 7 semaines environ.

Ascaridida	Ascaridoidea	***Ascaris suum*** (porcs) ***Toxocara canis*** (chiens, renards) ***Toxocara cati*** (chats) ***Toxocara vitulorum*** (bovins) ***Toxascaris leonina*** (chiens, chats, etc) ***Parascaris equorum*** (chevaux)	Les nématodes de cet ordre touchent un nombre variable d'hôtes et l'impact est principalement lié à la migration larvaire (syndrome *larva migrans* qui peut toucher les poumons, le cœur, le foie,etc), bien que les adultes dans les intestins provoquent également des troubles digestifs et peuvent provoquer des obstructions en cas de forte infestation.	Le cycle est principalement direct mais il peut y avoir des hôtes intermédiaires facultatifs. Le cycle peut être parfois très complexe comme pour *T. canis* qui possède plusieurs modes d'infestation possible selon l'âge du chien, avec notamment une infestation par ingestion d'œufs larvés dans l'environnement, par voie transplacentaire ou transmammaire. La migration larvaire diffère elle aussi selon l'âge et l'espèce et on pourra avoir entre autres des cycles somatiques avec enkystement dans les muscles squelettiques et les reins et des cycles splanchniques longs avec migration hépato-pneumo-trachéo-entérale. Les PPP varient selon les espèces, généralement autour de 2 mois pour une majorité des espèces.
Oxyurida	Oxyuroidea	***Oxyuris equi*** (chevaux)	Les L4 sont hématophages et les adultes sont chymivores. Les stades L3 et L4 peuvent provoquer une inflammation de la muqueuse du gros intestin et une douleur abdominale, mais ce nématode provoque plus communément un prurit anal intense causé par la présence des œufs, ce qui mène à des dépilations locales.	Cycle direct. Les adultes se reproduisent dans la lumière du caecum et du côlon puis la femelle migre vers l'anus et pond des grappes d'œufs dans la zone péri-anale (environ 50000 œufs par femelle). Le développement en L3 se fait à l'intérieur de l'œuf, puis ces œufs tombent et peuvent de nouveau être ingérés. Les L3 migrent dans la muqueuse du gros intestin et s'y développent en L4 avant d'émerger de nouveau et de se fixer sur la muqueuse. La PPP est d'environ 5 mois.
Spirurida	Filarioidea	***Dirofilaria immitis*** (chiens principalement, occasionnellement chats) ***Dirofilaria repens*** (chiens, chats)	*D. immitis* adulte est un agent de dirofilariose en zone endémique (pourtour méditerranéen en France), localisé dans les artères pulmonaires et/ou le cœur droit. Il peut provoquer une obstruction des vaisseaux ou du cœur et une inflammation des vaisseaux qui peut éventuellement mener à de l'hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite. Risque d'embolie après traitement. *D. repens* provoque des nodules sous-cutanés et des troubles dermatologiques.	Cycle dixène. HI du genre *Aedes*, *Anopheles* ou *Culex* qui s'infecte en piquant un HD infecté et en ingérant des microfilaires L1 qui évoluent en L3 infestante dans l'HI en 2 semaines. Les L3 sont inoculées à un HD lors d'une nouvelle piqûre, elles migrent dans le tissu sous-cutané et subissent deux mues avant de passer dans la circulation sanguine et d'atteindre le cœur droit où elles deviennent matures et se reproduisent. La PPP est longue et d'environ 6 à 9 mois.

Enoplida	Trichuroidea	***Trichuris spp.*** (selon les espèces : chats, chiens, bovins, petits ruminants, etc.)	Présents dans le caecum et le côlon, ces nématodes provoquent des diarrhées, surtout en cas de fort parasitisme.	Cycle direct. Les œufs sont émis dans les fèces et la larve L1 se développe dans l'œuf avant d'être ingérée par l'hôte. La maturation se fait dans la muqueuse intestinale sans migration. La PPP varie selon les espèces, elle est de 2-3 mois chez *T. vulpis*.

Tableau 5 : Principaux nématodes d'importance vétérinaire et mise en évidence de leur impact et des caractéristiques de leur cycle de vie (d'après Bowman, 2021 ; ESCCAP France, s.d.5 ; Taylor et al., 2015). HD = Hôte définitif ; HI = Hôte intermédiaire ; L1 à L3 = Stades larvaires L1 à L3 ; PPP = Période pré-patente

ii) Les plathelminthes : des helminthes d'importance vétérinaire

Les plathelminthes comprennent plusieurs classes de vers plats parasites, parmi lesquelles les cestodes et les trématodes sont d'importance vétérinaire (Bowman, 2021). Ce sont des parasites qui partagent quelques caractéristiques les différenciant en grande partie des nématodes (corps aplati, reproduction hermaphrodite, cycle indirect) mais qui diffèrent tout de même largement dans leur morphologie et surtout dans les modes et les conséquences d'une infestation, sur l'animal et sur l'économie (Bowman, 2021 ; Taylor et al., 2015). Certaines de ces espèces présentent également un risque pour la santé humaine car elles sont zoonotiques (Lightowlers, 1990).

1. Les cestodes

Les cestodes sont des vers plats segmentés possédant un cycle de vie indirect où les adultes parasitent le tube digestif des hôtes définitifs, mais dont le pouvoir pathogène est principalement lié aux stades larvaires touchant les hôtes intermédiaires vertébrés, appelés métacestodes (comme les cysticerques, les cœnures ou les échinocoques) qui ont des localisations variées et peuvent causer de graves lésions tissulaires et donc des pertes économiques majeures, principalement chez les animaux de production (Taylor et al., 2015). Les principales espèces d'importance vétérinaire font partie de l'ordre des Cyclophyllidea, trouvé principalement chez les mammifères terrestres, et plus précisément des genres *Taenia* et *Echinococcus* (Bowman, 2021 ; Lightowlers, 1990). Ces cestodes ont la particularité de ne pas pondre leurs œufs mais de les stocker dans des segments ovigères qui se détachent dans l'environnement et sont soit lysés pour libérer les œufs, soit ingérés directement par les hôtes intermédiaires (Bowman, 2021 ; Taylor et al., 2015). La figure 6 donne un aperçu du cycle de vie général simplifié des cestodes, avec l'exemple d'un cycle dixène.

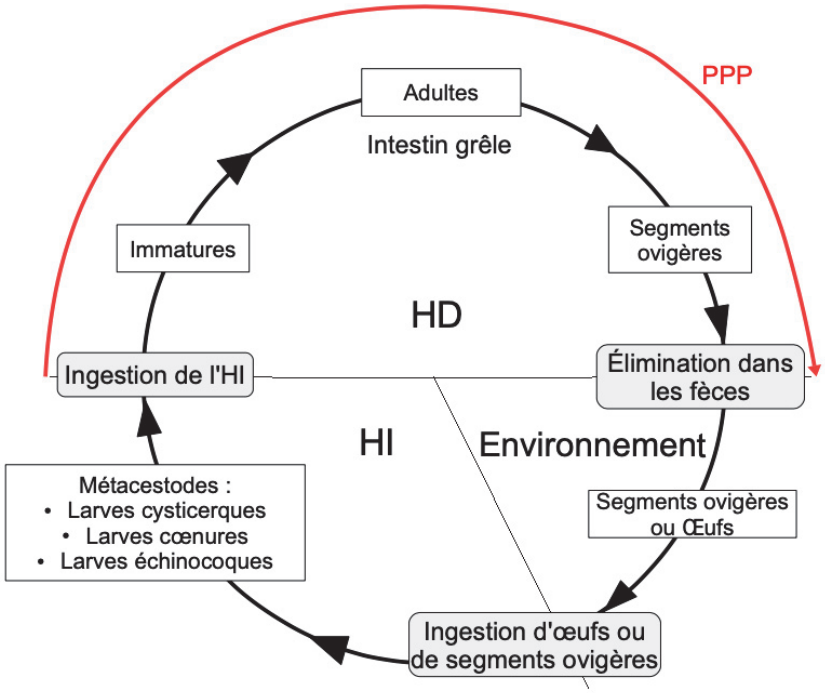


Figure 6 : Cycle général simplifié des cestodes. Les adultes ont généralement un pouvoir pathogène assez faible mais peuvent être trouvés chez les hommes (zoonose). Leurs segments ovigères se détachent et sont éliminés dans les selles avant d'être lysés dans l'environnement pour libérer les œufs. Les hôtes intermédiaires (HI), qui sont soit des vertébrés soit des invertébrés selon les parasites, ingèrent les œufs dans l'environnement, ou directement les segments ovigères. Le développement larvaire a lieu dans l'HI et c'est leur migration qui est pathogène et provoque des dégâts, notamment chez les HI vertébré. Le développement se termine avec les métacestodes qui représentent le stade infestant ingéré par l'hôte définitif (HD) en même temps que l'HI (par prédation ou ingestion de viande crue pour les vertébrés, accidentellement pour les invertébrés). Les parasites se développent alors en adultes (ténias et échinocoques pour les principaux) dans l'intestin grêle. PPP = Période pré-patente.

Le tableau 6 suivant regroupe les principaux cestodes d'importance vétérinaire, leur impact sur les hôtes définitifs et intermédiaires ainsi que les caractéristiques principales de leurs cycles de vie.

Espèce (et nom du métacestode si différent)	Hôtes définitifs et intermédiaires principaux	Dégâts et impacts	Cycle de vie
***Taenia hydatigena* (*Cysticercus tenuicollis*)**	HD = chiens HI = ruminants (ovins principalement), porcs	Les cysticerques migrent à travers le foie et s'enkystent sur le péritoine des HI sous forme de vésicules flasques ou "boules d'eau", une hépatite peut être observée mais l'impact économique vient principalement de saisies partielles ou totales à l'abattoir. Chez l'HD, les signes sont principalement digestifs.	Cycle dixène. Les HD se contaminent par prédation ou ingestion de cysticerques chez l'HI, eux même infestés par ingestion d'œufs ou de segments dans l'environnement. Après éclosion dans l'intestin, les parasites sont disséminés par le sang jusqu'au foie où ils migrent pendant environ 4 semaines avant d'en sortir et de se fixer au péritoine pour se développer en cysticerque en 4 semaines. Le cycle complet de ce ténia dure entre 7 et 8 mois, mais la PPP chez l'HD n'est que de 7 semaines environ.

***Taenia saginata* (*Cysticercus bovis*)**	HD = Hommes HI = bovins	Zoonose. Provoque un téniasis humain assez bénin avec quelques signes digestifs. En revanche, les larves cysticerques, qui forment des vésicules présentes dans les muscles striés, représentent des motifs de saisie à l'abattoir : on parle de ladrerie. On peut également observer des calcifications des cysticerques lorsqu'elles meurent et dégénèrent.	Cycle dixène. Les HD se contaminent en ingérant de la viande de bovin (HI) crue contenant une larve cysticerque. La PPP est de 2-3 mois et les œufs sont émis dans l'environnement par l'intermédiaire des segments ou libres dans les selles, à hauteur de plusieurs millions par jour. Ces œufs sont très résistants et peuvent contaminer les pâtures où ils sont ingérés par les HI, puis éclosent dans les intestins et migrent par le sang jusqu'aux muscles striés où ils s'enkystent sous formes de larves cysticerques, principalement le cœur et les muscles masticatoires. Elles deviennent infestantes pour l'homme environ 14 semaines après ingestion et peuvent le rester plusieurs années.
***Taenia solium* (*Cysticercus cellulosae*)**	HD = Hommes HI = porcins	Zoonose. Le taeniasis humain est là aussi assez bénin, mais il y a un risque de cysticercose humaine où les Hommes jouent le rôle d'HI : des cysticerques se développent dans les muscles et d'autres organes et peuvent notamment être sévères si elles touchent le cerveau ou les yeux. Chez les HI, l'impact est le même que chez les bovins mais les larves peuvent toucher d'autres organes que les muscles.	Cycle dixène. Les HD se contaminent en mangeant de la viande de porc (HI) crue. La PPP est de 2-3 mois et les œufs sont émis dans l'environnement par les segments présents dans les fèces, à hauteur de 40000 œufs par segment. Les œufs sont très résistants dans l'environnement et les HI se contaminent en les ingérant dans l'environnement. Ils éclosent dans les intestins et migrent jusqu'aux muscles striés par le sang, mais parfois jusqu'à d'autres organes (poumons, foie, reins, cerveau).
Echinococcus granulosus	HD = chiens HI = ovins principalement, bovins, porcins	Chez l'HD, les troubles sont digestifs. Chez l'HI, ils sont dus à une compression des tissus avoisinant par les "kystes hydatiques" (métacestodes) ou à leur rupture qui peut donner des réactions allergiques. Les signes cliniques dépendent de l'organe touché. De plus, les organes sont saisis à l'abattoir. C'est une zoonose accidentelle où l'Homme joue le rôle d'HI, la maladie s'appelle hydatidose.	Cycle dixène. Les HI se contaminent en ingérant des œufs dans l'environnement, qui évoluent et migrent à travers la paroi intestinale jusqu'à des organes comme les poumons et le foie pour former les kystes hydatiques en 6 à 12 mois. Les HD se contaminent en ingérant des viscères contenant ce métacestode, qui se développe en adulte dans l'intestin grêle. La PPP est d'environ 40-50 jours puis un segment ovigère est émis par semaine.

Echinococcus multilocularis	HD = renards, chiens HI = campagnols	Mêmes troubles digestifs chez l'HD. C'est une zoonose accidentelle où l'homme joue le rôle de HI et provoque une échinococcose alvéolaire humaine qui atteint le foie et est difficilement retirable par chirurgie. C'est une maladie grave qui peut être mortelle.	Cycle dixène. L'HD se contamine par prédation des HI portant la forme larvaire. L'adulte se développe et élimine des segments ovigères environ 5 semaines après. Les HI se contaminent en ingérant les œufs disséminés dans l'environnement, il y a une migration des stades larvaires jusqu'au foie où se développe les métacestodes.
Moniezia spp.	HD = ruminants HI = acariens oribates	Le développement en adultes se fait dans l'intestin grêle, des signes digestifs peuvent être observés, pouvant diminuer la production.	Cycle dixène. Les segments sont éliminés dans les selles et sont lysés dans l'environnement, les œufs sont alors ingérés par les HI et se développent en cysticerque en 2 à 4 mois. Une ingestion accidentelle de ces HI est responsable de la contamination des HD. La PPP est de 1 à 2 mois.
Anoplocephala spp.	HD = chevaux HI = acariens oribates	Les adultes se trouvent principalement dans le caecum mais peuvent s'accumuler dans l'iléon et provoquer des occlusions au niveau de la jonction iléo caecale ou des ulcérations et une inflammation de la paroi. Ces modifications peuvent donner de la diarrhée persistante et prédisposer à une intussusception ou une rupture de la paroi.	Cycle dixène similaire à celui de *Moniezia spp.* La PPP est de 4 à 6 semaines.
Dipylidium caninum	HD = chiens, chats HI = puces	Lors d'une infestation des HD, les segments ovigères sont souvent visibles autour de l'anus ou dans l'environnement sous forme de "grains de riz". Les signes sont principalement digestifs. Il faut traiter également contre les HI pour espérer traiter les HD contre *D. caninum*.	Cycle dixène. Les HI (sous forme larvaire) se contaminent en ingérant les segments ou les œufs et se développent en cysticerques dans la cavité abdominale sous 30 jours. Ce développement peut durer plusieurs mois en fonction du cycle de la puce. Les HD se contaminent par ingestion de l'HI lors de la toilette, le métacestode se développe jusqu'au stade adulte dans l'intestin et les segments se détachent après une PPP de 2-3 semaines.

Tableau 6 : Principaux cestodes d'importance vétérinaire et mise en évidence de leur impact et des caractéristiques de leur cycle de vie (d'après Bowman, 2021 ; ESCCAP France, s.d.5 ; Taylor et al., 2015). HD = hôte définitif ; HI = hôte intermédiaire ; PPP = période pré-patente ; spp = toutes les espèces.

2. Les trématodes

Les trématodes ont aussi une grande importance chez les animaux de production et causent des maladies graves qui ont des répercussions économiques sévères et peuvent être mortelles. Ce sont des vers plats non segmentés qui parasitent plusieurs organes internes comme le foie et les canaux biliaires (*Fasciola hepatica, Dicrocoelium lanceolatum*)

ou le tube digestif (*Paramphistomum spp*). Leur cycle est indirect et implique en général au moins un mollusque en tant que premier hôte intermédiaire, comme illustré par la figure 7. Le stade larvaire se décompose en plusieurs phases, dont le miracidium, qui est le stade mobile infectant le mollusque, les sporocystes, rédies et cercaires, qui se développent chez l'hôte intermédiaire, et les métacercaires qui sont la forme infestante pour l'hôte définitif et que l'on retrouve soit dans l'environnement soit chez un second hôte intermédiaire (Bowman, 2021 ; Strydom et al., 2023 ; Taylor et al., 2015).

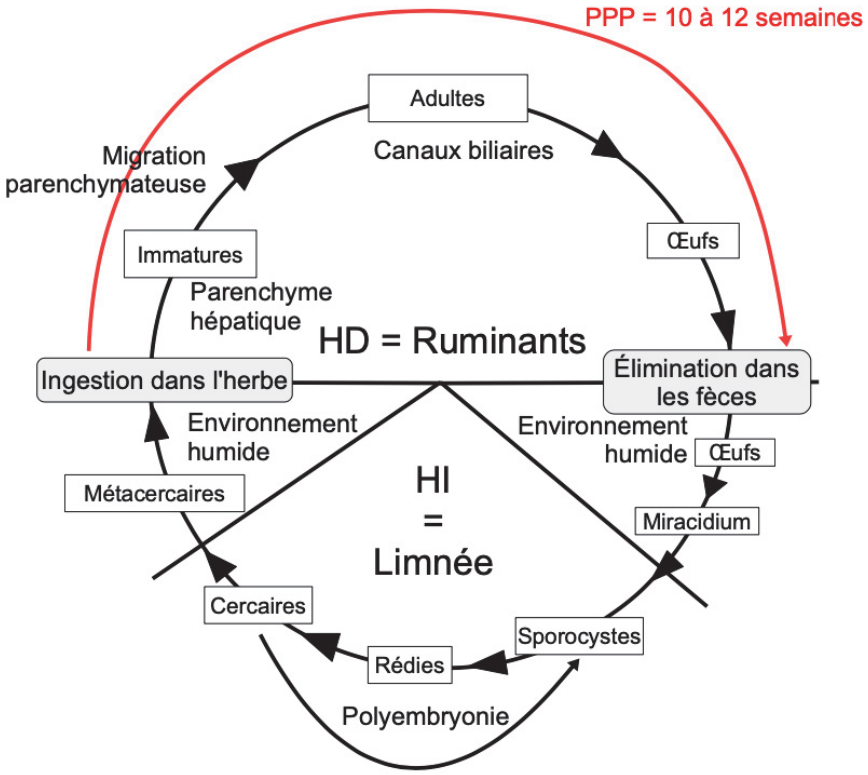


Figure 7 : Caractéristiques principales des cycles des trématodes, exemple de *Fasciola hepatica*. Le cycle est dixène, les œufs émis dans les fèces éclosent dans un environnement humide et donnent un miracidium, mobile et capable de pénétrer activement dans l'hôte intermédiaire (HI) qui est une limnée. Dans l'HI, un phénomène de polyembryonie a lieu et donne de nombreuses cercaires qui regagnent l'environnement et l'herbe humide avant d'être ingérées par l'hôte définitif (HD). La migration des stades immatures dans le parenchyme hépatique jusqu'au canaux biliaires où ils se transforment en adulte est responsable des principaux dégâts. La période pré-patente (PPP) de *Fasciola hepatica* est de 10-12 semaines.

Le tableau 7 suivant regroupe les principaux trématodes d'importance vétérinaire, les caractéristiques principales de leurs cycles de vie (qui donnent des indications sur les méthodes de gestion de la contamination) et les dégâts qu'ils infligent à leurs hôtes intermédiaires et définitifs.

Espèce	Hôtes définitifs et intermédiaires	Dégâts et impact	Cycle de vie
Fasciola hepatica (grande douve du foie)	HD = Ruminants principalement, chevaux, Hommes HI = Gastéropodes d'eau douce (limnées)	Haute morbidité et mortalité, responsable de fasciolose souvent subclinique mais qui provoque une perte de productivité (lait, croissance, poids) et une saisie des carcasses de mauvaise qualité présentant des lésions de cholangite et d'épaississement des canaux biliaires, de fibrose et de cirrhose hépatique.	Cycle dixène. La phase exogène dure minimum 6 semaines mais plus souvent plusieurs mois. Les œufs émis par les fèces donnent un miracidium en contact avec l'eau, qui pénètre activement dans les HI à la fin du printemps, où ils subissent un phénomène de polyembryonie et se développent en de nombreuses cercaires. Ceux-ci regagnent l'environnement en fonction de l'activité des limnées et forment des métacercaires enkystées sur les plantes aquatiques qui sont la forme infestante. Les HD ingèrent les métacercaires qui migrent à travers la paroi intestinale et la cavité péritonéale jusqu'au parenchyme hépatique puis se transforment en adultes dans les canaux biliaires où ils se reproduisent et pondent des œufs de manière irrégulière et peu abondante. La PPP est d'environ 10 à 12 semaines.
Dicrocoelium lanceolatum (petite douve du foie)	HD = Ruminants, porcs, Hommes rarement HI_1 = escargots terrestres HI_2 = fourmis	Il y a rarement des signes cliniques en cas d'infestation récente mais les petites douves peuvent s'accumuler et empirer les lésions du foie et provoquer une cirrhose chez les animaux plus âgés infectés chroniquement, ce qui va provoquer une cachexie et une baisse de la production et de la longévité. Les carcasses perdent en valeur économique et les lésions sont visibles sur le foie à l'abattoir.	Cycle trixène. Les œufs sont ingérés par les HI_1 et subissent un phénomène de polyembryonie jusqu'au stade cercaire avant d'être expulsés dans des boules de bave protectrices. Ils sont ensuite ingérés par les HI_2 et s'enkystent dans leur cavité générale ou leur système nerveux. La contamination des HD se fait par ingestion accidentelle de fourmis et les petites douves immatures vont migrer des intestins aux canaux biliaires. La PPP est de 10-12 semaines et le cycle entier est réalisé en environ 6 mois.
Paramphistomum spp. (douves du rumen)	HD = Ruminants HI = Gastéropodes d'eau douce (limnées, planorbes, bulins)	Les stades immatures causent généralement plus de dégâts que les stades adultes à cause de leur migration et de leur régime hématophage/histophage. Ils provoquent des diarrhées, une déshydratation et de l'anorexie et peuvent donc diminuer la valeur de la carcasse.	Cycle dixène. La phase exogène est très similaire à celle de *F. hepatica*. Une fois ingérées, les métacercaires se développent en douves immatures et se fixent dans le duodénum où elles se nourrissent, avant de migrer à contre-courant vers le rumen et de se développer en adulte. La PP est de 7-10 semaines

Tableau 7 : Principaux nématodes d'importance vétérinaire et mise en évidence de leur impact et des caractéristiques de leur cycle de vie (d'après Bowman, 2021 ; Strydom et al., 2023 ; Taylor et al., 2015).
HD = hôte définitif ; HI = hôte intermédiaire ; PPP = période pré-patente ; spp = toutes les espèces.

2. Réglementation en vigueur concernant l'utilisation d'agents de contrôle chimique

a. Réglementation sur les pesticides

La réglementation concernant la commercialisation et l'utilisation des substances actives possédant des propriétés insecticides et anthelminthiques utilisées dans le domaine agricole est strictement encadrée bien qu'elle varie selon les pays.

L'Union Européenne est considérée comme la plus stricte en matière de réglementation et s'appuie actuellement, et depuis 2011, sur le règlement (CE) n°1107/2009 qui encadre la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Ce règlement repose sur la nécessité d'utiliser de tels produits pour "protéger les végétaux et produits végétaux contre les organismes nuisibles [...] et pour améliorer la production agricole" dans un contexte où "l'utilisation de ces produits peut présenter des risques et des dangers pour l'homme, les animaux et l'environnement, notamment s'ils sont mis sur le marché sans avoir été officiellement testés et autorisés et s'ils sont utilisés d'une manière incorrecte" (1107/2009/CE). Il impose une évaluation des substances actives, de leur efficacité et de leur relative innocuité vis-à-vis de la santé humaine, des animaux, des végétaux et de l'environnement, dont les preuves sont soumises par les "demandeurs" (généralement des fabricants de produits phytopharmaceutiques) à travers des dossiers complets remis aux "rapporteurs" (Les États Membres) qui vont réaliser un premier examen avant de les transmettre à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), responsable d'approfondir et de finaliser l'évaluation. C'est ensuite à la Commission Européenne de prendre la décision définitive concernant l'approbation ou non d'une substance active, à la lumière du rapport scientifique de l'EFSA et en appliquant le principe de précaution. Une première approbation est soumise à une réévaluation au bout d'un maximum de 10 ans puis peut obtenir un renouvellement n'excédant pas 15 ans. Les États membres sont par la suite libres d'autoriser ou non l'utilisation des produits contenant ces substances actives à une échelle nationale et de délivrer les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) en tenant compte des usages et pratiques locales.

Ces dernières années, l'Union Européenne met également en avant l'importance d'une utilisation des pesticides durable notamment à travers la Directive 128/2009/CE qui a pour objectif de "réduire les risques et les effets des pesticides sur la santé humaine et sur l'environnement" et d'"encourager le recours à la lutte intégrée contre les ennemis des cultures et à des méthodes ou techniques de substitution, telles que les moyens non chimiques alternatifs aux pesticides".

Cette directive a contribué en France au renforcement du premier plan Ecophyto lancé en 2008 sous le nom de "Ecophyto 2018" qui avait pour objectif de réduire de moitié de l'utilisation des pesticides en 10 ans, soit avant 2018. La possibilité d'atteindre cet objectif en temps imparti a été remise en question lorsque certaines études ont montré qu'il n'y avait pas eu de baisse significative de la vente et de l'utilisation des pesticides entre 2001 et 2014 sauf pour une céréale (le blé tendre) qui n'a atteint qu'un quart de l'objectif après 6 ans. Les contextes économique et climatique, le manque d'accompagnement des agriculteurs pour la mise en place de pratiques alternatives ainsi que qu'une politique trop peu contraignante avec un manque de mesures incitatives ou coercitives sont notamment incriminés pour expliquer cet échec (Hossard et al., 2016). Le plan a alors été revisité en 2015 avec "Ecophyto II" puis en 2019 avec "Ecophyto II+" qui repoussait l'objectif à 2025. La France s'est plus récemment alignée sur les objectifs de la stratégie européenne "De la ferme à la table" de réduire de 50 % l'utilisation des pesticides d'ici 2030 avec le plan "Ecophyto 2030".

D'autres pays comme le Canada ou les États Unis présentent également une réglementation stricte, bien que plus permissive que celle de l'Union Européenne, mais ce n'est pas le cas dans tous les pays, et on retrouve des pays assez laxistes en matière de réglementation des produits phytopharmaceutiques parmi la liste des pays gros producteurs mondiaux, notamment le Brésil, l'Inde et la Chine. Ces pays essaient pourtant de s'aligner avec les recommandations internationales mais peuvent avoir du mal à faire appliquer les lois mises en place. À noter que cette réglementation est souvent beaucoup moins stricte dans les pays en développement de part des ressources scientifiques insuffisantes ou tout simplement un besoin d'augmenter la productivité agricole supérieur aux préoccupations liées à l'utilisation des différents pesticides.

En plus des réglementations nationales ou de communautés, il existe des documents internationaux tels que le *Code de conduite international sur la gestion des pesticides* publié par la FAO (Food and Agriculture Organization) en collaboration avec l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui regroupe un ensemble de lignes de conduite pour pratiquer une meilleure gestion des pesticides, en maximisant leur effet bénéfique en limitant leur impact sur la santé humaine et animale ainsi que sur l'environnement, qui servira notamment aux pays en développement pour "réguler, évaluer et renforcer un contrôle efficace sur les pesticides [...] qui sont commercialisés et utilisés sur leur territoire" (FAO & WHO, 2014).

b. Réglementation des molécules utilisées en médecine vétérinaire

L'utilisation des médicaments antiparasitaires d'importance vétérinaire est aujourd'hui strictement encadrée par la loi et a pour objectifs de garantir la sécurité des consommateurs et des animaux ainsi que la protection de l'environnement, mais ça n'a pas toujours été le cas.

Jusqu'en 1975, seules certaines catégories de médicaments vétérinaires étaient réglementées lorsqu'elles pouvaient représenter un danger pour la santé publique, en particulier dans le cas d'une utilisation sur les animaux destinés à la consommation. Ainsi, l'article 1 du Décret n°65-692 du 13 août 1965, modifié par Arrêté 1971-08-06, stipulait que le Ministre de l'Agriculture et du Développement Rural et le Ministre de la Santé Publique pouvaient interdire la mise en vente, la vente et la détention en vue de la vente de certaines substances. Parmi elles figurent les organochlorés et les organophosphorés, deux antiparasitaires arrivés sur le marché dans les années 40 et 60, respectivement. Les autres antiparasitaires ne sont à l'époque soumis à aucune réglementation concernant leur fabrication, leur détention ou leur délivrance (Décret n° 65-692, 1965, modifié 1971 ; Kegler, 2021 ; Kerbrat, 2021).

Ce n'est qu'en 1975 qu'un réel encadrement du médicament vétérinaire, et donc des antiparasitaires, voit le jour avec la loi n°75-409 du 29 mai 1975 relative à la pharmacie vétérinaire (Loi n° 75-409, 1975). Le but de cette loi est de définir le médicament vétérinaire et les différents ayants-droits du médicament, tout en encadrant leur fabrication et leur vente (Kegler, 2021 ; Kerbrat, 2021). C'est l'article L607 qui définit les antiparasitaires comme médicaments vétérinaires. Les « ayants-droits » (personnes habilitées à délivrer) des médicaments vétérinaires sont définis comme étant les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie, les chefs des services de pharmacie et toxicologie des écoles nationales vétérinaires, les vétérinaires praticiens et les vétérinaires de groupements bien que ces derniers soient soumis à plus de restrictions (Loi n° 75-409, 1975). L'intérêt de limiter la délivrance aux ayant-droits est de s'assurer du respect de la réglementation, de la traçabilité des médicaments et donc de la pharmacovigilance et de limiter la délivrance d'un même

médicament plusieurs fois. Cette loi introduit également la notion d'autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée pour une période de 5 ans renouvelable. Tout médicament vétérinaire délivré en France, dont les antiparasitaires, doit ainsi posséder une AMM (article L617-1), l'intérêt étant de s'assurer que les fabricants déterminent l'innocuité, l'effet thérapeutique et le temps d'attente de leur médicament et qu'ils en fassent des analyses qualitatives et quantitatives (article L617-2.1). Ils doivent également pouvoir justifier de la stabilité du produit et disposer d'une méthode de production clairement établie (article L617-2.2). Parmi les éléments à examiner pour prétendre à une AMM, les résidus doivent avoir été étudiés, bien qu'il n'existe à cette époque pas encore de cadre dictant les limites maximales de résidus (LMR) (Loi n° 75-409, 1975 ; Kegler, 2021 ; Kerbrat, 2021).

La réglementation actuelle, bien qu'ayant évolué au fil des années, s'appuie toujours sur la loi de 1975, qui a été complétée par des textes de référence français et européens, notamment le règlement (CE) 726/2004 qui signe la mise en place d'une agence européenne des médicaments (EMA), une agence responsable de l'évaluation, selon une procédure maintenant centralisée, des dossiers fournis lors des demandes d'autorisations sur le marché permettant la délivrance d'une autorisation unique valable dans tous les États membres de l'Union Européenne (CE/726/2004).

Un autre ajout important au cadre réglementaire entourant les médicaments est celui concernant les résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale. La Commission Européenne est responsable de la fixation des limites maximales de résidus (LMR) en consultation avec l'EMA (CE/470/2009), et chaque substance pharmacologiquement active est ensuite classée en fonction de ces LMR dans deux tableaux :

- Le tableau I : c'est la liste des substances utilisables chez les animaux de rente. Elle doit indiquer le nom et la classe thérapeutique du médicament et les valeurs maximales autorisées en fonction des espèces animales et des tissus concernés (lait, muscle, foie, ...) lorsqu'ils disposent d'une LMR définitive ou provisoire. Les substances dont les LMR ne sont pas requises car elles ne représentent pas de danger pour la santé humaine font également partie de cette liste et la mention "aucune LMR requise" doit figurer dans le tableau (Règlement (UE) n°37/2010 ; Kegler, 2021 ; Kerbrat, 2021).
- Le tableau II : c'est la liste des substances interdites chez les animaux de rente. Aucune LMR n'a pu être fixée car les études sur ces substances ont montré la dangerosité des résidus pour la santé humaine. Ce tableau comprend le dimétridazole, le métronidazole et le ronidazole, des antiparasitaires utilisés contre les protozooses de type trichomonose et giardiose (Règlement (UE) n°37/2010 ; Kegler, 2021 ; Kerbrat, 2021).

Les substances ne figurant dans aucun de ces deux tableaux sont interdites d'utilisation chez les animaux de rente car elles n'ont pas fait l'objet d'études sur les résidus.

Le "principe de la cascade" est également un concept important qui apparaît dans la directive européenne 2001/82/CE et qui encadre la prescription et l'utilisation de médicaments en dehors des conditions prévues par leur AMM, que ce soit en termes d'espèce ou d'indication, selon un ordre de priorité bien défini. (Directive 2001/82/CE). Ces médicaments doivent figurer dans le tableau I pour les animaux destinés à la consommation, et les LMR et temps d'attente doivent impérativement être précisés sur les ordonnances si l'utilisation n'est pas celle qui est mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (Kegler, 2021 ; Kerbrat, 2021). Ce concept s'est vu modifier par le nouveau règlement européen n°2019/6, entré en vigueur en janvier 2022 et transcrit dans le droit français par Ordonnance du 23/03/22, qui différencie maintenant le principe de la cascade en fonction

des filières : un pour les animaux non producteurs de denrées alimentaires (y compris les animaux aquatiques ornementaux), une autre pour les animaux producteurs de denrées alimentaires et une troisième pour les espèces aquatiques productrices de denrées alimentaires, le tout toujours dans un but de protection de la santé humaine (Règlement (UE) 2019/6).

En ce qui concerne la nécessité de rédiger et de délivrer une ordonnance, elle dépend depuis le nouveau règlement (UE) 2019/6 de l'AMM du médicament, et s'il y est mentionné qu'il est à prescription obligatoire ou non. Elle est en général facultative pour la plupart des antiparasitaires externes stricts, dérogatoires, ayant une action externe strictement, destinés à être utilisés sur le corps de l'animal (en spot on le plus souvent), n'ayant pas d'activité systémique et pouvant être vendus dans des structures autres que des cabinets vétérinaires (jardineries…) mais possédant quand même toutes les mentions réglementaires disponibles dans l'AMM. Elle est également facultative pour certains antiparasitaires internes exonérés contenant des substances vénéneuses lorsque les doses et les concentrations sont suffisamment faibles dans le conditionnement destiné à la vente ou lorsqu'il est utilisé pendant une durée de traitement très brève. Elle est obligatoire pour les antiparasitaires externes non dérogatoires et les antiparasitaires internes et pour les médicaments dont l'AMM date de moins de 5 ans, y compris les nouveaux antiparasitaires externes per os (ex : Bravecto®). La rédaction de ces ordonnances ne doit se faire qu'après examen clinique de l'animal ou, dans le cas du suivi sanitaire d'élevage, si la maladie figure sur le bilan sanitaire d'élevage. Il existe une tolérance pour la délivrance d'antiparasitaires pour un carnivore domestique suivi par la clinique où l'examen clinique n'est pas obligatoire à chaque délivrance, mais l'ordonnance devra être rédigée obligatoirement même dans ce cas (Décret n° 2007-596, Arrêté du 24 avril 2007).

3. Classification des agents de contrôle selon le mode d'action

Pour pouvoir parler des différents mécanismes de résistance aux agents de contrôle, il est tout d'abord essentiel de comprendre leurs différents modes d'action, c'est-à-dire le processus par lequel ils agissent sur les parasites au niveau moléculaire (IRAC, 2019). Il existe de nombreux systèmes de classification (par cible, par structure chimique, par spectre d'action, ...), et leur emploi dépend généralement principalement du contexte dans lequel ils sont utilisés.

Par exemple, l'un des systèmes de classification les plus utilisés en pratique vétérinaire est basé sur le type de parasite ciblé : on va ainsi différencier les médicaments utilisés contre les ectoparasites de ceux contre les helminthes ou encore les protozoaires afin de traiter ou prévenir des maladies parasitaires particulières. C'est aussi le système qu'on retrouve principalement dans l'agriculture car il est directement relié aux parasites que chaque plante peut rencontrer. Une classification par spectre d'activité vient souvent compléter cette première et permet de choisir des spécialités à large spectre ou à spectre étroit et ainsi cibler plus ou moins un groupe spécifique de parasites.

Le système de classification qui semble revenir le plus souvent dans l'étude des mécanismes de résistance quant à lui est celui basé sur le mode d'action des substances actives. C'est en effet celui qui semble le plus pertinent pour comprendre l'origine des résistances, pour mieux visualiser le type de résistance (simple, croisée, multiple) et ainsi permettre de mettre en place une bonne prévention et gestion des résistances. Il est notamment utilisé et développé par plusieurs comités internationaux inter-industries qui sont nés d'une prise de conscience collective suite à l'augmentation des cas de résistance aux

pesticides il y a une quarantaine d'année : le Comité d'action contre la résistance aux fongicides (FRAC) créé en 1981, le Comité d'action contre la résistance aux insecticides (IRAC) créé en 1984 et le Comité d'action contre la résistance aux herbicides HRAC) créé en 1989 (IRAC, 2024a ; Sparks et al., 2021). L'IRAC est celui qui nous intéressera pour ce travail de thèse.

L'IRAC est l'un des groupes techniques spécialisés de CropLife International, une association d'industries travaillant dans les produits phytopharmaceutiques et les biotechnologies agricoles dont le but est de protéger les cultures en faisant la promotion d'une agriculture durable. L'IRAC regroupe à ce titre des experts techniques de l'industrie des produits phytopharmaceutiques représentant des entreprises de protection des cultures et de lutte antivectorielle (telles que ADAMA, BASF, Bayer CropScience, Corteva Agriscience, FMC, Mitsui Chemicals Agro, Nihon Nohyaku, Sumitomo Chemical, Syngenta, United Phosphorus Limited (UPL), etc.) situés dans plusieurs pays à travers le monde, notamment en Australie, en Allemagne, aux États-Unis, en Inde, en Israël, au Japon ou en Suisse (Sparks et al., 2020) et travaille en étroite collaboration avec des scientifiques indépendants et universitaires. C'est un comité reconnu comme organe consultatif sur tout ce qui touche à la résistance aux insecticides par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unis pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) (McCaffery et Nauen, 2006 ; Sparks et al., 2021).

À sa création, le but de l'IRAC était d'identifier les résistances des insectes aux insecticides et de fournir des solutions concrètes dans le contexte agricole pour leur gestion et leur prévention, ou plutôt leur retardement. Aujourd'hui encore, il a pour objectif de prolonger la durée d'efficacité des insecticides et acaricides en contrant les résistances. Pour ce faire, l'IRAC propose d'un côté le développement de méthodes de surveillance de la résistance, le partage de données au sein des différents groupes industriels et l'élaboration de stratégies de gestions de la résistance aux insecticides et acaricides en collaboration avec les entreprises et les scientifiques extérieurs et d'un autre côté la mise au point de supports éducatifs et de publications sur la résistance aux insecticides et les traits résistants des insectes, créés par des groupes de travail spécifiques et à destination des entreprises, des services de vulgarisation agricole, des consultant agricoles, ou encore des utilisateurs finaux, le tout dans l'optique d'améliorer la gestion des résistances. L'IRAC constitue depuis sa création l'un des "efforts les plus importants et les plus durables de l'industrie pour aborder de manière proactive la résistance aux insecticides" (IRAC, 2024a ; Sparks et al., 2021).

Le schéma de classification des modes d'action de l'IRAC sur lequel nous baserons la suite de cette partie est né d'un besoin de mettre en place une rotation entre les acaricides de différentes classes chimiques pour limiter le développement de la résistance aux acaricides dans les cultures fruitières à la fin des années 1980 (Sparks et al., 2021). Les modes d'actions des acaricides et le concept de résistance croisée n'étant à l'époque que très peu étudiés, cette première classification de 1988 ne comprenait que 11 groupes différents basés sur la classe chimique des acaricides. Ce n'est qu'à partir de 1997 que l'IRAC a formellement basé son travail sur la classification des modes d'action des insecticides et acaricides pour faciliter la compréhension des résistances et la gestion de leur mise en place. La première liste officielle publiée en 2001 comprenait déjà 26 groupes différents et a depuis été continuellement mise à jour avec l'aide du groupe de travail sur les modes d'action, qui a vu le jour en 2007 et dont le rôle principal est de compléter et maintenir à jour la classification des modes d'action des insecticides et des acaricides. La dernière mise à jour date d'août 2024 (au moment de l'écriture de ce travail) et compte 37 groupes principaux dont le mode d'action ou la cible du principe actif sont connus et 7 autres

dont la cible est inconnue ou non spécifique. Cette classification est accessible sur leur site web sous différents supports comme des affiches, des livrets ou encore une application pour smartphone (Sparks et Nauen, 2015 ; Sparks et al., 2021 ; IRAC, 2024b). La plupart des modes d'actions des antiparasitaires vétérinaires sont les mêmes que ceux des pesticides, avec les mêmes cibles moléculaires, ce qui nous a permis de regrouper les molécules d'intérêt vétérinaire et agricole afin de comparer leur utilisation.

Une classification des nématicides phytopathogènes mise au point par le groupe de travail de l'IRAC sur les nématodes est récemment venue compléter celle sur les insecticides et les acaricides. Le besoin de créer cette classification plus tôt ne s'était pas fait ressentir car il n'existe pas de cas de baisse d'efficacité des nématicides recensé sur le terrain ou de résistance suspectée dans la littérature scientifique dans les cent dernières années, le développement de résistances représente donc à ce jour un risque faible. Néanmoins, des études en laboratoire avec des doses sublétales de nématicides ont prouvé qu'une sélection de nématodes plus résistants était possible in vitro (Meher et al., 2009) et l'IRAC a donc décidé dans une démarche proactive de créer cette classification comme référence pour tous les producteurs ou utilisateurs de nématicides (Sparks et al., 2020). Bien qu'étant une classification à part, certains des groupes/modes d'action peuvent en réalité être reliés à ceux de la classification des insecticides et acaricides, ou encore à la classification du FRAC (IRAC, 2024b).

a. Comment choisit-on les molécules à intégrer à la classification ?

Le choix des molécules incluses dans les classifications des modes d'action de l'IRAC se base en partie sur leur présence dans le Manuel des Pesticides (The Pesticide Manual, édité par Dr A.J. Turner), mais les entreprises de l'agro-industrie ou les chercheurs intéressés peuvent également soumettre de nouvelles entrées (un nouveau produit qu'elles souhaitent commercialiser par exemple) en les accompagnant d'un dossier contenant leur structure chimique, les études déjà publiées ou conduites en interne et le mode d'action suspecté. Le groupe de travail sur les Modes d'Action de l'IRAC est ensuite responsable de l'évaluation des données fournies et de la classification des molécules selon 4 possibilités : dans un nouveau groupe, dans un groupe existant mais dans un nouveau sous-groupe, dans un groupe existant et dans un sous-groupe existant ou encore dans le groupe des modes d'action inconnus, si les preuves apportées ne sont pas suffisantes. Ce groupe de travail se charge par la suite continuellement de mettre à jour et de corriger la classification en publiant périodiquement de nouvelles versions (vN) si les changements concernent l'apparition d'un nouveau mode d'action ou un changement majeur dans la classification ou plus régulièrement de nouvelles sous-versions (vN.n) en cas de changements mineurs. La version la plus récente que nous utiliserons comme référence lors de ce travail est la version v11.2 datant d'août 2024 (Sparks et Nauen, 2015 ; IRAC, 2021a ; IRAC, 2024b).

b. Comment sont faits les groupes ?

La classification de l'IRAC selon les modes d'action repose dans un premier temps sur la cible moléculaire et le site d'action visés par les pesticides, qui vont constituer les groupes principaux (représentés par un nombre allant actuellement de 1 à 37 dans la classification des insecticides/acaricides et de 1 à 4 pour les nématodes, ou bien par les lettres "UN" pour les modes d'action inconnus ou non spécifiques) et dans un second temps sur leur classe chimique qui va constituer les sous-groupes (représentés soit par le nom de la famille

chimique lorsqu'il n'y a qu'un seul sous-groupe, soit par des lettres majuscules allant actuellement de A à F selon leur date d'entrée dans le classement) (Sparks et Nauen, 2015 ; IRAC, 2021a ; IRAC, 2024b).

Ainsi, des agents qui agissent sur des cibles complètement différentes seront classés dans des groupes principaux différents, comme les pyréthrinoïdes [groupe 3] et les avermectines [groupe 6], qui agissent respectivement sur le canal sodique et sur le canal chlorure glutamate-dépendant (Sparks et Nauen, 2015 ; IRAC, 2024b).

De la même manière, des agents agissant sur une même cible mais au niveau de sites différents et qui n'auront donc pas la même action sur la cible seront classés dans des groupes principaux différents. C'est le cas pour les pyréthrinoïdes [groupe 3] et les oxadiazines [groupe 22], qui sont respectivement modulateurs du canal sodique et bloqueurs du canal sodique (Sparks et Nauen, 2015 ; IRAC, 2024b).

Les sous-groupes permettent de distinguer deux agents ayant le même mode d'action mais une structure chimique et un métabolisme suffisamment différents pour que le risque de résistance croisée soit limité comparé à deux molécules du même sous-groupe, ce qui est le cas par exemple pour les carbamates [groupe 1A] et les organophosphorés [groupe 1B], ou bien encore deux agents ayant le même mode d'action, une structure chimique similaire, mais qui se lient différemment au sein du site d'action, ou ont une sélectivité différente entre les cibles de plusieurs espèces par exemple, ce qui est le cas pour les néonicotinoïdes [groupe 4A] et la nicotine [groupe 4B] (Sparks et Nauen, 2015 ; IRAC, 2021a ; IRAC, 2024b).

c. Comment est étudié le mode d'action ?

Il y a plusieurs moyens pour les chercheurs de découvrir et d'étudier le mode d'action d'une molécule. Les méthodes les plus efficaces consistent en l'utilisation de radioligands (des ligands marqués avec un radioisotope que l'on peut tracer par imagerie) *in vivo* principalement ou du criblage à haut débit (mise en contact *in vitro* de milliers de modulateurs ou effecteurs avec des cibles spécifiques de manière très rapide grâce à une automatisation et l'utilisation de robots et logiciels dédiés qui analysent les éventuelles interactions) dont les résultats sont couplés aux études pharmacologiques (Szymański et al., 2012 ; Goodchild et al., 2024).

d. Comment intégrer cette classification aux stratégies de gestion des résistances ?

Cette classification a pour intérêt de réduire la probabilité de sélectionner des résistances en identifiant clairement les molécules qui agissent sur les mêmes cibles moléculaires (font partie d'un même groupe) et ont donc un plus grand risque de développer des résistances croisées dans une population de parasites si elles sont utilisées de manière répétée. La classification est donc utilisée pour prévoir des plans de rotation entre différentes substances : elle est proscrite entre molécules d'un même sous-groupe et n'est pas recommandée pour celles appartenant à différents sous-groupes au sein d'un même groupe, sauf en cas d'absence de disponibilité d'un composé d'un autre groupe et s'il a été établi qu'il n'y avait pas de résistance croisée connue dans la population sur laquelle elles

sont utilisées. Une rotation entre des molécules de différents groupes est donc recommandée, en respectant les fenêtres de traitement, comme nous l'expliquerons plus en détail dans la partie III.3.c. (Nauen et al., 2012 ; Sparks et al., 2020 ; Sparks et Nauen, 2015, IRAC).

En plus de leur classification en groupes et sous-groupes, les substances actives sont identifiées par un code couleur selon la fonction physiologique du parasite atteinte. Il existe dans la dernière version publiée (V11.2) six fonctions physiologiques de l'insecte connues pour être atteintes par les agents de contrôle : le système nerveux et musculaire, la croissance et le développement, le métabolisme de l'énergie (ou respiration mitochondriale), l'intestin moyen, les protéines essentielles ou encore la fonction physiologique non connue ou non spécifique. Cela donne des informations sur certaines propriétés des substances actives et représente une aide pour comprendre leur symptomatologie et leur rapidité d'action, mais ne constitue pas un outil dans la gestion de la résistance (IRAC, 2024b). Pour des raisons de compréhension et afin de donner un fil directeur à la partie suivante, nous allons ordonner et regrouper les différents modes d'action selon la fonction physiologique ciblée, en nous basant principalement sur la classification de l'IRAC que nous viendrons compléter avec les molécules vétérinaires qui n'y figurent pas mais rentrent pour la plupart dans les mêmes catégories de cette classification.

4. Diversité des modes d'action et des molécules utilisées dans les deux domaines

Cette partie peut paraître longue et difficile à comprendre, elle est cependant essentielle à la compréhension des mécanismes précis des résistances et donc à la prise en charge de ces résistances. Elle nous permet de plus de nous rendre compte des similitudes entre les deux domaines agricole et vétérinaire : une grande partie des antiparasitaires ou a minima de leurs modes d'actions sont les mêmes, bien que leur utilisation puisse différer et que la diversité soit plus importante en agriculture, comme on peut le voir sur l'Annexe I qui regroupe toutes les molécules utilisées en agriculture et en médecine vétérinaire dont nous allons étudier les modes d'action dans les sections suivantes. On peut donc d'ores et déjà s'imaginer que les mécanismes de résistance qui en découlent seront au moins en partie similaires et que l'utilisation d'un antiparasitaire dans un domaine peut impacter l'autre domaine.

a. Antiparasitaires agissant sur le système nerveux et musculaire (toxiques neuronaux et musculaires)

Le système nerveux des parasites est la principale cible des antiparasitaires, aussi bien en médecine vétérinaire que dans le domaine agricole où 79 % des produits phytopharmaceutiques présents sur le marché étaient des neurotoxiques en 2018 (Sparks et al., 2020). Ils agissent principalement sur les canaux ioniques situés dans les membranes des neurones ou des cellules musculaires, dont les canaux ioniques ligand-dépendants (comme les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, les canaux chlorures acide γ-aminobutyrique-dépendants et glutamate-dépendants, les canaux potassiques calcium-dépendant, les récepteurs de la ryanodine ainsi que les canaux des organes chordotonaux) et les canaux ioniques voltage-dépendants (dont les principaux sont les canaux sodiques). Une autre des cibles principales est l'acétylcholinestérase, située dans la fente synaptique des neurones cholinergiques. D'autres protéines moins fréquemment ciblées sont

retrouvées comme les récepteurs de l'octopamine situés dans les membranes de certains neurones, les transporteurs vésiculaires de l'acétylcholine situés dans la membrane des vésicules d'acétylcholine des neurones cholinergiques ou encore les nicotinamidases, des enzymes situées dans les organes chordotonaux (IRAC 2024b, Kranthi, 2005, Sparks et al., 2020).

Bien que possédant une architecture globale différente, les systèmes nerveux des insectes, des acariens et des helminthes possèdent tous des unités structurelles et fonctionnelles en commun : les neurones. Ces neurones sont généralement composés d'un corps cellulaire principal contenant le noyau, de dendrites recevant les informations d'autres neurones et d'un axone le long duquel se propage les potentiels d'action et qui se prolonge en terminaison nerveuse responsable de la transmission d'informations aux autres neurones. La jonction entre deux neurones est appelée synapse et on distingue alors le neurone "pré-synaptique" qui transmet l'information et le neurone "post-synaptique" qui la reçoit. Comme toutes les cellules du vivant, le neurone possède une différence de potentiel électrique de part et d'autre de sa membrane, appelé potentiel de membrane, du fait des différences de concentration des ions entre son cytoplasme et le milieu extracellulaire. Des changements rapides de ce potentiel de membrane sont responsables de la transmission neuronale et peuvent être modulés par l'ensemble des cibles des antiparasitaires énumérées précédemment (Chapman, 2013 ; Kranthi, 2005).

Ces cibles et leur rôle dans la modulation de la transmission neuronale sont représentés dans la figure 8 et détaillés dans les parties suivantes.

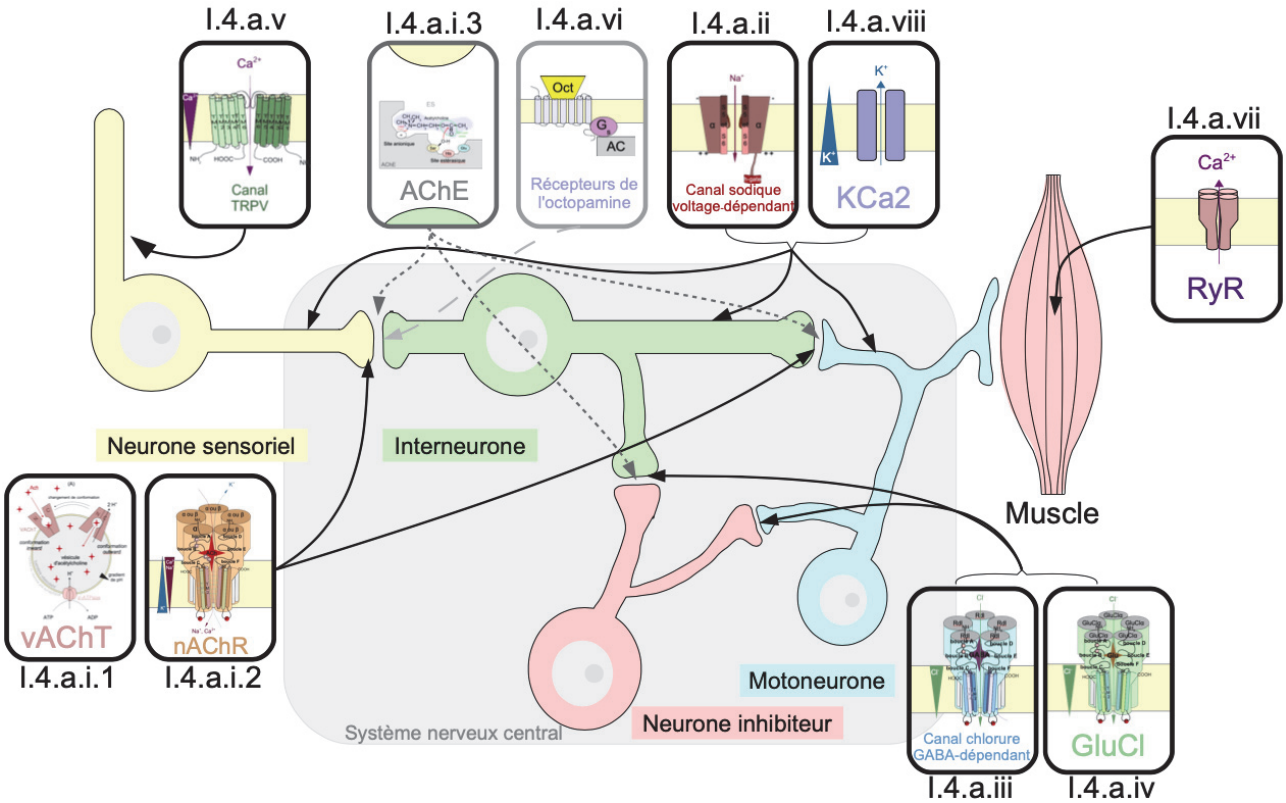


Figure 8 : Vue d'ensemble des cibles moléculaires du système nerveux et musculaire. L'ensemble de ces cibles sera détaillé dans les sections suivantes. Chaque numéro de partie est représenté à l'extérieur des différents cadres. Les cadres noirs représentent des canaux ioniques, tandis que les cadres gris foncé et gris clair représentent des enzymes et des récepteurs membranaires, respectivement. Bien que toutes ces cibles soient présentes dans le système nerveux, elles ne sont pas présentes dans les mêmes neurones, ou au même endroit dans le neurone. AChE = Acétylcholinestérase ; GABA = acide Ɣ-aminobutyrique ; GluCl = Canal chlorure glutamate-dépendant ; KCa2 = Canal Potassique Calcium-Dépendant ; nAChR = Récepteur

nicotinique de l'Acétylcholine ; RyR = Récepteur à la Ryanodine TRPV = Transient Receptor Potential Vanilloid ; vAChT = Transporteur Vésiculaire de l'Acétylcholine (d'après IRAC, 2019).

i) Les agents de contrôle interférant avec le fonctionnement normal de l'acétylcholine

Parmi les 17 groupes de la classification de l'IRAC qui agissent sur le système nerveux, 6 d'entre eux bloquent l'activité cholinergique en perturbant le fonctionnement normal de l'acétylcholine : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase [groupe 1], les modulateurs compétitifs des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine [groupe 4], les modulateurs allostériques des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine agissant sur le site I [groupe 5] et le site II [groupe 32], les bloqueurs des canaux des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine [groupe 14] et les inhibiteurs du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine [groupe 37] (IRAC, 2024b). On peut également y ajouter le cas du monépantel, un anthelmintique vétérinaire.

L'acétylcholine est le neurotransmetteur excitateur le plus présent dans le système nerveux des insectes (Chapman, 2013), elle est responsable de la transmission synaptique au niveau des synapses cholinergiques des insectes, dans leur système nerveux central (Ikonomopoulou, 2013). Elle joue également un rôle important dans la transmission synaptique et les jonctions neuromusculaires des acariens et des helminthes, raison pour laquelle le spectre des agents de contrôle qui altèrent l'activité cholinergique s'étend généralement aussi à ces parasites. Son activité dans les synapses est décrite dans les prochains paragraphes, à l'aide de la figure 9, où les chiffres ① à ③ correspondent aux sites d'action des six groupes susmentionnés, avec le ② étant la cible de plusieurs groupes différents.

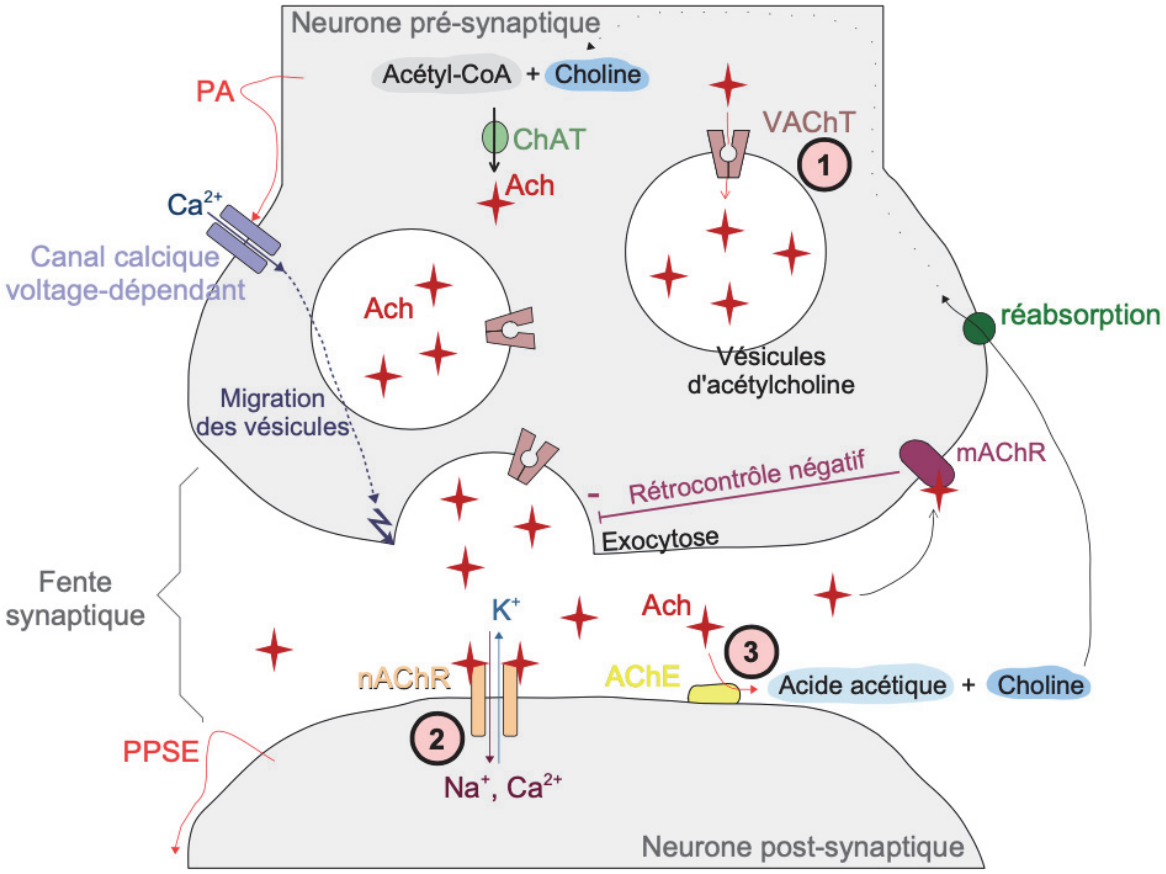


Figure 9 : Fonctionnement de l'acétylcholine au sein d'une synapse cholinergique et acteurs de l'activité cholinergique. Le neurotransmetteur acétylcholine est synthétisée par la choline acétylcholinestérase dans le neurone pré-synaptique puis stocké dans des vésicules d'acétylcholine grâce aux transporteurs vésiculaires de l'acétylcholine (①). La migration de ces vésicules vers la fente pré-synaptique lors de l'arrivée d'un potentiel d'action est médiée par les canaux calciques voltage-dépendants qui permettent de lever du blocage et l'exocytose de l'acétylcholine. Ce phénomène est également régulé par les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine situés dans la membrane du neurone pré-synaptique. L'acétylcholine se fixe aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine situés dans la membrane du neurone post-synaptique (②) et induit un potentiel post-synaptique excitateur avant d'être de nouveau libéré dans la fente synaptique où il va être hydrolysé en acide acétique et en choline. Cette dernière est réabsorbée par le neurone pré-synaptique où la synthèse d'acétylcholine pourra de nouveau être catalysée. *Ach = acétylcholine, AChE = acétylcholinestérase, ChAT = enzyme choline acétyltransférase, mAChR = récepteur muscarinique de l'acétylcholine, nAChR = récepteur nicotinique de l'acétylcholine, PA = potentiel d'action, PPSE = potentiel post-synaptique excitateur, VAChT = transporteur vésiculaire de l'acétylcholine* (d'après : Bordereau, 2011 ; Chapman, 2013 ; IRAC, 2019 ; Liu, 2022 ; Louat, 2013 ; Mille et al., 2021)

L'acétylcholine est un ester synthétisé dans les terminaisons des neurones pré-synaptiques grâce à l'enzyme choline acétyltransférase (ChAT) qui combine deux molécules que sont la choline et l'acétyl-CoA selon l'équation de la figure 10, avant d'être stocké par le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VAChT) dans des vésicules de sécrétion (① sur la figure 9) (Mille et al., 2021).

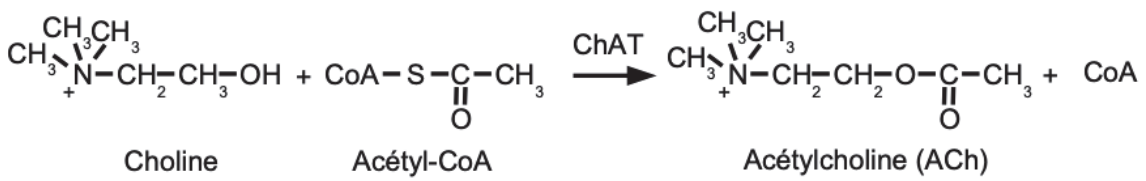


Figure 10 : Équation de la synthèse d'acétylcholine catalysée par l'enzyme choline acétyltransférase (ChAT).

Dans des conditions normales, l'arrivée d'un potentiel d'action (PA) dans la terminaison du neurone pré-synaptique permet l'activation des canaux calciques voltage-dépendants à l'origine de la levée du blocage des vésicules d'acétylcholines qui vont alors migrer et entamer un processus d'exocytose, libérant ainsi l'acétylcholine dans la fente pré-synaptique. Plus le nombre ou la fréquence de PA est élevé, plus un nombre important de vésicules va fusionner avec la membrane pré-synaptique et libérer de l'acétylcholine en grand nombre (Bordereau, 2011 ; Chapman, 2013 ; Liu, 2022).

Dans la fente synaptique, l'acétylcholine va se fixer aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) situés dans la membrane neuronale post-synaptique (② sur la figure 9) ce qui va induire un changement conformationnel et une ouverture du canal ionique permettant une sortie d'ions K^+ et une entrée d'ions Na^+. Ces courants ioniques sont responsables d'un déséquilibre du potentiel de membrane et donc d'une dépolarisation de la membrane à l'origine d'un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) dont l'amplitude va dépendre de la quantité d'acétylcholine libérée dans la fente synaptique. Si l'ensemble des PPSE de toutes les synapses d'un même neurone dépasse un certain seuil, alors un potentiel d'action sera à son tour créé dans le neurone post-synaptique (Bordereau, 2011 ; Chapman, 2013 ; Louat, 2013).

Une partie de l'acétylcholine libre va également se fixer aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (mAChR) situés dans la membrane plasmique du bouton pré-synaptique, ce qui va réguler l'excrétion d'acétylcholine. L'acétylcholine libre est rapidement dégradée par l'acétylcholinestérase (AChE) en choline et en acide acétique (③ sur la figure 9) ce qui permet d'éviter une accumulation dans la fente synaptique, puis la choline est réabsorbée par les terminaisons des neurones pré-synaptiques pour être de nouveau synthétisée en acétylcholine (Bodereau, 2011 ; Liu, 2022 ; Louat, 2013 ; Mille et al., 2021).

Plutôt que de présenter chaque groupe dans l'ordre dans lequel il a été ajouté à la classification de l'IRAC et toujours dans un souci de compréhension et de logique, nous étudierons chacun des modes d'action de cette partie dans l'ordre dans lequel ils apparaissent dans les conditions normales de la transmission synaptique évoquées ci-dessus, de ① à ③.

1. Les inhibiteurs du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VAChT)

Les inhibiteurs du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VAChT) sont des molécules qui, par ingestion ou contact, altèrent l'activité cholinergique en affectant le stockage de l'acétylcholine dans les terminaisons des neurones pré-synaptiques (① sur la figure 9) et donc sa libération dans la fente synaptique, empêchant la transmission synaptique et conduisant à un arrêt rapide de l'alimentation et à une paralysie pouvant mener à la mort (Goodchild et al., 2024 ; IRAC, 2024b).

Les VAChT ont été découverts au début des années 1990 et décrits notamment par Roghani et al. en 1994 (Roghani et al., 1994). Le VAChT et ses inhibiteurs ont depuis été beaucoup étudiés chez les vertébrés car il a été montré chez les souris qu'une réduction partielle de l'activité des VAChT était à l'origine de plusieurs affections neurologiques associées au dysfonctionnement de l'activité cholinergique comme des déficits cognitifs, des myasthénies ou encore une susceptibilité augmentée pour certains types d'épilepsie et leur étude est notamment intéressante pour comprendre et suivre la progression de la maladie d'Alzheimer (Giboureau, 2010 ; Liu et al., 2022).

Un transporteur vésiculaire de l'acétylcholine est une protéine transmembranaire dont le gène est encodé dans le premier intron du gène codant pour l'enzyme choline acétyltransférase (ChAT) sur un cadre de lecture de 1590 paires de base (pb), rendant ces deux protéines co-exprimées et co-régulées dans les terminaisons des neurones pré-synaptiques (Mallet et al., 1998 ; Goodchild et al., 2024). Les VAChT sont composés de 2 domaines pseudo-symétriques contenant chacun 6 hélices transmembranaires et appelés domaine N (hélices de 1 à 6) et domaine C (hélices de 7 à 12). Les domaines 1 et 7 forment des structures cavitaires représentant les sites actifs où vont se lier les ligands et qui seront accessibles alternativement selon que la protéine soit en conformation "inward" c'est à dire ouverte vers le cytosol ou "outward" ouverte vers la lumière. (Desplanque, 2024 ; Goodchild et al., 2024).

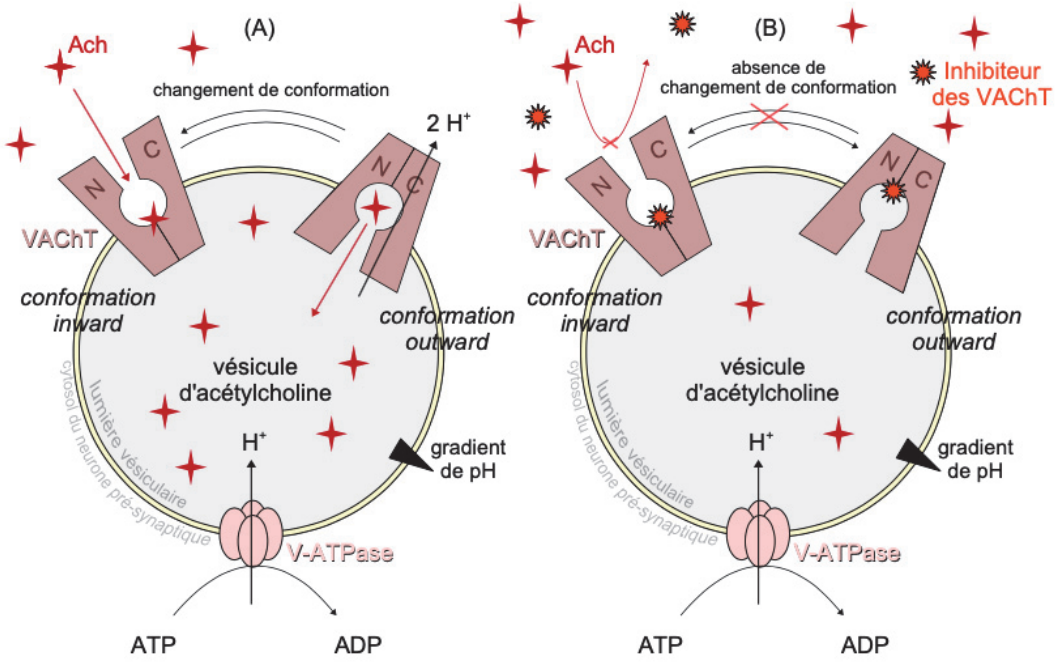


Figure 11 : Fonctionnement des transporteurs vésiculaires de l'acétylcholine en présence d'acétylcholine seule (A) et en présence d'inhibiteurs du type spiroindolines ou alkylsulfones (B). L'acétylcholine nouvellement synthétisée dans le neurone se fixe dans le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine en conformation *inward* ce qui provoque un changement de conformation en *outward* et permet son relargage dans la vésicule en échange de deux protons H^+ dont le gradient est entretenu par une pompe à protons ATPase vésiculaire. *Ach = acétylcholine, VAChT = transporteur vésiculaire de l'acétylcholine, V-ATPase = pompe à protons ATPase vésiculaire.* (d'après : Desplanque, 2024 ; Goodchild et al., 2024 ; Guiheneuc, 2003 ; Cash et at., 2016)

C'est dans ces sites actifs et en conformation "inward" que va se lier l'acétylcholine cytosolique (voir figure 11A) avant d'être transportée dans la lumière vésiculaire lors d'un changement de conformation en "outward", en échange d'une sortie passive de 2 protons H+ qui seront exportés dans le cytoplasme. Le gradient de pH entre la vésicule et le cytoplasme est maintenu autour de ΔpH = 1,5 par une pompe à protons ATPase vésiculaire ce qui permet d'entretenir le phénomène de stockage de l'acétylcholine à contre-gradient (Desplanque, 2024 ; Goodchild et al., 2024 ; Guiheneuc, 2003).

Ce n'est qu'en 2012 que les premiers liens entre l'inhibition du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine et une activité antiparasitaire chez les invertébrés a pu être mise en évidence avec l'étude du mode d'action des Spiroindolines, des insecticides mis au jour dans les années 2000 lors de la recherche de nouvelles molécules pour contrer les résistances dans l'agriculture (Sluder et al., 2012). Plus récemment, les alkylsulfones,

représentés par les oxazosulfyls, ont fait leur apparition dans la classification des modes d'action de l'IRAC dans le groupe 37, après avoir été initialement placés dans la catégorie "mode d'action inconnu" et avoir été suspectés d'agir sur les canaux sodiques pendant plusieurs années (Goodchild et al., 2024 ; IRAC, 2024b). Ces pesticides restent pour le moment peu commercialisés et principalement aux États-Unis, mais la découverte de nouvelles molécules insecticides et leur importance dans les stratégies de gestion de la résistance aux insecticides n'est pas à négliger (IRAC, 2021a ; Lutz et al., 2015).

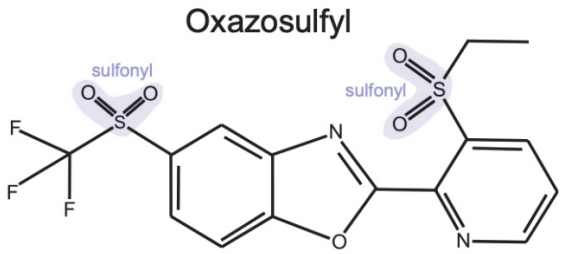


Figure 12 : Structure chimique de l'oxazosulfyl.

Le spectre d'activité de ces insecticides semble assez large et touche les insectes suceurs et broyeurs comme certains Lépidoptères et Coléoptères, mais aussi des Hémiptères, Thysanoptères et Hétéroptères (Goodchild et al., 2024). Bien qu'aucune trace d'une l'utilisation "sur le terrain" en tant anthelminthique n'ait pu être trouvée dans la littérature, que ce soit dans le domaine agricole ou vétérinaire, certaines études ont montré le potentiel anthelminthique des inhibiteurs des VAChT, avec notamment le Nemacol, une molécule qui a fait ses preuves *in vitro* en tant qu'inhibiteur des VAChT chez le nématode libre Caenorhabditis elegans (Harrington et al., 2023). En 2015, une équipe de chercheurs allemands s'était déjà penchée sur la question d'une utilisation des spiroindolines en tant qu'anthelminthes actifs contre de nombreux helminthes d'importance vétérinaire et avaient déposé un brevet aux États-Unis (US 2015/0057302A1) (Lutz et al., 2015). Ces découvertes pourraient donc mener, après des études plus approfondies, à la commercialisation de nouveaux inhibiteurs des VAChT avec une activité anthelminthique.

En ce qui concerne le mode d'action des inhibiteurs des VAChT, représenté sur la figure 11B, il existe un unique site d'action à haute affinité, très similaire voire commun aux oxazosulfyls et aux spiroindolines, ayant été identifié en utilisant un analogue radiomarqué des alkylsulfones et des spiroindolines lors d'études sur la mouche *Lucilia sericata* (Goodchild et al., 2024). Lorsqu'un inhibiteur se fixe, il empêche la fixation de l'acétylcholine sur son propre site et empêche donc son transport dans les vésicules. La quantité d'acétylcholine libérée dans la fente synaptique et donc la transmission synaptique sont alors diminuées. Cet effet a été étudié à l'aide d'une technique patch-clamp sur des neurones de *Drosophila* qui a permis d'enregistrer une diminution de la fréquence des potentiels post-synaptiques excitateurs après ingestion d'alkylsulfone (Goodchild et al., 2024) ou de spiroindoline (Cash et at., 2016). C'est cette diminution ou inhibition de la transmission synaptique qui est à l'origine des effets évoqués précédemment.

2. Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine, une cible importante dans la lutte contre les parasites

Le récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) est l'une des cibles les plus utilisées pour le contrôle des parasites avec les pesticides ciblant les nAChR représentant 29 % de la part du marché mondial en 2019 (Jeschke, 2021). C'est la cible de nombreuses classes d'antiparasitaires largement utilisées comme les néonicotinoïdes et les spinosynes, mais aussi d'autres classes moins utilisées et pouvant donc avoir un intérêt dans la lutte contre la résistance, comme le peptide GS-ω/κ-HXTX-Hv1a ou les analogues de la néréistoxine. Chacune des familles citées ci-dessus a une action différente sur le nAChR dont le mécanisme et les effets seront décrits dans les prochaines sous-parties, mais elles perturbent toutes le passage sélectif d'ions à travers le nAChR (② sur la figure 9) et donc la dépolarisation de la membrane et la création d'un potentiel post-synaptique excitateur (IRAC 2024b, Thany et al., 2007).

Les nAChR sont des protéines transmembranaires pentamériques allostériques, situées principalement dans les synapses neuro-neuroniques et neuromusculaires, dans la membrane de l'élément post-synaptique (Jeschke et Nauen, 2011). Ce sont des canaux ioniques ligand-dépendants qui, dans des conditions normales et après liaison avec l'acétylcholine, permettent le passage d'ions sodium Na^+, calcium Ca^{2+} et potassium K^+ à travers un canal ionique formé par les cinq sous-unités assemblées en rosette (Thany et al., 2007).

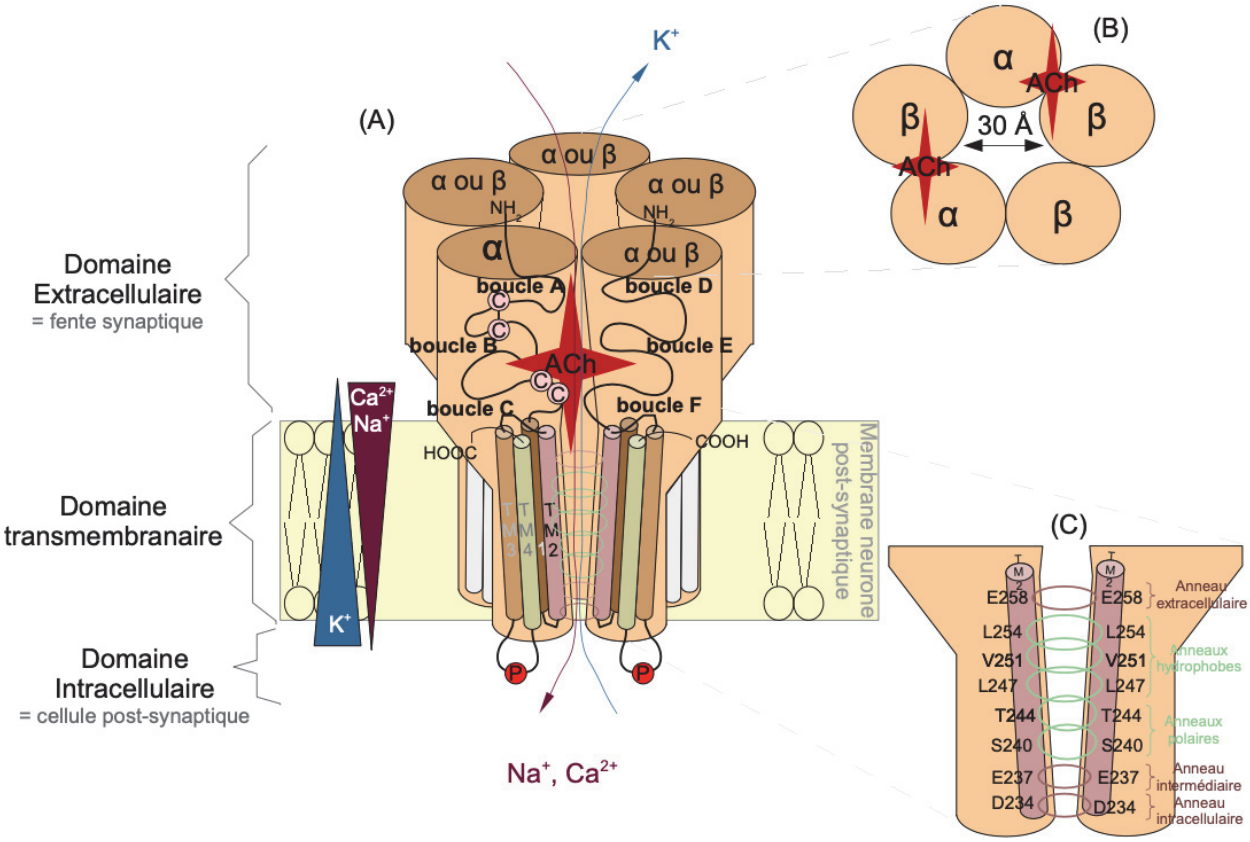


Figure 13 : Structure du récepteur nicotinique à l'acétylcholine. (A) Récepteur pentamérique formant un canal ionique sélectif aux ions sodium Na^+, calcium Ca^{2+} et potassium K^+ et situé dans la membrane plasmique du neurone post-synaptique ou de la cellule musculaire post-synaptique. (B) Assemblage des différentes sous-unités en rosette pour former les nAChR chez les insectes. Si toutes les sous-unités sont α, le récepteur est dit homomérique, sinon il est dit hétéromérique. L'acétylcholine se fixe dans le site orthostérique situé à

l'interface entre une sous-unité α et une autre sous-unité α ou non-α. (C) représentation des anneaux formés par les acides aminés des domaines transmembranaires 2, à l'intérieur du pore ionique. *ACh = acétylcholine, © = cystéine, D = acide aspartique, E = acide glutamique, L = leucine, P = phosphore, S = sérine, T = thréonine, V = valine, TM = domaine transmembranaire* (d'après Le Mauff, 2021 ; Louat, 2013 ; Thany et al., 2007)

Chaque sous-unité comprend environ 500 acides aminés, est codée par des gènes différents et formée des éléments suivants, représentés dans la figure 13 (Arias, 1997 ; Bodereau, 2011 ; Jeschke et Nauen, 2011 ; Jones et Sattelle, 2010 ; Le Mauff, 2021 ; Thany et al., 2007) :

- D'un domaine N-terminal (-NH_2) hydrophile extracellulaire (= synaptique) composé de 6 boucles (de A à F) jouant un rôle dans la fixation de l'Ach et comprenant un pont disulfure entre deux cystéines séparées de 13 acides aminés, qui classe ces récepteurs dans la super famille "Cys-loop" et joue un rôle dans l'assemblage de la forme tridimensionnelle du récepteur et dans son ouverture. Si la boucle C possède deux cystéines adjacentes (Cys192 et Cys193), la sous-unité est qualifiée de sous-unité α tandis que si elle n'en possède pas, la sous-unité est dite non-α et sera qualifiée de sous-unité β. Ce sont ces deux cystéines adjacentes qui sont responsables de la fixation de l'Ach (figure 13A) ;
- De quatre domaines transmembranaires (hélices TM1 à TM4) dont le domaine TM2 participe à la formation d'un pore ionique d'environ 30 Å lors de l'assemblage avec les 4 autres sous-unités. Les acides aminés des domaines TM2 des 5 sous-unités vont créer un domaine hydrophobe constitué de 3 "anneaux" de résidus verticaux (leucine, valine et leucine de l'extérieur vers l'intérieur) et un domaine polaire constitué de 2 anneaux (sérine et thréonine), qui abritent certains sites dit "allostériques" et jouent un rôle dans l'ouverture/fermeture du récepteur et l'imperméabilité du canal aux ions en état de repos, ainsi que des domaines chargés négativement constitués de 3 anneaux de résidus anioniques extracellulaire, intermédiaire et intracellulaire qui jouent un rôle dans la sélectivité du canal pour les ions (figure 13C) ;
- D'une large boucle intracellulaire située entre les domaines TM3 et TM4, qui contient un site dont la phosphorylation/déphosphorylation joue un rôle dans la régulation des nAChR ;
- D'un domaine C-terminal (-COOH) hydrophile extracellulaire.

Il existe plusieurs types de sous-unités α et β dont le nombre de gènes les codant peut varier chez les différents parasites. Ainsi, chez *Drosophila melanogaster* il existe par exemple des gènes codant pour dix sous-unités différentes dont sept sous-unités α (nommées α1 à α7) et trois sous-unités β (nommées β1 à β3) alors que *Tribolium castaneum* en possède douze (α1-11 et β1). Il existe relativement peu de gènes codant pour les sous-unités du nAChR chez les insectes, comparés aux vertébrés où dix-sept sous-unités ont été identifiées (α1–α10, β1–β4, γ, δ and ε) ou même aux nématodes où l'étude du génome de *Caenorhabditis elegans* a permis d'identifier les gènes pour 29 sous-unités, soit la plus grande famille de gènes codants pour les sous-unités du nAChR jamais étudiée, mais des processus de modification post-transcriptionnelle comme l'épissage alternatif et l'édition d'ARNm viennent cependant venir amplifier la diversité des sous-unités produites (Jones et al., 2007 ; Jones et Sattelle, 2010 ; Le Mauff, 2022).

Les nAChR peuvent être soit homomériques, c'est à dire qu'ils possèdent 5 sous-unités α identiques, soit hétéromériques, c'est à dire qu'ils possèdent un assemblage d'au moins deux types de sous-unités différentes parmi ses 5 sous-unités, que ce soient des sous-unités α différentes ou un mélange α et β (Jones et Sattelle, 2010). Leur composition en sous-unités va déterminer à la fois leurs propriétés fonctionnelles et pharmacologiques, et

notamment le nombre de sites de liaison de l'ACh (figure 13B). En effet, le site de fixation de l'ACh dit "site orthostérique" dépend de cet assemblage puisqu'il est situé à l'interface entre deux sous-unités : une sous-unité α, composante principale qui fournit les boucles A à C de son domaine N-terminal et donc le doublet de cystéines, et une sous-unité α ou non-α, composante secondaire qui fournit les boucles D à F de son domaine N-terminal. Ainsi, un nAChR homomérique pourra compter 5 sites de liaison à l'ACh tandis que les nAChR hétéromériques pourront compter autant de sites de liaison qu'ils ne possèdent de sous-unité α sensibles à l'Ach. Certaines sous-unités α sont plus ou moins sensibles à l'Ach et l'assemblage de sous-unités α non sensibles donnera des nAChR non fonctionnels (Bodereau, 2011 ; Jones et Sattelle, 2010 ; Le Mauff, 2021).

Des études avec des radioligands chez *Torpedo californica* ont permis de déterminer certains des résidus nécessaires à la fixation de l'ACh dans le site orthostérique. Ainsi, il a été montré que la forme tridimensionnelle des nAChR permettait la formation d'une poche hydrophobe contenant deux sites distincts (Albuquerque et al., 2009 ; Galzi et al., 1990 ; Le Mauff, 2021 ; Middleton et Cohen, 1991) :

- Un site dit "positif", formé par la sous-unité principale α, qui contient les deux cystéines adjacentes αCys192 et αCys193 mentionnées précédemments ainsi que quatres acides aminés hydrophobes tyrosine et tryptophane éloignés dans la séquence initiale qui sont rapprochés par la forme tridimensionnelle (αTyr93, αTrp149, αTyr190, et αTyr198). Ce site est généralement responsable de l'affinité avec le ligand.
- Un site dit "négatif", formé par la sous-unité secondaire, qui contient des acides aminés leucine, méthionine et tryptophane (Leu112, Met114 et Trp53) impliqués dans la liaison de l'ACh. Ce site est généralement responsable de la sélectivité du ligand.

La fixation des molécules d'Ach dans le site orthostérique des nAChR entraîne un changement de conformation du récepteur qui passe de l'état "fermé" à l'état "ouvert", ce qui va permettre le passage d'ions dans le canal. Ce changement est dû à une modification de position de la boucle C de la sous-unité α dans le domaine extracellulaire qui va envelopper l'ACh et l'immobiliser à la suite de sa fixation grâce aux changements des liaisons hydrogènes dans le site actif, ce qui va également provoquer un changement de conformation des hélices TM2 et TM3 dans le domaine transmembranaire de la sous-unité non-α et élargir le canal qui devient perméable aux ions (Le Mauff, 2021 ; Unwin et Fujiyoshi, 2012). Du fait de la polarité de la membrane et de la sélectivité des anneaux chargés négativement à l'entrée du canal, un courant entrant d'ions Na^+ et Ca^{2+} ainsi qu'un courant sortant d'ions K^+ se mettent en place ce qui provoque une dépolarisation de la membrane et la création d'un potentiel post-synaptique excitateur. Lors d'un contact prolongé avec l'Ach, le récepteur subit un nouveau changement de conformation en état "désensibilisé" où le canal se referme mais l'ACh reste fixée, empêchant tout nouveau ligand de se fixer à sa place. Un dernier changement de conformation va libérer l'ACh dans la fente synaptique (qui sera hydrolysée par l'acétylcholinestérase) et restaurer l'état "fermé" du récepteur dont le site actif sera de nouveau accessible aux ligands (Arias, 1997 ; Le Mauff, 2021 ; Unwin et Fujiyoshi, 2012).

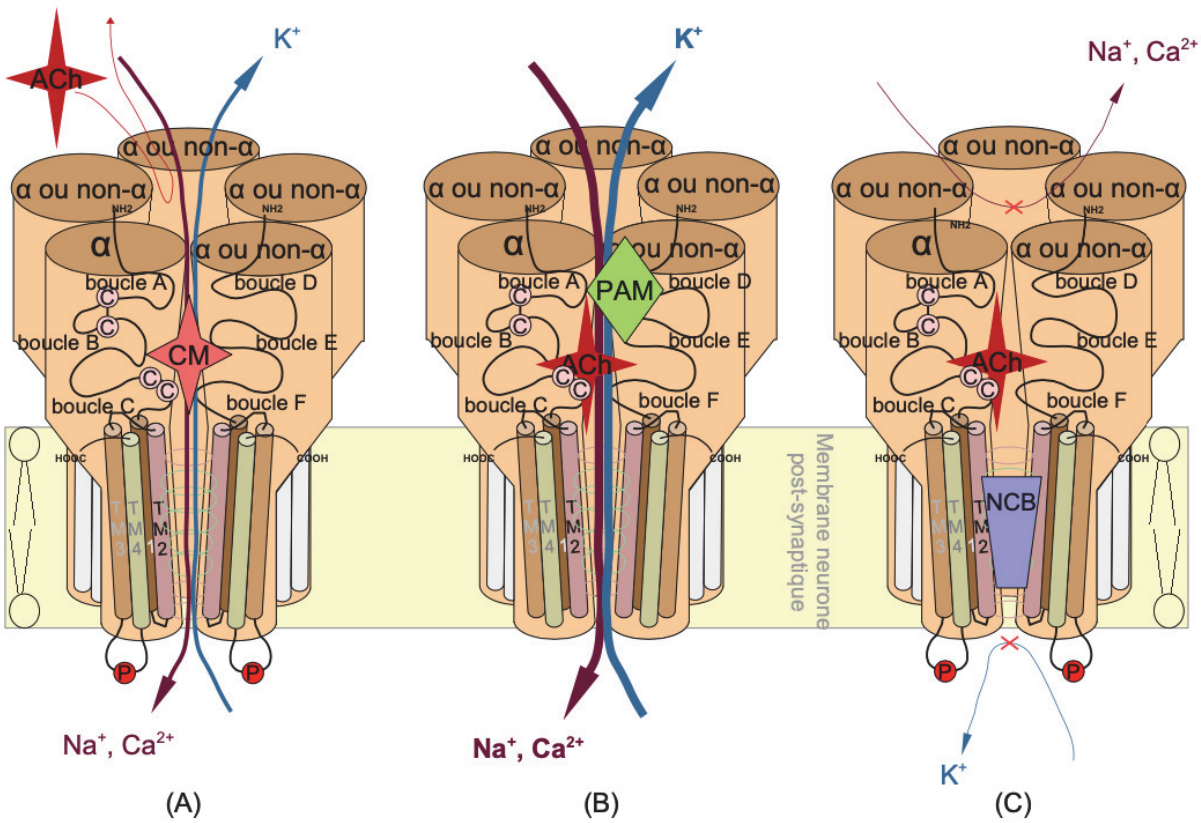


Figure 14 : Schéma montrant les différentes interactions possibles des composés avec les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. (A) Les modulateurs compétitifs (CM) se fixent dans le site orthostérique et empêchent l'acétylcholine de se fixer. L'effet obtenu dépend de la molécule et de son effet agoniste ou antagoniste. (B) Les modulateurs allostériques positifs (PAM) se fixent sur un site allostérique différent du site orthostérique sans entrer en compétition avec l'acétylcholine et va permettre de potentialiser la réaction initiale du nAChR. (C) Les bloqueurs non compétitifs (NCB) se fixent au niveau du pore ionique et empêchent le flux d'ions de circuler, malgré la fixation de l'acétylcholine dans son site orthostérique (d'après Arias, 1997 et 1998a ; IRAC, 2024b)

Les modulateurs compétitifs comme les néonicotinoïdes agissent sur ce même site orthostérique (figure 14A), mais il existe d'autres sites de fixation appelés "sites allostériques", dont la structure moléculaire est souvent mal ou non définie, avec lesquels des modulateurs allostériques peuvent interagir, ce qui va altérer les propriétés fonctionnelles du nAChR de plusieurs manières possibles (Arias, 1997 ; Arias, 1998a ; Cartereau, 2019) :

- Par une augmentation de l'amplitude du courant, lorsqu'un agoniste comme l'ACh est fixé dans le site orthostérique, ce qui augmente l'efficacité de l'agoniste, soit en augmentant son affinité avec le nAChR, soit en facilitant le passage à l'état "ouvert". Les modulateurs ayant cet effet sont appelés modulateurs allostériques positifs (ou positive allosteric modulators en anglais, PAM), ils peuvent également réduire la vitesse de désensibilisation du nAChR (PAM de type II) ou non (PAM de type I). On peut citer parmi les PAM certains neurostéroïdes, l'ion calcium Ca^{2+} ou encore certains insecticides comme les Spinosynes et le peptide GS-ω/κ-HXTX-Hv1a (figure 14B).
- Par une réduction du temps moyen d'ouverture sans modification de la fixation de l'agoniste dans le site orthostérique, en forçant le retour à l'équilibre ou l'état désensibilisé. Les modulateurs ayant cet effet sont appelés modulateurs allostériques négatifs (ou negative allosteric modulators, NAM) ou encore antagonistes non-compétitifs. On peut également inclure dans cette catégorie certaines molécules qui se lient à l'intérieur du canal et bloquent les courants d'ions,

qu'on appellera bloqueur non compétitif (ou non competitive blocker, NCB) comme c'est le cas des analogues de la néréistoxine, des molécules à activité insecticide (figure 14C).

Il semblerait que les sites de fixation des NAM et des NCB soient plutôt situés dans les domaines transmembranaires, au niveau des anneaux hydrophobes précédemment décrits créés par l'assemblage des TM2 des 5 sous-unités (figure XC), tandis que les PAM seraient plutôt situés dans le domaine extracellulaire, à l'intersection entre deux sous-unités, au niveau des extrémités N-terminales, comme c'est le cas pour le site allostérique de l'ion Ca^{2+}, un PAM endogène qui régule la potentialisation du nAChR et qui semble impliquer les acides aminés 161 à 172 de la sous-unité secondaire α7 (Arias, 1997 ; Arias, 1998 ; Galzi et al., 1996).

Nous allons maintenant voir en détail l'action des différents antiparasitaires qui modulent l'activité normale des nAChR.

a. Les modulateurs compétitifs des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR)

Le groupe 4 de la classification des modes d'action de l'IRAC comprend des modulateurs compétitifs des nAChR, c'est-à-dire que les molécules se lient à la place de l'ACh dans le site orthostérique des nAChR. Dans la dernière version v11.2, il comprend 6 sous-groupes que sont les Néonicotinoïdes [groupe 4A], la Nicotine [groupe 4B], les Sulfoximines [groupe 4C], les Buténolides [groupe 4D], les Mésoioniques [groupe 4E] et enfin les Pyridylidènes [groupe 4F], (IRAC, 2024b).

Bien que le mode d'action ne fût à l'époque pas connu, la découverte des propriétés insecticides du tabac (qui contient de la nicotine) revient à Jean-Baptiste de la Quintinie, le créateur du "Potager du Roi", en 1690. Ce n'est que deux siècles et demi plus tard que l'usage de la nicotine isolée en tant qu'insecticide s'est développé, en particulier contre les insectes piqueurs-suceurs, mais elle a depuis été abandonnée du fait de sa toxicité pour les mammifères et de son manque d'efficacité (Taillebois, 2014). L'étude de sa structure chimique est néanmoins responsable de la découverte et du développement des néonicotinoïdes dans les années 1970 à 1980, et on verra par la suite apparaître sur le marché des néonicotinoïdes comme l'imidaclopride en 1994 (Jeschke et Nauen, 2008 ; Louat, 2014). En 2018, les néonicotinoïdes représentaient 24 % de la part du marché mondial des produits phytopharmaceutiques (Sparks et al., 2020) mais ils ont depuis été soumis à de grosses restrictions et interdictions dans les pays membres de l'Union Européenne et notamment en France à cause de leur impact sur les pollinisateurs (Loi n° 2016-1087 du 8 août 2016). L'imidaclopride, le dinotéfurane, et le nitenpyrame restent néanmoins autorisés en médecine vétérinaire bien qu'ils soient issus de produits phytosanitaires. Face aux restrictions grandissantes sur les néonicotinoïdes et à l'émergence de résistances, de nouveaux composés plus sécuritaires agissant comme modulateurs compétitifs des nAChR ont fait leur apparition sur le marché avec les sulfoximines en 2012, suivies des buténolides en 2015, des mésoioniques en 2018 et plus récemment des pyridylidènes avec le flupyrimine. Même si tous ces composés ont le même mode d'action et ciblent le même site d'action, les preuves actuelles montrent qu'une résistance croisée métabolique est peu probable, d'où leur classement dans des sous-groupes différents (IRAC, 2024b ; Jeschke, 2021 ; Onozaki et al., 2017). On trouve également trois molécules à usage vétérinaire qui sont des modulateurs compétitifs des

nAChR mais ne figurent pas dans la classification de l'IRAC et qui sont efficaces contre certains nématodes : les tétrahydropyrimidines (pyrantel et oxantel) et les imidazothiazole (lévamisole) qui sont considérés comme étant des agonistes compétitifs des nAChR (Page, 2008).

i. Les néonicotinoïdes

Le succès des néonicotinoïdes dans le monde agricole vient du fait qu'ils soient efficaces sur un large éventail d'insectes et de types de cultures, qu'ils peuvent être utilisés à la fois pour le traitement des parties aériennes des plantes, le traitement des sols et l'enrobage de semences, mais aussi qu'ils ont une bonne sélectivité pour les insectes comparée aux mammifères (Le Mauff, 2022 ; Jeschke et Nauen, 2008). En médecine vétérinaire, ce sont des topiques à usage cutané qui ciblent majoritairement les puces adultes (et les tiques dans une moindre mesure) des carnivores domestiques (Page, 2008).

L'imidaclopride est le premier néonicotinoïde à être dérivé de la nithiazine, un insecticide lui-même dérivé de la nicotine, très efficace mais photosensible qui a vite été remplacé par de nouvelles générations de néonicotinoïdes. Le reste des néonicotinoïdes en dérive aussi, leur donnant tous une structure plus ou moins commune et leur permettant d'être classés en 3 groupes selon que leur pharmacophore soit un groupement $C{=}CHNO_2$ (les nitrométhylènes), un groupement $C{=}NNO_2$ (les nitroguanidines) ou un groupement C=NCN (les cyanoamidines). Ces groupes peuvent aussi être subdivisés selon la structure cyclique ou à chaîne ouverte de la molécule (figure 15). Tous les néonicotinoïdes commercialisés possèdent au moins un groupement amine tertiaire dans leur structure, ce qui les différencie des sulfoximines (Cartereau, 2018 ; Le Mauff, 2021 ; Jeschke et Nauen, 2008 ; Sparks et al., 2013).

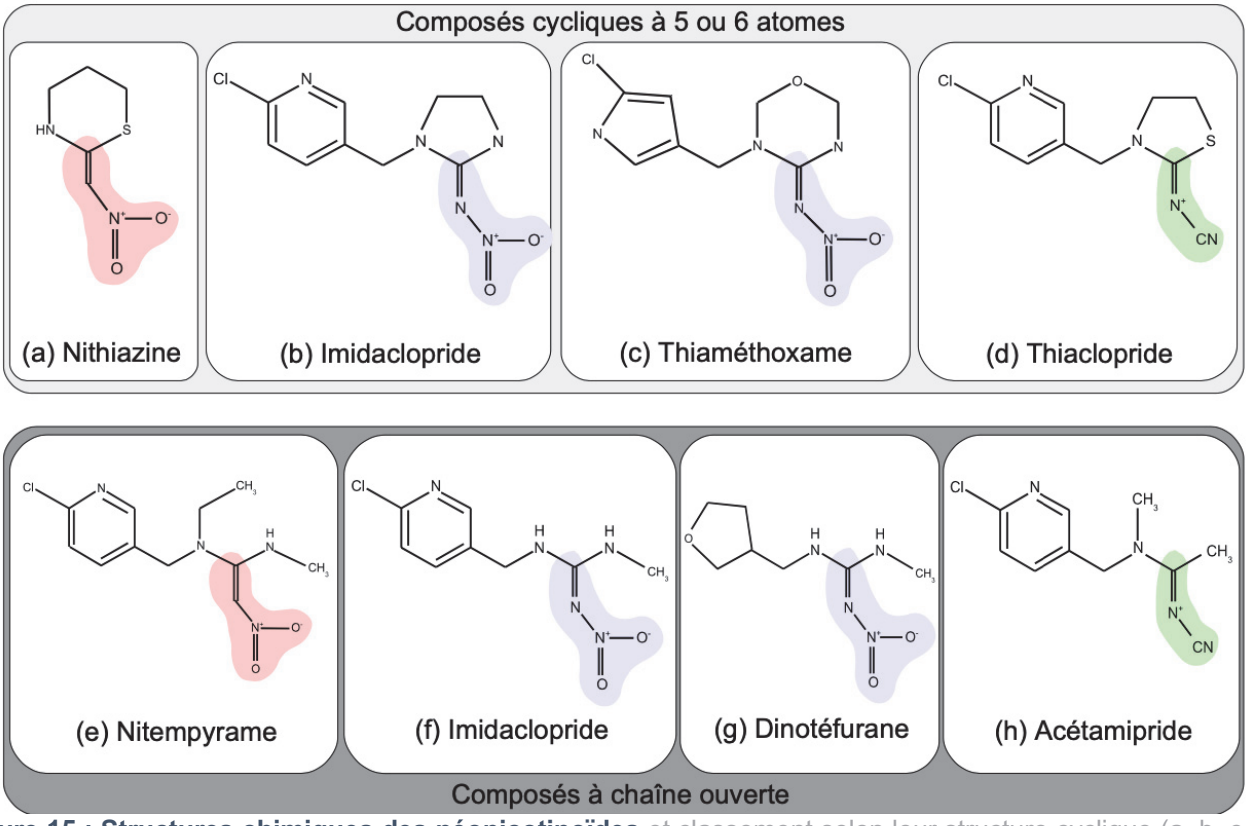


Figure 15 : Structures chimiques des néonicotinoïdes et classement selon leur structure cyclique (a, b, c et d) ou à chaîne ouverte (e, f, g et h) et selon leur pharmacophore (nitrométhylènes en rose, nitroguanidines

en bleu et cyanoamidines en vert). Toutes les molécules dérivent du nithiazine (d'après Cartereau, 2018 ; Le Mauff, 2021 ; Jeschke et Nauen, 2008).

En ce qui concerne leur mode d'action, les néonicotinoïdes sont des modulateurs compétitifs, c'est à dire qu'ils se lient au même endroit que l'ACh au niveau des 6 boucles du domaine N-terminal de deux sous-unités adjacentes qui constituent le site orthostérique et les acides aminés des boucles C et D semblent particulièrement importantes dans la sensibilité du récepteur à ces molécules (Cartereau, 2018 ; Ihara et al., 2015). Des études de compétition avec des néonicotinoïdes radiomarqués ont montré que leur site de fixation pouvait varier légèrement selon la molécule mais également selon les espèces ciblées et leurs différents récepteurs nAChR, mais que leur liaison empêchait dans tous les cas celle de l'ACh sur le site orthostérique (Bodereau, 2011). Les néonicotinoïdes sont des agonistes, c'est à dire que leur fixation sur les nAChR entraîne l'ouverture du canal et, du fait de la polarité de la membrane et de la sélectivité du canal, la création d'un courant entrant d'ions Na^+ et Ca^{2+}, ainsi que d'un courant sortant d'ions K^+ ce qui perturbe le potentiel de membrane et provoque une dépolarisation de cette dernière, responsable de la création d'un PPSE. Comme l'AChE ne dégrade pas ces insecticides, ils restent dans la fente synaptique et provoquent une dépolarisation permanente de la membrane post-synaptique ce qui conduit à une hyperexcitation et *in fine* à une paralysie puis à la mort de l'insecte. Les néonicotinoïdes peuvent être agonistes partiels (e.g. imidaclopride, acétamipride) ou totaux (e.g. clothianidine, dinotéfurane) ce qui va faire varier la réponse en intensité et en durée (Bodereau, 2011 ; Cartereau, 2018 ; Louat, 2013).

ii. Les sulfoximines

Les sulfoximines sont des molécules efficaces sur un grand nombre d'insectes piqueurs-suceurs de sève et notamment ceux connus pour avoir développé des résistances à d'autres antiparasitaires (e.g. *Myzus persicae* (puceron vert du pêcher), *Aphis gossypii* (puceron du melon), *Bemisia tabaci* (aleurode du tabac) ou encore *Nilaparvata lugens* (cicadelle brune)) ce qui en fait un excellent candidat pour les programmes d'IPM (integrated pest management), en plus de sa faible toxicité pour l'environnement et forte sélectivité pour les insectes (Babcock et al. 2011 ; Jeschke et Nauen, 2011 ; Le Mauff, 2022). En 2018, ces insecticides représentaient 1 % du marché mondial de produits phytosanitaires (Sparks et al., 2020).

Ce sous-groupe ne comprend pour l'instant qu'un seul représentant commercialisé, le sulfoxaflor, dont la structure chimique (figure 16) se distingue de celle des néonicotinoïdes par la présence d'un groupement sulfloximine H_2NOS^- et l'absence d'un amine tertiaire (Babcock et al. 2011 ; Sparks et al., 2013).

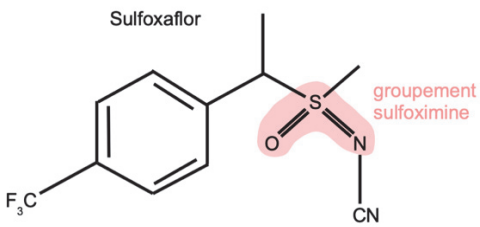


Figure 16 : Structure chimique du sulfoxaflor mettant en évidence le groupement sulfoximine.

En ce qui concerne son mode d'action, le sulfoxaflor est un agoniste compétitif qui possède une assez faible affinité pour le récepteur nAChR mais induit un courant de grande

amplitude, qui semble être dû à son groupement CF_3 mais dont l'origine est encore en cours d'étude. De la même manière que les néonicotinoïdes, il se fixe dans le site orthostérique des nAChR, empêchant l'ACh de s'y fixer, et induit une dépolarisation de la membrane post-synaptique ce qui provoque une hyperexcitation caractérisée par des tremblements, des ondulations des antennes et des flexion-extensions des pattes, suivi d'une paralysie partielle ou complète puis de la mort de l'insecte (Jeschke et Nauen, 2011 ; Sparks et al., 2013). Il semblerait que cette molécule ait une plus grande affinité pour les sites orthostériques formés par les sous-unités α3 et β1 (Lu et al., 2022).

iii. Les buténolides

Les buténolides, dont l'unique représentant sur le marché des produits phytosanitaires est le flupyradifurone, sont principalement utilisés comme insecticides systémique (distribués par le xylème) efficaces contre de nombreux insectes, principalement les insectes suceurs de l'ordre des Hémiptères comme les pucerons et les aleurodes qui sont connus pour être particulièrement destructeurs et qui ont montré des signes de résistance à d'autres insecticides, et sur des cultures variées grâce à diverses méthodes d'application (pulvérisation foliaire, application au sol, traitement des semences, etc.), (Le Mauff, 2021 ; Nauen et al., 2014).

Le flupyradifurone est structurellement proche des néonicotinoïdes mais contient un pharmacophore différent et un atome de chlore qui lui confèrent des propriétés différentes (Nauen et al., 2014).

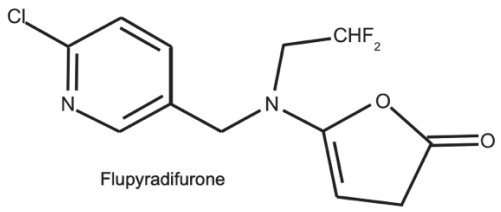


Figure 17 : Structure chimique du flupyradifurone

C'est un agoniste partiel qui a globalement le même mode d'action que les néonicotinoïdes mais a une efficacité plus forte que ceux-ci. Il partage l'affinité des sulfoximines pour les sites orthostériques formés des sous-unités α3 et β1 (Lu et al., 2022 ; Nauen et al., 2014)

iv. Les mésoioniques

Les mésoioniques sont des insecticides qui comptent à ce jour trois molécules commercialisées en agriculture : le dicloromézotiaz, le denmézoditiaz et le triflumézopyrim. Le triflumézopyrim est le premier à avoir été commercialisé, il possède un large spectre qui comprend notamment les blattes, les pucerons et les cicadelles, dont la cicadelle brune *Nilaparvata lugens* qui est résistante à certains néonicotinoïdes, et est efficace par ingestion et par contact (Cordova et al., 2016 ; Jeschke, 2021).

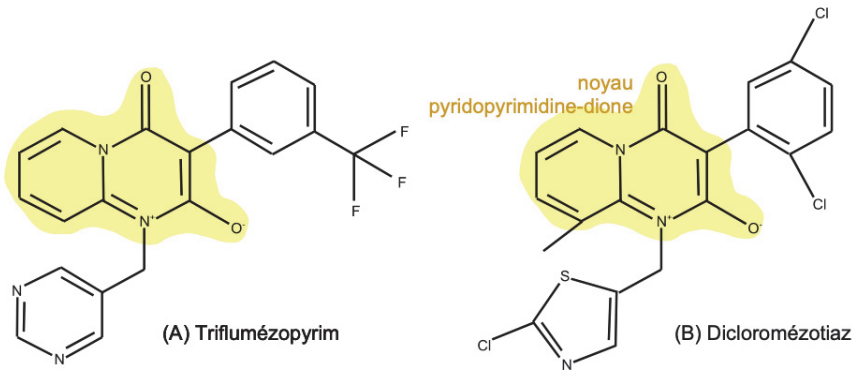


Figure 18 : Structures chimiques du triflumézopyrim (A) et du dicloromézotiaz (B) mettant en évidence leurs noyaux pyridopyrimidine-diones.

Les mésoioniques sont des composés hétérocycliques bipolaires qui possèdent un noyau pyridopyrimidine-dione représenté sur la figure 18 (Cordova et al., 2016). Ce sont des antagonistes compétiteurs qui, en se fixant dans le site orthostérique, inhibent l'activité du nAChR en le faisant passer de l'état "fermé" à l'état "désensibilisé" directement, ce qui induit une réduction de l'activité neurologique des insectes avec des signes de léthargie pouvant aller jusqu'à la mort (Cordova et al., 2016 ; Jeschke, 2021).

v. Les pyridylidènes

Les pyridylidènes ne comportent qu'une seule molécule commercialisée en tant que produit phytosanitaire, le flupyrimine. Il est efficace sur les insectes ravageurs des rizières, notamment ceux devenus résistants aux néonicotinoïdes comme la cicadelle brune *Nilaparvata lugens,* et est plus sécuritaire pour les pollinisateurs (Onozaki et al., 2017).

Le flupyrimine possède une structure particulière (représentée sur la figure 19) puisqu'elle contient à la fois un pharmacophore trifluoroacétyle (CF_3) et un pharmacophore de type N-acylimine qui ont tous les deux un rôle important dans la fixation au nAChR, ainsi que le chloropyridine et les doubles liaisons du cycle (Onozaki et al., 2017).

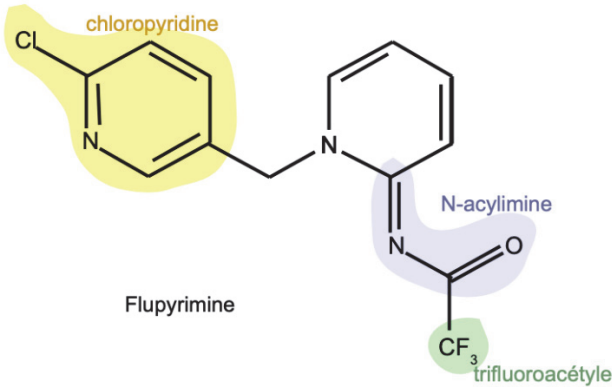


Figure 19 : Structure chimique du flupyrimine mettant en évidence ses deux pharmacophores trifluoroacétyle (en vert) et N-acylimine (en bleu) et son groupe chloropyridine (en jaune).

En effet, les atomes de fluor du pharmacophore trifluoroacetyl interagissent avec les acides aminés des boucles C, D et E du site orthostérique par liaisons hydrogènes et des interactions de Van der Waals tandis que le deuxième pharmacore se niche dans le site

formé par ces boucles. Des interactions électrostatiques ont également lieu entre le chloropyridine et les résidus de la boucle E, ainsi qu'entre les électrons du cycle pyridinylidène et les boucles B et C (Onozaki et al., 2017 ; Terajima et al., 2021). Après fixation, on observe une inhibition du courant induit par l'ACh : le flupyrimine est un antagoniste compétitif du nAChR et les effets sur les insectes seront similaires à ceux des mésoioniques (IRAC, 2019).

vi. Les tétrahydropyrimidines et les imidazothiazole

Les tétrahydropyrimidines (pyrantel et oxantel) et les imidazothiazoles (lévamisole) sont des molécules utilisées en médecine vétérinaire. Le pyrantel, décrit pour la première fois en 1965, est principalement utilisé chez les carnivores domestiques (surtout en association avec le praziquantel et le fébantel, par exemple Drontal ND, Cestem ND ou Prazical ND) et dans une moindre mesure chez les chevaux (Helminthex ND, Strongid ND). Il est efficace contre plusieurs ascaris et ankylostomes, mais pas contre les trichures ce qui a mené au développement de l'oxantel, un dérivé m-oxyphénol du pyrantel efficace contre *Trichuris spp* et présent uniquement dans des préparations à base de pyrantel comme le Dolpac ND. Le lévamisole, découvert en 1966, est lui utilisé comme adulticide stricte contre un grand nombre de strongles digestifs des ruminants, volailles, porcs et carnivores domestiques et comme adulticide et larvicide contre les strongles respiratoires des animaux de rente (e.g. Némisol ND, Capizol ND). Il a également une efficacité secondaire contre les ascaris et les ankylostomes des carnivores domestiques (Martin et Robertson, 2007 ; Page, 2008).

Ce sont tous les trois des composés cycliques mais qui ont des différences structurales représentées dans la figure 20 et responsables des spécificités d'activité : le pyrantel et l'oxantel ont des structures très similaires, basées sur un noyau central tétrahydropyrimidine, mais possèdent une chaîne latérale différente, comprenant un thiophène ou un phénol, respectivement. Le lévamisole lui contient un noyau thiazole fusionné à un noyau imidazoline, substitués par un groupement phényl (Martin et Robertson, 2007).

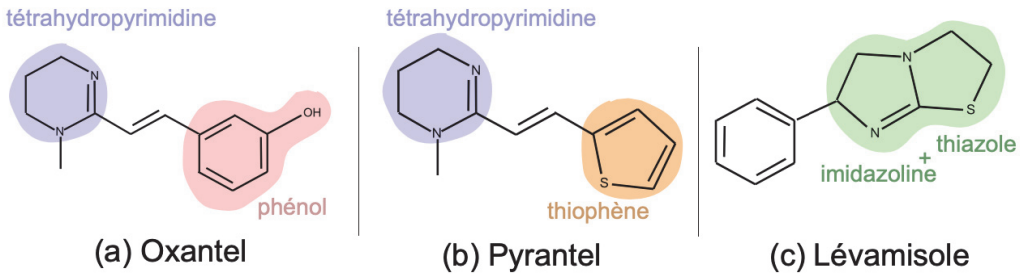


Figure 20 : Structures chimiques des tétrahydropyrimidines (a et b) et de l'imidazothiazole (c) mettant en évidence le noyau central tétrahydropyrimidine (en bleu) de a et b et leurs chaînes latérales différentes (phénol en rouge, thiophène en orange) ainsi que la fusion entre les noyaux imidazoline et thiazole du lévamisole.

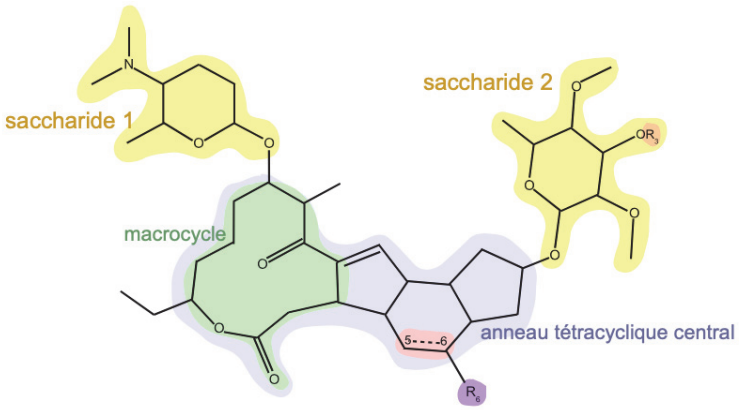
De la même manière que les néonicotinoïdes chez les insectes, ces anthelminthes sont des agonistes compétitifs qui vont se fixer dans le site orthostérique des nAChR des nématodes, qui possèdent une structure globale similaire mais des sous-unités différentes, au niveau du domaine N-terminal entre deux sous-unités adjacentes et préférentiellement sur les sous-types L des nAChR (plutôt que N ou B, qui sont les deux autres sous-types ayant été identifiés). Le site de fixation du pyrantel requiert la présence d'une glutamine Gln57 dans la boucle D de la sous-unité secondaire ainsi que d'un acide glutamique Glu153

dans la boucle B de la sous-unité principale, alors que le lévamisole ne requiert que Glu53 (Martin et Robertson, 2007). La fixation de ces composés entraîne une ouverture du canal, la création d'un courant entrant d'ions Na^+ et Ca^{2+} et d'un courant sortant d'ions K^+ ce qui provoque une dépolarisation de la membrane qui se traduit par une hyperexcitation avec des contractions musculaires puis une paralysie spastique et enfin la mort des parasites (Martin et Robertson, 2007 ; Page, 2008).

b. Les modulateurs allostériques des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) - site I

En 1997, une nouvelle classe d'insecticides agissant sur les nAChR, les spinosynes, fait son apparition sur le marché mais cible cette fois-ci un site différent de l'ACh ce qui s'est révélé être intéressant dans la lutte contre la résistance. Ce sont des dérivés de toxines naturelles produites par *Saccharopolyspora spinosa*, une bactérie commensale du sol. Deux molécules sont actuellement commercialisées comme produits phytosanitaires et médicaments vétérinaires, le spinosad et le spinétorame, et représentaient 3 % de la part du marché mondial en 2018 (Sparks et al., 2020 ; Geng et al., 2013). En agriculture, ils sont utilisés principalement par voie orale et pour leur efficacité contre plusieurs insectes des ordres Coléoptères, Thysanoptères, Isoptères, Hyménoptères et Siphonaptères mais ils sont surtout très efficaces contre les Lépidoptères. Ils présentent de plus un risque réduit pour l'environnement et sont rapidement dégradés (Louat, 2013 ; Salgado et Sparks, 2005 ; Santos et Pereira, 2019). En médecine vétérinaire, ils sont principalement utilisés pour le traitement et la prévention des puces *Ctenocephalides felis* chez les chats et les chiens avec le comprimé de spinosad Comfortis® et en solution de spinétorame en spot-on aux États-Unis, mais il existe des produits pour traiter les poux et les myiases sur les ovins en Australie (Cere, 2021).

Ces molécules sont des composés polykétides-macrolides qui contiennent un anneau tétracyclique unique attaché à deux sucres différents, dont la formule est représentée figure 21 (Santos et Pereira, 2019). Le spinosad, qui est le premier à avoir été commercialisé, est un mélange du spinosyne A (85 %) avec le spinosyne D (15 %) qui sont des molécules naturelles. Le spinetoram, lui, est synthétisé par fermentation à partir d'un mélange de spinosynes J et L qui semblerait avoir un spectre insecticide plus grand (Gent et al., 2013 ; Jeschke et Nauen, 2011 ; Santos et Pereira, 2019).



Composé	Type de spinosyne	Composant	Liaison 5-6	Groupement R_6	Groupement $R_{3'}$
Spinosad	Spinosyne A	Majeur (85%)	Double	H	Méthyle
	Spinosyne D	Mineur (15%)	Double	Méthyle	Méthyle
Spinétorame	Spinosyne J	Majeur	Simple	H	Éthyle
	Spinosyne L	Mineur	Double	Méthyle	Éthyle

Figure 21 : Structure chimique des spinosynes. Le spinosad et le spinétorame sont des mélanges de spinosynes (A et D) et (J et L) respectivement. Ils possèdent tous une structure chimique générale identique avec un anneau tétracyclique central (en bleu) comprenant un macrocycle (en vert) et substitué par deux saccharides (en jaune), mais ils diffèrent au niveau de leur liaison 5-6 (en rouge), de leur groupement R_6 (en violet) et $R_{3'}$ (en orange) (d'après Geng et al., 2013).

Les spinosynes sont des modulateurs positif allostériques (PAM) qui se lient au niveau d'un site allostérique au niveau des sous-unités α6 des récepteur nAChR et prolongent l'effet des agonistes qui se fixent dans le site orthostérique ce qui induit une excitation rapide et prolongée du système nerveux qui va se traduire dans un premier temps par des contractions musculaires involontaires de l'insecte, puis un ataxie et enfin une paralysie qui peut mener à la mort (Jeschke et Nauen, 2011 ; Lu et al., 2022 ; Santos et Pereira, 2019). Il a été montré qu'ils ont également un effet secondaire antagoniste sur les canaux chlorure GABA-dépendants des neurones de petit diamètre (<20 µm) et qu'en se fixant dans un site allostérique ils diminuent les courants d'ions chlorures et donc l'inhibition habituelle sur la transmission neuronale, entraînant une hyperexcitation, mais cet effet reste moins important et n'apparaît pas dans la classification des modes d'action de l'IRAC (IRAC, 2024b ; Salgado et Sparks, 2005).

c. Les modulateurs allostériques des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) - site II

Le groupe 32 de la classification des modes d'action de l'IRAC ne contient pour l'instant qu'un seul agent commercialisé en 2018, le peptide GS-ω/κ-HXTX-Hv1A (Hv1A), un neurotoxique dérivé du venin des araignées de la famille des Atracidae qui agit sur un site allostérique des nAChR. Les venins d'araignées ont longtemps été étudié pour leurs effets neurotoxiques et certains peptides ont montré une activité insecticide, en particulier les hexatoxines isolées d'espèces des genres *Atrax* et *Hadronyche* qui ont révélé une toxicité sélective pour les insectes (lépidoptères et coléoptères principalement), les acariens et les arachnides, ce qui a mené à la commercialisation d'un de leurs dérivés, le peptide Hv1A, couplé à une levure transgénique *Kluyveromyces lactis* et utilisé sur des plantations de fruits

et légumes ainsi que des cultures de grande valeur. L'application peut se faire par voie terrestre, aérienne ou par fumigation et est sans danger pour l'environnement, les animaux aquatiques et les insectes pollinisateurs (Jeschke, 2021 ; Ikonomopoulou et King, 2013 ; Chambers et al., 2019).

Le peptide Hv1A est une hexatoxine qui possède dans sa structure tridimensionnelle un motif appelé "noeud cystine inhibiteur" dans lequel trois ponts disulfures s'entremêlent pour former un pseudo noeud ce qui leur donne une grande stabilité vis à vis des conditions extérieures (températures, pH) mais surtout une résistance aux protéases des arthropodes qui l'empêche de se faire dégrader avant d'avoir atteint les neurones (Ikonomopoulou et King, 2013).

Ce peptide est un modulateur positif allostérique qui se fixe sur un site allostérique des nAChR différent de celui des spinosynes (il n'y a pas de compétition entre les deux composés) et qui augmente l'activité des agonistes fixés dans le site orthostérique en "recrutant" de nouveaux sites orthostériques, ou plutôt en transformant des sites de faible affinité en sites de haute affinité pour les agonistes, grâce à un changement de conformation allostérique, et en retardant le passage à l'état "désensibilisé" (Chambers et al., 2019 ; Bloomquist et al., 2023). Chez la drosophile, il semblerait que ce site allostérique se situe entre les sous-unités α4 et β2 (Korona et al., 2022) mais le site exact de fixation n'est pour le moment pas connu et des études à l'aide de radioligands seraient nécessaires pour l'identifier précisément (Bloomquist et al., 2023).

d. Le monépantel, un cas plus complexe et unique

Le monépantel est une molécule à usage purement vétérinaire dont la découverte et la commercialisation datent des années 2000 et qui possède une cible unique que sont les membres de la sous-famille de récepteurs DEG-3, des nAChR spécifiques des nématodes et notamment le récepteur ACR-23, chez *Haemoncus contortus* (Abongwa et al., 2017a ; Liu et al., 2024). C'est un némathelminthe à large spectre efficace contre plusieurs nématodes gastro-intestinaux des moutons, principalement *H. contortus* mais aussi les *Teledorsagia spp.*, les *Trichostrongylus spp.* et d'autres nématodes digestifs, qui a l'avantage d'être efficace contre certains nématodes résistants aux autres antiparasitaires sur le marché, bien qu'il ait lui aussi entraîné des signes de résistance sur le terrain depuis son introduction (Elanco France, 2023a).

Le monépantel fait partie d'une petite famille d'anthelminthes, les amino-acétonitriles, et comporte un cycle phénoxy, substitué par un groupe trifluorométhyl et acétonitrile (avec un groupement cyano C≡N), ainsi qu'un groupement benzamide substitué par un groupement -SCF_3. Tous ces groupements sont impliqués dans sa fixation aux récepteurs et représentés sur la figure 22 (Abongwa et al., 2017a ; Liu et al., 2024).

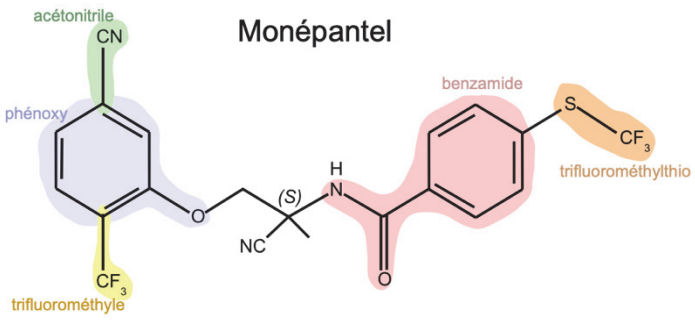


Figure 22 : Structure chimique du monépantel.

Le monépantel possède un mode d'action relativement complexe. Chez *H. contortus* et à faible concentration, il agit comme un modulateur allostérique positif (PAM) en se fixant sur l'ACR-23 et amplifie l'effet de la fixation de l'ACh dans le site orthostérique, alors qu'à forte concentration il semble avoir un rôle d'agoniste direct sur l'ACR-23 (Abongwa et al., 2017a ; Liu et al., 2024). De plus, son mode d'action semble différer selon les espèces puisqu'il a un rôle de modulateur allostérique négatif (NAM) provoquant une inhibition non compétitive de l'ACh et une paralysie flasque chez des espèces comme *Ascaris suum* ou *Oesophagustomum dentatum*, ce qui montre qu'il est capable de se fixer sur plusieurs sites d'action (Abongwa et al., 2017a). Le mode d'action le plus décrit est celui du monépantel à basse concentration chez *H. contortus*. La molécule de monépantel se lie dans une poche hydrophobe du ACR-23 située entre deux sous-unités adjacentes et entourée des hélices transmembranaires TM2 et TM3, de la boucle les reliant et de la cys-loop d'une sous-unité ainsi que de l'hélice TM1 de la sous-unité adjacente, grâce à de nombreuses interactions hydrophobes avec les résidus du site. Il adopte une position avec le groupement $-SCF_3$ pointant vers TM2 (vers le bas) alors que le groupement cyano C≡N pointe vers l'espace entre la cys-loop et la boucle TM2-TM3. Cette position a pour effet de déplacer TM2 vers l'extérieur ce qui entraîne un changement de conformation du récepteur et une ouverture plus grande du pore ionique, provoquant une entrée massive d'ions Na^+ et Ca^{2+} (Liu et al., 2024). Cela perturbe le potentiel électrique de la cellule post-synaptique et provoque une hyperexcitation qui se traduit par des contractions musculaires menant à une paralysie spastique (Abongwa et al., 2017a).

e. Bloqueurs du canal du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (bloqueurs du canal nAChR)

Le dernier groupe agissant sur les nAChR est celui des bloqueurs du canal du nAChR, représentés par les analogues de la néréistoxine [groupe 14], une substance naturelle qui a été isolée il y a 90 ans du vers marin *Lumbriconereis heteropoda* qui était utilisé comme appât de pêche sur les côtes japonaises et dont les propriétés insecticides avaient déjà été remarquées sur les mouches qui se nourrissaient de ces appâts et présentaient une paralysie et mourraient (Kem et al., 2022). C'est en réalité le plus vieux des groupes agissant sur les nAChR puisqu'il est apparu sur le marché à partir de 1965 (Sparks et Nauen, 2015) mais est peu été utilisé dans le monde sauf au Japon et en Chine dans les rizières pour contrôler principalement les insectes broyeurs et suceurs dont les lépidoptères et les coléoptères (Lee et al., 2003). Il représentait tout de même 1 % de la part du marché mondial en 2018 (Sparks et al., 2020). Cette classe d'insecticides comprend des pro-insecticides agricoles (bensultap, cartap hydrochloride, thiocyclam et thiosultap- sodium) qui sont convertis métaboliquement en néréistoxine dans l'organisme des insectes où ils agissent en tant que bloqueurs non compétitifs sur une cible mal définie mais bien différente de celle des groupes déjà étudiés et surtout peu utilisée qui peut donc être intéressante pour remplacer les insecticides connus pour se heurter à des résistances (Lee et al., 2003 ; Jeschke et al., 2013).

Le cartap, qui est sans doute le plus étudié, est le dérivé bis(thiocarbamate) de la forme oxydée de la néréistoxine de formule 4-dimethylamino-1,2-dithiolane. Ces molécules contiennent deux atomes de soufre dans leur cycle dithiolane qui seraient susceptibles de former un pont disulfure avec le récepteur nAChR, comme représenté dans la figure 23 (Kem et al., 2022 ; Lee et al., 2003 ; Lee et al., 2004).

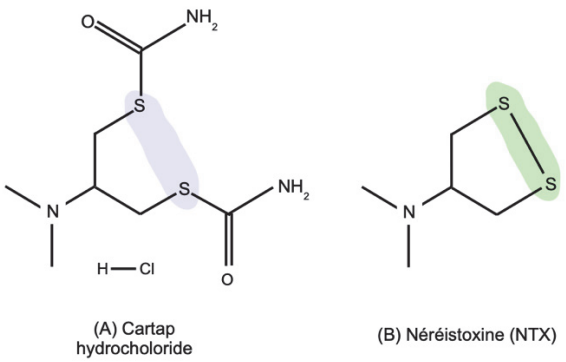


Figure 23 : Structures chimiques du cartap (A) et de son métabolite actif, la néréistoxine NTX (B) mettant en évidence les deux atomes de soufre du cartap (en bleu) qui sont impliqués dans la formation d'un pont disulfure une fois métabolisé en NTX (en vert).

Une fois métabolisés en néréistoxine, ces insecticides vont venir se fixer dans le domaine hydrophobe créé par les anneaux de résidus des domaines transmembranaires TM2, sur le site actif des bloqueurs non compétitifs (NCB). Le site précis n'a pas encore été découvert chez les insectes, cependant des études menées sur le rat et la torpille montreraient une forte affinité des analogues de la néréistoxine pour la sous-unité α7, bien plus forte que pour les sous-unités α4β2 par exemple (Kem et al., 2022 ; Lee et al., 2003). En se fixant, ils bloquent les courants d'ions entrant et sortant et empêchent donc la dépolarisation de la membrane et la création de PPSE, ils ont un effet neurotoxique inhibiteur et peuvent entraîner la paralysie et la mort (Lee et al., 2003).

3. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE)

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE), dont les principaux représentants sont les organophosphorés (OPs) et les carbamates (ou méthylcarbamates, MCs), sont des molécules qui altèrent l'activité cholinergique en affectant la dégradation de l'acétylcholine (③ sur la figure 9) dans les fentes synaptiques ce qui entraîne son accumulation, menant à une hyperstimulation des récepteurs à l'acétylcholine situés dans les membranes post-synaptiques et éventuellement à la mort des parasites (Casida et Durkin, 2013 ; IRAC, 2024b ; Pang, 2014).

L'acétylcholinestérase est une enzyme vitale dans la régulation de la transmission cholinergique car elle catalyse l'hydrolyse rapide de l'acétylcholine en choline et acide acétique dans la fente synaptique selon l'équation de la figure de la figure 24 et est donc responsable de la fin de la transmission nerveuse dans les synapses (Fukuto, 1990 ; Rosenberry 1975).

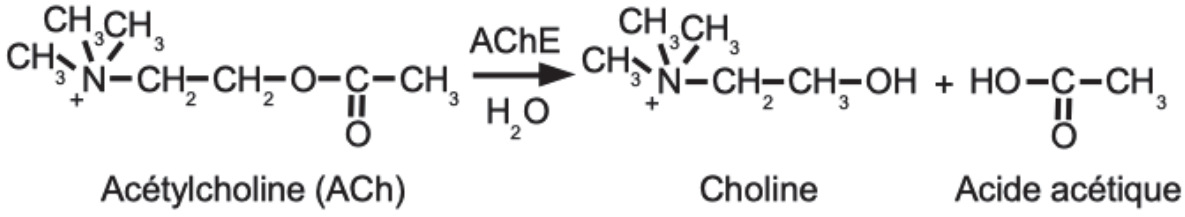


Figure 24 : Hydrolyse de l'acétylcholine en choline et acide acétique.

L'AChE est pratiquement ubiquitaire chez les vertébrés et invertébrés et a été identifiée chez de nombreuses classes d'animaux comme les mammifères, les reptiles, les oiseaux, les poissons ou encore les insectes (Fukuto, 1990). C'est sa forme tridimensionnelle qui lui confère sa fonction en formant un site actif composé de 2 sous-sites actifs :

- D'un côté le site dit "site anionique", qui permet d'attirer la molécule d'ACh grâce à l'attraction électrostatique entre les charges négatives du site anionique et la charge positive de l'atome d'azote de l'ACh, formant ainsi le complexe "Enzyme-Substrat" (ES) (① sur la figure 25)
- D'un autre côté le site dit "site estérasique", dans lequel se trouve la triade catalytique Ser-His-Glu formée par 3 acides aminés (Sérine, Histidine, Acide Glutamique) et qui joue un rôle clé dans l'hydrolyse de l'acétylcholine. Le groupe hydroxyle -OH de la sérine va interagir avec le groupe ester de l'ACh et déclencher la réaction d'hydrolyse. Cette réaction est facilitée par l'histidine (base catalytique) qui accepte le proton de la sérine et augmente la nucléophilie de son groupement -OH, tandis que l'acide glutamique stabilise l'histidine. L'ensemble de ces réactions conduit à la libération de la choline et à la formation de l'intermédiaire "Acyl-Enzyme" (EA) (② sur la figure 25) qui sera rapidement hydrolysé à son tour par une molécule d'eau H_2O ce qui libère l'acide acétique et régénère la sérine (③ sur la figure 25) (Fukuto, 1990 ; Pang, 2014 ; Rosenberry, 1975).

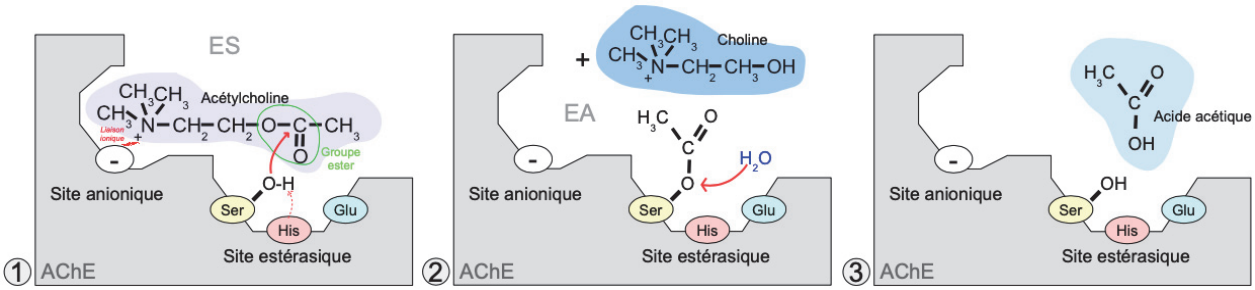


Figure 25 : Mécanisme de l'hydrolyse de l'Acétylcholine par l'Acétylcholinestérase (AChE) dans la fente synaptique des neurones cholinergiques. L'acétylcholine se fixe dans son site actif grâce à l'interaction entre son atome d'azote protoné et le site anionique de l'AChE d'un côté et son groupe ester et la sérine du site estérasique de l'AChE d'un autre côté. L'hydrolyse se passe en deux temps avec la formation d'un intermédiaire "Acyl-Enzyme" lui-même hydrolysé par une molécule d'eau (H_2O). Deux produits sont libérés au cours de cette réaction, la choline et l'acide acétique. Ser = Sérine, His = Histidine, Glu = Acide Glutamique, ES = complexe Enzyme-Substrat, EA = intermédiaire Acyl-Enzyme (d'après : Fukuto, 1990 ; Pang, 2014 ; Rosenberry, 1975).

L'AChE est une enzyme qui a beaucoup été étudiée en médecine humaine car elle joue un rôle dans de nombreuses maladies neurologiques, tout comme ses inhibiteurs, qui sont notamment utilisés comme principaux médicaments dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer (Dvir et al., 2010). Les organophosphorés, des inhibiteurs de l'AChE, avaient d'abord beaucoup été étudiés pendant la Seconde Guerre Mondiale dans le but de synthétiser des armes chimiques après la découverte de leur effet neurotoxique chez les humains par le chimiste Gerhard Schrader, qui cherchait initialement à développer des insecticides efficaces pour l'agriculture (Costa, 2018). C'est lui qui serait d'ailleurs responsable de la découverte des propriétés insecticides des organophosphorés, dont le tétraéthyl-pyrophosphat et le parathion, ainsi que de nouvelles méthodes efficaces pour les synthétiser dans les années 40, bien qu'ils ne soient entrés massivement sur le marché qu'au milieu des années 60, peu de temps avant les carbamates dont l'activité insecticide serait attribuée à Gysin et al. dans les années 40 ainsi que Metcalf et al. en 1954 et qui n'ont fait leur entrée sur le marché que vers la fin des années 60 (Casida et Quistad, 1998 ; Costa, 2018). Les OPs et les MCs ont par la suite été largement utilisés et représentaient à eux seuls 70 % du marché des pesticides représentés dans la classification de l'IRAC dans les

années 70, mais ils ont depuis connu un fort déclin en raison de leur impact sur la santé humaine et l'environnement ainsi que l'apparition de résistances et ne représentaient en 2018 plus que 8 % et 3 %, respectivement (Sparks et al., 2020). La grande variabilité de ces composés chimiques leur permet d'avoir un large spectre d'activité, ils ont donc aussi bien été utilisés pour protéger les cultures qu'en tant que médicament en médecine vétérinaire et ciblent à la fois des insectes, des acariens et des nématodes possédant un système nerveux cholinergique. Ils sont de nos jours toujours utilisés en agriculture, en horticulture, contre certains vecteurs de maladies humaines comme les moustiques et parfois pour la désinfection des locaux d'élevage et plus rarement comme médicament vétérinaire (Louat, 2014 ; Testud, 2007).

Les composés organophosphorés ont une structure comprenant un atome de phosphore central, généralement doublement lié à un atome d'oxygène ce qui forme un groupement phosphoryle (P=O), à deux chaînes latérales OR et R' et un groupement X qui représente le groupe partant sur lequel va porter l'hydrolyse, qui est grandement variable et dont la nature va permettre de le ranger dans 4 classes d'organophosphorés selon qu'il représente un ammonium quaternaire (classe I), un fluor F (classe II, majoritairement dans les gaz de combat), un groupement CN, OCN, SCN ou un halogéné autre que F (classe III), ou enfin d'autres substances, souvent un phénoxy substitué ou un groupe aromatique contenant des hétéroatomes, un thioalkyle substitué ou un alkoxy substitué (classe IV, la majorité des composés utilisés comme pesticides). L'atome d'oxygène doublement lié au phosphore est parfois remplacé par un atome de soufre ce qui forme un groupe thiophosphoryle (P=S) qui nécessitera une étape de bioactivation préalable de désulfuration oxydative par une enzyme cytochrome P450 monooxygénase (Fukuto, 1990 ; Louat, 2014 ; Testud, 2007).

Les carbamates sont structurellement très différents des OPs (cf figure 26) et ils ne partagent avec eux que leur mécanisme d'action. Ce sont des composés dérivés de l'acide carbamique et qui contiennent un atome de carbone C central, d'un côté doublement lié à un atome d'oxygène, d'un autre côté lié à un atome d'azote N lui-même lié à une chaîne R' qui est souvent un méthyl et encore d'un autre côté lié à un groupement OR où O représente un atome d'oxygène et où R est très variable. C'est ce dernier groupement qui constitue le groupe partant sur lequel va porter l'hydrolyse (Fukuto, 1990). Cette différence de structure explique qu'ils soient positionnés dans des sous-groupes différents au sein de la classification des modes d'action d'action, les carbamates représentant le groupe 1A et les organophosphorés le groupe 1B (IRAC, 2024b).

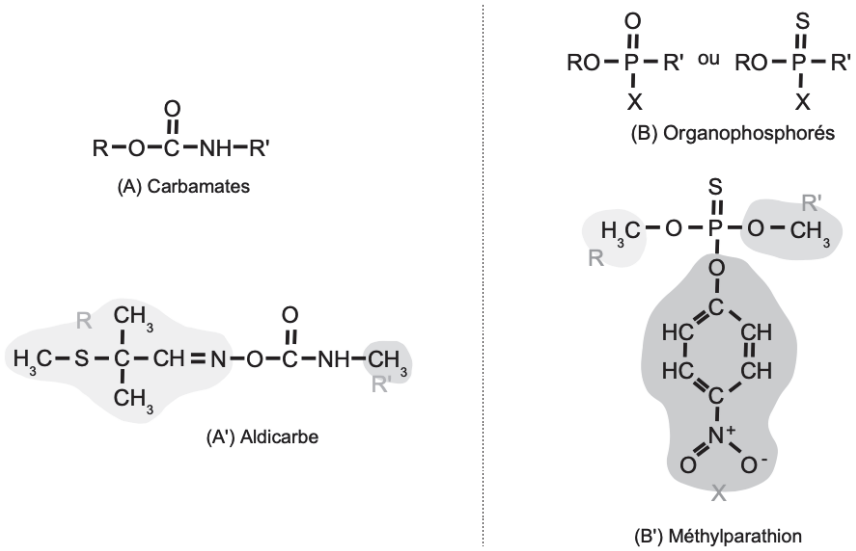


Figure 26 : Structure générale des carbamates et des organophosphorés avec un exemple de molécule pour chacun. (A) : R peut être très variable, R' est généralement un groupement méthyl. (A') : Dans

l'Aldicarbe, R est un N-méthioéthyl et R' est un méthyl. (B) : R est généralement un groupement méthyl ou éthyl et R' un groupement méthoxy, éthoxy, éthyle, phényle, amino, amino substitué ou alkylthio et X est un groupe partant comme décrit dans le texte. (B') : Dans le Méthylparathion, R est un groupement méthyl, R' un groupement éthoxy et X un groupement P-nitrophénoxy (d'après : Fukuto, 1990).

En ce qui concerne leur fonctionnement, les inhibiteurs de l'AChE vont interagir avec la sérine du groupe estérasique et avec le site anionique de la même manière que l'acétylcholine (① sur les figures 27 et 28). Lors de leur hydrolyse, ils subissent un clivage et la fraction du site anionique se détache tandis que celle fixée sur le site estérasique reste en place et empêche donc l'acétylcholine de se fixer (② sur les figures 27 et 28). L'AChE est donc inactive et elle est dite "carbamylée" si l'inhibiteur est un carbamate ou "phosphorylée" si c'est un organophosphoré. Il va alors y avoir une accumulation d'acétylcholine dans les fentes synaptiques et une hyperstimulation des récepteurs à l'acétylcholine, ce qui conduit *in fine* à la paralysie et à la mort du parasite. La durée d'inhibition des carbamates est plus courte que celle des organophosphorés qui peuvent parfois provoquer une phosphorylation irréversible de l'enzyme dont la régénération spontanée est impossible (Fukuto, 1990 ; Louat, 2014 ; Testud, 2007).

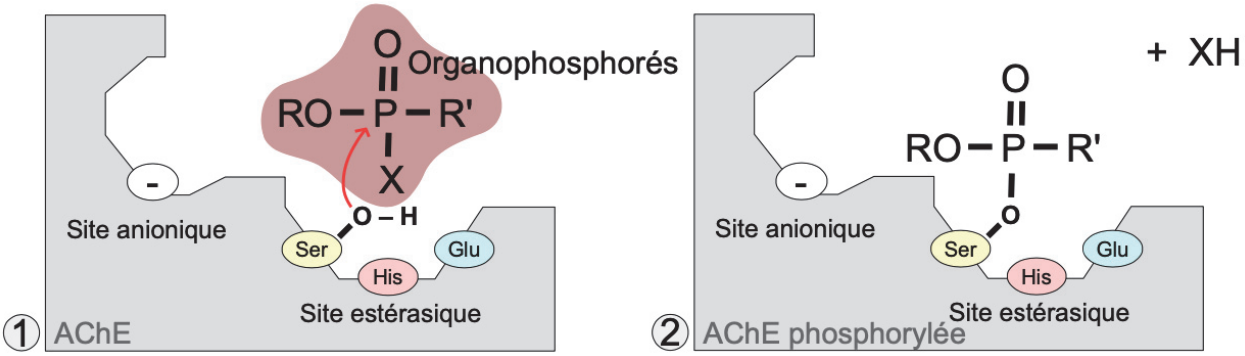


Figure 27 : Interaction des composés organophosphorés avec l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique. Les organophosphorés interagissent avec la sérine du site estérasique de l'acétylcholinestérase ce qui permet son hydrolyse et le départ de leur groupe partant X qui interagissait avec le site anionique (non représenté). L'enzyme est alors phosphorylée, parfois de manière irréversible, et ne peut plus hydrolyser les molécules d'acétylcholine qui s'accumulent dans la fente synaptique. AChE = Acétylcholinestérase, Ser = Sérine, His = Histidine, Glu = Acide Glutamique (d'après : Fukuto, 1990 ; Louat, 2014).

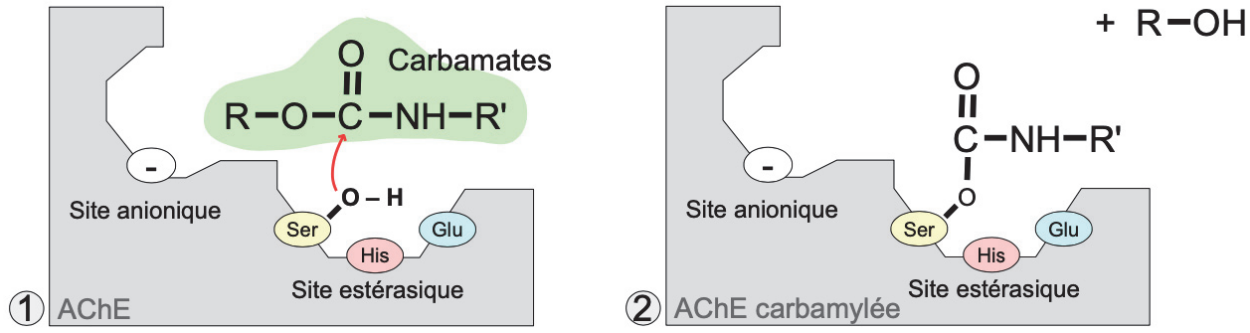


Figure 28 : Interaction des composés carbamates avec l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique. De la même manière que les organophosphorés, les carbamates interagissent avec la sérine du site estérasique de l'acétylcholinestérase et leur groupe partant R-OH, qui interagissait avec le site anionique, est clivé. L'enzyme devient carbamylée pour une durée plus courte que les organophosphorés et ne peut plus catalyser l'hydrolyse de l'acétylcholine qui s'accumule dans la fente synaptique. AChE = Acétylcholinestérase, Ser = Sérine, His = Histidine, Glu = Acide Glutamique (d'après : Fukuto, 1990 ; Louat, 2014).

ii) Les agents de contrôle ciblant les canaux sodiques voltage - dépendants

Les canaux sodiques voltage-dépendants sont l'une des principales cibles moléculaires des insecticides et acaricides après les nAChR avec 17 % des ventes de toutes les entreprises membres de l'IRAC en 2018 qui correspondaient à des produits phytosanitaires agissant sur ceux-ci (Jeschke et al., 2020). Ce sont des protéines transmembranaires dont le rôle dans l'initiation et la propagation des potentiels d'action (PA) le long des axones a été étudié et décrit grâce à la technique de patch-clamp, aussi bien chez les mammifères que chez les insectes chez qui le canal sodique a été cloné à la fin des années 80 et que l'on appelle '*para*' car il se trouve dans le locus *para* du chromosome X chez la mouche *Drosophila melanogaster* (Davies et al., 2007 ; Dong et al., 2014 ; Gache, 2014). Ces canaux présentent d'ailleurs 50 à 60 % d'homologie avec ceux des mammifères, ce qui pose un problème de sélectivité et un risque de toxicité pour les insecticides qui en altèrent le fonctionnement, comme les pyréthrinoïdes et le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), ou encore les oxadiazines et les semicarbazones qui interagissent avec un site différent (Gache, 2014 ; IRAC, 2024b).

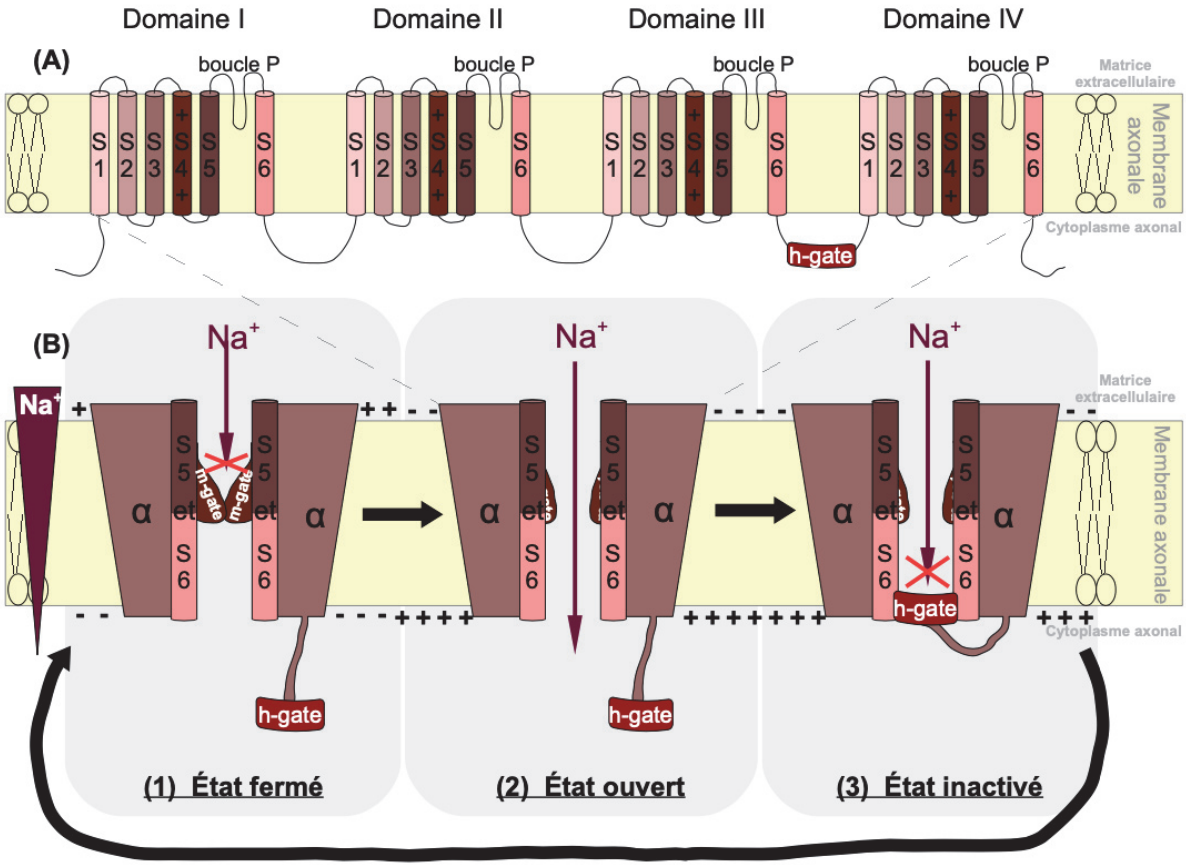


Figure 29 : Structure et fonctionnement du canal sodique voltage-dépendant. Schéma de la structure du canal sodique voltage-dépendant qui est formé d'une unique sous-unité α formée par quatre domaines homologues I à IV possédant chacun six hélices transmembranaires S1 à S6. Lors du repliement, les hélices S5 et S6 ainsi que la boucle P vont former le pore ionique. Une triade d'acides aminés méthionine - phénylalanine - méthionine situés dans la boucle intracellulaire reliant les domaines III et IV forme la 'h-gate'. (B) Schéma du fonctionnement du canal sodique voltage dépendant avec ses trois états fermés, ouvert et inactivé. Le m-gate est situé sur l'hélice S4. Le triangle inversé représente le gradient de concentration d'ion sodium. Les + et les - représentent la polarité de la membrane, on observe une inversion de polarité (dépolarisation) autour du canal ouvert. Les détails des interactions sont dans les paragraphes suivants (d'après Davies et al., 2007).

Les canaux sodiques des insectes, schématisés dans la figure 29, sont situés dans la membrane des axones de leurs neurones et possèdent une seule sous-unité α qui est un polypeptide comprenant quatre domaines homologues répétés I à IV qui, dans leur forme tridimensionnelle, forment un canal ionique central très sélectif pour les ions sodium Na^+. Chacun de ces domaines est composé de six hélices (ou segment, S) transmembranaires numérotées de S1 à S6 connectées par des boucles intra et extracellulaires (figure 29A). Ce sont les hélices S5 et S6, et en particulier la boucle P d'acides aminés qui correspond à la boucle extracellulaire qui les relie mais dont une partie "en épingle" s'insère dans le canal et y joue un rôle crucial dans la sélectivité ionique, qui sont responsables de la formation du canal lors du rapprochement des quatre domaines dans la forme tridimensionnelle. La grande sélectivité du canal ionique est due à deux anneaux de sélectivité formés par le rapprochement des acides aminés des boucles P des quatre domaines : l'anneau DEKA, formé d'un acide aspartique (D) dans le domaine I, d'un acide glutamique (E) dans le domaine II, d'une lysine (K) dans le domaine III et d'une alanine (A) dans le domaine IV, et l'anneau EEDD, formé de deux acides glutamiques (E) dans les domaines I et II et de deux acides aspartiques (D) dans les domaines III et IV. Les hélices S1 à S4 sont quant à elles responsables de la sensibilité au potentiel de membrane, surtout l'hélice S4 qui est très conservée et possède un motif unique répété quatre à huit fois composé d'un acide aminé chargé positivement (souvent l'arginine ou la lysine) suivi de deux acides aminés hydrophobes et dont l'assemblage avec les trois autres hélices S4 va former le "voltage sensor" (Davies et al., 2007 ; Dong et al., 2014 ; Gache, 2014 ; Louat, 2013 ; Zlotkin, 1999). Ces canaux possèdent également deux domaines de régulation (ou 'gate' en anglais) : un domaine d'activation voltage-dépendant ('m-gate') situé dans le canal sur les hélices IV et un domaine d'inactivation ('h-gate') situé sur une boucle intracellulaire entre les domaines III et IV et qui comprend chez l'insecte une triade d'acides aminés hydrophobes "MFM" (méthionine - phénylalanine - méthionine) qui joue un rôle de bouchon et va venir obstruer le canal dans son état "inactivé" (Davies et al., 2007 ; Gache, 2014).

Dans leur fonctionnement normal (cf figure 29B), lorsque la membrane est à son potentiel de repos, les canaux sodiques sont dans un état "fermé" où le 'm-gate' obstrue le pore ionique, puis ils subissent un changement conformationnel lors de la dépolarisation de la membrane suite à l'arrivée d'un potentiel d'action (PA), ce qui permet l'entrée d'ions sodium Na^+ dans l'axone et la propagation du PA. Ce changement de conformation est dû au voltage-sensor des hélices S4 dont les liaisons électrostatiques se rompent, ce qui va déplacer le 'm-gate' et libérer le pore ionique : le canal sodique est passé dans l'état "ouvert". Le courant d'ions Na^+ se fait suivant leur gradient de concentration entre le cytosol axonal et le milieu extracellulaire et entraîne une augmentation rapide de la dépolarisation du potentiel de membrane (phase de dépolarisation du PA) qui va stimuler les prochains canaux sodiques à son tour, de proche en proche. La perméabilité aux ions Na^+ va diminuer après quelques millisecondes et le canal sodique rentre rapidement dans un état "inactivé" où le 'h-gate' obstrue le pore ionique ne laisse plus les ions passer, jusqu'à ce que la repolarisation de la membrane permette au 'm-gate' de retrouver sa place initiale ce qui va forcer le 'h-gate' à s'ouvrir après 2 à 5 millisecondes : le canal sodique retrouve son état "fermé" initial avec des gradients de concentration qui reviennent dans la norme (grâce à l'action combinée des canaux potassiques et des pompes Na^+/K^+-ATPase, non figurées ici) alors que le PA continue de se propager aux canaux voisins (Davies et al., 2007 ; Dong et al., 2014 ; Louat, 2013).

Du fait de leur rôle dans la propagation du PA, ces canaux sont la cible de nombreuses neurotoxines naturelles produites par des plantes ou des animaux (scorpions, araignées, poissons-globes, etc.) mais aussi synthétiques, comme certains médicaments, anesthésiques ou insecticides. Ces neurotoxines se fixent sur des sites généralement

proches mais distincts identifiés grâce à des radioligands, et peuvent donc altérer des propriétés différentes des canaux sodiques comme la perméabilité et la sélectivité ionique ou encore leur faculté à changer d'état (Zhorov et Dong, 2017 ; Dong et al, 2014). Les pyréthrinoïdes [groupe 3A] et le DDT [groupe 3B] font partie des premières neurotoxines synthétiques identifiées comme agissant sur les canaux sodiques et en sont des modulateurs positifs, mais un autre groupe d'insecticides plus récents qui comprend les oxadiazines [groupe 22A] et les semicarbazones [groupe 22B] a été identifié comme agissant sur les canaux sodiques en bloquant le pore ionique et inhibant le courant sodique (Dong et al, 2014 ; IRAC, 2024b).

1. Les modulateurs des canaux sodiques

Les modulateurs des canaux sodiques sont des molécules qui se fixent sur un site allostérique et potentialisent l'ouverture des canaux en inhibant leur inactivation et leur fermeture, ce qui prolonge l'entrée d'ions Na^+ et mène à une hyperexcitation du système nerveux des insectes (Dong et al., 2014). Le dichlorodiphényltrichloroéthane ou DDT [groupe 3B] est un organochloré qui a été massivement produit après la seconde guerre mondiale pour contrôler les vecteurs responsables de maladies comme le paludisme ou la fièvre jaune mais aussi comme insecticide agricole. Son utilisation est actuellement interdite en agriculture à cause de sa persistance et de sa toxicité pour l'environnement et du développement de résistances et il a été remplacé par les organophosphorés et les carbamates dont nous avons déjà parlé, mais aussi par les pyréthrines et ses analogues de synthèse les pyréthrinoïdes, qui agissent également sur le canal sodium. Le DDT reste cependant employé dans la lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme faute d'alternative efficace (Louat, 2013 ; Zlotkin, 1999). Le méthoxychlore [groupe 3B], qui avait pour but de remplacer le DDT sur le marché, s'est lui aussi heurté aux mêmes problématiques et a été progressivement soumis à de grosses restrictions, nous parlerons donc principalement du groupe 3A dans cette partie.

Les pyréthrines [groupe 3A] sont des insecticides naturels extraits de fleurs de l'espèce *Chrysanthemum* dont l'utilisation agricole a été limitée par leur faible stabilité dans l'air et leur photosensibilité, ce qui a conduit à la commercialisation à la fin des années 1970 de leurs analogues synthétiques, plus sélectifs, moins photosensibles et moins rémanents dans l'environnement : les pyréthrinoïdes [groupe 3A] (Zhorov et Dong, 2017). Les premiers composés à être commercialisés furent l'alléthrine, suivie des pyréthrinoïdes de seconde génération avec la perméthrine, la cyperméthrine, la deltaméthrine et il existe de nos jours beaucoup de pyréthrinoïdes qui représentaient 15 % du marché mondial des produits phytosanitaires en 2018 et sont utilisés aussi bien dans l'agriculture sur une grande variété de cultures et d'insectes, qu'en médecine vétérinaire où la perméthrine, la deltaméthrine et la fluméthrine ont employées en topique sur les animaux domestiques, les animaux d'élevage et dans les bâtiments d'élevage sur des parasites variés (puces, poux, gale, tique, mouches, moustiques,...) mais aussi en santé humaine pour le contrôle des vecteurs de maladies (Davies et al., 2007 ; Sparks et al, 2020 ; Zhorov et Dong, 2017).

D'un point de vue structurel, les pyréthrinoïdes sont des esters formés de deux groupements des pyréthrines naturelles, à savoir un groupement acide (l'acide cyclopropane carboxylique) et un groupement alcool (le phénoxybenzène, dérivé du cyclopenténolone), auxquels sont ajoutés des groupements fonctionnels spécifiques, comme schématisé dans la figure 30. Ils peuvent être catégorisés en pyréthrinoïdes de type I ou de type II selon leurs effets sur l'insecte et selon qu'ils possèdent (type II) ou non (type I) un groupement chimique α-cyano sur l'alcool benzyle du groupement alcool (Louat, 2013 ; Ravula et Yenugu, 2021 ; Zlotkin, 1999). Même si leur structure peut beaucoup varier du

fait des groupements fonctionnels qui y sont ajoutés, les pyréthrinoïdes possèdent une structure tridimensionnelle et des propriétés physiques assez similaires dont leur lipophilie et la distribution des charges à leur surface (Davies et al., 2007).

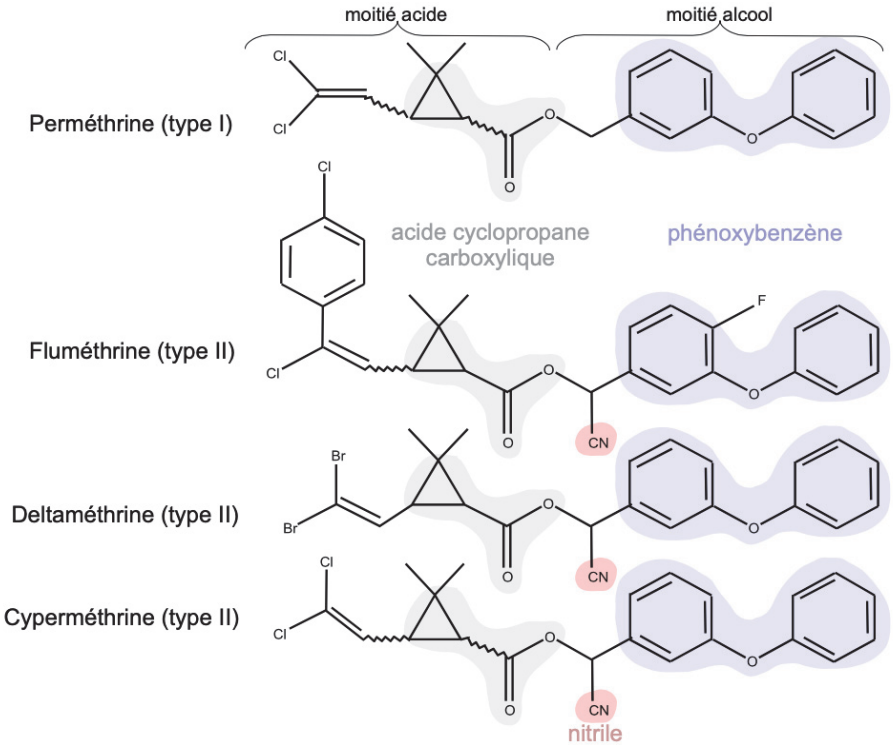


Figure 30 : Structure chimique des principaux pyréthrinoïdes mettant en évidence les groupements acides (en gris) et alcools (en bleu) communes à chaque molécule, ainsi que le classement en type I ou II selon la présence ou non d'un groupement nitrile (en rose) dans la molécule (d'après Louat, 2013 ; Ravula et Yenugu, 2021 ; Zlotkin, 1999).

Les pyréthrinoïdes se fixent préférentiellement sur les canaux sodiques dans leur état "ouvert" comme représenté sur la figure 31 et leur site de fixation semblerait être une cavité hydrophobe délimitée par la boucle d'acides aminés reliant les hélices S4 et S5 du domaine II, qui permet l'accès des composés lipophiles, ainsi que les hélices S5 et S6 du domaine II. Une mutation de la leucine Leu1014 sur IIS6 entraîne d'ailleurs une résistance connue sous le nom de *kdr* (*knockdown resistance*) et une mutation de la méthionine Met 918 sur la boucle entre IIS4 et entraîne une résistance connue sous le nom de *super-kdr*. Une fois fixés, ils empêchent le passage à l'état "inactivé" du canal et les ions Na^+ entrent de manière continue dans le neurone qui devient hyperexcité, ce qui provoque un effet paralysant rapide et sublétal appelé "knock-down" chez les insectes (Davies et al., 2007 ; Louat, 2013 ; Zhorov et Dong, 2017). Les pyréthrinoïdes de type I sont en général de bons agents paralysants ('knockdown agents') qui perturbent les courants sodiques en induisant des décharges répétitives pendant dix à cent millisecondes alors que les composés de type II se fixent plus longtemps (quelques secondes), sont plus stables et entraînent une dépolarisation irréversible de la membrane et provoquent des convulsions et une mortalité plus importante (Davies et al., 2007).

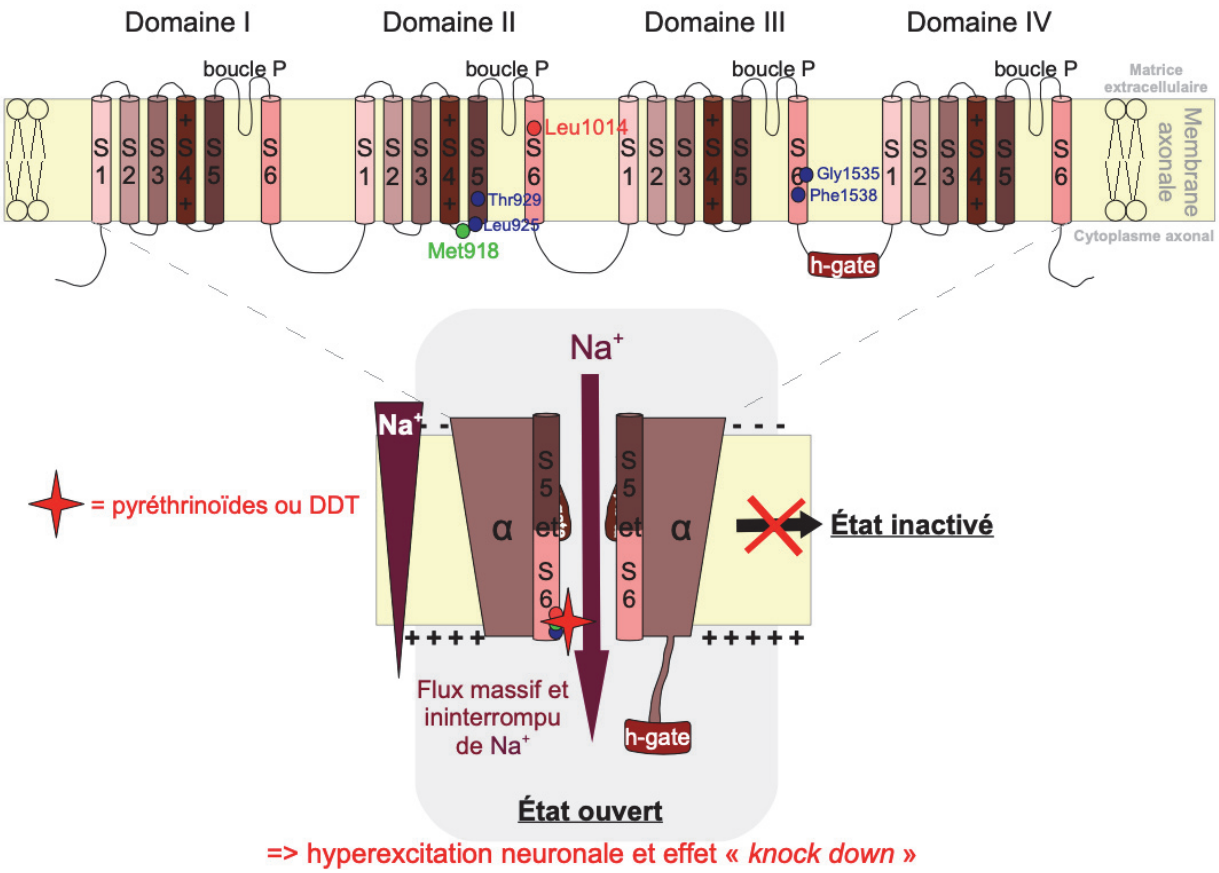


Figure 31 : Interaction des pyréthrinoïdes et du DDT avec le canal sodique voltage-dépendant. Les substances actives (représentées par l'étoile rouge à 4 branches) se fixent dans le canal ouvert et empêchent le passage à l'état inactivé, provoquant ainsi une entrée massive de sodium et une hyperexcitation des neurones, conduisant à un effet « *knock down* ». Le site de liaison est situé entre la boucle IIS4-IIS5 et les hélices IIS5 et IIS6. Les résidus les plus étudiés et impliqués dans les phénomènes de résistance sont représentés sur le schéma par des points, le nom et l'emplacement de l'acide aminé, celui en rouge (Leu1014) menant à la mutation *kdr*, en vert (Met918) à la mutation *super-kdr* et en bleu d'autres résidus moins importants. DDT = Dichlorodiphényltrichloroéthane ; Gly = Glycine ; Leu = Leucine ; Met = Méthionine ; Phe = Phénylalanine ; Thr = Thréonine ; S1 à S6 = hélices transmembranaires 1 à 6 (d'après Davies et al., 2007 ; O'Reilly et al., 2006).

2. Les bloqueurs du canal sodique voltage-dépendant

Le groupe 22 rassemble des insecticides plus récents qui agissent également sur les canaux sodiques voltage-dépendant mais possèdent un mode d'action distinct des pyréthrinoïdes et du DDT puisqu'ils inhibent le courant sodique et sont connus sous le nom d'insecticides bloqueurs du canal sodique (ou en anglais sodium channel blocker insecticides, SCBI). Ce groupe contient les oxadiazines [groupe 22A] et les semicarbazones [groupe 22B] dont les seuls représentants sur le marché agricole et vétérinaire sont respectivement l'indoxacarbe, apparu à la fin des années 1990, et le métaflumizone, dans les années 2000, qui représentaient 2 % de la part du marché mondial en 2018 (Silver et al., 2010 ; Sparks et al., 2020). Les deux molécules agissent sur un large spectre d'insectes d'importance agricole, notamment les lépidoptères et les coléoptères, mais sont également utilisés en médecine vétérinaire contre les puces sous forme de spot-on avec l'Activyl ND à base d'indoxacarbe chez les chats et les chiens et ProMeris ND à base de métaflumizone chez les chats (Silver et al., 2010).

L'indoxacarbe, dont la figure formule dans la figure 32Bi, est un proinsecticide qui subit une bioactivation par une amidase ou une estérase dans l'organisme de l'insecte. En effet, cet insecticide possède un noyau oxadiazine (hétérocycle comprenant deux azotes et un oxygène), des chaînes latérales complexes contenant des groupes aromatiques et fluorés, mais aussi un groupe ester qui va être la cible de la bioactivation pour former un métabolite actif appelé DCJW (N-decarbomethoxyllated JW062), (Silver et al., 2010 ; Silver et al., 2017). Le métaflumizone (figure 32A) partage une partie de sa structure avec le DCJW, qui est supposée être responsable de l'activité insecticide des SCBI, et possède également une structure semicarbazone mais une chaîne latérale complexe différente (Silver et al., 2017).

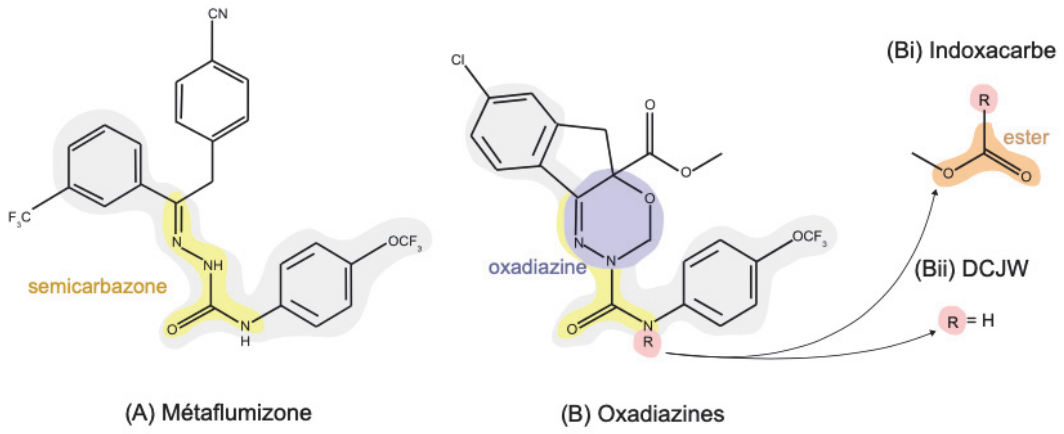


Figure 32 : Structures chimiques du métaflumizone (A), de l'indoxacarbe (Bi) et de son métabolite actif, le DCJW (Bii) mettant en évidence leur structure commune (en gris) dont la structure semicarbazone (en jaune) ainsi que le cycle oxadiazine de Bi et Bii et enfin l'ester de Bi qui est la cible de sa bioactivation en Bii.

Le site de fixation de ces insecticides semble être à cheval sur celui d'inhibiteurs thérapeutiques du canal sodique comme les anesthésiques locaux, les anticonvulsivants et les antiarythmiques, ce qui a participé à la compréhension des interactions, bien que le mécanisme moléculaire reste encore flou. Ainsi, les molécules semblent se fixer dans une poche hydrophobe située entre le pore ionique (formé par les boucles P) et les fenêtres à l'interface des domaines II-III et III-IV, grâce à des liaisons hydrogènes entre les atomes d'azote communs aux deux insecticides et la sérine Ser1552 de l'hélice S6 du domaine III, alors que le groupement carbonyle fait face au pore ionique et semble bloquer le passage des ions Na^+. De nombreuses interactions avec les résidus permettent de maintenir ces molécules dans leur site de fixation, notamment des liaisons électrostatiques avec le phénylalanine Phe1852 de l'hélice S6 du domaine IV qui ont un rôle clé dans la stabilisation des ligands dans le site, des liaisons hydrophobes avec des résidus situés sur les hélices S6 et les boucles P des domaines III et IV, dont Phe1507, les thréonines Thr1555 et Thr1804, la valine Val1855 et la tyrosine Tyr1859, ainsi que des liaisons hydrophobes avec la valine Val1021 de l'hélice S6 du domaine II qui joue un rôle dans la sensibilité aux SCBI (Silver et al., 2010 ; Niklas et al., 2023). La fixation de ces insecticides sur les canaux sodiques se fait lorsqu'ils sont dans leur état "inactivé", ils bloquent le pore ionique et causent une inhibition du courant sodique et une hyperpolarisation de la membrane, empêchant la propagation du PA ce qui provoque chez l'insecte une pseudoparalysie qualifiée par des convulsions, des mouvements non coordonnés et l'arrêt de l'alimentation ce qui mènera *in fine* à la mort du parasite, comme représenté sur la figure 33 (Silver et al., 2017).

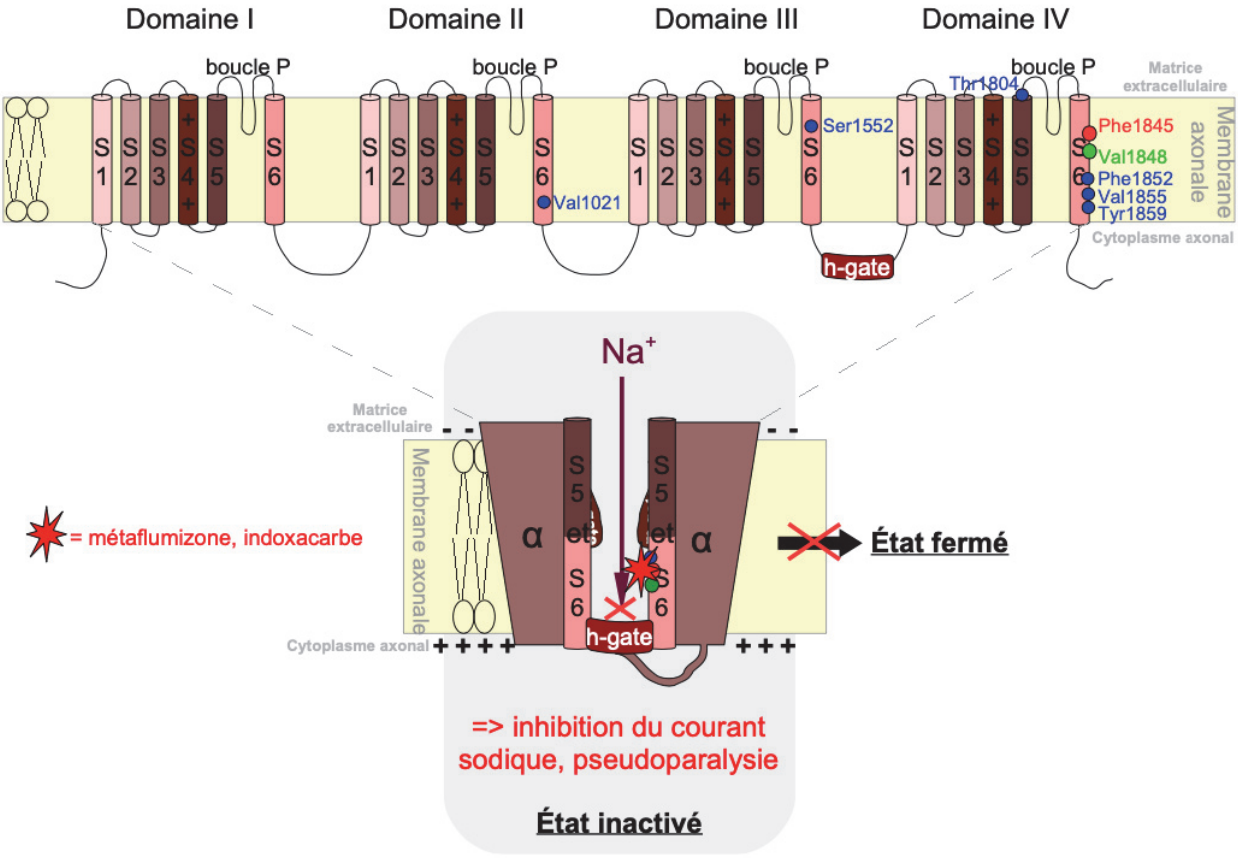


Figure 33 : Interaction de l'indoxacarbe et du métaflumizone avec le canal sodique voltage-dépendant. Les substances actives (représentées par l'étoile rouge à 8 branches) se fixent dans le canal inactivé et empêchent son passage à l'état fermé puis ouvert, le courant sodique est alors inhibé, menant à une hyperpolarisation de la membrane axonale et une pseudoparalysie. Les résidus impliqués dans la fixation des antiparasitaires sont représentés en bleu. Les résidus en rouge et en vert sont ceux pouvant subir des mutations menant à un phénomène de résistance. Phe = Phénylalanine ; S1 à S6 = hélices transmembranaires 1 à 6 ; Ser = Sérine ; Thr = Thréonine ; Tyr = Tyrosine ; Val = Valine (d'après Niklas et al., 2023 ; Wang et al., 2016b).

iii) Les agents de contrôle ayant pour cible les canaux chlorure GABA-dépendants

L'acide γ-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux des insectes plus particulièrement présent dans les synapses des motoneurones inhibiteurs, neurones responsables de la diminution de la transmission nerveuse (Chapman, 2013). Le GABA se fixe sur des récepteurs appelés canaux chlorure GABA-dépendants, abondants dans les membranes des neurones post-synaptiques chez les vertébrés et les invertébrés et dont la principale fonction est d'amener le potentiel de membrane vers l'équilibre vis à vis de l'ion chlorure Cl^-, ce qui inhibe rapidement la dépolarisation et donc la neurotransmission au niveau de la jonction synaptique (Narusuye et al., 2007). La découverte de ces récepteurs s'est faite dans les années 1970, suite à l'observation d'un grand nombre de résistances croisées d'insecticides polychlorocycloalkanes comme le lindane, le toxaphène et les cyclodiènes qui a mené à la réalisation d'études pour caractériser le site d'action commun (Jeschke et al., 2011). Les canaux chlorure GABA-dépendants sont la cible de nombreux insecticides comme les cyclodiènes [groupe 2A], les phénylpyrazoles [groupe 2B] et les isoxazolines [groupe 30], qui sont retrouvés à la fois en

tant que produits phytosanitaires et médicaments vétérinaires, mais dont le mode d'action peut varier (Smelt et al., 2021).

Les canaux chlorure GABA-dépendants font partie de la même super-famille "Cys-Loop" que les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (nAChR) que nous avons déjà étudiés et possèdent donc la même structure schématisée dans la figure 34 : ce sont des protéines transmembranaires pentamériques allostériques qui comportent cinq sous-unités composées chacune d'un domaine N-terminal responsable de la fixation du GABA et contenant le pont disulfure, de quatre domaines transmembranaires TM1 à TM4 dont l'hélice TM2 est responsable de la formation d'un pore ionique sélectif pour les ions chlorures, d'un site de phosphorylation présent sur la boucle intracellulaire entre TM3 et TM4 et enfin d'un domaine C-terminal hydrophile extracellulaire (Jeschke et al., 2011). Comme pour les nAChR, la famille de gènes codant pour ce canal et ses sous-unités chez les invertébrés est relativement peu importante comparée à celle des vertébrés qui contient 19 gènes (codant pour diverses sous unités α1-6, β1-3, ρ1-3, γ1-3, δ, ε, π et θ), mais un phénomène d'épissage alternatif permet d'amplifier la diversité fonctionnelle des sous-unités codées par ces gènes (Buckingham et al., 2005 ; Buckingham et Sattelle, 2005). Néanmoins, parmi les 3 sous-unités ayant été clonées chez les insectes, à savoir *Rdl* (pour *Resistant to DieLdrin*), *GRD* (pour 'glycine-receptor-like subunit of Drosophila') et *LCCH3* (pour 'ligand-gated chloride channel homolog 3'), il semblerait qu'un assemblage de ces deux dernières ne forme que des canaux cations et non anioniques, la sous-unité Rdl est donc à ce jour la seule sous-unité fonctionnelle qui forme des canaux chlorure voltage-dépendants par assemblage homomérique. Le gène *Rdl* a été identifié chez *Drosophila melanogaster* et est retrouvé chez de nombreux diptères, lépidoptères et hémiptères (Buckingham et al., 2005 ; ffrench-Constant et al., 2016 ; Janssen et al., 2010 ; Narusuye et al., 2007).

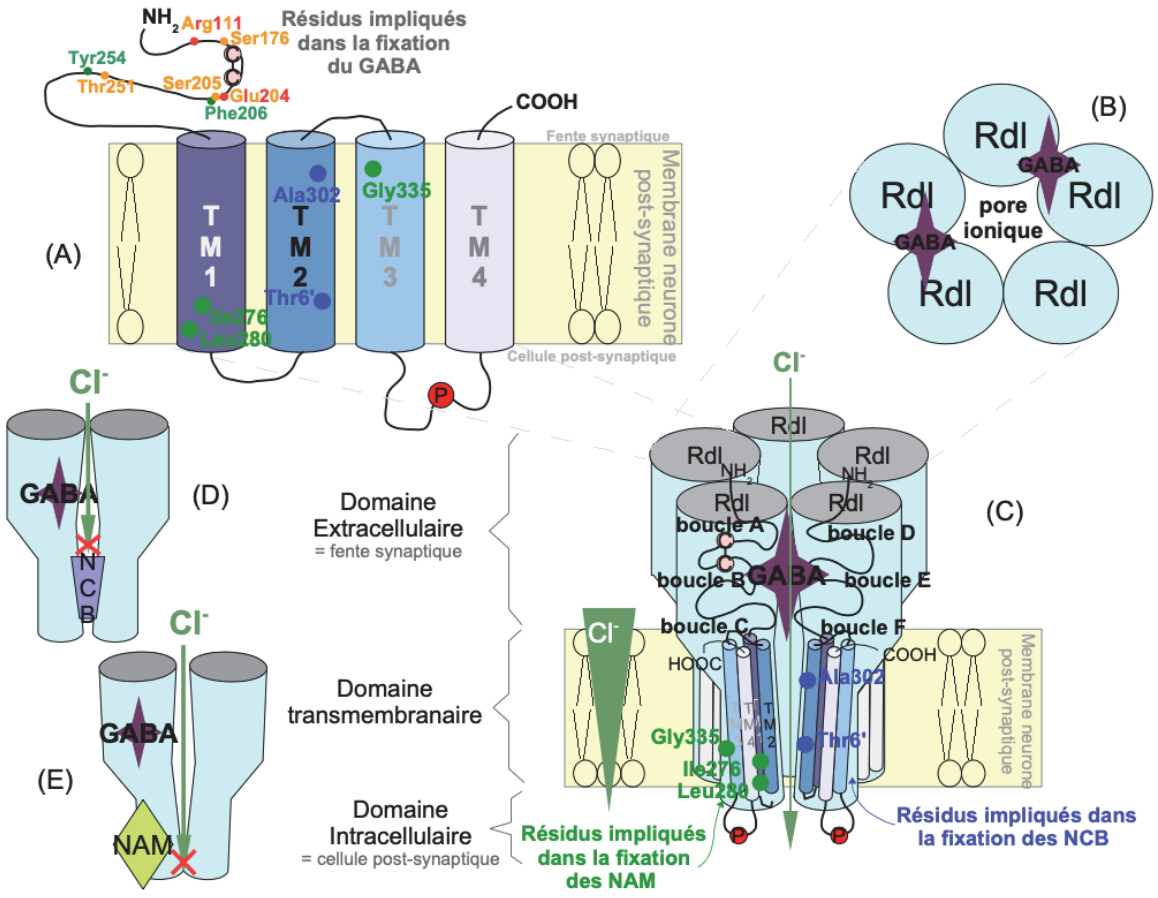


Figure 34 : Structure et fonctionnement du canal chlorure GABA-dépendant. (A) Schéma de la structure d'une sous-unité Rdl du canal chlorure GABA-dépendant qui est formée de quatre hélices transmembranaires TM1 à TM4, d'un domaine N-terminal extracellulaire et d'une boucle TM3-TM4 intracellulaire qui porte un site

de phosphorylation. Les résidus impliqués dans la fixation du GABA au niveau du domaine N-terminal sont indiqués avec un code couleur selon leurs interactions avec le GABA : interactions π-cation en vert, liaisons hydrogènes en orange et interactions électrostatiques en rouge. Les résidus verts et bleus situés dans le domaine transmembranaire sont ceux impliqués dans la fixation des NAM (méta-diamides et isoxazolines) et dans la fixation des NCB (phénylpyrazoles), respectivement. (B) Assemblage des différentes sous-unités en rosette pour former le pore ionique du canal chlorure GABA-dépendant chez les insectes. Si toutes les sous-unités sont Rdl, le récepteur est dit homomérique, sinon il est dit hétéromérique. Le GABA se fixe dans le site orthostérique situé à l'interface entre deux sous-unités Rdl d'un homomère, le nombre de ligands dépend de l'encombrement stérique. (C) Protéine pentamérique formant un canal ionique sélectif aux ions chlorures Cl^- et situé dans la membrane plasmique du neurone post-synaptique ou de la cellule musculaire post-synaptique. La fixation du ligand GABA se fait dans un site orthostérique hydrophobe situé entre les boucles A à C de la sous-unité principale et D à F de la sous-unité secondaire. Le triangle inversé vert représente de gradient de concentration de l'ion chlorure. (D) Schéma simplifié de l'interaction avec un NCB. (E) Schéma simplifié de l'interaction avec un NAM. Arg = arginine, Glu = acide glutamique, Phe = phénylalanine, Ser = sérine, Thr = thréonine, Tyr = tyrosine, NAM = modulateur allostérique négatif, NCB = bloqueur non compétitif (d'après Ashby et al., 2012 ; Buckingham et al., 2005).

Comme pour le nAChR, le site orthostérique qui permet la fixation du GABA se trouve à l'intersection de deux sous-unités, au niveau des boucles formées par la région N-terminale, les boucles A à C étant fournies par l'une des sous-unités et les boucles D à F par la deuxième. Des modélisations informatiques, supportées par des études électrophysiologiques, ont montré que certaines interactions étaient nécessaires à la fixation du GABA dans cette poche hydrophobe, notamment des interactions π-cation avec la phénylalanine Phe206 de la boucle B et la tyrosine Tyr254 de la boucle C, des liaisons hydrogènes avec l'acide glutamique Glu204 de la boucle B, les sérines Ser205 et Ser176, l'arginine Arg111 et la thréonine Thr251 et enfin des interactions électrostatiques avec Arg111 et Glu204 (Ashby et al., 2012). Lors du fonctionnement normal de ce canal, la fixation du GABA provoque l'ouverture du canal et initie l'entrée d'un courant d'ions Cl^- dans le neurone post-synaptique ce qui crée une hyperpolarisation de la membrane qui va diminuer la résistance d'entrée des ions, qui continuent à entrer. Le potentiel de membrane se stabilise au potentiel d'équilibre du chlorure qui est proche du potentiel de repos de la membrane et la neurotransmission est alors inhibée (Bloomquist, 2003).

Il existe également plusieurs sites allostériques, qui se situent majoritairement sur le domaine TM2, où des modulateurs comme les benzodiazépines ou d'autres molécules dont certains insecticides peuvent se fixer et potentialiser ou inhiber l'action du GABA fixé dans le site orthostérique (Buckingham et Sattelle, 2005 ; Smelt et al., 2021).

1. Les bloqueurs du canal chlorure GABA-dépendant

Les bloqueurs du canal chlorure GABA-dépendant [groupe 2] ont longtemps été représentés par des insecticides majeurs comme les cyclodiènes organochlorés [groupe 2A] comme le lindane, mais ils sont aujourd'hui soumis à de grosses restrictions ou interdits comme en France, à cause de leur persistance dans l'environnement, leur bioaccumulation et leur toxicité pour les mammifères. Il ne reste aujourd'hui de cette classe d'insecticides que l'endosulfan et le chlordane utilisés en agriculture, mais une autre classe d'insecticides a fait son apparition sur le marché dans les années 1990 : les phénylpyrazoles [groupe 2B]. Le principal représentant de cette classe d'insecticides est le fipronil, il possède une meilleure sélectivité vis à vis des insectes, est efficace à faibles doses et a une rémanence plus faible et il possède en plus un large spectre d'activité d'où son utilisation aussi bien en agriculture contre les coléoptères, les thrips et d'autres insectes, qu'en médecine vétérinaire sur les puces et les tiques des carnivores domestiques (en plus du pyripole), ou encore dans les maisons contre les cafards ou les termites (Chen et al., 2006 ; Louat, 2013). En 2018, les phénylpyrazoles représentaient 2 % du marché mondial (Sparks et al., 2020).

Les insecticides du groupe 2 ont généralement une structure chimique (figure 35) qui comprend des cycles aromatiques et des groupements hydrophobes leur permettant à la fois d'interagir avec les hélices formant le canal et de bloquer le pore ionique. Par exemple, les phénylpyrazoles ont un cycle pyrazole et un substituant 2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl (IRAC, 2024b).

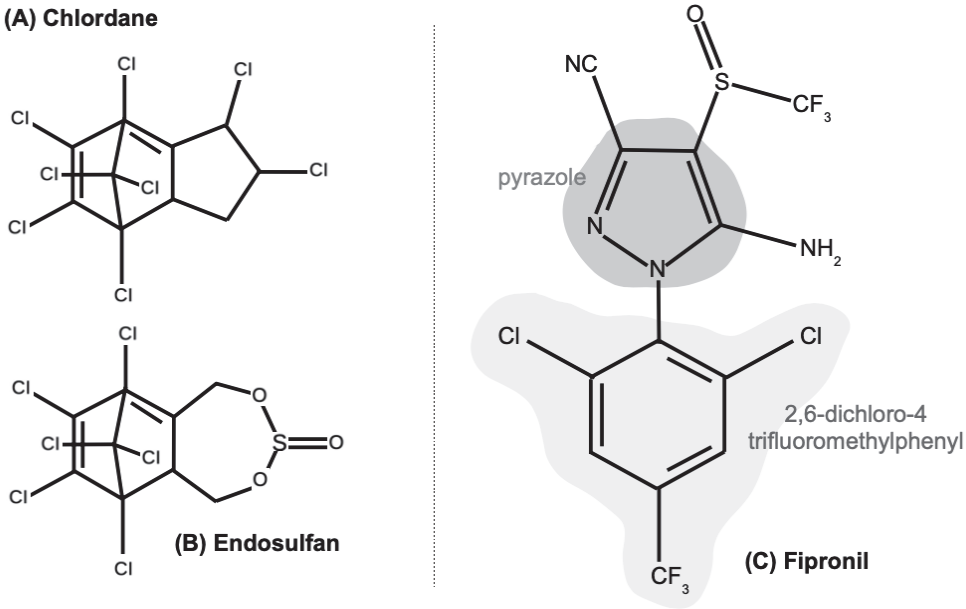


Figure 35 : Structure chimique des cyclodiènes organochlorés (A et B) et des phénylpyrazoles (C).

Les bloqueurs du canal chlorure GABA-dépendant sont des bloqueurs non compétitifs (NCB) se fixant sur un site extérieur au site de fixation orthostérique du GABA (figure 34C et 34D) qui inclut en particulier l'alanine Ala302 de l'hélice TM2 (ou Ala2' en numérotation spécifique à TM2) dont la mutation confère une résistance aussi bien aux cyclodiènes qu'au fipronil chez la drosophile, mais aussi le résidu Thr6' de l'hélice TM2 qui participe également à la fixation de ces molécules (Bloomquist, 2003 ; Nakao et Banba, 2015). En se fixant dans le pore ionique, ces insecticides bloquent le flux entrant d'ions Cl^- malgré la fixation du GABA, ce qui empêche l'inhibition habituelle du système nerveux et va créer une augmentation de l'activité nerveuse liée à la génération de décharges prolongées de haute fréquence : les signes visibles sur les insectes seront une hyperactivité, une hyperexcitabilité et des convulsions, pouvant mener jusqu'à la mort (Bloomquist, 2003). Les études montrent que le fipronil agit également de la même manière mais dans une moindre mesure sur le canal chlorure glutamate-dépendant, en bloquant le pore ionique. Ce canal sera étudié dans la partie I.4.a.iv (Buckingham et Sattelle, 2005).

2. Les modulateurs du canal chlorure GABA-dépendant

Depuis une quinzaine d'années, deux nouvelles classes d'insecticides agissant sur les canaux chlorure GABA-dépendant ont été développées : les méta-diamides et les isoxazolines. Contrairement aux insecticides du groupe 2, ce sont des antagonistes allostériques qui empêchent l'ouverture des canaux chlorure GABA-dépendants. Cette différence de mode d'action les rend efficaces contre des parasites résistants aux fiproles et ils sont donc de bons candidats dans les programmes de lutte intégrée contre les

ravageurs. Bien que des isoxazolines comme le fluxamétamide et l'isocyclosérame soient utilisés en agriculture contre une grande diversité de parasites comme les lépidoptères, les thysanoptères, les acariens et les diptères, ils sont surtout connus pour leur utilisation en médecine vétérinaire contre les puces, les tiques et les gales chez les chiens et les chats, les agents de démodécies chez les chiens, ainsi que les poux rouges des volailles. On les retrouve dans plusieurs médicaments récents principalement sous formes de comprimés comme Nexgard ND (afoxolaner), Bravecto ND (fluralaner), Simparica ND (sarolaner), Credelio ND (lotilaner) mais aussi en topique comme le Nexgard Combo ND chez le chat (ésofoxolaner) ou en solution pour eau de boisson chez les poules avec l'Exzolt ND qui contient du fluralaner (Asahi et al., 2018 ; Bloomquist, 2003 ; Gonçalves et al., 2021). L'efficacité des méta-diamides a, elle, surtout été prouvée contre *Spodoptera litura* dont la chenille est un ravageur polyphage de nombreuses cultures d'intérêt économique (Nakao et Banba, 2015). Enfin, il existe une molécule utilisée en médecine vétérinaire, la pipérazine, qui est l'un des premiers anthelminthiques, très peu utilisé aujourd'hui sauf pour son activité nématodifuge qui empêche la libération massive de toxines en cas de parasitisme très important (Page, 2008).

En termes de structure (cf figure 36), les isoxazolines sont formés autour d'un cycle isoxazoline, c'est à dire un hétérocycle à 5 membres contenant un atome d'oxygène et un atome d'azote, qui est substitué par de nombreux groupements dont un cycle aromatique souvent halogéné, un groupement trifluorométhyle en C5 et un autre cycle aromatique en C3 (Gonçalves et al., 2021). Les mété-diamides quant à eux sont des composés organohalogénés complexes comprenant deux groupes amides (Nakao et Banba, 2015).

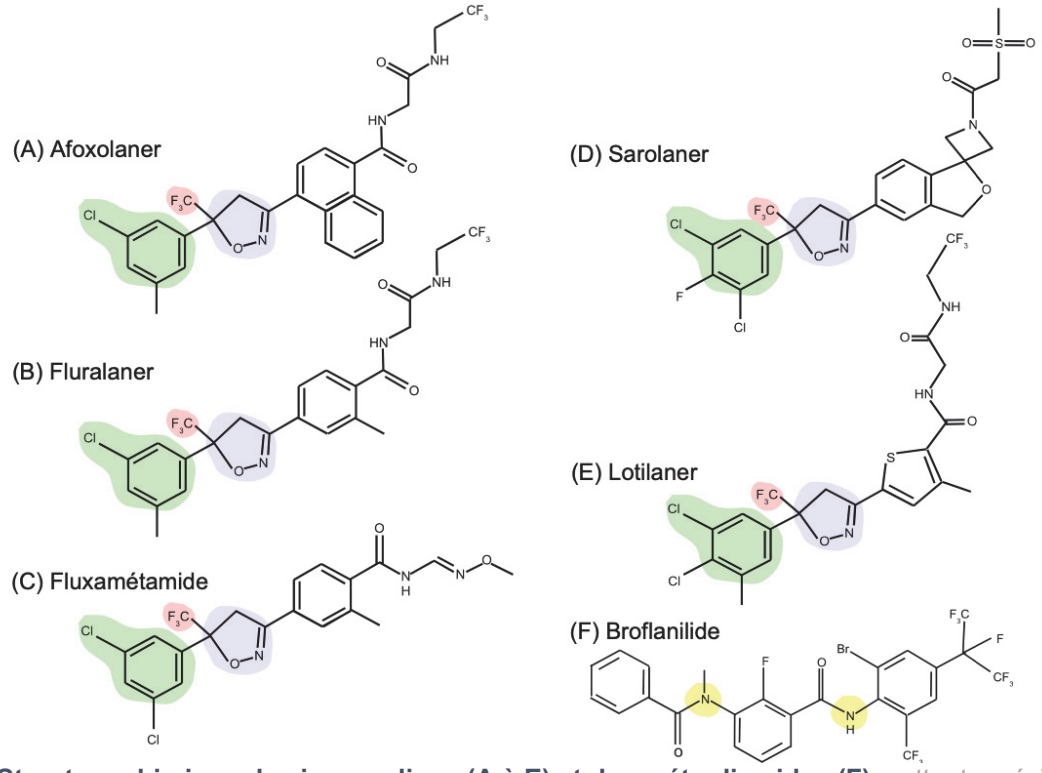


Figure 36 : Structure chimique des isoxazolines (A à E) et des méta-diamides (F) mettant en évidence les cycles isoxazolines (en bleu), les cycles aromatiques halogénés (en vert) et les groupements trifluorométhyles (en rouge) des isoxazolines et les groupes amides (en jaune) des méta-diamides (d'après Gonçalves et al., 2021 et Nakao et Banba, 2015).

Les isoxazolines et les méta-diamides sont tous les deux des modulateurs allostériques négatifs (NAM) se fixant sur des sites allostériques proches mais légèrement différents à l'interface entre les domaines transmembranaires TM3 et TM1 (cf figure 34C et 34E). Les

sites de fixations exacts sont inconnus mais plusieurs études ont montré l'implication de l'acide aminé glycine Gly335 du TM3 dans la fixation de ces deux types d'insecticides. Il en est de même pour la leucine Leu280 du TM1, mais l'isoleucine Ile276 du TM1 semble elle n'être impliquée que dans la fixation des méta-diamides, puisque sa mutation n'a pas montré de baisse de sensibilité de la drosophile au fluralaner, contrairement aux autres résidus cités précédemment (Ozoe et al., 2024 ; Zhou et al., 2024). Le mécanisme moléculaire précis est encore en cours d'étude, mais il semblerait que la fixation de ces insecticides sur leurs sites allostériques inhibe le fonctionnement des canaux chlorures GABA-dépendants en empêchant le courant chlorure entrant de se faire ce qui mène à une hyperexcitation et des convulsions qui évoluent en paralysie et peuvent mener à la mort des parasites, aussi bien pour les méta-diamides que les isoxazolines. Comme le fipronil, il a été montré que les isoxazolines, mais pas les méta-diamides, interagissent également avec les canaux chlorure glutamate-dépendants, qui seront étudiés dans la prochaine partie (Nakao et Banba, 2015 ; Zhou et al., 2024). À l'inverse, la pipérazine est un modulateur allostérique positif (PAM) dont la fixation sur les canaux chlorure GABA-dépendant va entraîner leur ouverture et une entrée massive d'ions calcium responsable d'une hyperpolarisation de la membrane ce qui va causer une paralysie flasque des nématodes qui seront éliminés vivants grâce au péristaltisme intestinal ce qui évite le relargage de toxines chez l'animal traité (Page, 2008).

iv) Les modulateurs allostériques des canaux chlorure glutamate-dépendants

Le glutamate est un neurotransmetteur inhibiteur spécifique du système nerveux des invertébrés et présent dans les neurones et les cellules musculaires de nombreux parasites comme les nématodes, les acariens et les insectes (Wolstenholme, 2012). Il se fixe entre autres sur les canaux chlorure glutamate-dépendants qui sont des récepteurs du glutamate dits "inhibiteurs" car ils ont un rôle dans l'inhibition de la transmission synaptique (Wolstenholme, 2012). Puisque ces récepteurs ne sont présents que chez les invertébrés, ils ont une excellente sélectivité pour ceux-ci et représentent peu de risques pour la santé humaine. Ils sont utilisés en agriculture mais surtout en médecine vétérinaire pour leur activité nématicide, acaricide et insecticide et sont la cible des lactones macrocycliques : les avermectines et les milbémycines [groupe 6]. Ils semblent également jouer un rôle secondaire dans l'activité de certains insecticides comme le fipronil [groupe 2B] et les isoxazolines [groupe 30] (Asahi et al., 2018 ; ffrench-Constant et al., 2016). En 2018, les insecticides qui modulent la réponse des canaux chlorure glutamate-dépendants représentaient 8 % du marché mondial (Sparks et al., 2020).

Les canaux chlorure glutamate-dépendants sont généralement situés dans les éléments post-synaptiques des synapses neuro-neuronales ou neuro-musculaires des invertébrés et font eux aussi partie de la super-famille "Cys-Loop", comme les nAChR et les canaux chlorure GABA-dépendants déjà étudiés, ils possèdent donc la même structure générale schématisée dans la figure 37. Ce sont des récepteurs pentamériques transmembranaires dont l'assemblage en rosette des cinq sous-unités, composées de quatre hélices transmembranaires TM1 à TM4 chacune, forme un pore ionique sélectif pour les ions chlorures Cl^-, bordé par les hélices TM2, tandis que les domaines N-terminaux extracellulaires contenant les boucles A à F et le pont disulfide sont impliqués dans la fixation du ligand. (Janssen et al., 2010 ; Wolstenholme, 2012). Chez les insectes, un seul gène GluClα semble coder les sous-unités, bien que ses transcriptions soient encore une fois modifiées par épissage alternatif et édition (Wolstenholme, 2012), alors qu'il existe chez les nématodes des petites familles de gènes, variables selon les espèces, avec par exemple cinq gènes pour *Haemoncus contortus* (*Hco-glc-2*, *Hco-glc-3*, *Hco-avr-14*, *Hco-glc-5*) ou six

pour *Caenorhabditis Elegans* (*glc-1, glc-2, glc-3, glc-4, avr-14*, or *avr-15*) codant pour des sous unités différentes (O'Halloran, 2021 ; Wolstenholme, 2012). Chez *C.elegans*, la coexpression des sous-unités GLC-1 et GLC-2 (codés par les gènes *glc-1* et glc-2 *respectivement)* a mené à la formation de canaux chlorures homomériques et hétéromériques fonctionnels et dont les différents assemblages possibles ont des sensibilités différentes pour les ligands (Bloomquist, 2003 ; O'Halloran, 2021).

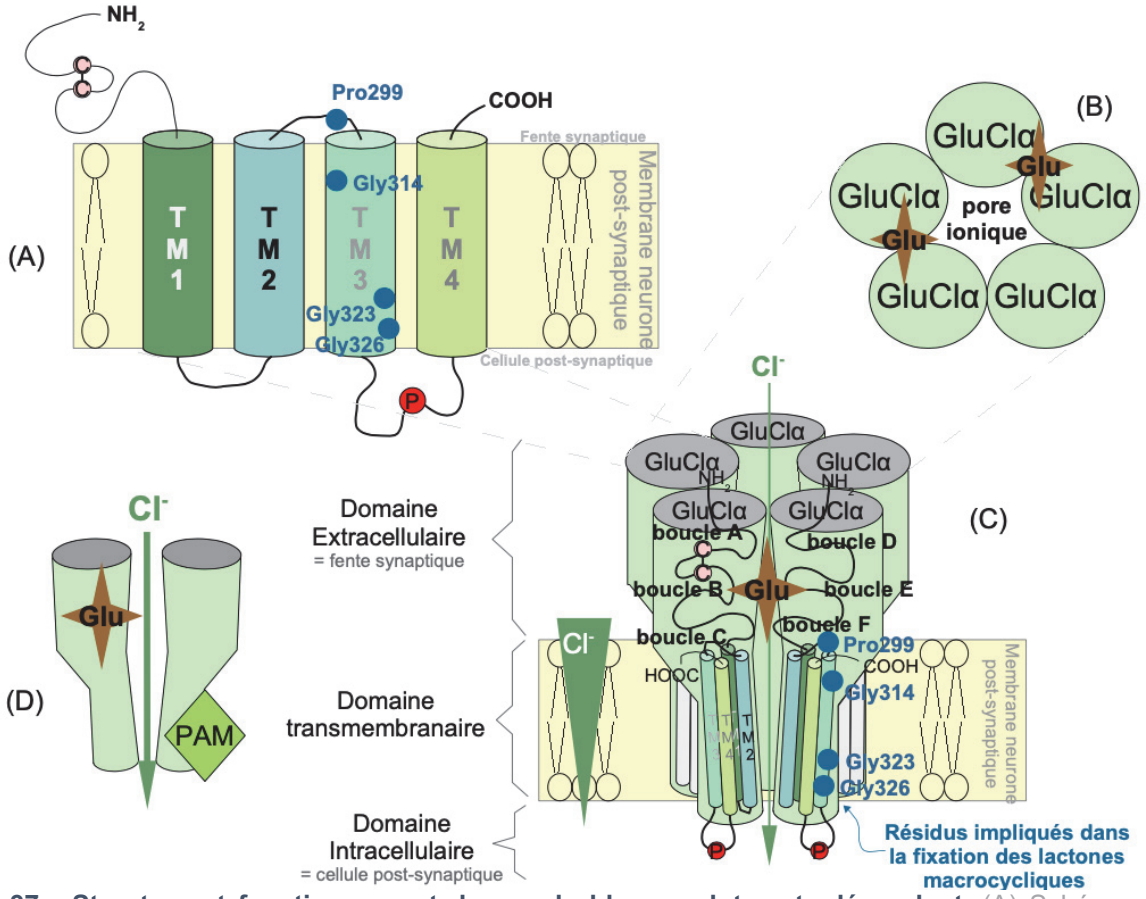


Figure 37 : Structure et fonctionnement du canal chlorure glutamate-dépendant. (A) Schéma de la structure d'une sous-unité GluClα du canal chlorure glutamate-dépendant des insectes qui est formée de quatre hélices transmembranaires TM1 à TM4, d'un domaine N-terminal extracellulaire et d'une boucle TM3-TM4 intracellulaire qui porte un site de phosphorylation. Les résidus impliqués dans la fixation des lactones macrocycliques sont indiqués en bleu, les détails sont dans le texte. (B) Assemblage des différentes sous-unités en rosette pour former le pore ionique du canal chlorure glutamate-dépendant chez les insectes. Si toutes les sous-unités sont GluClα, le récepteur est dit homomérique, sinon il est dit hétéromérique. Le glutamate se fixe dans le site orthostérique situé à l'interface entre deux sous-unités GluClα d'un homomère, le nombre de ligands dépend de l'encombrement stérique. (C) Protéine pentamérique formant un canal ionique sélectif aux ions chlorures Cl^- et située dans la membrane plasmique du neurone post-synaptique ou de la cellule musculaire post-synaptique. La fixation du ligand glutamate se fait dans un site orthostérique hydrophobe situé entre les boucles A à C de la sous-unité principale et D à F de la sous-unité secondaire. Le triangle inversé vert représente de gradient de concentration de l'ion chlorure. (D) Schéma simplifié de l'interaction avec un PAM (lactones macrocycliques). Gly = glycine, Pro = proline ; PAM = modulateur allostérique positif (d'après O'Halloran, 2021 ; Ozoe, 2013 ; Wolstenholme, 2012).

Dans des conditions normales, le glutamate se fixe à l'intersection entre deux sous-unités, au niveau des boucles A à F de leurs domaines extracellulaires et induit un rapide courant entrant d'ions chlorure Cl^- ce qui va inhiber la transmission neuronale, comme pour les canaux chlorure GABA-dépendants (Ozoe, 2013). Le canal chlorure glutamate-dépendant possède également des sites allostériques impliqués dans la fixation de plusieurs insecticides, principalement les lactones macrocycliques, mais aussi le fipronil et les isoxazolines dans une moindre mesure (Nakao et Banba, 2015 ; Zhou et al., 2024).

Les lactones macrocycliques [groupe 6] ont été découvertes en 1975 et sont issues de la fermentation de bactéries commensales du sol du genre *Streptomyces*. Les avermectines sont isolées de *S. avermitilis*, elles sont représentées par l'abamectine, la première à avoir été découverte, et ses dérivés semisynthétiques tels que la doramectine, l'émamectine, l'éprinomectine, l'ivermectine et la sélamectine. Les milbémycines eux sont isolées de *S. hygroscopus* pour la milbémycine oxime et de *S. cyaneogriseus* pour la némamectine et la moxidectine (Lamassiaude, 2020 ; Lifschitz, 2024). Elles sont principalement utilisées en médecine vétérinaire sur les animaux de rente et les animaux domestiques où elles ont un effet endectocide, c'est-à-dire qu'elles possèdent à la fois un effet contre les parasites externes (ectocide) et contre les parasites internes (endocide). Elles sont efficaces contre un large spectre d'ectoparasites comprenant des insectes (poux, puces, larves d'oestridés, varrons) et des acariens (agents de gales comme *Otodectes cynotis*, tiques) et contre de nombreux némathelminthes digestifs et pulmonaires mais ils ne sont pas efficaces contre les cestodes et les trématodes car ceux-ci ne possèdent pas de canaux chlorure glutamate-dépendants (Bloomquist, 2003 ; Lifschitz, 2024). Les lactones macrocycliques sont également utilisées en agriculture principalement contre de nombreux insectes dont les diptères, les isoptères, les lépidoptères et les hyménoptères, mais elles peuvent aussi être utilisées sur les nématodes phytopathogènes (Rugg et al., 2005).

Les avermectines et les milbémycines sont des molécules lipophiles qui ont une structure de base similaire qui leur permet de garder les mêmes sites de liaison sur les canaux chlorure, à savoir un macrocycle à 16 chaînons central fusionné avec un groupe benzofurane et un groupe spirocétal, mais elles se différencient par la présence d'un disaccharide substitué en C_{13} (avermectines) ou non (milbémycines, elles sont dites protonées). Chaque molécule possède aussi des groupements différents (représentés sur la figure 38) qui lui donnent un spectre d'activité et des propriétés physicochimiques qui lui sont propres (Lamassiaude, 2020 ; Martin et al., 2021 ; Ozoe, 2013 ; Rugg et al., 2005).

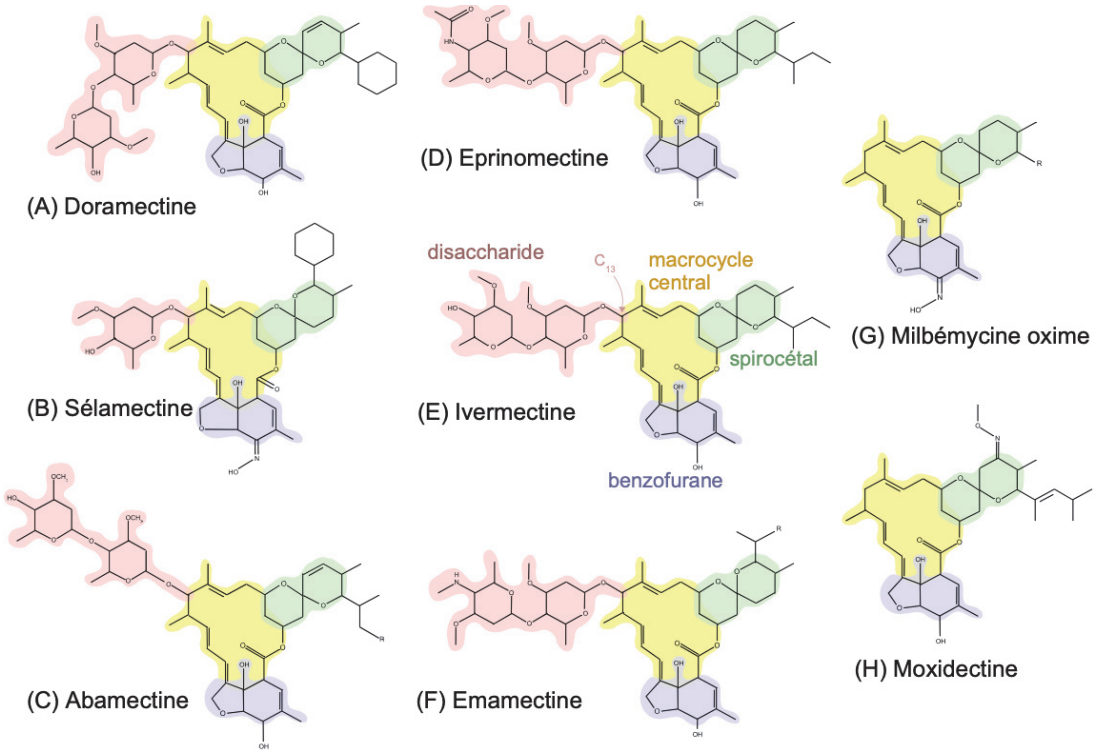


Figure 38 : Structures chimiques des avermectines (A à F) et des milbémycines (G et H) mettant en évidence leurs structures communes avec le macrocycle central à 16 chaînons (en jaune), le benzofurane (en bleu) et le spirocétal (en vert). Les avermectines et les milbémycines se différencient respectivement par la présence ou non d'un disaccharide en C_{13} (en rouge).

Ces insecticides sont des modulateurs allostériques positifs (PAM) hydrophobes qui peuvent se fixer sur les domaines transmembranaires, plus particulièrement sur TM3, dans une poche hydrophobe située entre les hélices TM1 et TM2 de deux sous-unités adjacentes et la boucle entre TM2 et TM3, ce qui stabilise ces domaines dans une configuration ouverte et perméable aux ions chlorures (figures 34C et 34D) . Le site exact de fixation n'est pas connu mais certains résidus du canal chlorure de la drosophile, à travers des études sur des populations résistantes, ont été jugés essentiels à la fixation des insecticides sur ce site, on peut évoquer les glycines Gly314, Gly323 et Gly326 de l'hélice TM3, la proline Pro299 de la boucle TM2-TM3 (O'halloran, 2021 ; Ozoe, 2013). Ils se fixent de façon irréversible sur les canaux chlorures glutamate-dépendants ce qui conduit à leur ouverture permanente et à un courant entrant de Cl^- dans les neurones ou les cellules musculaires, responsable d'une hyperpolarisation lente et irréversible de la membrane, les parasites présentent alors une paralysie flasque et une incapacité à se nourrir qui les conduira à la mort après quelques jours (Lamassiaude, 2020 ; Ozoe, 2013). Il a été montré que les lactones macrocycliques pouvaient également, dans une moindre mesure et à des concentrations plus élevées, se fixer aux canaux chlorure GABA-dépendants en favorisant l'ouverture des canaux et provoquant chez les parasites des tremblements qui évoluent en ataxie et enfin en coma (Bloomquist, 2003).

Les canaux chlorure glutamate-dépendants sont également une cible secondaire des fiproles [groupe 2B] et des isoxazolines [groupe 30]. En effet, les fiproles se fixent dans le canal ouvert et bloquent le courant d'ions chlorures de la même manière que dans les canaux chlorures GABA-dépendants, tandis que les isoxazolines comme le fluralaner et le fluxamétamide sont des antagonistes allostériques des canaux chlorure avec une sélectivité 115 fois moins importante pour les canaux glutamate-dépendants que GABA-dépendants (Asahi et al., 2018 ; Ozoe, 2013).

v) Les agents de contrôle interférant avec le fonctionnement des organes chordotonaux

Les organes chordotonaux sont des organes mécanosensoriels spécialisés, impliqués dans les sensibilités nerveuses extéroceptive et proprioceptive chez les insectes. On retrouve dans ces organes chordotonaux des éléments appelés scolopidies (figure 39), constitués d'une cellule neuronale sensorielle dont la dendrite est reliée à l'épiderme (ou à d'autres organes) par le corps tubulaire de son extension ciliaire, qui est riche en microtubules, au niveau d'une cellule dite 'cellule d'attache" et entourée d'une "cellule enveloppante" (ou scolopale). Lors d'un stimulus interne ou externe, de type vibration ou mouvement, les corps tubulaires des scolopidies vont être déplacés, ce qui va tordre la base des cils. Cette déformation produit une énergie mécanique qui va être transformée en énergie électrique dans la dendrite par un mécanisme encore incertain, mais mettant sûrement en jeu les canaux TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid), qui sont des canaux qui peuvent s'activer en réponse à un stimulus mécanique et faire rentrer un courant d'ions responsable d'une dépolarisation de la membrane et de la formation d'un potentiel d'action au-delà d'un certain seuil (Chapman, 2013 ; Salgado, 2017).

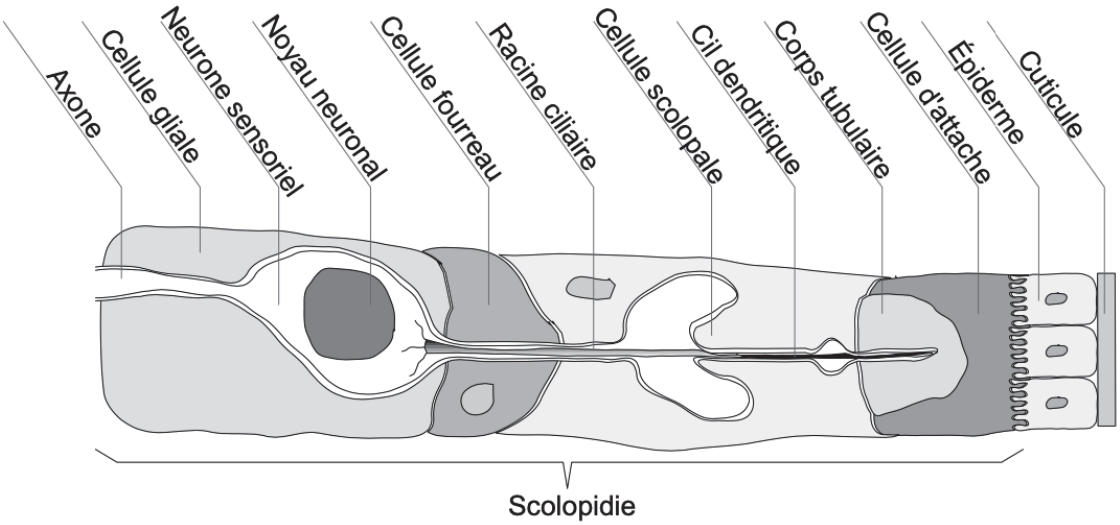


Figure 39 : Schéma d'une scolopidie, unité fondamentale des organes chordotonaux mettant en évidence le neurone sensoriel, son noyau, son axone, sa dendrite et son extrémité ciliaire, ainsi que les cellules qui l'entourent et permettent de le relier aux cellules épidermiques et à la cuticule.

Ces organes sont présents sur tout le corps des insectes sous la cuticule, mais aussi regroupés dans des organes bien spécifiques où ils ont des effets différents en réponse à des stimuli différents (Chapman, 2013 ; Krishnan et Sane, 2015 ; Qiao, 2022) :

- Les organes de Johnston sont situés dans les pédoncules antennaires des adultes et chez les larves dans une forme simplifiée, ils sont sensibles à des stimuli comme la température, la pression de l'air, les vibrations de l'air ou de l'eau, la gravité ou encore les sons et sont impliqués notamment dans la communication entre individus, la recherche de partenaire sexuels, la vitesse de vol, le déplacement ou encore la détection de la gravité.
- Les organes tympaniques sont situés au niveau des tympans et sont spécialisés dans la réception d'ondes sonores et leur emplacement est variable selon les espèces. Ils permettent à l'insecte de capter l'amplitude, la fréquence, le rythme et la direction d'un son, ce qui lui sert dans différents domaines comme la recherche de partenaire sexuel, la communication ou encore l'évitement de prédateurs.
- Les organes fémoraux, situés entre le fémur distal et la tête du tibia, sont impliqués dans la proprioception de l'insecte, ils permettent de détecter la vitesse de marche ou l'angle entre le tibia et le fémur pendant un saut par exemple.
- Les organes subguénuaux, situés dans le tibia proximal, sont capables de détecter les vibrations du substrat et jouent un rôle dans l'évitement des prédateurs et la communication intraspécifique.
- D'autres organes sont présents dans l'articulation tibia-tarsienne et tarses-prétarses et détectent également les vibrations du substrat.

Il existe trois groupes d'insecticides différents dont le mode d'action semble impliquer les organes chordotonaux et qui seront vus dans les prochains paragraphes.

1. Les inhibiteurs des canaux TRPV des organes chordotonaux

La découverte du rôle des canaux TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid) dans l'inhibition du comportement d'alimentation de certains insectes piqueurs-suceurs comme le puceron est assez récente et a été étudié chez *Drosophila melanogaster* (Salgado, 2017). Ils jouent un rôle clé dans la perception sensorielle de certains insectes et participent

notamment à la proprioception et à la détection des vibrations qui impactent leur capacité à se déplacer et à se nourrir (IRAC, 2019).

Les canaux TRPV se situent dans les dendrites des neurones des organes chordotonaux et présentent une similarité de séquence avec les canaux ioniques voltage-dépendants, mais possèdent également des régions C-terminales et N-terminales cytosoliques étendues qui sont impliquées dans leur sensibilité multimodale aux stimuli physiques et chimiques et permettent de convertir les stimuli extérieurs en signal nerveux *in vivo* via l'entrée de calcium dans le neurone sensoriel (Huang, 2023). Les canaux TRPV varient génétiquement d'une espèce d'insecte à une autre, ce qui peut permettre de créer des insecticides spécifiques de certains ravageurs et ainsi réduire leur impact sur d'autres espèces non visées (Salgado, 2017). Ils possèdent deux sous-unités "Nanchung" (Nan) et "Inactive" (Iav) composées chacune de six hélices transmembranaires TM1 à TM6 et d'une boucle P participant à la formation du pore ionique, située entre TM5 et TM6 (Huang, 2023). L'ouverture de ces canaux est médiée par différents signaux faibles initiés par les canaux mécano-sensibles situés dans les dendrites, comme schématisé dans la figure 40. L'entrée d'ions Ca^{2+} après ouverture des canaux permet une dépolarisation de la membrane qui amplifie ces signaux, participant donc à la transmission neuronale dans les neurones chordotonaux (Huang, 2023 ; IRAC, 2019).

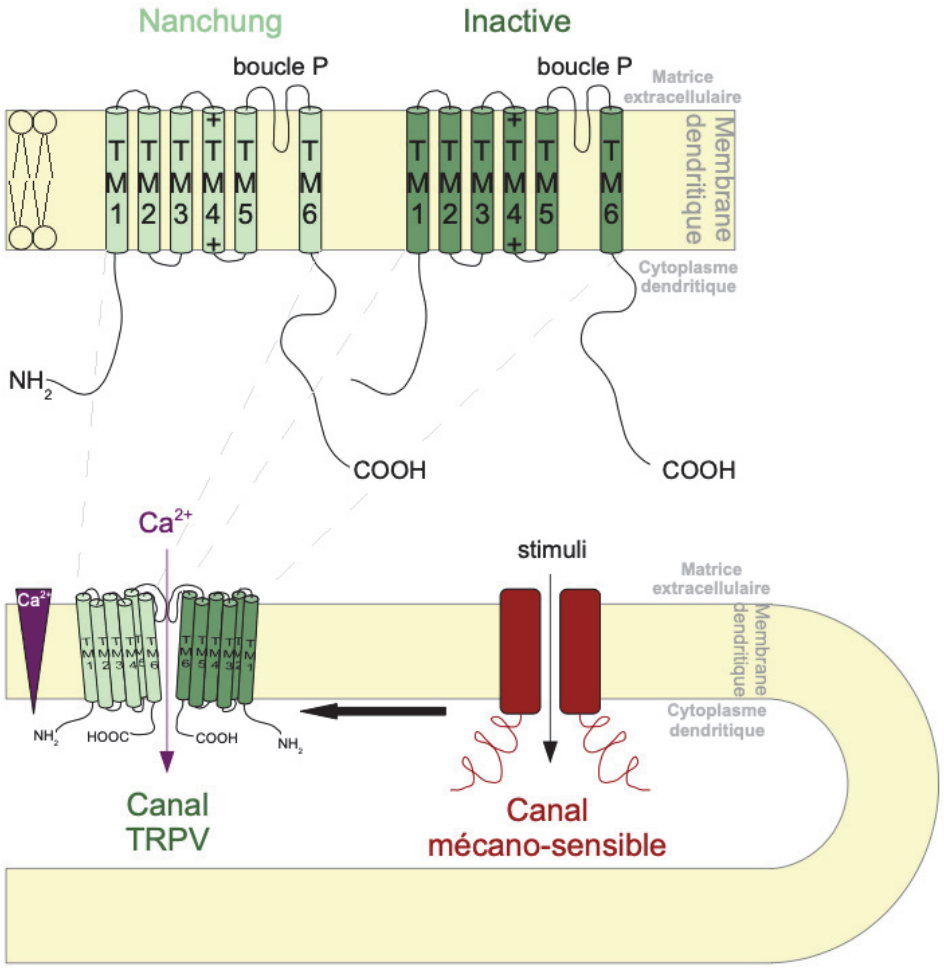


Figure 40 : Structure et fonctionnement du canal TRPV situé dans la membrane dendritique. Le mécanisme exact n'est pas connu mais il permet d'amplifier le signal initié par les canaux mécano-sensibles et d'ainsi traduire un stimulus extérieur en signal neuronal. Le triangle inversé violet représente le gradient de concentration de l'ion calcium Ca^{2+}, TM1 à TM6 représentent les hélices transmembranaires de chaque sous-unité Nanchung (en vert clair) et Inactive (en vert foncé). TRPV = Transient Receptor Potential Vanilloid (d'après Huang et al., 2023 et IRAC, 2019).

Les insecticides dits “inhibiteurs des canaux TRPV des organes chordotonaux” sont tous des agonistes des sous-unités Nan et Iav et sont spécifiques de ces canaux. On recense actuellement la pymétrozine et la pyrifluquinazone qui sont des dérivés azométhiniques de la pyridine [groupe 9B] et l’afidopyropène qui fait partie des pyropènes [groupe 9D] et dont les structures chimiques sont représentées sur la figure 41 (IRAC, 2019).

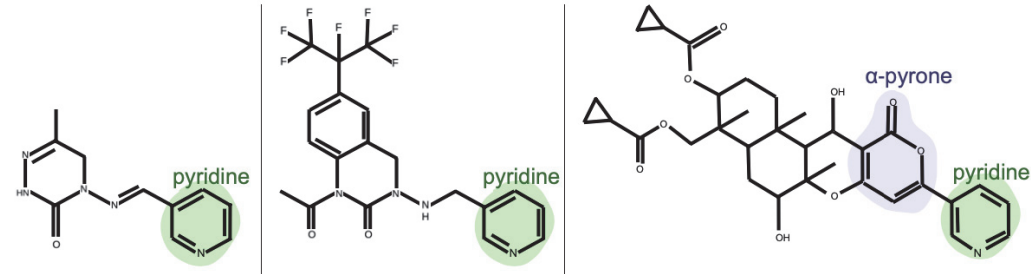


Figure 41 : Structure chimique des dérivés azométhiniques de la pyridine (A et B) et des pyropènes (C) mettant en évidence les noyau pyridines des trois molécules et le noyau α-pyrone de l’afidopyropène.

La pymétrozine, commercialisée à partir de 1999 en Amérique du Nord et de 2001 à 2015 dans l’UE (Commission européenne) est un insecticide systémique avec une très bonne sélectivité pour les insectes suceurs de plantes. Elle cible les canaux TRPV et crée initialement une sur-stimulation de ceux-ci provoquant une entrée massive de Ca^{2+} dans les neurones sensoriels, puis un blocage des canaux, le tout entraînant une activité neuronale anormale à l’origine d’effets comportementaux tels que le retrait immédiat des stylets de la plante et l'arrêt de la succion. La mort causée par cet insecticide n’est pas immédiate et résulte de l'incapacité à se nourrir (Salgado, 2017 ; Huang, 2023). La pyrifluquinazone est un analogue de la pymétrozine avec des propriétés similaires, introduit en 2007 en Amérique du Nord mais jamais autorisé en UE. L’afidopyropène possède le même mode d’action mais son utilisation est plus récente, avec une autorisation depuis 2018 sur les sols américains mais elle n’est pas encore autorisée dans l’Union Européenne (Salgado, 2017).

2. Les inhibiteurs des nicotinamidases des organes chordotonaux

Il existe une deuxième classe d’insecticides qui ciblent les organes chordotonaux, représentée par une unique molécule, la flonicamide, qui a fait son apparition sur le marché en 2005 (Morita et al., 2007 ; Sparks et Nauen, 2015). C’est un insecticide systémique qui est efficace contre les hémiptères comme les pucerons, les fulgores et les aleurodes ainsi que les thysanoptères comme les thrips et il possède une faible toxicité pour les pollinisateurs. Les adultes sont principalement ciblés, mais il a été montré que les nymphes produites par des adultes ayant survécu à l’exposition à la flonicamide présentaient une mortalité élevée sans avoir été exposées elles-mêmes (Kirkland et al., 2024 ; Morita et al., 2007 ; Qiao, 2022). Bien qu’elle eut été initialement classée dans le même groupe que les dérivés azométhiniques de la pyridine et les pyropènes, une étude de 2022 a montré que le mode d’action de la flonicamide était différent et qu’elle n’avait pas d'action directe sur les canaux TRPV, mais qu’elle inhibait en réalité la nicotinamidase, une enzyme située dans les organes chordotonaux des insectes et responsable de l’hydrolyse de la nicotinamide en nicotinate, qui est l’un des précurseurs de la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), une coenzyme d’oxydoréduction présente chez les insectes (Qiao, 2022).

La flonicamide semble en réalité être un pro-insecticide qui est rapidement métabolisé en 4-trifluorométhylnicotinamide (TFNA-AM) dans le corps de l'insecte. C'est ce métabolite qui semble être responsable de l'activité insecticide car il a une structure chimique très similaire à celle du nicotinamide (cf figure 42), à savoir un cycle pyridine substitué en C_3 par un groupement amide, mais il possède également un groupement trifluorométhyle en C_4 (Qiao, 2022 ; Spalthoff et al., 2022).

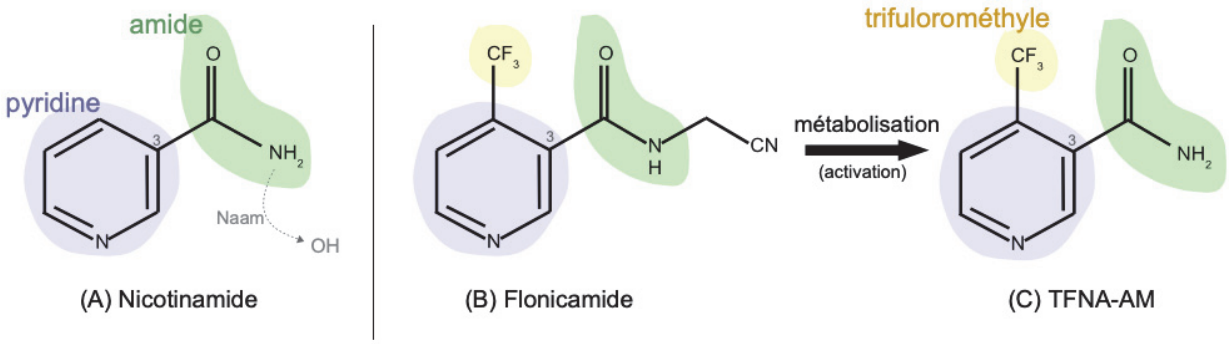


Figure 42 : Structures chimiques de la nicotinamide (A), du flonicamide (B) et de son métabolite actif TFNA-AM (C) mettant en évidence la structure commune entre le nicotinamide, qui est le ligand de la nicotinamidase (Naam), et le flonicamide et surtout son métabolite actif, qui sont des insecticides inhibant la Naam. L'hydrolyse du nicotinamide en nicotinate est également brièvement représentée par la flèche grise en pointillés où le -NH_2 de l'amide est hydrolysé en -OH pour former un groupement acide carboxylique.

Il a été montré que le TFNA-AM se fixe dans le site catalytique de la nicotinamidase au niveau des résidus cystéine Cys269, le résidu responsable de l'hydrolyse, et alanine Ala265, qui joue un rôle dans la sensibilité de la nicotinamidase pour le résidu TFNA-AM. Sa fixation empêche ainsi l'hydrolyse du nicotinamide qui s'accumule dans les organes chordotonaux. Une accumulation d'ion Ca^{2+} intracellulaire a également été observée suite à l'exposition des insectes au TFNA-AM, il semblerait donc que l'accumulation de nicotinamide soit responsable d'une surstimulation des canaux TRPV par un mécanisme encore non décrit dans les études sur la flonicamide (Qiao, 2022 ; Spalthoff et al., 2022), mais la nicotinamide a sûrement un rôle d'agoniste des canaux TRPV des insectes, comme décrit chez le nématode *Caenorhabditis elegans* et la drosophile dans deux études différentes, ce qui expliquerait la surstimulation des canaux en présence de nombreuses molécules de nicotinamide (Sattar et al., 2023 ; Upadhyay et al., 2016). Ces différents mécanismes se traduisent comme pour le groupe 9 par une inhibition irréversible de la géotaxie négative et de la prise alimentaire due à la perturbation des signaux nerveux habituellement initiés dans les organes chordotonaux, les insectes finiront par mourir de faim au bout de quelques jours. On remarque également chez certains insectes une extension au niveau des articulations fémur-tibia et tibia-tarse, due à l'atteinte des organes chordotonaux situés à ces niveaux-là (Morita et al., 2007 ; Qiao, 2022 ; Spalthoff et al., 2022).

3. Les inhibiteurs des organes chordotonaux - cible non définie

Il existe un dernier groupe d'insecticides très récent agissant sur les organes chordotonaux, les pyridazines pyrazolecarboxamides (PPCs), [groupe 36], dont le seul représentant le dimpropyridaz a été mis sur le marché en 2022 et est utilisé contre les pucerons, les aleurodes et d'autres insectes piqueurs suceurs, notamment ceux qui ont montré des résistances à d'autres antiparasitaires sur le marché, ce qui en fait un bon candidat pour la gestion intégrée des parasites (Shang et al., 2023 ; Spalthoff et al., 2023).

Le dimpropyridaz est un PPC, il possède donc un cycle pyridazine (un hétérocycle à six côtés di-azoté en 1,2) et un groupement pyrazole carboxamide dont l'amide est tertiaire et porte un groupement éthyle. Il possède également une chaîne latérale de formule 3-methylbutan-2-yle. Le dimpropyridaz est en réalité un pro-insecticide qui subit deux transformations pour être activé, dont l'ordre est à ce jour inconnu : il est converti en amide secondaire par N-dé-éthylation et sa chaîne latérale est ensuite hydroxylée, ou l'inverse, comme schématisé figure 43. Il est intéressant de noter que le métabolite majoritaire retrouvé chez le puceron a subi les deux réactions, mais les métabolites créés par l'une ou l'autre de ces réactions sont également efficaces *in vivo* (Spalthoff et al., 2023).

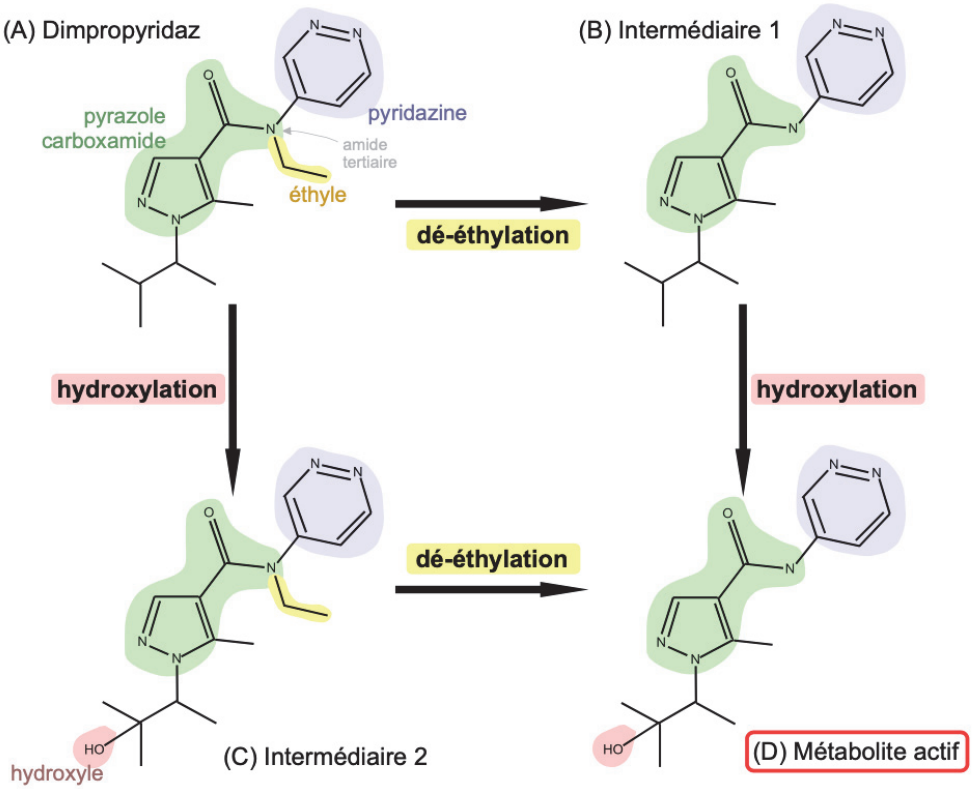


Figure 43 : Structures chimiques du dimpropyridaz (A) et de son métabolite actif (D), ainsi que des deux intermédiaires possibles lors de la métabolisation (B et C). Les groupements pyridazine (en bleu) et pyrazole carboxamide (en vert) sont mis en évidence, ainsi que le groupe éthyle (en jaune) et le groupe hydroxyle (en rouge) qui sont concernés par la métabolisation en métabolite actif (d'après Spalthoff et al., 2023).

Le mode d'action exact du dimpropyridaz au sein des organes chordotonaux après activation n'est à ce jour pas connu, mais une inhibition de leur activité usuelle et une concentration intracellulaire en ion Ca^{2+} diminuée ont été observés. La réponse cellulaire aux groupes 9 et 29 étant conservée en présence du dimpropyridaz et de ses métabolites, la cible semblerait se situer en amont des canaux TRPV. Les effets notés chez les insectes sont une déshydratation, une coordination diminuée voire une paralysie, une inhibition de la prise alimentaire et enfin la mort, conséquence des signes précédents (Shang et al., 2023 ; Spalthoff et al., 2023).

vi) Les antagonistes des récepteurs de l'octopamine

Les formamidines [groupe 19] sont des antiparasitaires qui ont été synthétisés pour la première fois en 1969 et qui ont fait leur apparition deux ans plus tard sur le marché. Ils sont

représentés par l'amitraze, seule molécule commercialisée aujourd'hui mais qui était autrefois accompagnée par le chlordiméforme, un composé depuis interdit en raison de son effet cancérigène et de sa toxicité pour l'environnement. Lors de leur mise sur le marché, les formamidines étaient utilisées contre les tiques du bétail et le varroa des abeilles, ainsi que contre les puces et les tiques des animaux domestiques en médecine vétérinaire. De nos jours en France, ils sont principalement utilisés contre *Demodex canis* sur les chiens et contre *Varroa destructor* chez les abeilles. Ils ont également une utilisation agricole contre certains insectes lépidoptères et homoptères, mais ce sont des agents de contrôle relativement peu utilisés, d'autant plus que des résistances ont été décrites (Kita et al., 2016 ; Sparks et Nauen, 2015).

Leur mode d'action (schématisé dans la figure 44) a commencé à être décrit dans les années 1980 où il a été observé qu'ils agissaient en tant qu'agoniste des récepteurs de l'octopamine. L'octopamine est à la fois un neurotransmetteur, un neuromodulateur et une neurohormone impliquée dans la régulation de nombreuses fonctions de l'organisme, notamment la transmission neuromusculaire et la contraction musculaire, la modulation de la sensibilité des neurones, ou encore la réponse combat-fuite (ou *fight-or-flight response*) des parasites (Davenport et al., 1984 ; Gross et Bloomquist, 2018 ; Verlinden et al., 2010). Elle agit en se fixant aux récepteurs de l'octopamine (Oct-R) qui font partie de la super-famille des récepteurs couplés aux protéines G (G_q, G_s pour stimulatrice et G_i pour inhibitrice). Ce sont des récepteurs transmembranaires composés de sept hélices α, situés dans la membrane post-synaptique des neurones octopaminergiques et qui peuvent être classés selon leur sensibilité aux ligands, leur couplage et leur effet après activation. On peut ainsi différencier (Cai et al., 2023 ; Farooqui, 2017 ; Kita et al., 2016) :

- Les récepteurs de l'octopamine α-adrenergic-like (Octα1-R et Octα2-R) : ils sont couplés à la protéine G_q et à la phospholipase C (PLC), une enzyme nécessaire à la synthétisation du messager secondaire inositol-1,4,5-trisphosphate (IP_3). Leur activation par l'octopamine entraîne une augmentation d'IP_3 dans le neurone qui vont se fixer à leurs récepteurs situés dans les membranes des réticulums endoplasmiques ce qui mène à une sortie massive d'ions Ca^{2+} dans le neurone. Le Ca^{2+} va à son tour activer la protéine kinase C (PKC) qui permet de moduler la transduction du signal en phosphorylant diverses protéines et canaux ioniques.
- Les récepteurs de l'octopamine β-adrenergic-like (Octβ1-R, Octβ2-R et Octβ3-R) : ils sont couplés à la protéine G_s et à l'adénylate cyclase (AC), une enzyme responsable de la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), un autre messager secondaire qui stimule en retour la protéine kinase A (PKA) qui peut elle aussi phosphoryler différentes protéines et canaux ioniques d'intérêt. Il est intéressant de noter que les Octα-R peuvent parfois être couplés avec des AC et fonctionner de la même manière mais dans une moindre mesure.
- Les récepteurs de l'octopamine et de la tyramine (Tyr1-R, Tyr2-R et Tyr3-R), moins fréquents qui peuvent avoir deux effets différents selon le ligand qui s'y fixe, avec une augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} lorsque le récepteur est couplé à une protéine G_q et lors de la fixation de l'octopamine ou une inhibition de l'AC et donc une diminution de l'AMPc intracellulaire lorsque le récepteur est couplé à une protéine G_i et lors de la fixation de la tyramine.

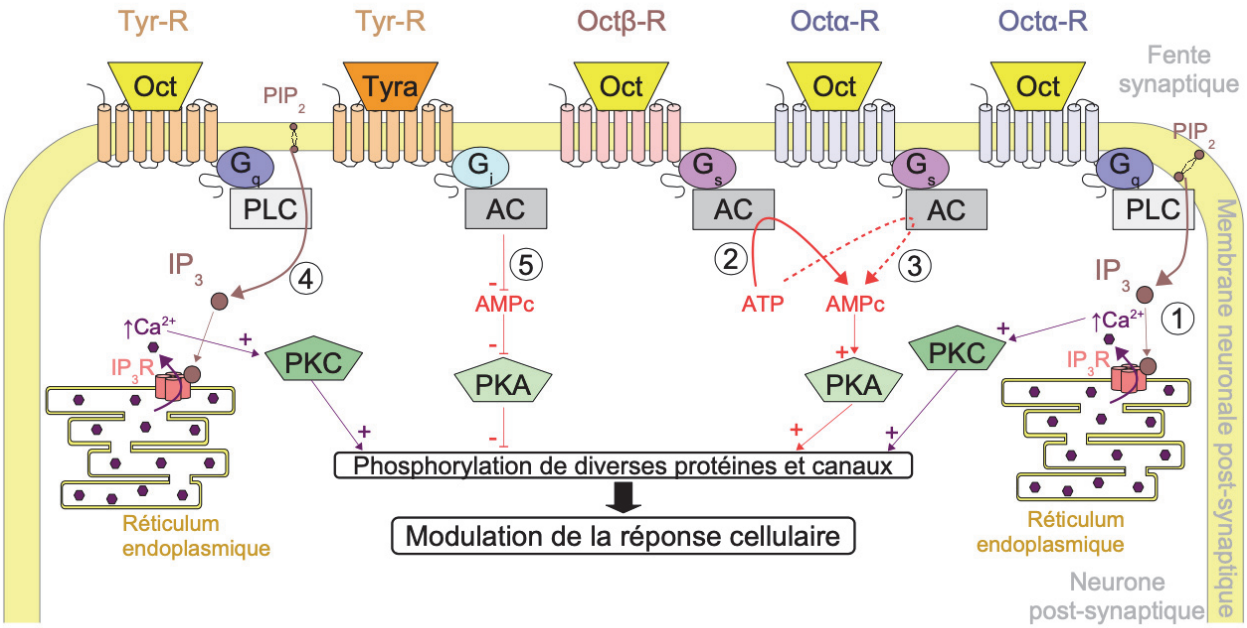


Figure 44 : Fonctionnement des différents récepteurs de l'octopamine et cascade de signalisation intracellulaire. Il existe plusieurs types de récepteurs de l'octopamine (OctαR, OctβR et TyrR, ce dernier peut aussi fixer la tyramine) qui ont plus ou moins d'affinité avec leurs ligands. Ils sont couplés à des protéines G elles aussi variées (G_q, G_s et G_i) et liées à la phospholipase C (PLC) si la protéine G est la G_q (qui peut être couplée avec les TyrR ou les OctαR) ou à l'adénylate cyclase (AC) si la protéine G est la G_s ou la G_i. La fixation des différents modulateurs sur les récepteurs entraîne des réponses variées permettant la modulation du neurone post-synaptique. Les deux voies principales sont les voies ① et ②. La voie ① s'active en réponse à la fixation de l'octopamine sur un OctαR couplé à la protéine G_q et à la PLC qui catalyse l'hydrolyse du PIP_2 (un phospholipide) en messager secondaire IP_3 qui se fixe à son récepteur IP_3R sur la membrane du réticulum endoplasmiques entraînant une sortie d'ions calcium dans le cytoplasme. L'augmentation de calcium dans la cellule va permettre d'activer la protéine kinase C (PKC) qui elle-même va phosphoryler diverses protéines et canaux ioniques dans la cellule et ainsi moduler la réponse cellulaire. La voie ② s'active en réponse à la fixation de l'octopamine sur un OctβR couplé à la protéine G_s et à l'AC responsable de la conversion de l'ATP en AMPc, un autre messager secondaire qui stimule la protéine kinase A (PKA) qui va elle aussi phosphoryler divers éléments de la cellule. La voie ③ est secondaire et fonctionne de la même manière que la 2 mais le récepteur est un OctαR. La voie ④ fonctionne de la même manière que la voie ① mais le récpteur est un Tyr-R et le ligand est l'octopamine. Enfin, la voie ⑤ fonctionne lors de la fixation de la tyramine sur son propre récepteur, couplé à une protéine G_i et à une AC, ce qui a pour conséquence d'inhiber la catalyse de l'AMPc et donc l'activation de la PKA et la phosphorylation des diverses protéines et canaux de la cellule. Oct = octopamine, Tyra = tyramine (d'après Farooqui, 2017 et IRAC, 2019).

L'amitraze est un pro-insecticide qui peut être métabolisé en trois métabolites dans l'organisme : le DPMF (N^2-(2,4-diméthy|phenyl)-N^1-méthyformamidine), le DMF (2,4-diméthy|phénylformamide) ou le DMA (2,4-2 methylaniline). Le DPMF, dont la figure est représentée figure 45, est le métabolite actif qui semble avoir la plus grande activité antiparasitaire, principalement sur les lépidoptères (Cai et al., 2023). Des études sur les Oct-R de l'acarien *Tetranychus cinnabarinus* ont permis d'identifier le récepteur Octβ2-R comme étant la cible principale du DPMF, bien que la séquence précise du site d'action n'ait pas pu être explorée (Cai et al., 2023). Le DPMF agit comme agoniste partiel dans le site orthostérique de Octβ2-R et est donc responsable d'une augmentation de concentration de l'AMPc dans le neurone, qui va entraîner un ensemble de phosphorylations des canaux ioniques du neurone par la PKA et augmenter la conductance de ceux-ci, résultant en une hyperexcitabilité neuronale, un changement de comportement, une paralysie et la mort des parasites (Kita et al., 2016 ; Verlinden et al., 2010).

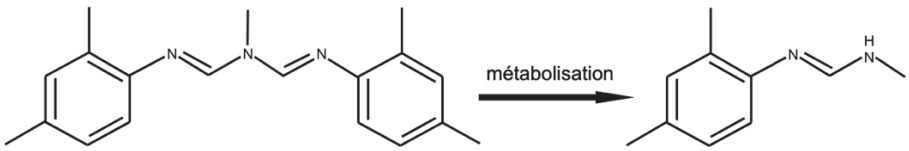


Figure 45 : Structures chimiques de l'amitraze et de son métabolite actif le DPMF.

vii) Les modulateurs des récepteurs de la ryanodine

Le groupe 28 de la classification de l'IRAC représente un mode unique dans la lutte contre les parasites : représenté par les diamides, ce groupe comprend des insecticides qui ciblent les récepteurs de la ryanodine (RyR), qui jouent un rôle crucial dans la régulation des contractions musculaires et le couplage excitation-contraction. Ces récepteurs sont localisés dans la membrane des réticulums sarcoplasmiques des cellules musculaires et dans la membrane des réticulums endoplasmiques des neurones et d'autres cellules dans lesquels sont stockés des ions calcium Ca^{2+}. Ce sont des homotétramères composés de quatre sous-unités identiques qui forment un canal ionique perméable au calcium dans leur forme tridimensionnelle. Chaque sous-unité possède quatre domaines transmembranaires proches du domaine C-terminal ainsi qu'un long domaine N-terminal extracellulaire qui représente 80 % du volume de la sous-unité. Un seul type de RyR a été identifié chez l'insecte avec une séquence hautement conservée et différente des trois types de RyR identifiés chez les mammifères (RyR1 dans les muscles squelettiques, RyR2 dans le muscle cardiaque et RyR3 dans le cerveau). Ces récepteurs possèdent dans la région cytoplasmique (= extracellulaire) plusieurs protéines accessoires qui régulent leur activité en réponse à des signaux générés en dehors de la cellule et grâce à des messagers secondaires (Sattelle et al., 2008 ; Du et Fu, 2023).

Les RyR sont la cible de beaucoup de petites molécules endogènes, dont les ions Ca^{2+}, ce qui leur permet d'être régulés selon leur concentration cytoplasmique. En effet, ils possèdent deux sites d'action distincts sensibles au Ca^{2+}, un à 'forte affinité' et l'autre à 'faible affinité' qui, lorsqu'un ion se fixe dedans, sont responsables de l'ouverture du canal à faible concentration et de son inhibition à très faible concentration, respectivement. Cela signifie qu'une entrée de Ca^{2+} dans le cytoplasme (par d'autres canaux calciques) va entraîner l'ouverture des RyR qui vont libérer une plus grande quantité de Ca^{2+} depuis les réticulums (c'est le phénomène '*calcium-induced calcium release*'). Les RyR des cellules musculaires sont également couplés par leur domaine N-terminal avec des récepteurs dihydropyridine (DHPR) qui agissent comme récepteurs voltage-dépendants dans la membrane des tubules transverses T adjacents et subissent un changement de conformation en réponse à une dépolarisation de la membrane, entraînant un changement de conformation des RyR, une ouverture du pore ionique et une libération de Ca^{2+} dans le cytoplasme (cf. figure 46). Cette libération de calcium dans le cytoplasme continue de participer au recrutement d'autres RyR ce qui va mener à une augmentation massive de la concentration en ion calcium et à la contraction des fibres musculaires. Les ions restants seront progressivement réabsorbés dans les réticulums par un couplage actif entre un canal calcique et une pompe ATP-ase, la concentration va donc diminuer jusqu'à une très faible concentration qui stimulera les sites à 'faible affinité' et inhibera les RyR qui se refermeront (Du et Fu, 2023 ; IRAC, 2019 ; Sattelle et al., 2008).

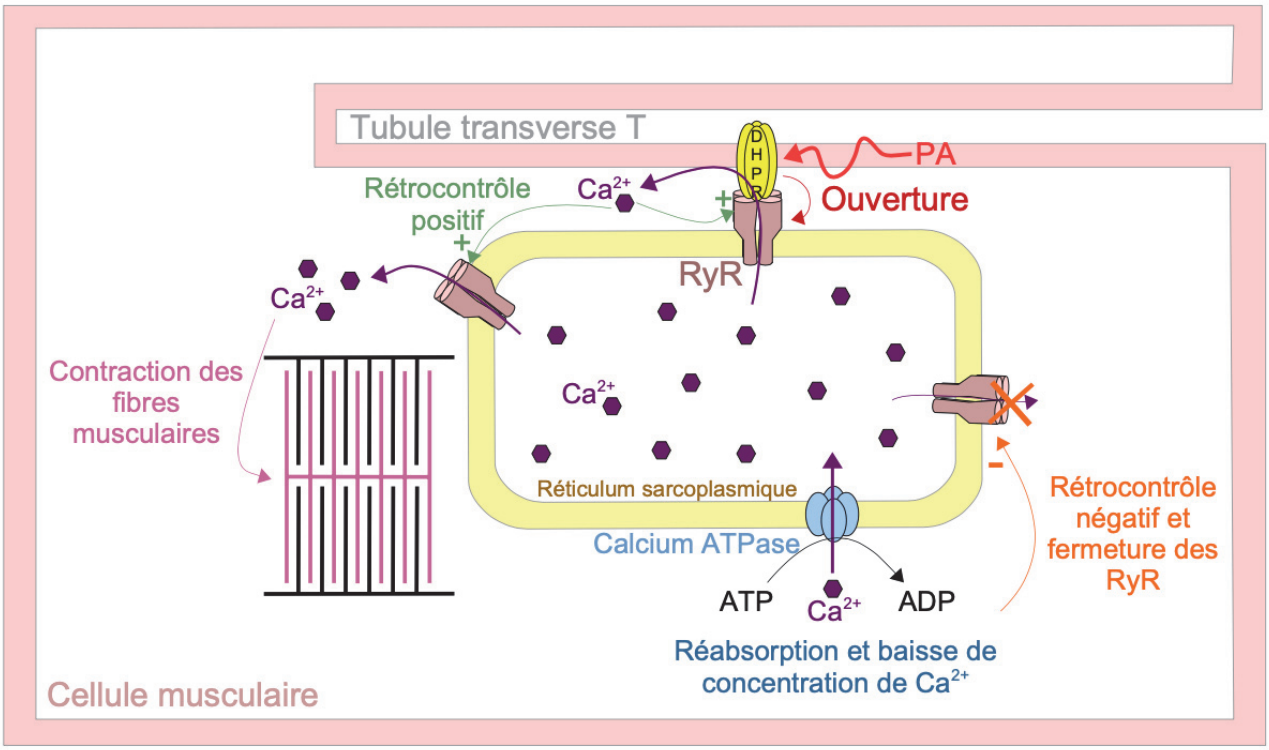


Figure 46 : Rôle des récepteurs à la ryanodine (RyR) dans la contraction musculaire. Une arrivée de potentiel d'action (PA) provoque un changement de conformation des récepteurs dihydropyridine (DHPR) situés dans la membrane du tubule transverse T, entraînant une ouverture des RyR situés dans la membrane du réticulum sarcoplasmique (dans les cas des RyR1). Ce changement de conformation entraîne une sortie d'ions calcium, pouvant provoquer eux même un rétrocontrôle positif et une ouverture de davantage de RyR en se fixant dans leur site à 'forte affinité'. La présence massive d'ions Ca^{2+} dans la cellule musculaire provoque une contraction des fibres musculaires, essentielle à la vie des parasites. Une pompe calcium ATPase permet de réabsorber ces ions dans le réticulum sarcoplasmique, baissant ainsi la concentration en ions qui se fixent sur les sites à 'faible affinité' des RyR et inhibant le flux d'ions Ca^{2+}. Les diamides agissent comme agonistes en empêchant la fermeture des RyR ce qui provoque une stimulation constante des muscles (d'après Du et Fu, 2023 et IRAC, 2019).

Les diamides sont des insecticides qui ont fait leur apparition sur le marché agricole à partir de 2007 avec le flubendiamide et représentaient en 2018 environ 12 % de la part du marché mondial, faisant d'eux des insecticides populaires et à la croissance la plus rapide depuis les néonicotinoïdes. Ce succès est dû à leur grande efficacité, leur large spectre qui comprend les adultes, les larves et les oeufs des lépidoptères, hémiptères et coléoptères entre autres, leur faible toxicité et leur forte spécificité pour les RyR des insectes (Du et Fu, 2023 ; Sparks et al., 2020).

Ce sont des molécules composées d'un cycle aromatique central, de deux groupements amides et de groupes spécifiques à chacune représentés dans la figure 47. On peut d'ailleurs les classer selon leur structure en trois catégories : les phtaldiamides (comme le flubendiamide), les anthranilamides (comme le chlorantraniliprole ou le cyantraniliprole) et les m-benzoyle aminobenzamides (Du et Fu, 2023).

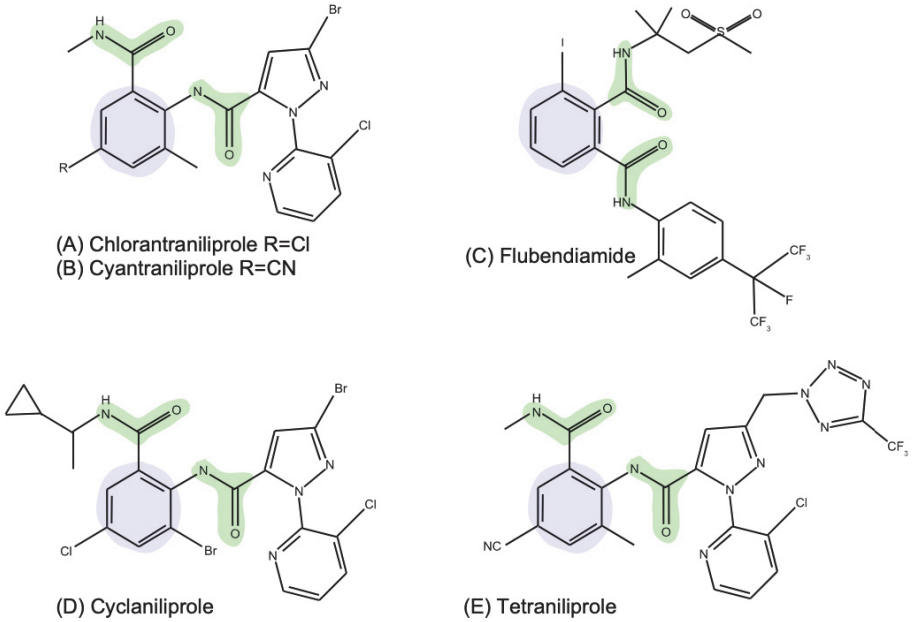


Figure 47 : Structures chimiques des diamides mettant en évidence leur cycle aromatique central (en bleu) et leurs deux groupements amides (en vert).

Leur fixation se fait sur des sites allostériques non décrits qui semblent proches mais distincts et ils agissent comme agonistes en ouvrant le pore ionique des RyR et en empêchant leur fermeture ce qui va déclencher une libération massive et non contrôlée d'ions Ca^{2+} qui provoque des contractions musculaires involontaires et erratiques menant petit à petit à une paralysie musculaire, un arrêt de la prise alimentaire et éventuellement à la mort des insectes. Il est intéressant de noter qu'une petite partie des diamides a également une activité de modulateur allostérique négatif (NAM) des canaux calciques GABA-dépendants comme les méta-diamides (Du et Fu, 2023).

viii) Les modulateurs des canaux potassiques calcium-dépendants (KCa2)

Les modulateurs des canaux potassiques calcium-dépendant (KCa2), dont le mode d'action n'a été identifié que très récemment en 2023 par Hirata et son équipe, sont représentés par l'acynonapyr [groupe 33], un produit phytosanitaire commercialisé au Japon en 2019 (Hirata et al., 2024 ; Sparks et al., 2020). Cette molécule est un acaricide qui cible plusieurs acariens d'importance agricole dont *Tetranychus urticae*, un acarien responsable de dégâts importants dans les cultures, qui a développé de nombreuses résistances à des antiparasitaires préexistants et sur lequel les propriétés acaricides de l'acynonapyr ont été découvertes et étudiées (Hirata et al., 2024).

Les KCa2 font partie d'une famille de canaux ioniques indépendants du voltage et sont localisés dans les membranes neuronales des parasites. Leur structure est peu décrite chez les invertébrés mais il semblerait que leurs sous-unités soient constituées d'un domaine transmembranaire qui forme un pore ionique perméable aux ions potassium K^+ lors de l'assemblage des sous-unités et d'un domaine de fixation de la calmoduline ('*CAM-binding domain'* ou CAMBD) situé dans le domaine C-terminal intracellulaire. La CAM est une petite protéine régulatrice intracellulaire ayant une grande affinité pour les ions calcium Ca^{2+} et responsable de l'activation des KCa2 (Hirata et al., 2024).

Lors d'une entrée d'ions calcium dans les neurones (grâce à des canaux calciques voltage-dépendant par exemple, ou le récepteur nAChR), ceux-ci vont se fixer à la CAM et induire un changement de conformation de la protéine qui, du fait de sa fixation sur le domaine C-terminal des KCa2, va à son tour induire un changement de conformation des KCa2 qui vont s'ouvrir et devenir perméables aux ions K^+. La sortie de K^+ du neurone provoque une hyperpolarisation de la membrane qui vient renforcer la phase d'hyperpolarisation du potentiel d'action en cours et diminuer l'excitabilité du neurone (Hirata et al., 2024).

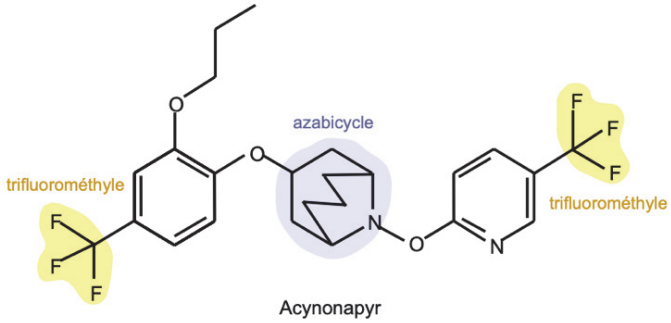


Figure 48 : Structure chimique de l'acynonapyr mettant en évidence son noyau azabicycle (en bleu) et ses deux groupements trifluorométhyles (en jaune).

L'acynonapyr est un azabicycle, dont la figure est représentée sur la figure 48 : il contient des amines cycliques substitués de groupements (hétéro)aryles(oxy) et notamment deux trifluorométhyles (CF_3). Il semble inhiber fortement l'activité des KCa2 et bloquer le flux sortant de K^+ de manière concentration-dépendante. Les signes visibles chez les acariens, à savoir une hyperexcitation et des convulsions pouvant mener à la mort, sont dus à l'absence d'hyperpolarisation de la membrane et donc de régulation du PA (Hamamoto et al., 2023 ; Hirata et al., 2024). Il peut être intéressant de noter que cette molécule a également une activité inhibitrice moindre sur les canaux chlorure glutamate-dépendants (Hirata et al., 2024).

ix) Un cas particulier : l'émodepside

L'émodepside est un anthelminthique à usage vétérinaire de la classe des cyclooctadépsipeptides qui a été découvert au début des années 1990 et possède un large spectre nématicide, agissant notamment contre certains nématodes gastro-intestinaux des chats et des chiens (*Toxocara spp*, *Toxascaris leonina, Ancylostoma tubaeforme*) mais aussi certains vers pulmonaires ou filaires. Il s'est notamment montré actif contre des parasites ayant développé une résistance aux autres antiparasitaires sur le marché (Abongwa et al., 2017b ; Sage, 2008). Bien que son mode d'action ne soit pas encore totalement décrit, il semblerait que cette molécule agisse en ciblant principalement un canal potassique activé par le calcium connu sous le nom de SLO-1 spécifique aux nématodes et jouant un rôle essentiel dans les contractions musculaires et la signalisation nerveuse. D'autres études montrent que cette action sur SLO-1 pourrait n'être qu'indirecte et en réalité médiée par la fixation de l'émodepside sur un récepteur latrophiline LAT-1 (Abongwa et al., 2017b ; Buxton et al., 2011 ; Crisford et al., 2015 ; Harder et al., 2005 ; Holden-Dye et al., 2012 ; Martin et al., 2012).

Le canal SLO-1 appartient à la famille des canaux potassiques à haute conductance ou canaux BK (pour *big potassium*) et se trouve à la fois dans les membranes des neurones présynaptiques et dans les cellules musculaires (Martin et al., 2012). C'est une protéine

organisée en tétramère avec quatre sous-unités α homologues comportant chacune sept régions transmembranaires (S0 à S6) dont les segments S1 à S4 forment le “voltage sensor” et les segments S5 et S6 forment le pore ionique grâce à la boucle P les reliant ayant une affinité pour les ions K^+, un large domaine intracellulaire entre les segments S7 et S10 qui comprend un région à haute affinité pour le calcium (*calcium-bowl* en anglais) située entre S9 et S10 et un domaine régulateur RCK (pour *regulator of potassium conductance*) sur les segments S7 et S8 permettant de répondre aux variations de concentration de Ca^{2+} grâce à des sites de faible et forte affinité pour les ions calcium (Holden-Dye et al., 2012 ; Martin et al., 2012). L’ouverture du canal repose à la fois sur la dépolarisation de la membrane et sur une augmentation de la concentration en calcium dans le cytoplasme, mais elle peut également être modulée par d’autres éléments comme l’ion magnésium ou certaines molécules signalisatrices comme l’oxyde nitrique, le monoxyde de carbone, les acides gras ou diverses protéines kinases qui permettent d’ajuster l’excitabilité de la cellule en fonction de nombreuses voies de signalisation (Martin et al., 2012). De la même manière que les KCa2, l’ouverture du canal va provoquer une sortie d’ions K^+, entraînant ainsi une hyperpolarisation et diminuant l’excitabilité de la cellule (Contreras et al., 2013).

Les latrophines, eux, sont des récepteurs couplés aux protéines G de classe B, participant dans divers processus cellulaires peu connus et localisés dans les membranes neuronales et dans des vésicules cytoplasmiques acides (Harder et al., 2005). Ils comportent un domaine N-terminal extracellulaire permettant l'interaction avec certaines molécules de signalisation et avec l’émodepside, un domaine transmembranaire composé de sept segments S1 à S7 et un domaine C-terminal intracellulaire couplé aux protéines G (Harder et al., 2005 ; Saeger et al., 2001). Ces récepteurs semblent moduler la concentration de calcium dans la cellule ainsi que le potentiel de la membrane, ce qui expliquerait leur interaction avec les récepteurs SLO-1 (Holden-Dye et al., 2012).

L’émodepside, dont la structure est représentée dans la figure 49, est un dérivé semi-synthétique du PF1022A, une structure cyclique composée de quatre résidus de N-méthyl-L-leucine, deux acides D-lactiques et deux acides D-phénylactiques, arrangés en alternance selon une configuration L-D-L. L’émodepside possède en plus deux cycles morpholines fixés en *para* sur chacun des acides D-phénylactiques, ce qui améliore son activité nématicide (Abongwa et al., 2017b ; Harder et al., 2005).

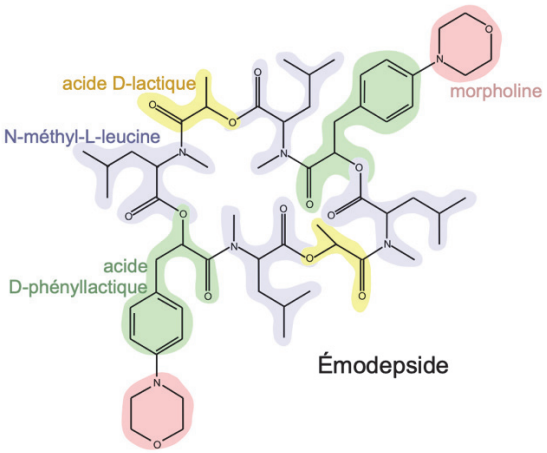


Figure 49 : Structure chimique de l’émodepside mettant en évidence ses groupements N-méthyl-L-leucine (en bleu), acide D-lactique (en jaune), acide D-phénylactique (en vert) et morpholine (en rouge), (d’après Abongwa et al., 2017b).

Le mécanisme principal de l'émodepside repose sur son interaction avec le canal SLO-1 et, bien que le mécanisme moléculaire soit à ce jour inconnu, il semblerait qu'il se loge à l'interface entre les domaines transmembranaires S2 et S4 et interfère avec le voltage-sensor. Cela permet, en présence d'ions Ca^{2+}, d'initier une hyperpolarisation calcium-dépendante et d'ainsi inhiber le signal neuronal ou la contraction des muscles, provoquant une paralysie flasque, bloquant la locomotion et l'alimentation des nématodes (Abongwa et al., 2017b ; Holden-Dye et al., 2012 ; Martin et al., 2012). L'émodepside semble également capable de se lier au domaine N-terminal extracellulaire du récepteur latrophiline présynaptique, activant une cascade de signalisation permettant le relargage d'un neurotransmetteur ou modulateur inconnu, initialement contenu dans des vésicules acides et libéré dans la fente synaptique, ayant également pour effet de provoquer une paralysie flasque des nématodes (Harder et al., 2005 ; Sage, 2008 ; Starkey et al., 2021).

b. Insecticides agissant sur la croissance et le développement (les régulateurs de croissance)

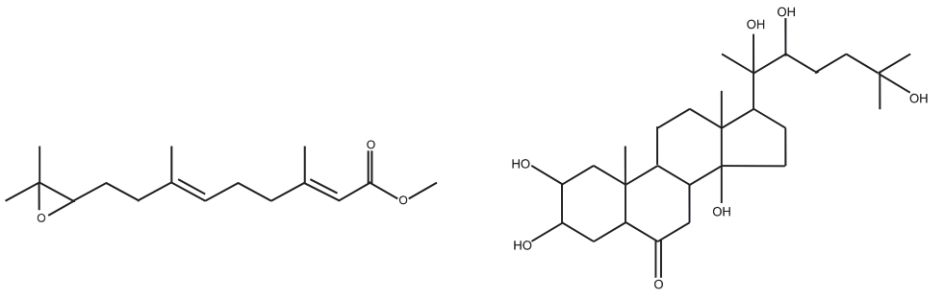
La croissance et le développement des parasites, que ce soit des insectes, des acariens ou des helminthes, sont des processus complexes et hautement régulés, essentiels à leur adaptation à divers environnements écologiques (Dhadialla et al., 2010). Les parasites passent donc par plusieurs stades morphologiques décrits dans la partie I.1, dont le stade œuf, le ou les stades larvaires, le ou les stades nymphaux ou pré-adultes et le stade adulte (Dhadialla et al., 2012). Chacun de ces changements morphologiques est régulé par deux hormones, l'ecdysone et l'hormone juvénile, et nécessite une synthèse ou un remodelage de la cuticule (Chapman, 2013). Alors que les stades adultes sont plus mobiles et peuvent se déplacer, les stades larvaires et nymphaux des phytoparasites se développent principalement sur les plantes, provoquant des dommages considérables, d'où la nécessité de cibler ces stades de développement (Dhadialla et al., 2010).

Les régulateurs de croissance, ou IGR (pour *Insect Growth Regulators*), sont des molécules ciblant spécifiquement les processus de développement des insectes et des acariens, comme la mue, la métamorphose ou la synthèse de chitine, ce qui rend leur action très spécifique et donc relativement sécuritaire pour les autres organismes. Les IGR représentent un nouveau type de mode d'action permettant notamment de remplacer les neurotoxiques en cas de résistance acquise, mais aussi d'être très efficaces contre les stades juvéniles chez qui les phénomènes ciblés sont présents en majorité (He et al., 2018 ; Page, 2008). Ils représentaient 8,2 % des insecticides vendus en 2018, avec sept groupes très divers dans la classification de l'IRAC, dont certains ciblent les récepteurs nucléaires hormonaux, comme les modulateurs des récepteurs de l'hormone juvénile [groupe 7] et les agonistes des récepteurs de l'ecdysone [groupe 18], et d'autres inhibent des processus comme la biosynthèse de chitine [groupes 10, 15 et 16] ou le métabolisme des acides gras [groupe 23] qui sont également essentiels au développement des parasites et certains affectent la mue sans que le mécanisme précis ne soit connu [groupe 17] (Douris et al., 2016 ; IRAC, 2024b ; Sparks et al., 2020).

i) Les récepteurs nucléaires hormonaux

L'hormone juvénile (JH pour *juvenile hormone* en anglais) et l'ecdyson sont deux hormones qui ont un rôle central dans la régulation de la mue et de la métamorphose des insectes lors de leur croissance et de leur développement, grâce à une coordination étroite

de leurs taux de concentration dans les cellules au moment des différents stades de vie des insectes, de la larve L1 à l'adulte. Leurs structures chimiques sont représentées dans la figure 50 (Dhadialla et al., 2010 ; Dhadialla et al., 2012).



(A) Hormone juvénile JHIII (B) 20-Hydroxyecdysone

Figure 50 : Structures chimiques de l'hormone juvénile JHIII et de l'hormone stéroïde 20-hydroxyecdysone qui sont respectivement l'hormone juvénile la plus présente chez les insectes et le métabolite actif de l'hormone ecdysone.

L'ecdysone est en réalité une pro-hormone sécrétée par les glandes prothoraciques et métabolisée en hormone stéroïde 20-hydroxyecdysone (20E) dans les tissus cibles. On l'appelle "hormone de mue" mais elle est aussi bien responsable de l'initiation de la mue à chaque stade de développement des larves que des métamorphoses en nymphe puis en adulte (Dhadialla et al., 2010 ; Dubrovsky et bernardo ; 2014). L'hormone juvénile quant-à-elle est une hormone sesquiterpène essentielle dans beaucoup de fonctions chez les insectes dont le développement et la reproduction mais elle est surtout connue pour sa capacité à maintenir le statut larvaire (effet juvénilisant) et retarder la métamorphose (Dhadialla et al., 2010). La JH est produite dans les corpora allata (CA), qui sont des glandes endocrines situées proches du cerveau, et sa sécrétion est finement régulée par les hormones allatotropines (stimulation) et allatostatines (inhibition) alors que sa dégradation dans l'hémolymphe est réalisée par la JH-estérase. Il existe plusieurs types de JH, dont la synthèse repose sur la voie du mévalonate et dont la répartition est différente selon les espèces : la JHIII est la plus courante chez les insectes, à laquelle on ajoute chez les lépidoptères principalement JH0, JH I, JH II et chez les diptères la JH bisepoxy JHB3. Son taux varie tout au long de la vie de l'insecte, étant surtout présente dans les stades larvaires et disparaissant quasiment à l'âge adulte (Dhadialla et al., 2010 ; Dubrovsky et bernardo ; 2014).

Du fait de sa fixation aux récepteurs nucléaires EcR-USP, des complexes associant les récepteurs EcR (ecdysone receptor) et USP (ultraspiracle), la sécrétion de 20E entraîne une cascade de régulation génétique avec l'activation de gènes précoces ('*early genes*'), comme E75 et CHR3, qui vont initier l'expression de gènes tardifs ('*late genes*') comme la décarboxylase de la DOPA (DDC) et effectuer un rétrocontrôle négatif sur leur propre production. Les gènes tardifs codent pour des protéines essentielles aux changements morphologiques de la mue et de la métamorphose (Dhadialla et al., 2010 ; Dubrovsky et bernardo ; 2014). Lorsque la concentration de 20E augmente dans les cellules, les larves arrêtent de se nourrir et un phénomène d'apolyse se met en place où l'ancienne cuticule se sépare des cellules épidermiques sous-jacentes, créant ainsi un espace exuvial remplit de liquide de mue qui contient des enzymes chitinolytiques et dans lequel les cellules épidermiques sécrètent des protéines responsables de la formation d'une nouvelle cuticule. Ces dernières sont activées par une baisse de 20E et sont responsables de la digestion de l'ancienne endocuticule, ce qui facilitera la sortie du prochain stade, tandis que les nouvelles protéines de la cuticule s'assemblent peu à peu. Les taux de 20E continuent de baisser jusqu'à retrouver des valeurs normales et l'hormone de l'éclosion, un neuropeptide, est alors

libéré déclenchant la sécrétion de l'hormone responsable de l'exuviation, un phénomène qui permet à la larve de se libérer de son ancienne cuticule. Ce n'est qu'après exuviation que la reprise alimentaire se fait, alors que la synthèse de cuticule continue et s'accompagne d'un durcissement de celle-ci (Chapman, 2013 ; Dhadialla et al., 2012).

En parallèle, la JH va agir principalement en bloquant l'expression de certains gènes induits par l'ecdysone grâce à sa fixation aux récepteurs intracellulaires Met (pour *'methoprene-tolerant'*) et Gce (pour '*germ-cell expressed*') qui permet de former un hétérodimère avec le co-activateur Tai (pour '*taiman*') avant d'être importé dans le noyau et de se lier aux régions promotrices de gènes de réponse primaire de la JH comme le gène homologue de Krüppler 1 (Kr-h1), ce qui active leur transcription et la synthèse de protéines. Kr-h1 produit un facteur de transcription anti-métamorphique qui réprime l'expression de plusieurs gènes de réponse primaire de 20E comme le gène *broad-complex* Br-C, le gène précoce E75 ou encore le gène E93 et empêche donc la métamorphose de se faire. Ainsi, le taux de JH (et surtout sa présence ou son absence) durant les pics de 20E va déterminer le type de transition morphologique (Dubrovsky et Bernardo, 2014 ; Gao et al., 2022 ; Truman et Riddiford, 2019) :

- Si la JH est présente en grande quantité, elle empêche la métamorphose et maintient le statut juvénile de l'insecte, ce qui conduit à un stade larvaire plus avancé (figure 51A).
- Si la JH est présente en quantité diminuée, un pic de 20E plus important induit l'expression du gène complexe *Broad* (*BrC*) qui déclenche la métamorphose d'une larve à une nymphe (figure 51B).
- Enfin si la JH est absente, lorsque l'insecte a atteint une taille adéquate, un pic de 20E plus important induit l'expression du gène E93 qui va lui-même empêcher l'expression de BrC ce qui va déclencher le passage d'une nymphe à l'adulte (figure 51C).

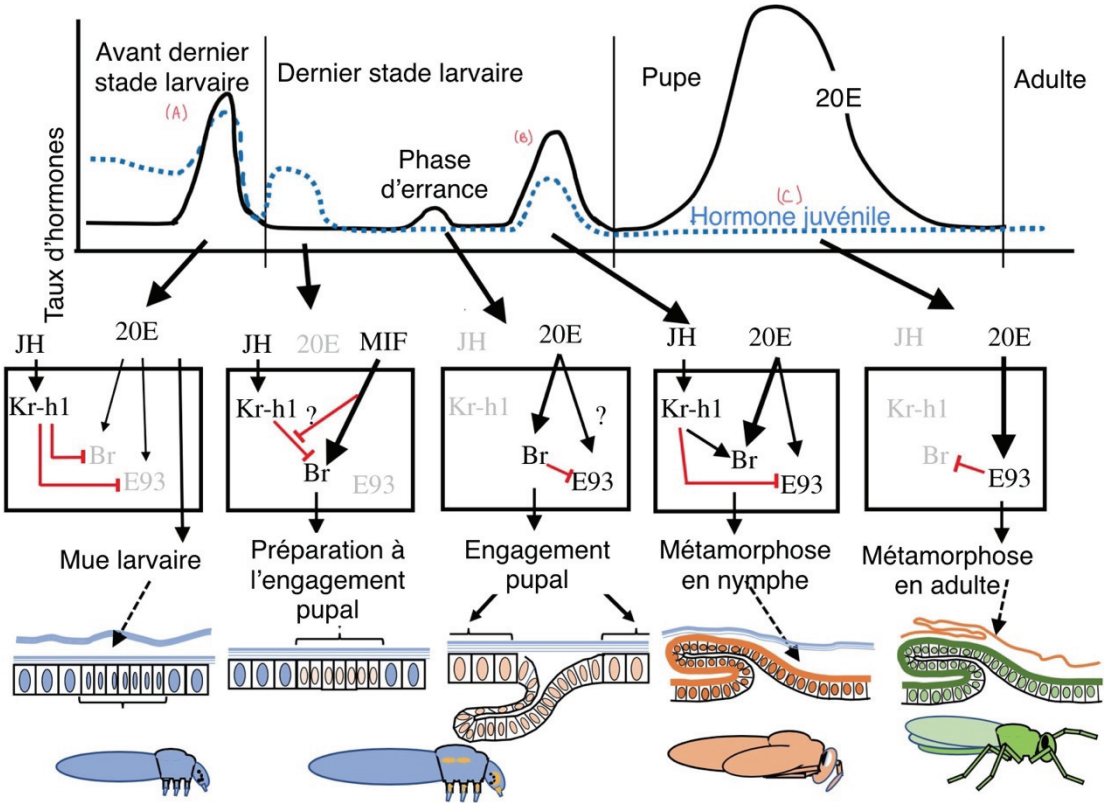


Figure 51 : Rôle des hormones juvéniles (JH) et 20-Hydroxyecdysone (20E) dans le développement des insectes. Ces hormones activent des facteurs de transcriptions qui inhibent ou stimulent différents gènes responsables des changements morphologiques comme une mue larvaire (A), une métamorphose en pupe

(B) ou une métamorphose en adulte (C). Kr-h1 = gène homologue de Krüppler 1, Br = gène *Broad-complex* (traduit et adapté d'après Truman et Riddiford, 2019).

En dehors de son rôle dans le développement, la JH est également impliquée dans la régulation de la reproduction à l'âge adulte. En effet, la synthèse de la JH reprend à l'âge adulte et elle stimule la synthèse de protéines vitellogènes cruciales pour la maturation des œufs et permet leur transport vers les ovaires (Dhadialla et al., 2010).

1. Les modulateurs des récepteurs de l'hormone juvénile

À la fin des années 1960, le terme de "pesticides de troisième génération" a été inventé par Caroll Williams pour désigner la potentielle utilisation de l'hormone juvénile comme insecticide. La possibilité de maintenir les insectes dans un état juvénile en empêchant leur développement par des phénomènes de mue et de métamorphose a suscité beaucoup d'intérêt dans l'industrie phytopharmaceutique (Dhadialla et al., 2010). Les premiers modulateurs des récepteurs de l'hormone juvénile à avoir été commercialisés dans les années 1970 sont les analogues de l'hormone juvénile (JHA) [groupe 7A], tels que le méthoprène, l'hydroprène et le kinoprène, des agonistes compétitifs conçus pour perturber le développement des insectes en mimant l'action de la JH, prolongeant ainsi leur état larvaire et empêchant la progression vers les stades adultes. Ils ont été rejoint par le fénoxycarbe [groupe 7B] en 1985 et le pyriproxyfène [groupe 7C] en 1995, d'autres agonistes compétitifs mais avec une structure assez différente pour être classés dans des sous-groupes différents (Dhadialla et al., 2010 ; Sparks et Nauen, 2015). Leur mode d'action unique les rend sécuritaires vis-à-vis des mammifères et de l'environnement, mais il est important d'adapter leur utilisation au cycle de vie des ravageurs ciblés pour maximiser leur efficacité, au risque de prolonger une phase où ils sont plus destructeurs, comme la phase larvaire chez les lépidoptères. Ils possèdent néanmoins un large spectre d'activité et sont utilisés aussi bien en santé humaine pour le contrôle des vecteurs comme les moustiques (effet larvicide) et dans les maisons contre les acariens, les araignées, les punaises, les mites, les fourmis et les blattes, qu'en agriculture sur de nombreux coléoptères, diptères, homoptères ou siphonoptères, ou encore qu'en médecine vétérinaire, toujours en association avec des molécules adulticides curatives, contre les puces des carnivores domestiques ou pour traiter les bâtiments d'élevages (Dhadialla et al., 2010 ; Jindra et Bittova, 2019 ; Parthasarathy et Palli, 2021).

Les JHA sont des molécules lipophiles qui ressemblent à la JH naturelle et peuvent traverser la cuticule, mais elles possèdent quelques ajustements pour améliorer leur stabilité et efficacité. Leur structure est représentée dans la figure 52 : le méthoprène, qui est le premier JHA à avoir été commercialisé, contient un groupe méthoxyle qui remplace la fonction époxy de la JH naturelle, lui conférant une meilleure persistance dans l'environnement. D'autres modulateurs des récepteurs de la JHA, comme le fénoxycarbe et le pyriproxyfène, sont des analogues non terpénoïdes caractérisés par un groupement diphényle éther qui améliore leur stabilité chimique et leur spectre d'activité. Les JHA possèdent plusieurs caractéristiques structurelles importantes pour leur activité biologique et leur fixation aux récepteurs de l'hormone juvénile : la présence d'une fonction ester, une géométrie spécifique de leur squelette moléculaire, et parfois une stéréochimie précise de la fonction époxyde (Jindra et Bittova, 2019 ; Yokoi et al., 2020).

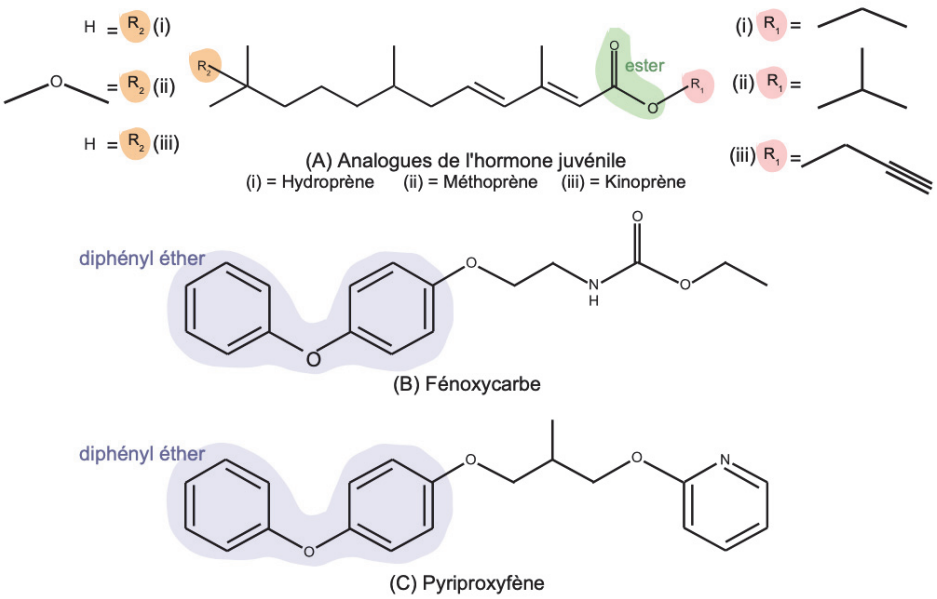


Figure 52 : Structures chimiques de trois analogues de l'hormone juvénile (Ai = hydroprène, Aii = méthoprène, Aiii = kinoprène), du fénoxycarbe et du pyriproxyfène.

Ces molécules exercent leur action en se fixant sur les récepteurs de la JH qui appartiennent à la famille des protéines *basic-helix-loop-helix* (bHLH) couplées à des domaines *Per-Arnt-Sim* (PAS) et représentées par les récepteurs Met et Gce mentionnés précédemment. Lorsqu'elles se fixent dans un domaine hydrophobe appelé PAS-B, elles permettent aux récepteurs Met/Gce de former un complexe dimère avec leur co-activateur Tai qui est ensuite transporté dans le noyau, et va activer l'expression de certains gènes dont le gène Kr-h1, comme pour la JH. Les parasites ciblés sont donc maintenus dans un état juvénile avec une prolongation du stade larvaire qui pourra entraîner par la suite des déformations ou des retards de la métamorphose (Bittova et al., 2019 ; Parthasarathy et Palli, 2021).

2. Les agonistes du récepteur de l'ecdysone

Les agonistes des récepteurs de l'ecdysone (EcR), comme les diacylhydrazines (DAH), sont des insecticides qui perturbent le processus de mue des insectes en imitant l'action de la 20E lors de leur fixation aux EcR (IRAC, 2019). Depuis la découverte des premiers DAH dans les années 1990, de nombreux agonistes non-stéroïdiens de l'ecdysone ont été développés et quatre sont aujourd'hui commercialisés comme produits phytosanitaires et représentent environ 1 % du marché global : le méthoxyfénozide, le tébufénozide et le chromafénozide sont utilisés principalement sur les lépidoptères et dans un second temps les diptères alors que l'halofénozide est utilisé contre les coléoptères (Dhadialla et al., 2012 ; Nakagawa, 2005 ; Sparks et al., 2020). Ils sont généralement utilisés sur les stades larvaires et préviennent les dégâts grâce à leur inhibition rapide de la prise alimentaire, mais ils peuvent également être employés contre les stades adultes où ils perturbent la fonction de reproduction, ou encore contre les œufs et les nymphes qui subissent une altération de leur développement et finissent par mourir (Dhadialla et al., 2012 ; Nakagawa, 2005).

Les DAH sont caractérisés par une structure chimique spécifique (figure 53) qui leur permet d'agir en tant qu'agonistes dans le site orthostérique de l'EcR. Ils sont composés de deux structures cycliques benzènes reliées entre elles par deux groupes acyles (C=O) et une fonction hydrazide (N-N), dont l'un des atomes d'azote est substitué par un groupement

tert-butyle important pour l'activité insecticide. Il existe des substituants variés au niveau des cycles benzènes qui jouent un rôle dans la spécificité de chaque composé pour les différentes espèces d'insectes (Dhadialla et al., 2010).

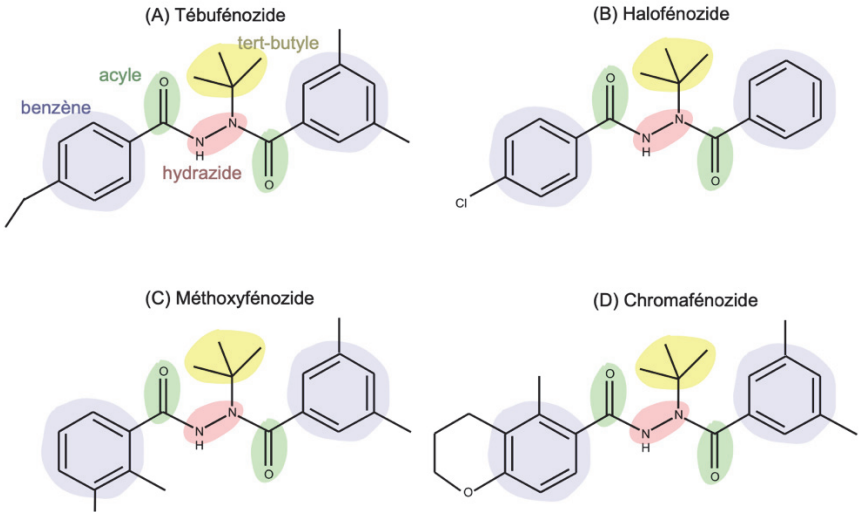


Figure 53 : Structures chimiques du tébufénozide (A), de l'halofénozide (B), du méthoxyfénozide (C) et du chromafénozide (D) et mise en évidence de leur structure commune, composée de deux cycles benzènes (en bleu), deux groupes acyles (en vert), une fonction hydrazole (en rouge) et une fonction tert-butyle (en jaune).

Le rassemblement en hétérodimère des récepteurs nucléaires ECR-USP est essentiel à la fixation des DAH. Il existe plusieurs variants qui semblent être spécifiques des tissus dans lesquels ils se trouvent et du stade de vie des parasites. Ces récepteurs appartiennent à la super-famille des récepteurs hormonaux stéroïdiens et comprennent cinq domaines principaux, du groupement N-terminal au C-terminal : le domaine A/B est impliqué dans la transactivation, le domaine C possède un domaine de liaison à l'ADN (DBD pour *DNA-binding domain*) hautement conservé et joue un rôle dans l'hétérodimérisation, le domaine D joue le rôle de charnière et facilite la flexibilité des récepteurs et l'hétérodimérisation, le domaine E possède un domaine de liaison aux ligands (LBD pour *ligand-binding domain*) situé au niveau du repli des onze hélices transmembranaires (H1 et H3 à H12) et de deux petits brins (s1 et s2) et est également impliqué dans la transactivation et le dernier domaine F est lui aussi impliqué dans la transactivation (Dhadialla et al., 2010 ; Dhadialla et al., 2012 ; Nakagawa, 2005).

En l'absence d'agonistes des récepteurs de l'ecdysone, la chaîne latérale du 20E se loge dans une cavité hydrophobe du LBD du complexe EcR-USP grâce à des liaisons hydrogènes entre les groupements hydroxyles du 20E et certains acides aminés du LBD (dont la thréonine Thr343 et la tyrosine Tyr408), ce qui entraîne un changement conformationnel permettant la fixation de coactivateurs nécessaires à la transcription des gènes induits par le 20E à l'origine de la cascade de régulation génétique précédemment décrite (Dhadialla et al., 2012). Les DAH induisent également un changement de conformation du LBD en s'y fixant, mais leur structure chimique différente implique des liaisons avec des acides aminés différents mais structurellement proches de ceux du 20E, ce qui bloque la fixation de ce dernier. Les DAH adoptent une position en V dans le LBD entre les hélices H5 et H7 et pointant vers H12 au niveau de son tert-butyl, ce qui positionne les deux cycles le plus loin possible de H12 et permet notamment les interactions avec deux acides aminés Thr343 et Tyr408 qui étaient déjà impliqués dans la lésion du 20E. Alors que le 20E n'agit que de façon transitoire, la fixation des DAH dans les complexes de récepteurs nucléaires est beaucoup plus stable ce qui entraîne un état "d'hyperecdysonisme" des

larves exposées durant lequel les larves cessent de s'alimenter en quelques heures, empêchant de plus amples dégâts sur les plantes. Le processus de mue est perturbé, la synthèse de nouvelle cuticule est défectueuse alors que l'ancienne est digérée et la mue est incomplète car le niveau de 20E ne diminue pas pour induire la fin de la mue et que les DAH restent fixés, ce qui va provoquer la mort du parasite au bout de quelques jours (Dhadialla et al., 2010 ; Dhadialla et al., 2012).

ii) Les inhibiteurs de la synthèse de chitine

Les premiers inhibiteurs de la synthèse de la chitine ont été découverts au début des années 1970 avec la mise au point des benzoylphénylurées [BPU, groupe 15], (Dhadialla et al., 2010). Ces composés agissent en bloquant la synthèse de la chitine qui est l'une des principales composantes de la cuticule des insectes, représentant 20 à 60 % de sa masse sèche. La cuticule est une cible privilégiée dans la lutte contre les parasites puisqu'elle est essentielle dans un grand nombre de fonctions dont la protection contre l'environnement, ses contaminants et la dessiccation, mais aussi le développement, car elle est assez extensible pour permettre la croissance et est importante dans les phénomènes de mue et de métamorphose comme vu précédemment. Elle est également impliquée dans la locomotion, car elle est assez rigide pour supporter les points d'attache des muscles tout en étant assez souple pour permettre les mouvements, ou encore dans la reproduction, car c'est une composante des oeufs et des ovaires impliquée dans l'ovogénèse, ou encore pour finir dans la prise alimentaire puisqu'elle forme les structures préhensives comme les mandibules (Chapman, 2013 ; Dhadialla et al., 2010 ; Sheets et al., 2011 ; Yu et al., 2024). On retrouve également de la chitine dans la matrice péritrophique, synthétisée par les cellules endodermiques de l'intestin moyen des insectes, où elle est associée à des protéines et glycoprotéines et joue un rôle dans l'alimentation (Sheets et al., 2011). L'inhibition de la synthèse de la chitine peut alors perturber la formation de la cuticule, entraînant des anomalies dans toutes les fonctions précédemment citées, et principalement dans la croissance et le développement des insectes, et peut même provoquer leur mort (Yu et al., 2024).

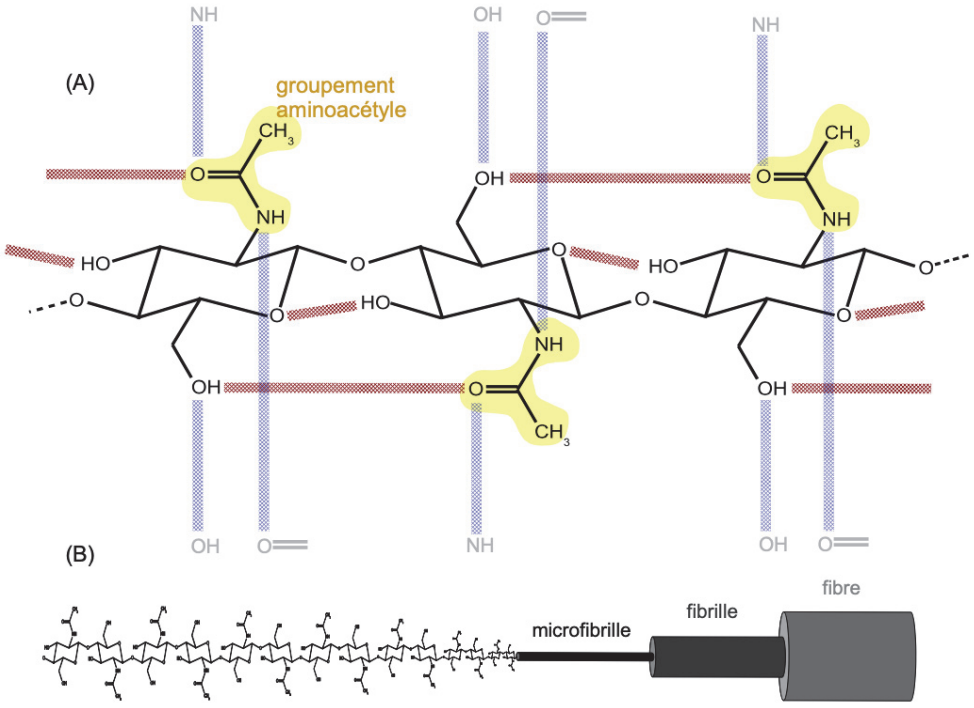


Figure 54 : Structure chimique de la chitine (A) et schématisation de son assemblage en microfibrilles, fibrilles et fibres (B). Le schéma (A) met en évidence les liaisons intramoléculaires (en rouge) et les liaisons

intermoléculaires (en bleu) ainsi que le groupement aminoacétyle (en jaune) qui participe aux liaisons intermoléculaires et différence la structure de la chitine de celle de la cellulose.

La chitine est un homopolymère de N-acétylglucosamine (GlcNAc) lié par des liaisons β-(1,4) et dont les monomères successifs ont une orientation opposée, ce qui lui confère une structure linéaire en “chaîne” similaire à celle de la cellulose chez les plantes, à la différence près que la chitine possède des groupes aminoacétyles qui remplacent les groupes hydroxyles en C2. Grâce à des liaisons hydrogènes intra et intermoléculaires entre les groupes amines et les groupes carbonyles, ces structures linéaires s’assemblent en microfibrilles puis forment des fibrilles de chitine par assemblages d’au moins dix microfibrilles, ce qui lui confère une grande résistance mécanique à la traction (cf. figure 54). Selon l’orientation des chaînes de polysaccharides, la chitine pourra être classifiée en trois allomorphes principaux (Chapman, 2013 ; Sheets et al., 2011 ; Yu et al., 2024) :

- L’α-chitine, qui est la forme la plus répandue chez les insectes, possède des chaînes organisées de manière antiparallèle ce qui permet un arrangement compact en microfibrilles : on la retrouve principalement dans la cuticule ;
- la β-chitine, qui possède des chaînes parallèles limitant le nombre de liaisons hydrogènes ce qui la rend plus flexible et hydratée : on la retrouve principalement dans la matrice péritrophique de l’intestin des insectes ;
- La γ-chitine, qui combine des chaînes parallèles et antiparallèles, moins répandue et trouvée surtout dans les cocons de certains coléoptères.

La chitine synthase (CHS) est une enzyme glycosyltransférase de type II cruciale dans la biosynthèse de la chitine, car elle transfère le sucre d’un UDP-GlcNAc (UDP-N-acétylglucosamine, où UDP correspond à l’uridine diphosphate) sur l’extrémité non réductrice de la chaîne croissante de chitine puis est responsable du transport de cette chaîne en cours de formation dans la matrice extracellulaire. Cela en fait la cible de la plupart des inhibiteurs de la synthèse de la chitine (Chapman, 2013 ; Sheets et al., 2011 ; Yu et al., 2024). Chez les insectes, il n’existe que deux gènes codant pour les différentes CHS, qui possèdent des séquences différentes et sont régulées différemment selon les tissus : la CHS1 est retrouvée dans l’épiderme, en région apicale des cellules épidermiques, tandis que la CHS2 est plutôt située dans les cellules épithéliales intestinales et est responsable de la synthèse de la matrice péritrophique (Sheets et al., 2011 ; Yu et al., 2024). C’est une protéine transmembranaire oligomérique (le plus souvent dimérique) dont chaque sous-unité est constituée de trois domaines principaux qui jouent un rôle distinct dans la synthèse et le transport de la chitine (Yu et al., 2024) :

- Un domaine N-terminal (NTD), qui contient plusieurs hélices transmembranaires (entre sept et onze selon les espèces chez les insectes) et dont la partie libre est située côté extracellulaire,
- Un domaine glycosyltransférase (GT) central, orienté vers le cytoplasme, qui est le domaine catalytique de la CHS et qui contient des motifs conservés comme le motif Gln-X-X-Arg-Trp (ou GXXRW, où Gly = G =glutamine, Arg = R = arginine, Trp = W = tryptophan et X-X sont des acides aminés qui peuvent varier) impliqué dans la fixation de l’UDP-GlcNAc. Le domaine GT comprend également un motif Val-Leu-Pro-Gly-Ala (ou VLPGA, où Val = V = valine, Leu = L = leucine, Pro = P = proline, Gly = G = glycine et Ala = A = alanine) situé sur une boucle amovible qui joue le rôle de porte du canal de translocation de la chitine lorsque le récepteur est dans son état “apo” inactif,
- Et un domaine C-terminal (CTD), qui comporte cinq hélices transmembranaires supplémentaires formant le canal de translocation de la chitine. Il est également impliqué dans l’assemblage et la stabilisation des CHS et régule l’activité enzymatique.

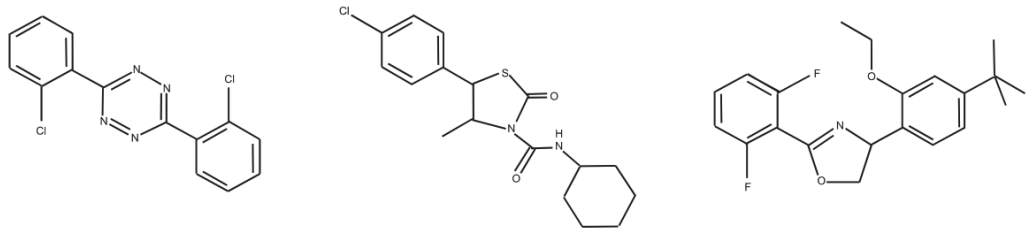
La biosynthèse de la chitine est un processus complexe et régulé, impliquant plusieurs étapes enzymatiques et dont le mécanisme n'est pas encore connu dans sa globalité. Le processus commence avec le tréhalose, un disaccharide synthétisé dans le corps gras et qui est hydrolysé en deux molécules de glucose qui subissent ensuite une série de transformations enzymatiques incluant une phosphorylation, une isomérisation et une acétylation, pour donner l'UDP-GlcNAc, un précurseur activé essentiel à la synthèse de la chitine (Chapman, 2013 ; Sheets et al., 2011 ; Yu et al., 2024). L'UDP-GlcNAc se fixe ensuite dans le domaine catalytique de la CHS qui passe d'un état "apo" inactif à un état "primé" durant lequel le processus de catalysation a lieu, consistant en un transfert du sucre de l'UDP-GlcNAc sur l'extrémité non réductrice de la chaîne de chitine en croissance, en présence de cations divalents Mg^{2+} ou Mn^{2+}, ce qui permet l'ajout des unités de GlcNAc à la chaîne en cours de formation par des liaisons β-(1,4). Dans cet état, le motif VLPGA est initialement fermé ce qui empêche le substrat de sortir de la chambre de réaction. Le substrat GlcNAc va ensuite interagir avec le motif GXXRW qui assure sa fixation dans une bonne position pour la polymérisation et les liaisons et interactions qui en résultent induisent un changement de conformation de la protéine et du motif VLPGA provoquant une ouverture de la boucle et donc du canal de translocation de la chitine, la protéine passe alors dans un état de "translocation" actif. Ce changement de conformation permet la progression de la chaîne de chitine du cytosol vers le milieu extracellulaire lors de son élongation. Un dernier changement de conformation de la CHS en état "post-détachement" met fin à la synthèse de chitine et permet son détachement dans le milieu extérieur, le motif VLPGA revient alors dans sa position initiale et bloque à nouveau le canal de translocation d'une protéine revenue en état "apo" jusqu'à l'arrivée de la prochaine molécule dUDP-GlcNAc (Chapman, 2013 ; Chen et al., 2022 ; Ren et al., 2022 ; Sheets et al., 2011 ; Yu et al., 2024).

Les insecticides inhibant la synthèse de la chitine sont divisés en trois groupes dans la classification des modes d'action de l'IRAC : les inhibiteurs de croissance des acariens affectant CHS1 [groupe 10], les inhibiteurs de la biosynthèse de la chitine affectant CHS1 [groupe 15] qui sont les plus présents sur le marché et ciblent les insectes davantage que les acariens et enfin les inhibiteurs de la biosynthèse de la chitine de type 1 [groupe 16] dont le mode d'action n'a pas encore été complètement élucidé (IRAC, 2024b).

1. Les inhibiteurs de croissance des acariens affectant CHS1

Les acaricides du groupe 10, également appelés "inhibiteurs de croissance des acariens affectant CHS1", jouent un rôle important dans la lutte contre les ravageurs tels que les acariens *Tetranychus urticae* ou *Panonychus spp*, qui sont à l'origine d'importants dégâts dans les cultures et qui partagent le même mécanisme de synthèse de la chitine que celui des insectes décrit précédemment (Douris et al., 2016 ; Nauen et Smagghe, 2006). Ce groupe inclut les composés du groupe 10A (clofentézine, diflovidazin, héxythiazox) et l'étoxazole [groupe 10B] qui agissent en déformant la cuticule, en la rendant molle et fragile et en perturbant son dépôt pendant la mue (IRAC, 2024b). Bien que le mode d'action exact n'ait pas encore été identifié avec certitude, la chitine synthase CHS1 semble être la cible de choix car des mutations de cette enzyme ont été observées chez des populations de *T. urticae* résistantes (Douris et al., 2016). Ces composés ont été développés et commercialisés à partir de 1985 pour l'héxythiazox et le clofentézine et en 1998 pour l'étoxazole et ils se sont rapidement imposés dans les programmes de lutte intégrée grâce à leur spécificité pour les acariens et leur efficacité sur les œufs, les nymphes et principalement les larves, avec un impact limité sur les stades adultes (Demaeght et al., 2014 ; Nauen et Smagghe, 2006).

Les acaricides de ce groupe sont des composés qui se distinguent par leurs structures chimiques variées comme on peut le voir sur la figure 55, mais certains sont classés dans le même sous-groupe car des résistances croisées ont été observées entre eux, comme pour le clofentézine et l'héxythiazox (IRAC, 2024b). Certaines études ont également montré une résistance croisée de ces composés avec l'étoxazole (Van Leeuwen et al., 2015). Leur structure chimique leur donne une spécificité particulière, par exemple l'étoxazole et l'héxythiazox ont une forte activité sur les larves et les nymphes alors que le clofentézine a une forte activité ovicide (Demaeght et al., 2014). L'étoxazole a également une activité limitée sur certains insectes comme les pucerons, les cicadelles et *Plutella xylostella* (Dekeyser, 2005).



(A) Clofentézine (B) Héxythiazox (C) Étoxazole

Figure 55 : Structures chimiques de trois inhibiteurs de croissance des acariens affectant CHS1, le clofentézine (A), l'héxythiazox (B) et l'étoxazole (C).

Ces acaricides semblent agir en inhibant la synthèse de la chitine et plus particulièrement en se fixant sur une hélice α du domaine CTD de la CHS1, au niveau du canal de translocation, ce qui interfère avec le processus de translocation de la chitine à travers la membrane. L'isoleucine Ile1017 a plus particulièrement été identifiée comme conférant une résistance à ces composés lors de sa mutation en phénylalanine en empêchant leur fixation, sans pour autant bloquer le canal de translocation puisque la synthèse de la chitine est normale dans les populations résistantes. Leur fixation induit donc probablement un changement de conformation à l'origine d'un blocage du canal (Demaeght et al., 2014). D'autres modes d'actions ont été envisagés comme la perturbation de l'incorporation du GluNAc dans la chaîne de chitine mais il semblerait aujourd'hui que la CHS1 soit la cible la plus probable (Nauen et Smagghe, 2006).

2. Les inhibiteurs de la biosynthèse de la chitine affectant CHS1

Découverts dans les années 1970, les benzoylphénylurées (BPU) constituent une classe d'inhibiteurs de la synthèse de la chitine qui représentait 2 % du marché mondial des produits phytosanitaires en 2018 et qui est largement utilisée pour le contrôle de certains insectes nuisibles en agriculture, notamment les lépidoptères et les aleurodes, dans la sylviculture contre les termites, dans la santé humaine contre les moustiques et les blattes ou encore en médecine vétérinaire contre les puces des chats (Dhadialla et al., 2010 ; Sparks et al., 2020).

Le diflubenzuron a été l'un des premiers composants à être commercialisés en 1977 et a depuis été rejoint par de nombreuses molécules dont les plus importantes sont le flufénoxuron, le lufénuron, le novaluron et le téflubenzuron, qui possèdent tous une structure chimique commune avec des substituants qui leur donnent des spécificités et efficacités différentes. Leur structure, représentée dans la figure 56, peut être séparée en trois parties que sont le noyau benzoyle, le noyau aniline et le pont urée qui les relie. Des études relation structure-fonction ont montré que les substitutions sur le noyau aniline étaient

particulièrement importantes pour l'activité insecticide, on parle souvent des groupements 2-Cl et 2,6-diCl, mais surtout du 2,6-diF qui est la substitution la plus efficace dans ces études (Sheets et al., 2011 ; Sun et al., 2015).

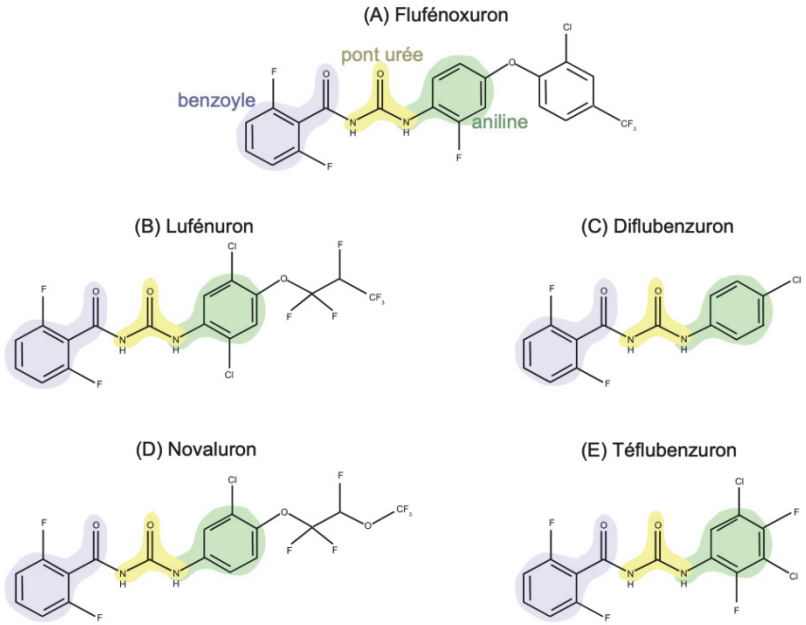


Figure 56 : Structures chimiques des benzoylphénylurées mettant en évidence leur structure commune composée d'un noyau benzoyle (en bleu), d'un noyau aniline (en vert) et d'un pont urée (en jaune).

Le mode d'action des BPU n'a lui non plus pas été décrit dans son intégralité, mais il semblerait que ce soit le même que celui du groupe 10, à savoir des inhibiteurs de la synthèse de la chitine post-catalytique, qui se fixent également sur Ile1017 comme l'ont montré des études de résistance croisée réalisées à partir de la même population que citée pour l'étoxazole et qui inhibent la translocation de la chaîne de chitine à travers le canal de translocation (Demaeght et al., 2014 ; Ma et al., 2024). D'autres modes d'actions moins probables ont également été envisagés et pourraient constituer des cibles secondaires, comme l'inhibition de la chitinase, une enzyme responsable de l'hydrolyse de la chitine ou encore les récepteurs des sulfonylurées, qui joueraient un rôle dans la synthèse de la chitine (Demaeght et al., 2014 ; Ma et al., 2024).

3. Les inhibiteurs de la biosynthèse de la chitine type 1

La buprofézine [groupe 16], une molécule appartenant à la classe des thiadiazines, a été introduite en 1984 comme insecticide de contact et est aujourd'hui utilisée contre les insectes suceurs de sève comme les cicadelles, les aleurodes, les cochenilles, les pucerons et les fulgores. Elle semble elle aussi inhiber la synthèse de la chitine, mais son mode d'action n'a pas encore été complètement élucidé (Long et al., 2023 ; Sheets et al., 2011 ; Pan et al., 2024).

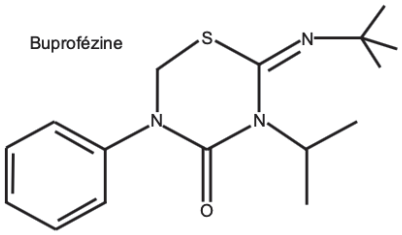


Figure 57 : Structure chimique de la buprofézine.

En effet, alors que certaines études montrent que la buprofézine interagit directement avec la chitine synthase CHS1 grâce à des études sur des populations résistantes possédant une mutation Ile1017Phé qui montrent une résistance croisée avec les benzoylphénylurées et l'étoxazole (Douris et al., 2016), d'autres études plus récentes montrent que la buprofézine agirait plutôt de manière indirecte sur la CHS1 en régulant l'expression du gène *CHS1* ce qui mènerait à une diminution du taux d'ARNm et donc du nombre de CHS1 chez les insectes exposés à cet insecticide (Pan et al., 2024). D'autres études évoquent un mécanisme encore différent portant plutôt sur les récepteurs nucléaires et l'ecdysone, en inhibant le niveau de transcription de certains gènes tardifs impliqués dans la mue et l'activité du 20-hydroxyecdysone (20E), comme les gènes HR3 et HR4, et peut être même certains gènes précoces comme E75 (Long et al., 2023). Quel que soit le mode d'action envisagé, il semblerait qu'elle agisse en inhibant la synthèse de la chitine ce qui entraîne des malformations au cours de la mue et altère le développement des insectes qui finissent progressivement par mourir. Des effets sur la viabilité des œufs, la ponte des femelles adultes et la mue des larves ont été observés (Long et al., 2023 ; Pan et al., 2024).

iii) Les inhibiteurs de l'acétyl-CoA et de la biosynthèse des lipides

L'acétyl-CoA carboxylase, qui est une enzyme clé dans le métabolisme des acides gras chez les insectes, représente une cible innovante dans la lutte contre les ravageurs. Les insecticides dits "inhibiteurs de l'acétyl-CoA carboxylase" ou "inhibiteurs de la biosynthèse des lipides", qui représentaient 3 % de la part du marché mondial de produits phytosanitaires en 2018, ont donc un rôle crucial dans la régulation de la synthèse lipidique chez différents acariens et insectes nuisibles. Il n'existe actuellement dans le monde agricole qu'une seule classe de composés ayant ce mode d'action, les dérivés des acides tétronique et tétramique [groupe 23], qui est largement utilisée depuis le début des années 2000 et représentée par trois composés majoritaires : le spirodiclofène, qui possède un large spectre contre plusieurs acariens dont les tetranychidae et eriophyidae, le spiromésifène, qui a un spectre légèrement plus restreint sur les acariens mais est également efficace contre les aleurodes et le spirotétramate qui possède le même spectre auxquels s'ajoutent les pucerons et même quelques nématodes phytopathogènes. Ils sont généralement utilisés sur des cultures fruitières comme les agrumes, les piridions, les raisins et les noix et, grâce à leur effet perturbateur de la synthèse de lipides, sont efficaces contre tous les stades de vie des parasites, notamment les stades immatures comme les œufs, les larves et les nymphes, mais ils altèrent également la fécondité des femelles adultes (Demaeght et al., 2013 ; Karatolos et al., 2012 ; Li et al., 2021 ; Nauen et al., 2003 ; Zhao et al., 2012).

L'acétyl-coenzyme A carboxylase (ACCase) est une enzyme cytoplasmique qui catalyse la conversion de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA lors de la première étape de la synthèse des acides gras. Cette réaction de carboxylation nécessite une molécule d'ATP et une molécule de bicarbonate HCO_3^- et se déroule en réalité en deux étapes, toutes deux catalysées par

l'ACCase avec l'aide de la coenzyme biotine, selon les équations (1) et (2) de la figure 58 suivante (Karatolos et al., 2012) :

$$(1)\ HCO_3^- + \text{Biotine} + ATP \rightarrow \text{Biotine-}COO^- + ADP + Pi$$

$$(2)\ \text{Biotine-}COO^- + \text{Acétyl-CoA} \rightarrow \text{Biotine} + \text{Malonyl-CoA}$$

Figure 58 : Équations des deux étapes de carboxylation de l'Acétyl-CoA en Malonyl-CoA par l'Acétyl-Coenzyme 1 carboxylase.

L'ACCase est une enzyme codée par un unique gène ACC chez les insectes (alors que les mammifères possèdent deux gènes ACC1 et ACC2) comportant plusieurs domaines (Demaeght et al., 2013 ; Karatolos et al., 2012 ; Wang et al., 2024) :

- Un domaine "biotine carboxylase" (BC) qui catalyse la première étape X1 de la réaction et qui contient des sites de fixation pour l'ATP, le bicarbonate et la biotine.
- Un domaine "protéine porteuse de la biotine carboxylée" (BCCP, pour *biotin-carboxyl carrier protein*) qui, comme son nom l'indique, porte sur un résidu lysine une molécule de biotine et permet son passage d'un domaine à un autre.
- Un domaine "carboxyl transférase" (CT) qui catalyse la deuxième étape X2 de la réaction et qui continent des sites de fixation pour l'acétyl-CoA et la biotine carboxylée. Ce domaine nécessite une dimérisation pour être actif et les sites actifs se trouvent à l'interface entre ses deux monomères.
- Et deux domaines central (CD) et d'interaction (BC-CT) dont les fonctions exactes ne sont pas connues.

La biotine, attachée au domaine BCCP par une lésion flexible avec une lysine, va osciller et se fixer dans son site actif dans le domaine BC où elle est carboxylée grâce au carbonate donneur de groupe carboxyle et à l'ATP donneuse d'énergie. Ces réactions provoquent des changements dans les interactions et les affinités des sites de fixation, la biotine carboxylée va alors osciller du côté du domaine CT où a lieu le transfert du groupe carboxyle activé à l'acétyl-CoA pour former le malonyl-CoA. Le malonyl-CoA servira alors à son tour de substrat dans la prochaine étape de lipogenèse (Demaeght et al., 2013 ; Karatolos et al., 2012 ; Wang et al., 2024).

Les inhibiteurs de l'ACCase [groupe 23] sont des céto-énols spirocycliques dérivés des acides tétronique et tétramique qui perturbent le métabolisme lipidique en étant métabolisés en forme énol qui se fixe dans le domaine CT en compétition avec l'ACCase et inhibe ainsi la catalyse de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA et donc la synthèse d'acides gras (Lümmen et al., 2014 ; Wang et al., 2024). Les acides gras étant des précurseurs de molécules impliquées dans de nombreuses fonctions structurales (phospholipides membranaires des cellules), énergétiques (triglycérides), reproductives (en lien avec la vitellogenèse) et hormonales (précurseurs lipidiques de l'ecdysone), un stress oxydatif va être induit dans l'organisme et des signes comme une inhibition du processus de mue, une diminution de la fécondité via la perturbation de la vitellogenèse, une perte de locomotion et une baisse de métabolisme généralisée vont apparaître chez les parasites (Nauen et al., 2003 ; Gutbrod et al., 2020). En ce qui concerne les nématodes, leur synthèse lipidique repose également sur l'ACCase et ils utilisent les lipides comme source d'énergie mais aussi comme composante de leurs membranes cellulaires et de leur cuticule, ce qui explique l'effet nématicide du spirotetramat (Vang et al., 2016 ; Gutbrod et al., 2020).

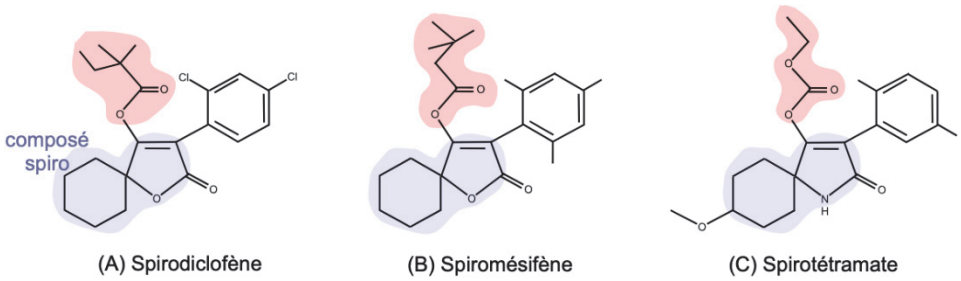


Figure 59 : Structures chimiques des pro-insecticides spirodiclofène (A), spiromésifène (B) et spirotétramate dans leur état céto, mettant en évidence leur composé spiro (en bleu). L'équilibre céto-énolique dans l'organisme des insectes tend vers l'état énol qui est le métabolite actif, les molécules perdent leurs groupements esters (en rouge) et gagnent un groupement alcool -OH à la place.

iv) Les perturbateurs de mue (diptères)

Il reste une dernière classe chimique considérée comme régulatrice de croissance dont le mode d'action n'a pas encore été élucidé mais qui semble agir comme perturbateur de la mue : les thiadiazines [groupe 17], représentées par la cyromazine et le dicyclanil (IRAC, 2024b). Introduite en 1985, la cyromazine est un composé s-triazine spécifique des diptères et notamment de *Musca domestica*, de *Lucilia cuprina* et de mouches du genre *Liriomyza*, utilisé en agriculture contre les phytoparasites ainsi que dans les bâtiments d'élevage pour empêcher le développement de mouches dans le fumier. Le dicyclanil, un analogue de la pyrimidine et mimétique biologique de la cyromazine ayant une activité beaucoup plus élevée, est lui indiqué dans la prévention des myiases à *Lucilia sericata* et *Wohlfahrtia magnifica* chez les ovins en bloquant la mue entre les stades larvaires 1 et 2 (Bel el al., 2000 ; Chang et al., 2022 ; Elanco France, 2023b ; Sheets et al., 2011).

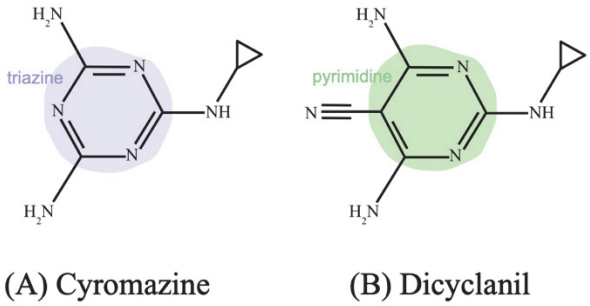


Figure 60 : Structures chimiques de la cyromazine (A) et du dicyclanil (B) mettant en évidence leurs noyaux triazine et pyrimidine, respectivement.

Le mode d'action de ces molécules est à ce jour encore inconnu, mais il semblerait qu'il perturbe la mue en interférant avec le système hormonal des insectes, la sclérification de leur cuticule ou le métabolisme de leurs acides nucléiques (Chang et al., 2022). Les effets visualisés sur les insectes exposés sont une sclérification et une répartition de la mélanine dans la cuticule irrégulières, des lésions nécrotiques sur la cuticule ainsi qu'un allongement des pupes pouvant aller jusqu'à la rupture de la paroi et mener à la mort du parasite (Chang et al., 2022 ; Van de Wouw et al., 2006).

c. Les insecticides affectant le métabolisme de l'énergie (ou respiration mitochondriale)

La respiration cellulaire, ou respiration mitochondriale chez les eucaryotes, est un processus qui fournit l'énergie nécessaire à la cellule pour fonctionner et qui est apparu dans les années 1990 comme une cible intéressante pour lutter contre certains insectes et acariens d'importance agricole et contre des cestodes, des trématodes et certains protozoaires d'importance vétérinaire (IRAC, 2019 ; Louat, 2013). Chez les eucaryotes, dont font partie les insectes, les acariens, les helminthes et les protozoaires, ce processus se déroule dans les mitochondries qui sont des organites souvent qualifiés de "centrales énergétiques" des cellules car elles produisent une grande majorité de la principale source d'énergie de la cellule : l'adénosine triphosphate (ATP). Plus précisément, l'ATP est majoritairement produite grâce à une voie métabolique complexe, appelée chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) ou phosphorylation oxydative, qui utilise différentes sources d'énergie de la cellule (des produits du cycle de Krebs, de l'acyl-CoA déshydrogénase et de la pyruvate déshydrogénase principalement) et se déroule en deux étapes étroitement couplées. Dans un premier temps, un transport d'électrons à travers différents complexes protéiques I à IV aidés de deux transporteurs mobiles (la coenzyme Q_{10} ou ubiquinone UQ_{10} et le cytochrome *c*) va entraîner une translocation de protons H^+ de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire et générer un gradient H^+ et, dans un second temps, cette force proton-motrice va être utilisée par une ATP synthase, autrement appelée complexe V, qui va catalyser la phosphorylation de l'adénosine diphosphate (ADP) en ATP (Brischigliaro et al., 2023 ; Louat, 2013 ; Ehrenfreund et al., 2011). Cette énergie sera par la suite redistribuée dans le cytosol grâce à des transporteurs situés dans les membranes de la mitochondrie et sera utilisée par la cellule dans divers processus (Earley et al. 2011).

La structure précise de chaque complexe et des transporteurs de la CRM seront décrits dans les prochaines sous-parties, mais il me semble important d'offrir ici une vue d'ensemble de leur structure et de leur fonctionnement. La CRM comprend cinq complexes protéiques situés dans la membrane interne mitochondriale (Earley et al. 2011 ; Rich, 2003) :

- Le Complexe I, aussi appelé NADH-coQ réductase, catalyse l'oxydation du NADH qui représente le premier point d'entrée des électrons dans la chaîne de respiration mitochondriale et provoque le passage de quatre H^+ dans l'espace intermembranaire. Cette réaction est couplée à la réduction de la coenzyme Q_{10} en $Q_{10}H_2$.
- Le Complexe II, aussi appelé succinate-CoQ réductase, est une voie d'entrée alternative pour deux électrons dans la chaîne car la réduction de la flavine adénine dinucléotide $FADH_2$ catalyse l'oxydation de la succinate en fumarate, elle même couplée à la réduction de la coenzyme Q_{10} en $Q_{10}H_2$. Ce complexe ne participe pas à l'enrichissement du gradient de concentration des protons.
- Le Complexe III ou complexe cytochrome bc1, aussi appelé $CoQH_2$-cytochrome *c* réductase, catalyse le transfert de deux électrons de la $Q_{10}H_2$ à deux cytochromes *c* grâce au cycle Q. Cela aboutit au transfert de quatre nouveaux H^+ dans l'espace intermembranaire.
- Le Complexe IV, aussi appelé cytochrome *c* oxydase, catalyse le transfert des électrons de deux cytochromes *c* à une demi-molécule d'O_2 qui va subir une réduction en H_2O permettant le transfert de deux nouveaux H^+. Cette réaction a en réalité lieu deux fois pour créer deux H_2O à partir d'une molécule d'O_2.

- Le Complexe V, qui est l'ATP synthase, utilise le gradient de protons pour catalyser la synthèse d'ATP dans la matrice à partir d'ADP et de Pi.

Le ratio protons:ATP est d'environ 13:3, c'est-à-dire que treize protons permettent la synthèse de trois molécules d'ATP, 13 correspondant au nombre de sous-unités capables de fixer les protons dans l'ATP synthase, ce nombre varie en général de 10 à 13. Ainsi, lorsque le point d'entrée des électrons dans la chaîne est l'oxydation d'une unique molécule de NADH dans le Complexe I, dix protons vont être transloqués ce qui permettra la synthèse d'environ 2,3 ATP alors que si c'est la réduction de la succinate/ oxydation de la $FADH_2$ dans le Complexe II, seulement six protons seront transloqués, permettant la synthèse d'environ 1,4 ATP. Il existe plusieurs études montrant une stoechiométrie différente dont le ratio 10:3 utilisé pour la figure 61 (Rich, 2003).

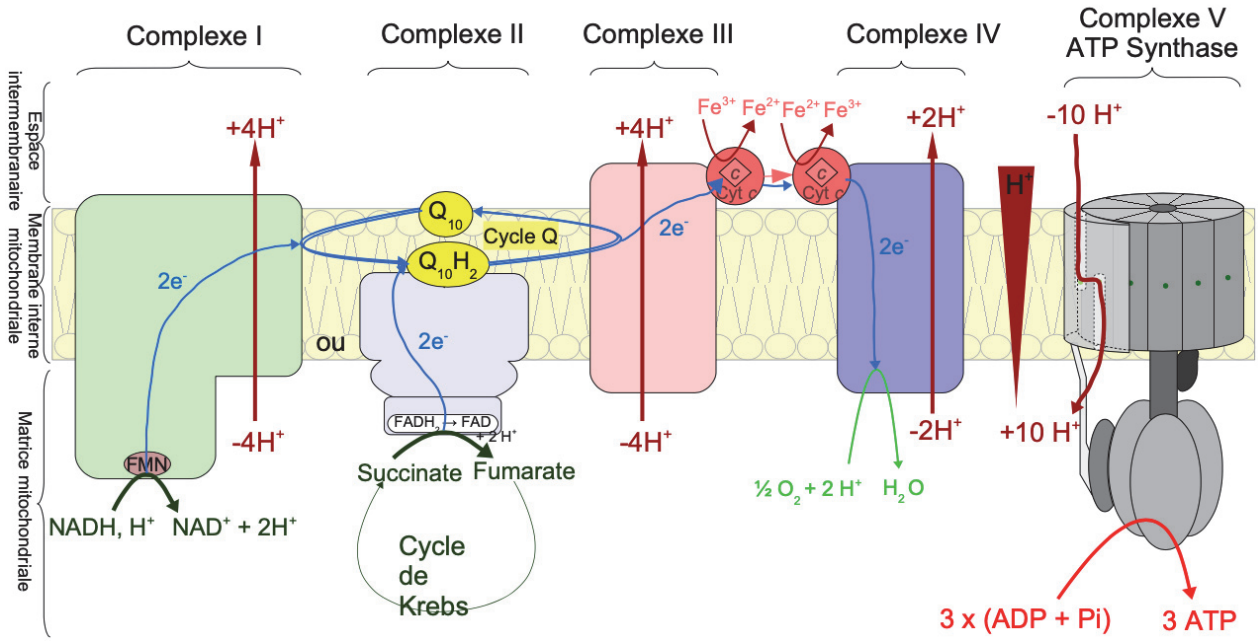


Figure 61 : Fonctionnement général de la chaîne respiratoire mitochondriale mettant en évidence les cinq complexes et leurs cofacteurs ainsi que leur rôle dans le transfert des électrons et la synthèse d'ATP. Deux électrons provenant de l'oxydation de coenzymes d'oxydoréduction par le Complexe I (NADH) ou II ($FADH_2$) sont transférés à travers les différents complexes de la chaîne respiratoire, à l'aide de cofacteurs comme l'ubiquinone ou le cytochrome *c*. Ce transfert d'électrons entraîne la translocation de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire, ce qui constitue un gradient de protons ou force proton-motrice qui est utilisé par l'ATP synthase pour catalyser la condensation des substrats ADP et Pi en ATP. Ce schéma est très simplifié et représenté pour une stoechiométrie de 10:3 (protons:ATP), l'ensemble des réactions et structures précises est détaillé dans les parties suivantes. La réduction de l'O_2 par le complexe IV est représentée pour ½ O_2 pour correspondre au passage de deux électrons et donc deux protons uniquement. FMN = flavine mononucléotide FMN, e^- = électron, H^+ = proton, Q_{10} = ubiquinone, $Q_{10}H_2$ = ubiquinol, cyt *c* = cytochrome *c* (d'après Earley et al. 2011 ; Ehrenfreund et al., 2011 et Rich, 2003).

L'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale représente un mode d'action innovant dans la lutte contre les organismes nuisibles et qui pourrait être intéressant dans la gestion intégrée du parasitisme, bien que les sept groupes de la classification de l'IRAC agissant sur la CRM ne représentaient déjà que 4 % de la part du marché mondial en 2014 et plus que 2 % en 2018, mettant en évidence une baisse de leur utilisation (IRAC, 2024b ; Sparks et Nauen, 2015 ; Sparks et al., 2020). Les antiparasitaires qui affectent la respiration mitochondriale ciblent spécifiquement le transport d'électrons en inhibant les différents complexes enzymatiques composant la CRM ou perturbent le gradient de protons ce qui inhibe la production d'ATP, entraînant le déclin énergétique des parasites, une paralysie et, souvent, leur mort (Ehrenfreund et al., 2011). Il existe également des antiparasitaires qui

semblent affecter le métabolisme énergétique de la cellule mais dont le mode d'action exact n'est pas connu et qui ne seront donc pas développés dans cette partie, comme la mélarsomine, une molécule à usage vétérinaire active contre *Dirofilaria immitis* (Papich, 2021) ou le clorsulon, une molécule utilisée dans la lutte contre *Fasciola spp*, qui semble inhiber certaines enzymes impliquées dans les voies glycolytiques de ces parasites (phosphoglycérates kinase et mutase) mais dont le mécanisme exact n'est pas connu (NCATS, s.d.).

i) Les inhibiteurs des complexes I à V

1. Complexe I : inhibiteurs de la NADH-déshydrogénase

Le complexe I, ou NADH-CoQ réductase, joue un rôle central dans la conversion de l'énergie chimique contenue dans les nutriments qui, grâce à plusieurs voies métaboliques (glycolyse, β-oxydation et cycle de Krebs en particulier), participe à la respiration mitochondriale sous forme de coenzyme d'oxydoréduction NADH, un donneur d'électrons. C'est le premier maillon de la chaîne respiratoire mitochondriale et il catalyse le transfert de deux électrons du NADH à l'ubiquinone Q10 ce qui provoque une translocation de quatre protons H^+, de la matrice vers l'espace intermembranaire, à l'origine d'un gradient de protons qui sera utilisé par l'ATP-synthase pour synthétiser de l'ATP, énergie indispensable au bon fonctionnement de la cellule. Ce complexe est donc une cible de choix pour certains insecticides appelés inhibiteurs du transport des électrons ciblant le Complexe I (ou METI-I pour *Mitochondrial Electron Transport Inhibitors [groupe 21A]*), qui inclut le fénazaquin, le fenpyroximate, le tébufenpyrade, le tolfenpyrade, le pyridabène, et le pyrimidifène qui sont des composés commercialisés depuis les années 1990 et efficaces contre tous les stades de vie de divers acariens, comme les tétranyques, les ériophyides ou encore *Polyphagotarsonemus latus,* ainsi que certains insectes comme les pucerons, les aleurodes ou les thrips principalement, mais dont le spectre exact varie selon les molécules. Les METI-I représentaient 1 % du marché des produits phytosanitaires en 2018, soit la moitié des ventes des produits agissant sur le métabolisme et la respiration mitochondriale. La roténone [groupe 21B], utilisée comme insecticide et piscicide depuis la fin du XIXe siècle, inhibe également le transport des électrons au niveau du Complexe I (Chong et al., s.d. ; Dekeyser, 2005 ; Ehrenfreund et al., 2011 ; Lümmen, 1998 ; Sparks et al., 2020).

Le complexe I, représenté dans la figure 62A, est le plus grand des cinq complexes impliqués dans la respiration mitochondriale et il contient entre 43 et 46 sous-unités, dont une partie est codée par l'ADN mitochondrial (les sous-unités ND1 à ND5 et ND4L, toutes hydrophobes et situées au sein de la membrane) et le reste par l'ADN nucléaire (notamment les sous-unités PSST, 49 kDa et 51 kDa (Lümmen, 1998 ; Schuler et Casida, 2001 ; Walker, 1992). Ces sous-unités sont réparties dans deux domaines principaux formant une structure en L inversé formé d'un bras périphérique et d'un bras membranaire, perpendiculaires entre eux (Earley et al. 2011 ; Lümmen, 1998 ; Okun et al., 1999 ; Read et al., 2021 ; Schuler et Casida, 2001 ; Walker, 1992) :

- Le bras périphérique est situé dans la matrice mitochondriale et contient le site de liaison pour le NADH (qui semble être sur une sous-unité "51 kDa") ainsi que le cofacteur FMN (flavine mononucléotide) et les huit clusters fer-soufre (Fe-S) qui sont nécessaires au transfert des électrons à travers le complexe. Parmi ces clusters (figure XB), N1a et N1b sont sous la forme [2Fe-2S] alors que les clusters N2 à N5 et N6a et N6b sont sous une forme [4Fe-4S] à plus haut potentiel redox. Tous ces clusters ne peuvent transférer qu'un seul électron à la fois, jusqu'au cluster N2, situé dans la sous-unité "PSST" qui fait le lien final avec l'ubiquinone Q_{10}. La sous-unité

"49 kDa", impliquée dans la fixation des METI-I, est également située dans ce bras périphérique, en interaction étroite avec PSST pour stabiliser le transfert d'électrons.

- Le bras membranaire, situé dans la membrane interne de la mitochondrie, porte la Q_{10}, qui est une molécule lipophile servant au transport d'électrons, située à l'interface avec le bras périphérique, proche des sous unités 49 kDA, du N2 de la sous-unité PSST et de la sous unité ND1. Il contient également des sous unités hydrophobes ND1 à ND5 et ND4L impliquées dans le pompage et la translocation des protons.

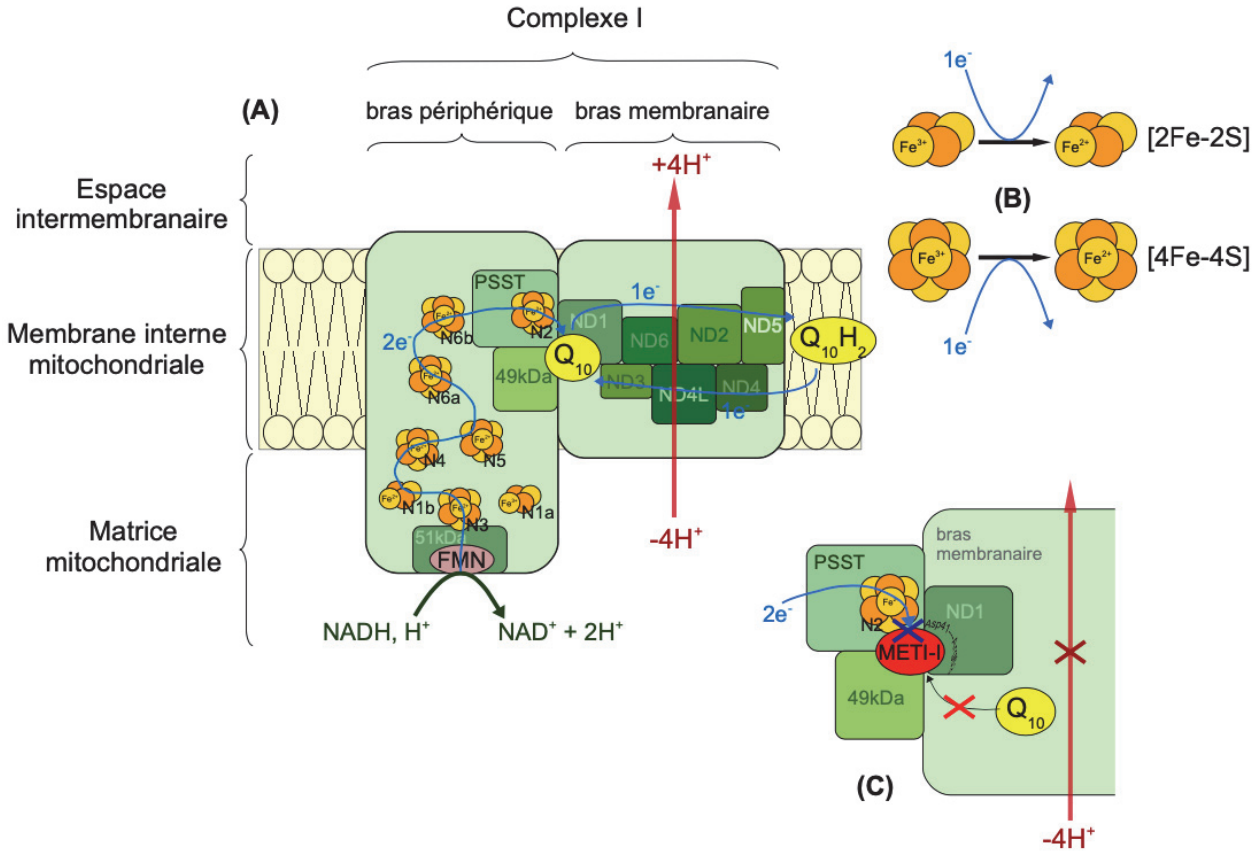


Figure 62 : Structure et fonctionnement du Complexe I ainsi que de ses inhibiteurs (A) Schéma global de la structure et du fonctionnement du Complexe I, composé de deux domaines principaux (bras périphérique et bras membranaire) et de nombreuses sous unités, les principales étant sur le bras périphérique : la 51 kDa (comportant le cofacteur flavine mononucléotide FMN responsable de l'oxydation du NADH), la PSST (comportant le dernier cluster Fe-S N2) et la 49 kDa qui permet la stabilisation du transfert des électrons. D'autres sous-unités situées dans le bras membranaire sont responsables de la translocation des protons à travers la membrane (ND1 à ND6 et ND4L) lors du passage des électrons. Le site de fixation de la quinone (Q_{10}) se situe à l'interface entre les sous-unités PSST, 49 kDa et ND1. Le bras périphérique comporte également huit clusters Fe-S dont sept sont impliqués dans le transfert des électrons (N1b, N2 à N5, N6a et N6b). Une fois le NADH réduit, les deux électrons sont transférés à travers le bras périphérique jusqu'au cluster N2, situé proche du site de fixation de l'ubiquinone Q_{10}. Cette Q_{10} est alors réduite en ubiquinol $Q_{10}H_2$ et les électrons sont transportés un à un vers le Complexe III grâce au cycle Q, permettant la translocation de quatre protons dans le bras membranaire. (B) Fonctionnement des clusters Fe-S, pouvant transporter un seul électron à la fois. Ils acceptent un électron grâce à la réduction de leur fer Fe^{3+} en Fe^{2+} et le relarguent lors de l'oxydation de cet ion ferreux. Il existe deux types de clusters, les [2Fe-2S] comme le N1a et le N1b, ainsi que les [4Fe-4S] comme les clusters N2 à N6a et b (C) Localisation et fonctionnement des inhibiteurs du complexe I comme les METI-I ou la roténone, représentés par une ellipse rouge "METI-I", qui se fixent dans un site proche de la quinone à l'interface entre les sous-unités PSST, 49 kDa et ND1. Ils interagissent notamment avec la séquence Asp41-Arg63 de la sous-unité ND1. En empêchant la fixation de la quinone Q_{10}, ils empêchent le transfert d'électron de se faire, ainsi que la translocation de protons et donc la synthèse d'ATP plus tard dans la chaîne respiratoire mitochondriale (d'après Earley et al. 2011 ; Read et al., 2021 ; Schuler et Casida, 2001).

En temps normal, le complexe I catalyse l'oxydation du NADH, un donneur d'électrons, en NAD^+ au niveau de la sous unité 51 kDa. Cette réaction est couplée à la réduction du FMN qui est l'accepteur d'électrons, c'est donc la première étape du transfert d'électrons. Le FMNH2 nouvellement formé libère ensuite les électrons un par un vers les différents clusters Fe-S, en suivant le chemin N3-N1b-N4-N5-N6a-N6b-N2 où chaque cluster change de degré d'oxydation lorsqu'il reçoit et transfère l'électron. Le cluster N2, le dernier de la chaîne, transfère les électrons à l'ubiquinone Q_{10} qui est réduite en ubiquinol en deux étapes avec la formation d'une semiquinone intermédiaire, via un processus appelé "cycle Q" qui met aussi en jeu le complexe III. Le transfert des électrons à travers les sous-unités ND du bras membranaire provoque une translocation de protons avec une stoechiométrie de quatre protons par paire d'électrons (et donc par coenzyme NADH oxydée), qui passent à travers les sous-unités ND jusqu'à l'espace intermembranaire, par un processus encore non résolu. Le Complexe I est donc responsable de 40 % de la capacité de translocation des protons de la chaîne respiratoire mitochondriale (Lümmen, 1998 ; Okun et al., 1999 ; Walker, 1992).

Les METI-I sont des composés synthétiques qui portent un hétérocycle contenant deux atomes d'azote, associé par un atome d'azote ou d'oxygène à une longue chaîne lipophile possédant un groupement tert-butyle ou alkyle (Badja et al., 2017 ; Lümmen, 1998). Malgré leur structure de base commune, ils peuvent être classés selon la nature de l'hétérocycle azoté et se distinguent par leurs substituants, comme indiqué sur la figure 63 (Lümmen, 1998):

- Les pyrazoles (fenpyroximate, tébufenpyrade, tolfenpyrade) contiennent un N-hétérocycle à 5 membres (un pyrazole). Le pyrazole du fenpyroximate est substitué en C5 par un groupe phénoxy et est relié à sa chaîne lipophile par une fonction oxime alors que le tébufenpyrade est relié à sa chaîne lipophile par une fonction amide et est substitué par un groupement éthyle et un atome de chlore. Le tolfenpyrade ressemble au tébufenpyrade mais possède une chaîne latérale différente (Dekeyser, 2005 ; Ehrenfreund et al., 2011 ; Lümmen, 1998).
- Les dérivés de la pyrimidine (un N-hétérocycle à 6 membres où les atomes d'azote sont en position 1 et 3) comme le pyrimidifène (Lümmen, 1998).
- Les dérivés de la pyridazine (un N-hétérocycle à 6 membres où les atomes d'azote sont en position 1 et 2) comme le pyridazinone pyridabène (Lümmen, 1998).
- Les dérivés de la quinazoline (un composé N-hétérobicyclique composé d'un cycle de benzène et d'un cycle de pyrimidine), comme le fénazaquin (Lümmen, 1998).

La roténone, bien qu'elle partage le mode d'action des METI-I, est une molécule naturelle extraite des racines des légumineuses *Derris sp.* qui a une structure bien différente hétérocyclique non azotée (Lümmen, 1998).

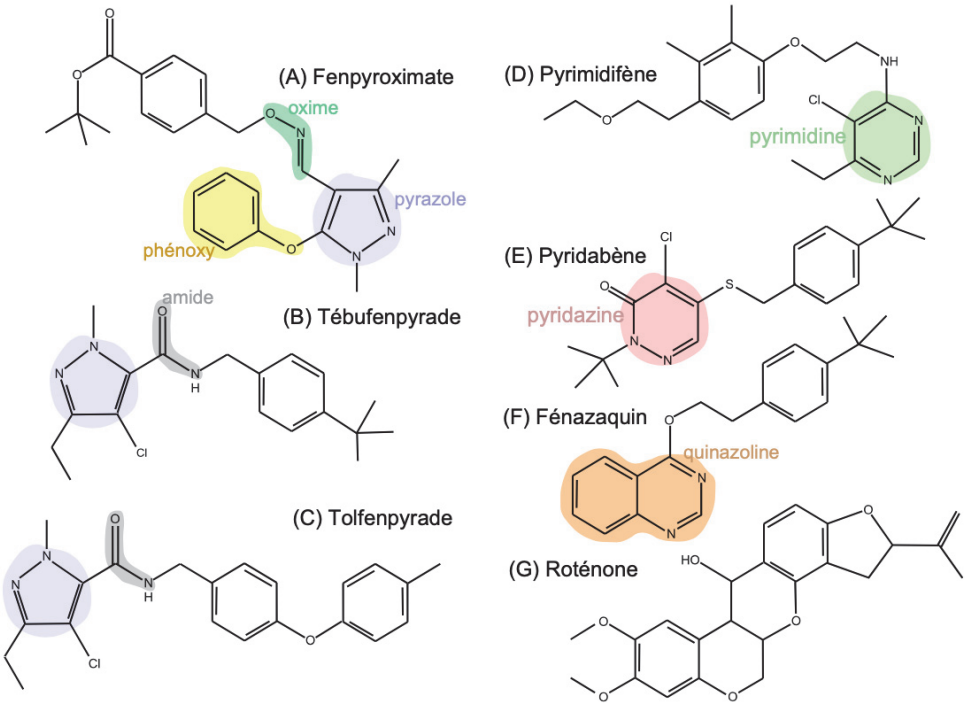


Figure 63 : Structures chimiques des inhibiteurs du transport des électrons ciblant le Complexe I. Cette classe antiparasitaire comprend des pyrazoles (A à C), un dérivé de la pyrimidine (D), un dérivé de la pyridazine (E), un dérivé de la quinazoline (F) et la roténone (F). Les différents groupements chimiques participant à leur activité antiparasitaire sont représentés sur le schéma (d'après Lümmen, 1998).

En ce qui concerne leur mode d'action, les METI-I comme la roténone affectent le métabolisme de la cellule en inhibant le transport des électrons au sein du Complexe I et plus précisément en empêchant la réduction de l'ubiquinone Q_{10} (figure 62C). Pour cela, ils se fixent dans un site proche ou chevauchant partiellement celui de la Q_{10}, situé entre les sous-unités 49 kDa, PSST et ND1 (qui forment un tunnel pour le passage des composés) et inhibent de manière non compétitive, par un changement de conformation, le transport des électrons du dernier cluster Fe-S N2 à la Q_{10} et donc la réduction de cette dernière (Badja et al., 2017 ; Dekeyser, 2005 ; Lümmen, 1998). Il semblerait que la séquence Asp41-Arg63, située à l'interface entre 49 kDa et ND1, comprenne des acides aminés responsables à la fois de la fixation des insecticides et de l'ubiquinone et forme donc au moins en partie le site de fixation (Murai et al., 2009). L'inhibition du transfert des électrons empêche la translocation de protons de se faire et donc *in fine* la pompe ATPase de tourner et de synthétiser de l'ATP, les parasites vont donc survivre brièvement et devenir moins actifs à mesure que leurs réserves d'énergie s'épuisent (Chong et al., s.d.).

2. Complexe II : inhibiteurs de la succinate déshydrogénase

Le Complexe II, ou succinate-CoQ réductase, représente une voie d'entrée dans la chaîne respiratoire mitochondriale alternative à celle du Complexe I. Il ne participe pas directement à la translocation des protons à travers la membrane interne mitochondriale, mais l'oxydation de la succinate, couplée à la réduction de la $FADH_2$, fournit deux électrons à la chaîne qui sont transférés jusqu'à l'ubiquinone Q_{10} (Moosavi et al., 2019). Les inhibiteurs de la succinate-coQ réductase [groupe 25] inhibent le transfert d'électrons et donc la production d'ATP qui y est associée au niveau du complexe V. Il existe des composés acaricides stricts, comme les dérivés du β-kétonitriles [groupe 25A] représentés par le cyénopyrafène et le cyflumétofène ou les carboxanilides [groupe 25B] représentés par le pyflubumide, mais il existe également des nématicides comme le cyclobutrifluram et le

fluopyram. Les premiers ont une très forte sélectivité pour les acariens ce qui les rend sécuritaires pour les autres espèces et sont efficaces principalement contre les tétranyques sur les cultures de fleurs de fruits et de légumes. Les deuxièmes sont efficaces contre les nématodes phytopathogènes et *Caenorhabditis elegans* (Hayashi et al., 2012 ; Khaligi et al., 2013 ; Nakano et al., 2015 ; Schleker et al., 2022).

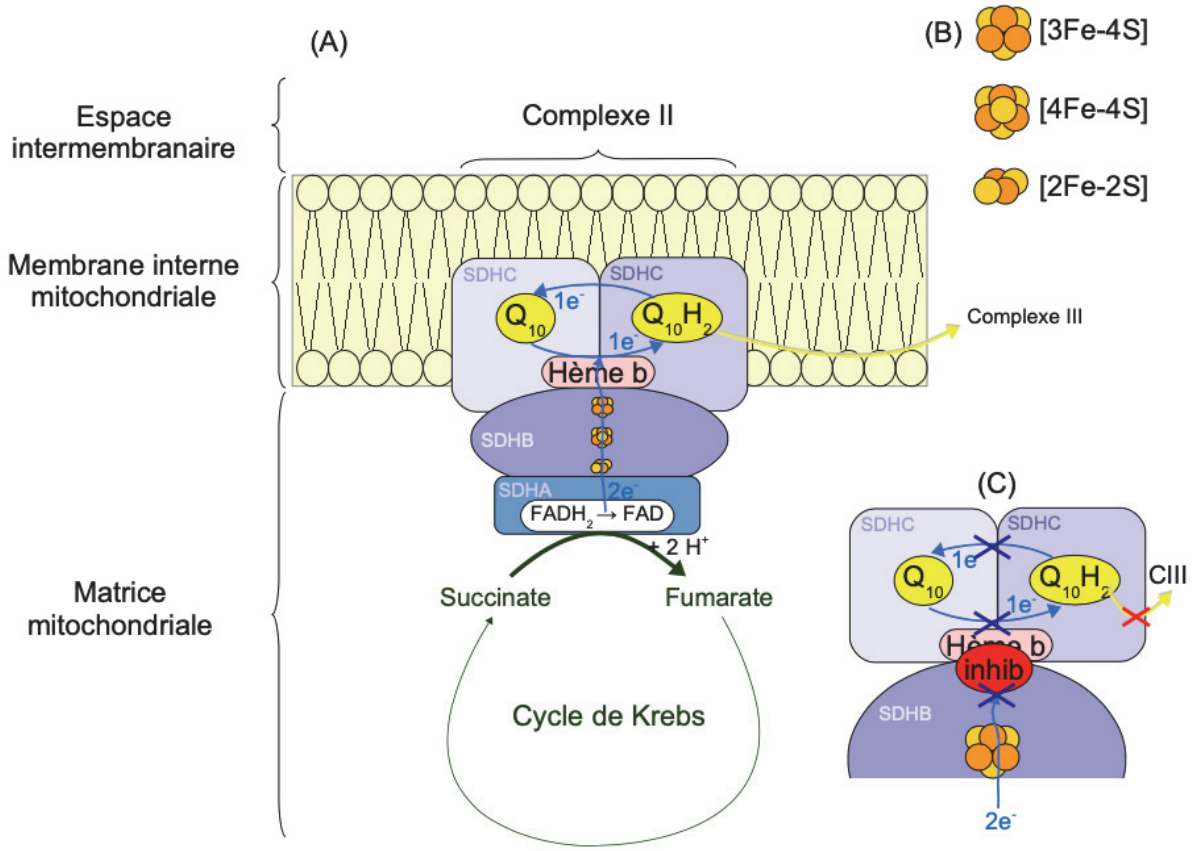


Figure 64 : Structure et fonctionnement du Complexe II et de ses inhibiteurs. (A) Schéma global de la structure du Complexe II et de son fonctionnement. Il est composé de quatre sous-unités SDHA à SDHD. L'oxydation de la succinate en fumarate dans le cycle de Krebs fournit l'énergie nécessaire pour la réduction du $FADH_2$ en FAD dans la sous-unité SDHA, qui cède deux électrons relayés un à un par les clusters Fe-S de la sous-unité SDHB et jusqu'à l'hème b situé à l'interface des sous unités SDHA, B et C, non loin du site de fixation de l'ubiquinone. Les électrons sont alors transportés un par un dans le cycle Q et permettent de réduire l'ubiquinone en ubiquinol $Q_{10}H_2$ qui servira de substrat au Complexe III. (B) Structure des clusters Fe-S : il existe trois types de clusters participant au transfert d'électrons dans la sous-unité SDHB, [2Fe-2S] puis [4Fe-4S] et enfin [3Fe-4S]. (C) Localisation et fonctionnement des inhibiteurs du Complexe II (inhib, ellipse rouge) au niveau de l'hème b, proche du site de fixation de la Q_{10} ce qui empêche le transfert des électrons entre le dernier cluster [3Fe-4S] et la Q_{10}, inhibant le reste de la chaîne respiratoire (d'après Earley et al. 2011 ; Moosavi et al., 2019 ; Schleker et al., 2022).

Le complexe II a la particularité d'appartenir à la fois au cycle de Krebs et à la chaîne respiratoire mitochondriale dans laquelle il catalyse l'oxydation du succinate en fumarate tout en réduisant l'ubiquinone Q_{10} en ubiquinol (figure 64). Il se compose de quatre sous-unités, dont deux (SDHA et SDHB) forment la partie catalytique extrinsèque, localisée côté matrice mitochondriale, tandis que les deux autres (SDHC et SDHD) forment le domaine membranaire. La SDHA est une flavoprotéine à laquelle est lié de manière covalente le cofacteur FAD qui est le site d'oxydation du succinate. C'est grâce à cette sous unité qu'a lieu l'oxydation du succinate, couplée à la réduction du $FADH_2$ ce qui va libérer deux électrons qui vont être transférés à travers trois clusters Fe-S différents situés au sein de la sous-unité SDHB, en direction de l'ubiquinone située à l'interface entre les sous-unités

SDHB, SDHC et SDHD, sur l'hème b dont le rôle dans le transfert d'électrons est encore incertain mais qui semble faire le lien entre le dernier cluster Fe-S et l'ubiquinone. C'est la Q_{10} réduite en ubiquinol qui servira de substrat au Complexe III (Earley et al. 2011 ; Moosavi et al., 2019 ; Schleker et al., 2022).

Les inhibiteurs de la succinate-coQ réductase acaricides (figure 65) sont considérés comme des pro-acaricides qui sont rapidement métabolisés en forme-NH active pour le pyflubumide, en forme-OH active pour le cyénopyrafène et en forme AB-1 pour le cyflumétofène. Les inhibiteurs nématicides font eux partie des benzamides pyridinyl-éthyles (fluopyram) et des pyridinamides phénéthyles (cyclobutrifuram) et ne nécessitent pas d'être métabolisés pour être actifs (IRAC, 2024b ; Hayashi et al., 2012 ; Nakano et al., 2015).

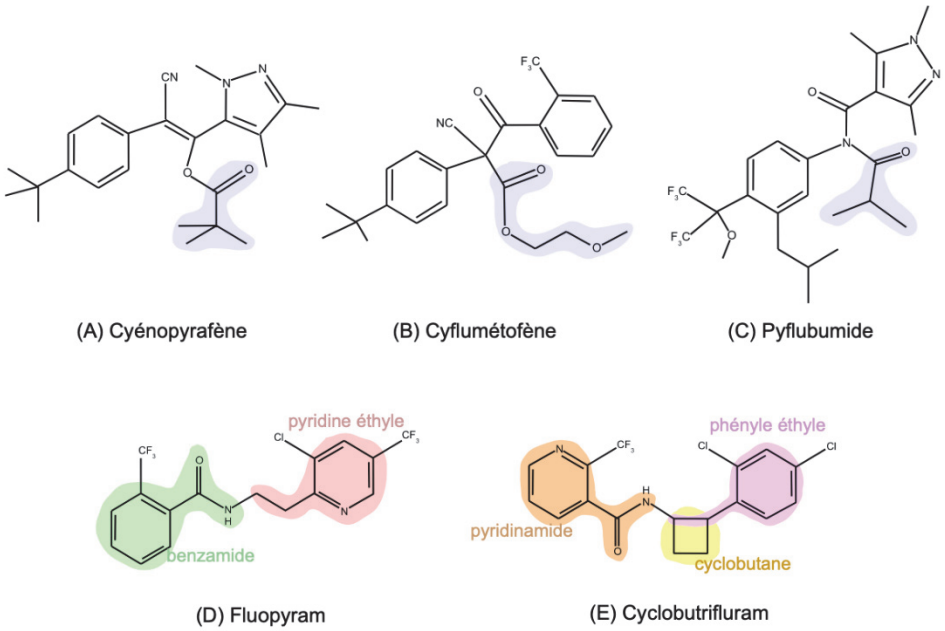


Figure 65 : Structures chimiques des inhibiteurs de la succinate-coQ acaricides (A à C) et nématicides (D et E). Le cyénopyrafène (A), le cyflumétofène (B) et le pyflubumide (C) sont des pro-acaricides qui perdent les groupes représentés en bleu au profit d'un atome d'hydrogène H lors de leur métabolisation. Le cyflumétofène subit une dé-estérification du groupement en bleu qui transforme également le groupement C=O en C-OH. Le fluopyram et le cyclobutrifluram n'ont pas besoin d'une métabolisation pour être efficaces. Les principaux groupes de leur structure chimique sont représentés sur le schéma.

Ces composés agissent en se fixant sur des sites proches mais distincts dans une poche hydrophobe située à l'interface entre les sous-unités SDHB SDHC et SDHD, au niveau de l'hème b (figure 64C). La séquence exacte du site de fixation n'a pas encore été découverte mais il semble que ce soit proche du site de l'ubiquinone, ce qui bloque le transfert d'électrons du dernier cluster Fe-S à l'ubiquinone et inhibe donc le reste de phosphorylation oxydative (Nakano et al., 2015). En conséquence, les stocks d'ATP diminuent jusqu'à disparaître, causant une paralysie progressive des parasites allant jusqu'à leur mort (Schleker et al., 2022).

3. Inhibiteurs du complexe III

Le Complexe III ou CoQH2-cytochrome *c* réductase est responsable du transfert des deux électrons contenus dans la $Q_{10}H_2$, provenant du Complexe I ou du Complexe II, jusqu'au cytochrome *c,* ce qui aboutit à la translocation de quatre protons dans l'espace intermembranaire (Earley et al., 2011). C'est la cible de plusieurs insecticides et acaricides

inhibiteurs, qui sont divisés en deux groupes selon qu'ils se fixent sur le site Q_o [groupe 20] ou Q_i [groupe 34] et son fonctionnement est l'un des plus complexes de la chaîne respiratoire (IRAC, 2019).

Le Complexe III (figure 66) est un homodimère de onze sous-unités dont les trois principales contiennent des groupes prosthétiques redox actifs permettant le transfert des électrons à travers le complexe (les hèmes b_H, b_L et c_1 ainsi que le cluster [2Fe-2S]). Ces trois sous-unités sont décrites ci-dessous (Earley et al., 2011 ; Lümmen, 2007 ; Rich, 2003 ; Zheng et al., 2024a):

- Le cytochrome b (Cyt b), qui porte les hèmes b_H et b_L (pour *high-potential* et *low-potential*, respectivement) et qui comporte les deux sites de fixation de l'ubiquinone, le site Q_o, situé du côté de l'espace intermembranaire et responsable de l'oxydation de la QH_2 et le site Q_i, situé du côté de la matrice mitochondriale et responsable la réduction de la Q_{10} ;
- La protéine Rieske ou ISP (pour *iron-sulfur protein*), qui comporte un cluster fer-soufre [2Fe-2S] et fait le lien entre le site Q_o et le cytochrome c_1 ;
- Le cytochrome c_1 (Cyt c_1), qui porte l'hème c_1 et fait le lien entre l'ISP et le cytochrome *c*.

Le cytochrome *c* (Cyt *c*) est une petite hémoprotéine mobile et hydrophile, portant l'hème *c* et située dans l'espace intermembranaire, en étroite association avec le Complexe III et faisant le lien avec le Complexe IV en tant que transporteur d'électron (Lümmen, 2007).

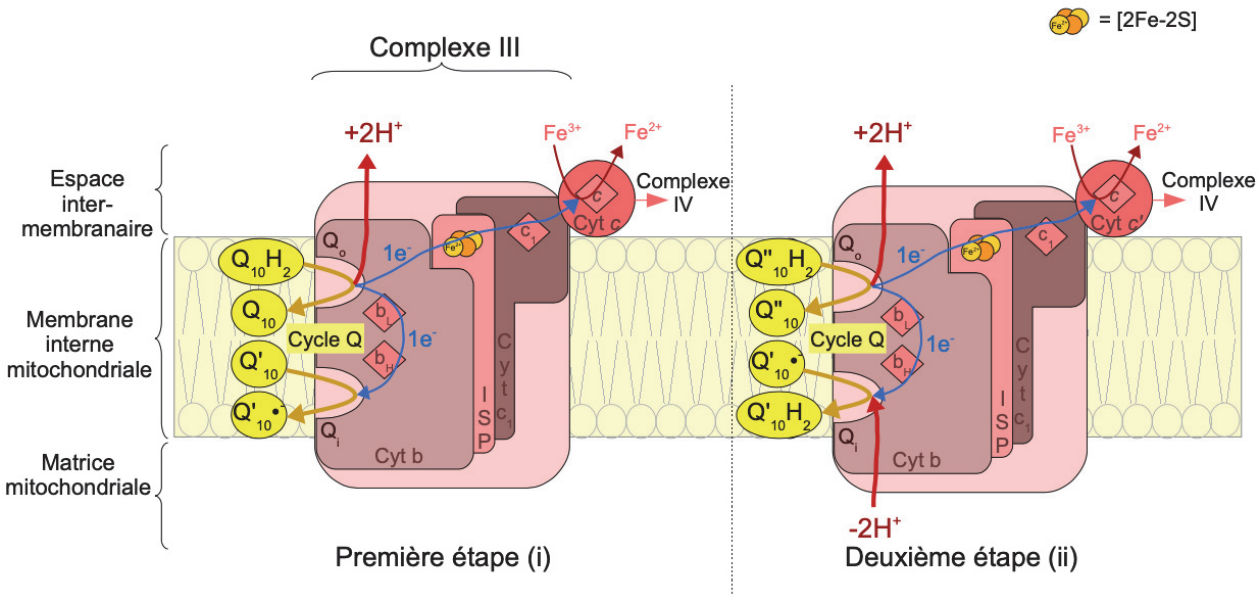


Figure 66 : Structure et fonctionnement du Complexe III. Il est composé de trois sous-unités principales : le cytochrome b (Cyt b), qui comprend deux hèmes b_H et b_L représentés par des losanges, la protéine de Rieske (ISP), qui comprend un cluster [2Fe-2S], et le cytochrome c_1 (Cyt c_1), qui comprend un hème c_1 également représenté par un losange. Le cytochrome b possède également deux sites de fixation de l'ubiquinone Q_o et Q_i, le premier étant impliqué dans l'oxydation de deux molécules d'ubiquinol $Q_{10}H_2$ et $Q''_{10}H_2$ provenant des Complexes I ou II en Q_{10} et Q''_{10} respectivement (l'étape intermédiaire n'est pas représentée sur ce schéma) et le deuxième étant impliqué dans l'oxydation de l'ubiquinone Q'_{10} en semiquinone $Q'_{10}{}^{\bullet-}$ puis en $Q'_{10}H_2$. Les apostrophes permettent de différencier les différentes molécules d'ubiquinone participant à ces réactions. Les électrons libérés par l'oxydation de $Q_{10}H_2$ empruntent deux trajets différents menant soit à l'hème *c* du cytochrome *c* (Cyt *c*) qui accepte un seul électron et se déplacera par la suite vers le complexe IV, soit au site Q_i lui permettant de rerentrer dans le Cycle Q. Une fois que le premier cytochrome *c* se déplace, un autre cytochrome c (Cyt *c'*) vient se fixer et accepte un deuxième électron provenant de $Q''_{10}H_2$. Cyt b = cytochrome b, ISP = protéine de Rieske, Cyt c_1 = cytochrome c_1, Cyt *c* = cytochrome *c*, b_H = hème b_H, b_L = hème b_L, e^- = électron, $Q_{10}H_2$ = ubiquinol 10, Q_{10} = ubiquinone 10 (d'après Earley et al., 2011 ; Lümmen, 2007 ; Rich, 2003 ; Zheng et al., 2024a)

Le fonctionnement normal de ce complexe repose sur une bifurcation des électrons et se déroule en deux étapes. La première étape commence avec l'oxydation d'une molécule de $Q_{10}H_2$ (provenant des complexes I ou II) en semiquinone $Q_{10}^{\bullet -}$ puis en Q_{10} au niveau du site Q_o et se déroule comme suit (Earley et al., 2011 ; Lümmen, 2007 ; Rich, 2003 ; Zheng et al., 2024a):

- D'un côté, l'un des deux électrons résultant de cette oxydation est transféré au cytochrome *c* par une "chaîne à haute énergie". Pour ce faire, il est d'abord capté par l'ISP puis transféré à l'hème du cytochrome c_1 et enfin au cytochrome *c* accepteur d'électron. Ce dernier n'accepte qu'un seul électron et passe d'un état ferrique (oxydé, Fe^{3+}) à ferreux (réduit, Fe^{2+}) ce qui lui permet de se détacher du Complexe III et de se déplacer dans l'espace intermembranaire vers le complexe IV et donc de transferer l'électron.
- D'un autre côté, le deuxième électron emprunte une "chaîne à basse énergie", passant par l'hème b_L puis b_H avant d'arriver au site Q_i où une molécule Q'_{10} (différente de celle libérée par le Q_o) va être réduite en semiquinone $Q'^{\bullet -}_{10}$.

La deuxième étape commence également par l'oxydation d'une autre molécule de $Q''_{10}H_2$ en Q''_{10} au niveau du site Q_o et se déroule comme suit (Earley et al., 2011 ; Lümmen, 2007 ; Zheng et al., 2024a):

- D'un côté, le premier électron suit le même trajet que dans la première étape mais permet cette fois-ci la réduction d'un nouveau cytochrome *c'* qui s'est lui aussi déplacé avant de s'attacher au Complexe III. Ce nouveau cytochrome *c'* accepte donc l'électron, se détache et diffuse jusqu'au Complexe IV.
- De l'autre côté, le deuxième électron suit lui aussi le même chemin jusqu'au site Q_i mais va cette fois-ci réduire la semiquinone $Q'^{\bullet -}_{10}$ formée à la première étape en ubiquinol $Q'_{10}H_2$, grâce à l'absorption de deux protons H^+ de la matrice mitochondriale. Cette molécule d'ubiquinol va pouvoir réintégrer la membrane interne de la mitochondrie et rerentrer dans la chaîne respiratoire mitochondriale, les électrons sont donc "recyclés", c'est ce qu'on appelle le cycle Q.

Au total, le Complexe III aura oxydé deux molécules de $Q_{10}H_2$ au niveau du site Q_o, permettant chacune la translocation de deux protons H^+ à travers la membrane interne mitochondriale pour un total de quatre H^+ dans l'espace intermembranaire. De plus, deux protons additionnels sont pompés de la matrice au niveau du site Qi pour former une molécule de $Q_{10}H_2$, ce qui renforce le gradient de protons. L'équation finale est donc la suivante, encadrée dans la figure 67 (Lümmen, 2007) :

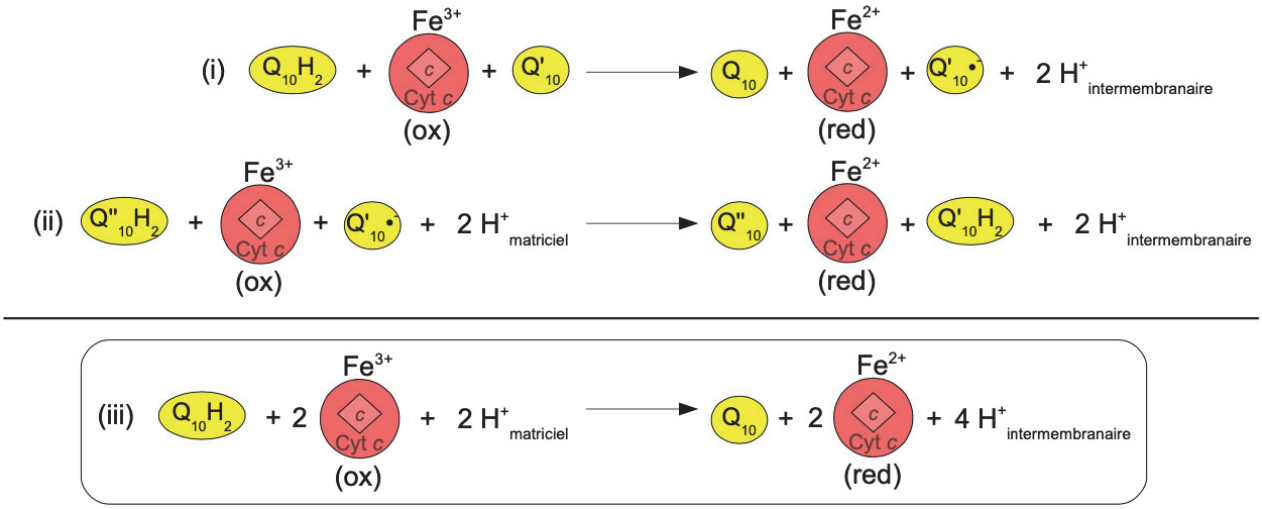


Figure 67 : Équations des deux étapes (i) et (ii) des réactions du complexe IV et équation finale (iii). *Cyt* c = cytochrome c ; ox = oxydé ; $Q_{10}H_2$ = ubiquinol 10 ; Q_{10} = ubiquinone ; red = réduit (d'après Lümmen, 2007).

Les inhibiteurs du Complexe III vont agir sur les deux sites de fixation de la Q_{10} : le site Q_o et le site Q_i (IRAC, 2024).

a. Complexe III : inhibiteurs du site Q0 de la cytochrome-c-réductase

Les inhibiteurs du site Q_o du Complexe III empêchent le transfert d'électrons de la $Q_{10}H_2$ à l'ISP de se faire dans la sous-unité cytochrome b et dérèglent par conséquent le métabolisme du parasite via sa synthèse en ATP. Ces inhibiteurs sont très sélectifs et jouent un rôle crucial dans le contrôle des acariens d'importance agricole, en particulier des acariens tétranyques et tarsonémides et notamment ceux qui ont montré des résistances à d'autres acaricides. Ils sont utilisés dans diverses cultures incluant les fruits et les plantes ornementales et ont une activité rapide par ingestion. On recense quatre molécules ayant fait leur apparition sur le marché dans les années 1990-2000 qui ont le même mode d'action mais sont classées dans quatre sous-groupes différents par l'IRAC : l'hydraméthylnone [groupe 20A], l'acéquinocyle [groupe 20B], le fluacrypyrime [groupe 20C] et le bifénazate [groupe 20D], (Dekeyser, 2005 ; IRAC, 2024b ; Van Nieuwenhuyse et al., 2012).

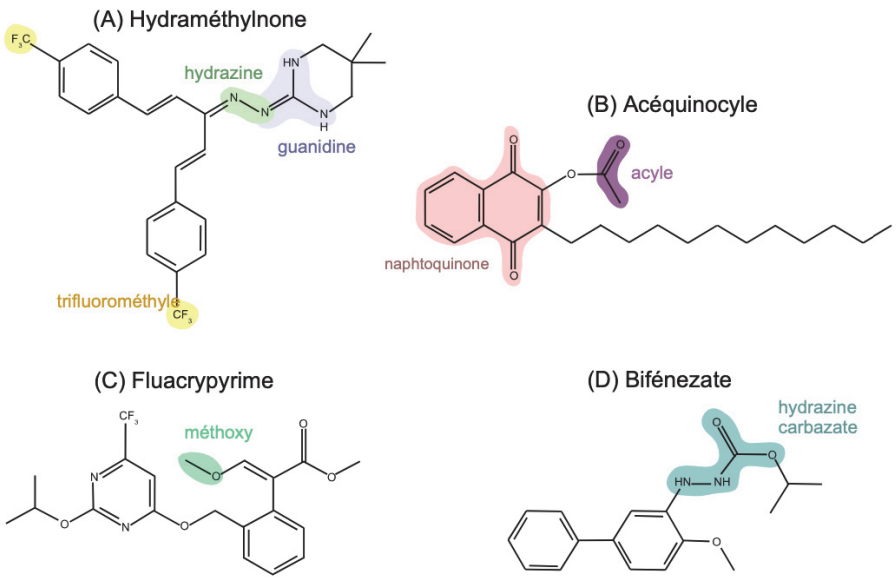


Figure 68 : Structures chimiques de l'hydraméthylnone (A), de l'acéquinocyle (B), du fluacrypyrime (C) et du bifénazate (D) mettant en évidence les groupements impliqués dans leur activité acaricide.

Ce sont leurs structures chimiques bien différentes (figure 68) qui leur permet d'être classées dans des sous-groupes différents par l'IRAC, bien qu'une résistance croisée entre le bifénazate et l'acéquinocycle ait déjà été observée et étudiée ce qui devrait normalement les placer dans un seul et même groupe (Dekeyser, 2005 ; Van Nieuwenhuyse et al., 2012). L'hydraméthylnone est un composé de la famille amidinohydrazone de fluorométhyle qui a une structure semblable à deux classes de molécules connues pour interférer avec la respiration cellulaire : les guanidines et les cyanures de phénylhydrazones carbonyle (Hollingshaus, 1987). L'acéquinocyle, lui, vient de la famille des 2-hydroxynaphtoquinones et contient un groupement naphtoquinone unique qui confère ses propriétés acaricides à son métabolite actif dé-acylé (Kinoshita et al., 1999). Le fluacrypyrime était le premier composé d'une autre classe chimique, les β-méthoxyacrylatés, à être développé en tant qu'acaricide, il a une structure complexe azotée et oxygénée (Lümmen, 2007). Enfin le bifénazate est un pro-acaricide hydrazine carbazate qui est hydrolysé en acaricide actif par une estérase ou un amidase (Van Nieuwenhuyse et al., 2012).

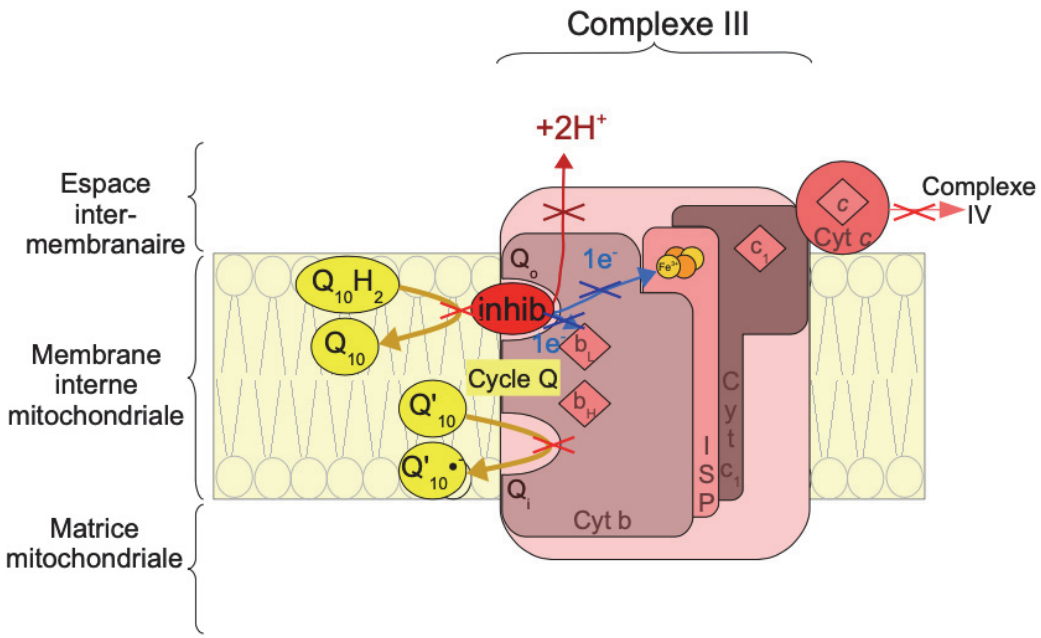


Figure 69 : Mode d'action des inhibiteurs du site Qo du Complexe III. L'inhibiteur, représenté par l'ellipse rouge "inhib" se fixe dans le site Q_o et empêche l'ubiquinol $Q_{10}H_2$ de s'y fixer et d'être oxydée. Aucun électron n'est alors transféré ni dans la chaîne à haute énergie, ni dans la chaîne à basse énergie, inhibant également le déplacement du cytochrome *c* et le cycle Q. La translocation de protons n'a pas non plus lieu en l'absence d'oxydation. Cyt b = cytochrome b, ISP = protéine de Rieske, Cyt c_1 = cytochrome c_1, Cyt *c* = cytochrome *c*, b_H = hème b_H, b_L = hème b_L, e^- = électron, inhib = inhibiteur du site Q_o, $Q_{10}H_2$ = ubiquinol 10, Q_{10} = ubiquinone 10 (d'après Dekeyser, 2005 ; Lümmen, 2007).

Le site de fixation exact (au niveau moléculaire) de ces composés n'est à ce jour pas connu, mais ils inhibent spécifiquement le site Q_o de la sous-unité cytochrome b, en se fixant dans une poche hydrophobe entourée des hélices cd1 et ef du cytochrome b (figure 69) et les résidus impliqués semblent être légèrement différents de ceux de l'ubiquinone car les deux n'entrent pas en compétition (Dekeyser, 2005 ; Lümmen, 2007). La réduction de l'ISP par l'ubiquinol et donc le transfert du premier électron sont alors inhibés et la translocation de protons n'a pas lieu, empêchant la synthèse d'ATP par le Complexe V. Le Cycle Q est lui aussi inhibé puisque les électrons dont il a besoin ne sont pas libérés. Chez les acariens, les signes sont visibles après 24h avec une diminution de la prise alimentaire et une léthargie qui s'installe progressivement et se transforme petit à petit en paralysie jusqu'à provoquer leur mort (Chong et al., s.d ; Hollingshaus, 1987).

b. Complexe III : inhibiteurs du site Qi de la cytochrome-c-réductase

Il existe un autre mode d'action très peu étudié pour les insecticides mais un peu plus utilisé dans les fongicides et qui consiste à inhiber le site Q_i du cytochrome b ce qui bloque la réduction de l'ubiquinone en ubiquinol et donc l'entièreté du cycle Q, ce qui empêche le transfert d'électrons et la synthèse d'ATP de se faire, comme montré sur la figure 70 (IRAC, 2024b ; Wang et al., 2022). Comme l'oxydation de la $Q_{10}H_2$ continue initialement au site Q_o, il y a une accumulation d'électrons et un phénomène appelé "super-réduction" du cytochrome b pouvant mener à un stress oxydatif de la cellule et empêchant petit à petit le transfert des électrons de se faire, même dans la chaîne à haut potentiel (Earley et al., 2011). Le seul représentant de ce mode d'action ayant une activité insecticide est la flométoquine [groupe 34], un insecticide découvert en 2004 ayant une structure unique caractérisée par un noyau phénoxy-quinoléine décrite figure 71 (IRAC, 2024b ; Kobayashi et al., 2023). Elle est peu utilisée à ce jour mais est sécuritaire pour les humains et les

arthropodes non ciblés en plus de posséder un mode d'action unique, ce qui en fait un bon candidat pour les programmes de lutte intégrée contre les insectes (Kobayashi et al., 2023). Elle a un effet rapide et hautement efficace contre une large variété de thrips (e.g. *Thrips palmi*, *Thrips tabaci*) dans leur stade nymphal ou adulte, ainsi que contre certains aleurodes (e.g. *Bemisia tabaci*) et certains lépidoptères (e.g. *Plutella xylostella*), (Kobayashi et al., 2023). Une activité sur les acariens aurait également été décrite (Wang et al., 2022). Sa rapidité pourrait être un atout dans le monde agricole pour limiter la transmission de virus aux plantes par les thrips (Kobayashi et al., 2023).

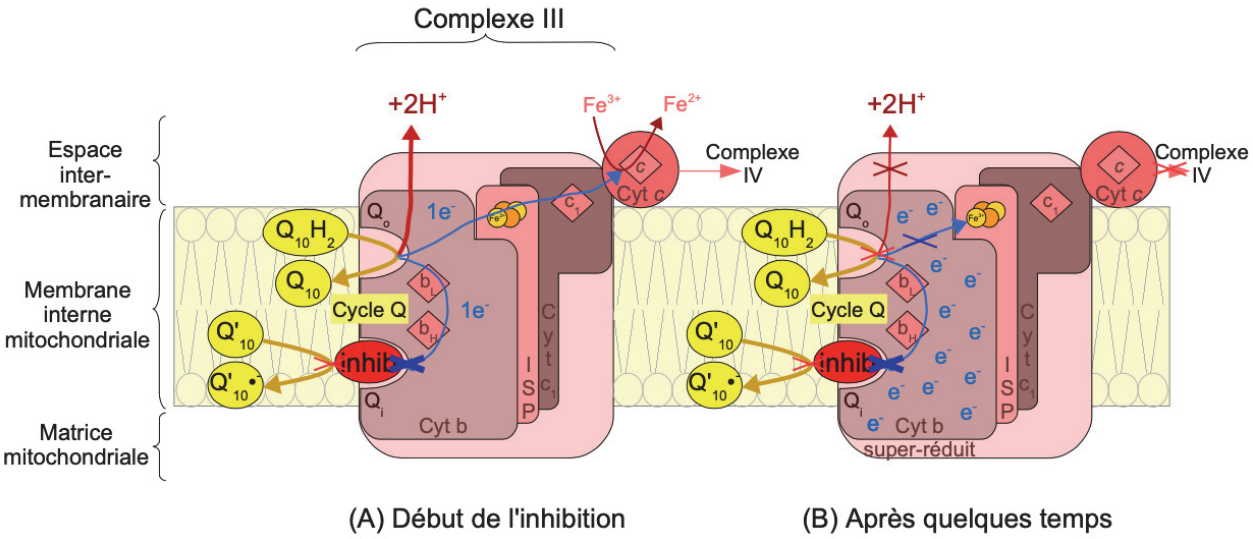


Figure 70 : Mode d'action des inhibiteurs du site Qo du Complexe III. Cette inhibition se déroule en deux temps. Au début de l'inhibition (A), les inhibiteurs (ellipse rouge "inhib") ne bloquant que le site Q_i, l'oxydation de $Q_{10}H_2$ peut toujours se faire et les électrons vont emprunter la chaîne haute énergie jusqu'au cytochrome *c*. Le Complexe fonctionne alors au ralenti pendant un court temps, permettant la translocation de quelques protons et la continuation de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cependant, les électrons empruntent également la chaîne basse énergie mais ne peuvent pas être utilisés dans la réduction de la Q'_{10}, à cause des inhibiteurs qui empêchent sa fixation dans le site Q_i, et vont donc s'accumuler dans le cytochrome b. Cette accumulation d'électrons va forcer le cytochrome b dans un état dit de "super-réduction" (B) qui va empêcher le transfert des électrons à travers tout le cytochrome b, y compris dans la chaîne haute énergie. Cyt b = cytochrome b, ISP = protéine de Rieske, Cyt c_1 = cytochrome c_1, Cyt *c* = cytochrome *c*, b_H = hème b_H, b_L = hème b_L, e^- = électron, inhib = inhibiteur du site Q_i, $Q_{10}H_2$ = ubiquinol 10, Q_{10} = ubiquinone 10 (d'après Wang et al., 2022 et Earley et al., 2011).

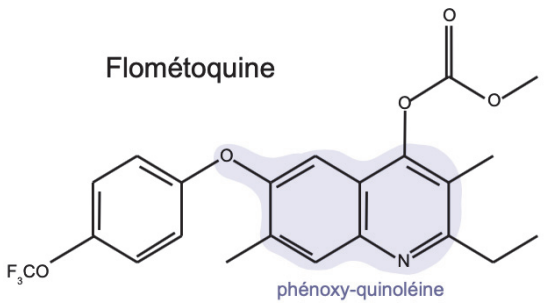


Figure 71 : Structure chimique de la flométoquine mettant en évidence son noyau phénoxy-quinoléine.

4. Complexe IV : inhibiteurs de la Cytochrome c oxydase

Le Complexe IV ou Cytochrome *c* oxydase est le dernier maillon du transfert des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale, responsable de l'étape finale de réduction d'une molécule d'oxygène en eau et de la translocation de quatre protons H^+ dans l'espace intermembranaire. Les inhibiteurs du transport d'électrons au sein du Complexe IV [groupe 24] sont divisés en deux classes chimiques : d'un côté les phosphures [groupe 24A] qui sont représentés par la phosphine et les phosphures d'aluminium, calcium et zinc et de l'autre côté les cyanures [groupe 24B] représentés par les cyanures de calcium, de potassium et de sodium (Earley et al., 2011 ; IRAC, 2024b). Ils sont utilisés en tant qu'insecticides très efficaces, notamment dans le traitement des stocks de céréales par fumigation (phosphures), et sont pratiques d'utilisation ce qui en fait un traitement de choix depuis la deuxième moitié du XIXe siècle. De nos jours, ils sont toujours utilisés malgré l'apparition de nombreuses résistances et leur faible stabilité, faute de composés alternatifs sécuritaires (Proudfoot, 2009 ; Sciuto et al., 2016 ; Sparks et Nauen, 2015).

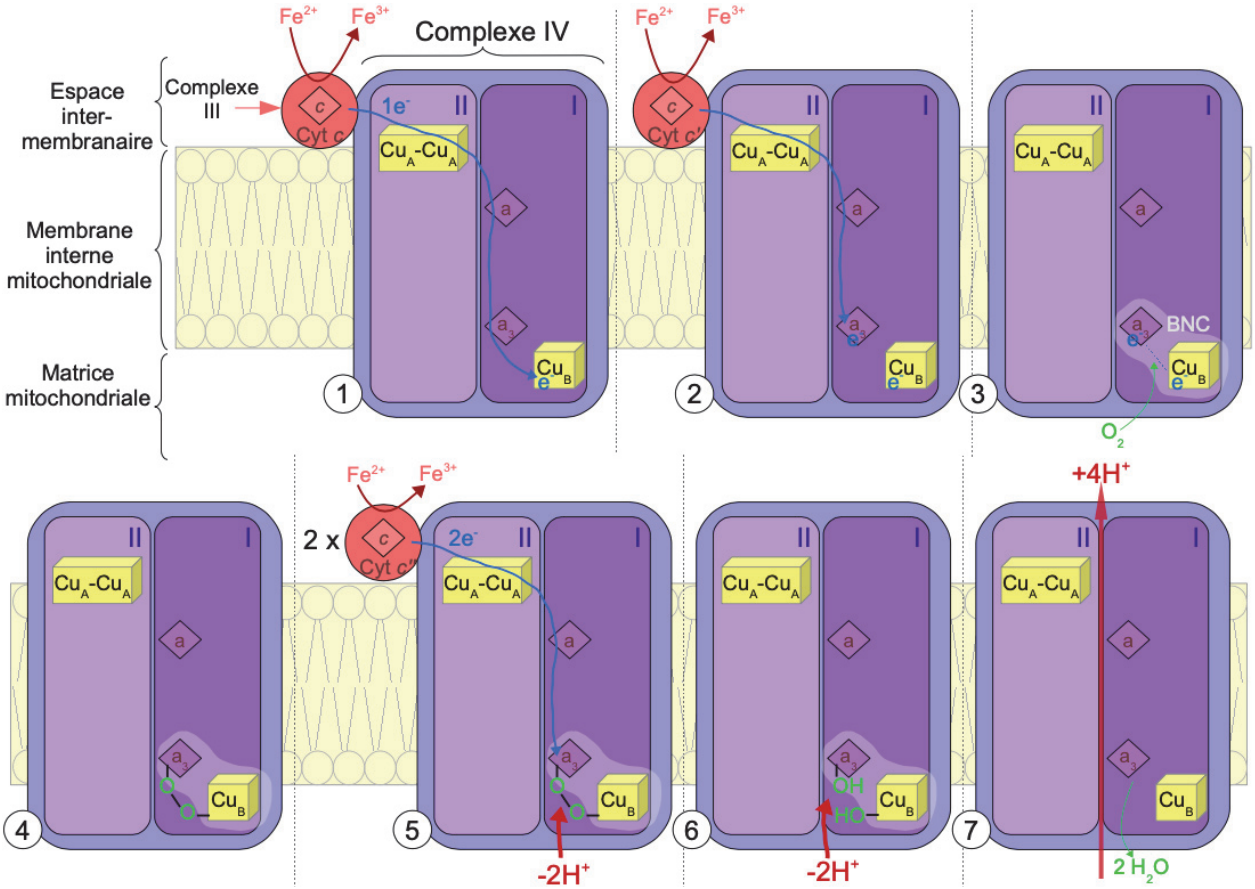


Figure 72 : Structure et fonctionnement du Complexe IV. Ce complexe possède deux sous-unités principales catalytiques : la sous-unité II, qui contient le cofacteur Cu_A-Cu_A, et la sous-unité I, qui contient deux hèmes a et a_3 ainsi qu'un cofacteur Cu_B. ① Le cytochrome *c*, en provenance du Complexe III, est oxydé par le cofacteur Cu_A-Cu_A qui récupère et transfert l'électron à l'hème a, puis à l'hème a_3 et enfin au cofacteur Cu_B qui est alors réduit. ② Un deuxième cytochrome *c'* subit la même oxydation mais son électron n'est transporté que jusqu'à l'hème a_3 qui est lui aussi réduit. ③ L'hème a_3 et le cofacteur Cu_B s'assemblent et forment un centre binucléaire (BNC). ④ Une molécule d'O_2 provenant de la matrice cellulaire se fixe à ce BNC pour former un intermédiaire stable hème a_3-O-O-Cu_B. ⑤ L'arrivée de deux nouveaux cytochromes *c* permet le transfert de deux nouveaux électrons jusqu'au au BNC et l'absorption de deux protons matriciels permet de former de nouveaux intermédiaires a_3-OH et Cu_B-OH en ⑥. Enfin, deux nouveaux protons matriciels sont absorbés et permettent le relargage de deux molécules d'H_2O dans la matrice et le retour de l'hème a_3 et de Cu_B dans leur état initial ⑦. Ces réactions s'accompagnent de la translocation de quatre protons dans l'espace

intermembranaire. Les cubes jaunes représentent les cofacteurs cuivres, les losanges représentent les hèmes avec a = hème a, a_3 = hème a_3 et *c* = cytochrome *c*. BNC = centre binucléaire, e^- = électron (D'après Earley et al., 2011 ; Rich, 2003 ; Rich, 2017).

Le complexe IV est une large structure transmembranaire (figure 72) située dans la membrane interne mitochondriale et organisée en plusieurs sous-unités dont les deux principales, la sous-unité I et la sous-unité II, forment un cœur catalytique impliqué dans le transfert des électrons et des protons (Earley et al., 2011). Le transfert d'électrons au sein du complexe IV commence avec l'arrivée et la fixation d'un premier cytochrome *c* du côté de l'espace intermembranaire, au niveau de la sous-unité II. Un cofacteur "centre binucléaire de cuivre Cu_A-Cu_A" est responsable de l'oxydation du cytochrome *c* qui lui transfère son électron. L'électron est ensuite transféré vers un groupe héminique "hème a" dans la sous-unité I, puis vers un autre "hème a_3" et enfin vers un deuxième centre cuivre "Cu_B", où le Cu^{2+} est réduit à l'état Cu^+. Lors de la fixation d'un deuxième cytochrome *c'*, un deuxième électron va emprunter la même voie mais va cette fois-ci s'arrêter sur le hème a_3 dont le Fe^{3+} sera réduit en Fe^{2+}. Ces deux formes réduites s'assemblent alors pour former un centre binucléaire catalytique hème a_3 - Cu_B ou BNC (pour *binuclear center*). C'est dans ce centre que va venir se fixer une molécule d'oxygène O_2 matricielle pour former un intermédiaire stable "hème a_3-O-O-Cu_B" contenant un pont peroxyde. Deux nouveaux cytochromes *c* se fixent au complexe IV et fournissent deux nouveaux électrons qui, couplés à l'absorption de deux protons H^+ de la matrice mitochondriale, vont casser le pont peroxyde pour former deux nouveaux intermédiaires hydroxyles "hème a_3-OH" et "Cu_B-OH". Enfin, deux nouveaux protons H^+ provenant de la matrice sont absorbés et vont permettre de rétablir les hème a_3 et Cu_B sous leur forme oxydée, tout en formant deux molécules d'eau H_2O qui sont relâchées dans la matrice. Toutes ces réactions complexes s'accompagnent de la translocation de quatre nouveaux protons dans l'espace intermembranaire, constituant la dernière modification du gradient de protons avec son utilisation par l'ATP synthase (Earley et al., 2011 ; Rich, 2003 ; Rich, 2017). Pour résumer, l'oxydation de quatre cytochromes *c* va permettre la translocation de quatre protons provenant de d'ubiquinol et le transfert de quatre électrons jusqu'au site de fixation de l'O_2 qui va être réduit en deux molécules d'H_2O avec l'aide de quatres protons matriciels, selon l'équation suivante de la figure 73 (Rich, 2003) :

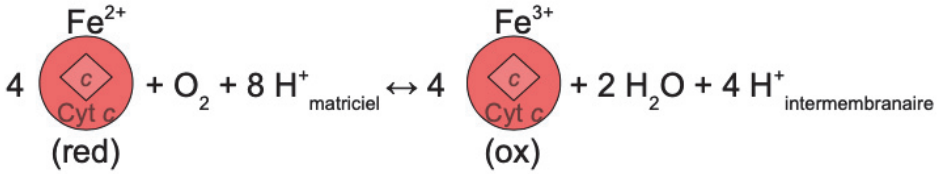


Figure 73 : Équation générale du complexe IV mitochondrial. *Cyt* c = cytochrome c ; ox = oxydé ; red = réduit (d'après Rich, 2003).

Sur le schéma général de la respiration mitochondriale (fig 61), la réaction finale de réduction de l'O_2 est écrite ½ O_2 + 2 H^+ → H_2O, ce qui provoque une translocation de deux protons, afin de rapporter l'équation à une utilisation de seulement deux électrons fournis par le NADH ou le $FADH_2$ (au lieu des quatre générés par les deux cycles catalytiques du complexe IV) et de respecter les proportions stoechiométriques de la chaîne respiratoire mitochondriale.

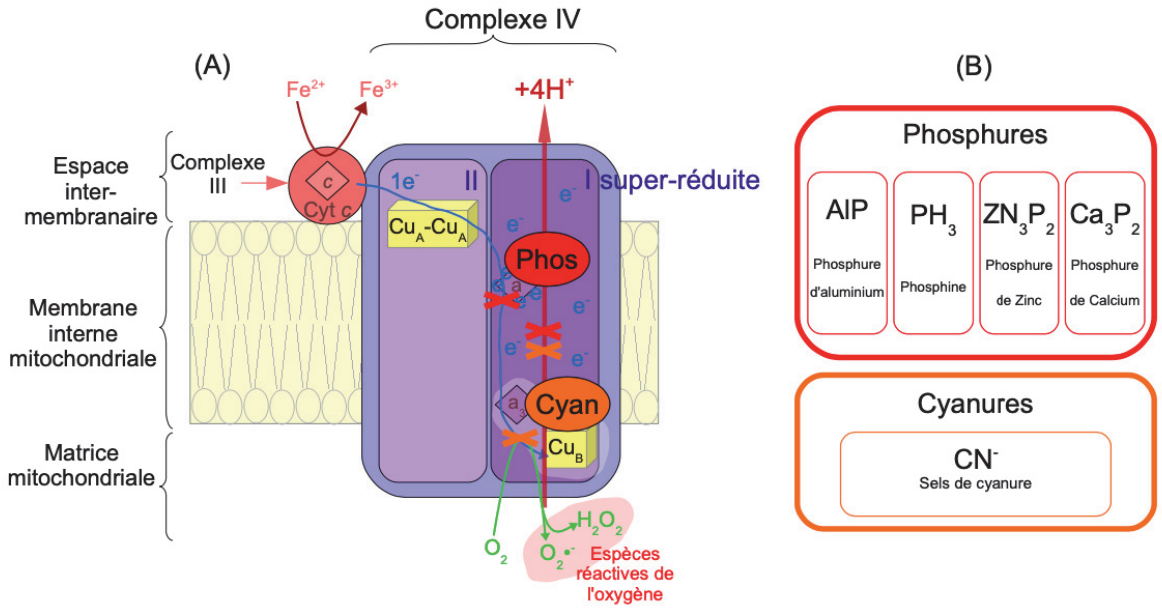


Figure 74 : Schéma du mode d'action des cyanures et des phosphures (A) et principaux composés utilisés comme insecticides (B). (A) Les phosphures (Phos) inhibent partiellement l'hème a alors que les cyanures inhibent le centre binucléaire hème a_3 - Cu_B. Dans les deux cas, le transfert des électrons est altéré et ceux-ci s'accumulent dans le complexe, formant notamment une sous-unité II super-réduite (et progressivement tout le complexe). Cet état super-réduit entraîne la production d'espèces réactives de l'oxygène comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et le radical superoxyde $O_2^{\bullet-}$ qui sont responsables d'une partie de la toxicité de ces molécules, l'autre partie étant attribuée à l'inhibition de la translocation des protons et donc de la synthèse d'ATP par l'ATP synthase (d'après Alzahrani et Ebert, 2023 ; Hurst et Martin, 2017 ; Nath et al., 2011 et Zhang et al., 2016a). (B) Les principaux composés cyanures et phosphures sont représentés dans cette partie (d'après IRAC, 2019).

Les insecticides inhibant le Complexe IV ont une structure unique, ils se présentent sous la forme de sels (cyanures, phosphures) ou de gaz (phosphine) et les phosphures sont hydrolysés dans l'organisme des insectes en phosphine qui est le composé actif (Proudfoot, 2009 ; Sciuto et al., 2016). Leur mode d'action (schématisé dans la figure 74) a été très peu décrit mais il semblerait que les phosphures (et donc leur forme active phosphine) soient des inhibiteurs partiels de ce complexe et provoquent un phénomène de "super-réduction" du cytochrome a qui contient l'hème a (Nath et al., 2011). Les cyanures eux semblent être des inhibiteurs totaux qui se fixent sur le centre binucléaire BNC en interagissant avec les ions Fe^{3+} et inhibent la fixation de l'O_2 (Hurst et Martin, 2017). Dans les deux cas, une accumulation des électrons dans le complexe IV va provoquer la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ou ROS, pour *reactive oxygen species*) tout au long de la chaîne et notamment au niveau du complexe IV avec le radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). L'accumulation de ces ROS dans la cellule peut affecter son fonctionnement et provoquer un stress oxydatif, en partie responsable des symptômes des insectes. Ces insecticides inhibent également partiellement (les phosphures, avec une inhibition à 70 %) ou totalement (cyanures) la translocation des protons du fait de l'inhibition du transfert d'électrons et inhibent donc la synthase d'ATP dans la cellule ce qui provoque une déplétion d'énergie et peut conduire à la mort, beaucoup plus rapidement dans le cas des cyanures qui inhibent complètement la réduction de l'O_2. C'est donc à la fois le stress oxydatif et l'absence d'ATP qui provoquent des symptômes de léthargie et de mort chez les insectes (Alzahrani et Ebert, 2023 ; Nath et al., 2011 ; Zhang et al., 2016a).

5. Inhibiteurs de l'ATP-synthase (complexe V)

Le Complexe V, plus connu sous le nom d'ATP synthase est responsable de la synthèse de l'ATP qui est la "monnaie énergétique" la plus importante de la cellule et utilise le gradient de protons généré par les quatre premiers complexes pour ce faire (Neupane et al., 2019). Malgré l'importance de cette enzyme dans le fonctionnement de la cellule, elle est assez peu utilisée dans la lutte contre les parasites des cultures et seulement quelques composés, classés dans plusieurs sous-groupes du fait de leurs différences structurelles, ont été développés et commercialisés à partir des années 1950 : le tetradifon [groupe 12D] commercialisé en 1954, le propargite [groupe 12C], commercialisé en 1964, les miticides organoétains [groupe 12B] commercialisés en 1968 et le diafenthiuron [groupe 12A] commercialisé en 1991 (IRAC, 2024b ; Sparks et Nauen, 2015). Ce sont tous des acaricides à spectre relativement étroit, à l'exception du diafenthiuron qui est également efficace contre certains pucerons, aleurodes ou cicadelles, qui ont pour beaucoup été interdits en Europe mais continuent à être utilisés dans d'autres pays (Chong et al., s.d. ; De Beer et al., 2022 ; Ehrenfreund et al., 2011).

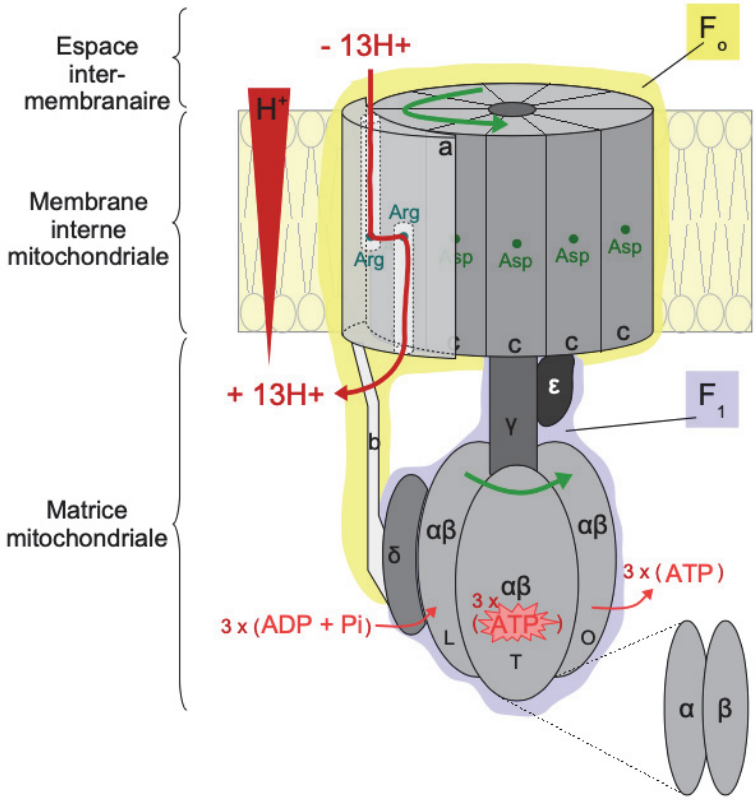


Figure 75 : Structure et fonctionnement général de l'ATP synthase. Elle comporte un sous-complexe F_O, souligné en jaune et composé de 10 à 13 sous-unités c assemblées en couronne, d'une sous-unité a et d'une sous-unité b, et d'un sous-complexe F_1, souligné en bleu et composé d'une sous-unité γ, d'une sous unité δ, d'une sous-unité ε et d'un hexamère de sous unités α et β ($\alpha_3\beta_3$) où β est catalytique. Les sous-unités c, γ et ε forment le "rotor" capable d'effectuer une rotation, et les sous-unités $\alpha_3\beta_3$, a, b et δ forment un domaine appelé "stator" statique. Le passage des protons à travers la sous-unité a et en interaction avec les sous-unités c entraîne la rotation du rotor qui induit des changements de conformation au sein de l'hexamère $\alpha_3\beta_3$ permettant la catalyse d'ATP à partir d'ADP et Pi. La stoechiométrie est estimée à 3 ATP catalysés pour le passage de 13 protons. Le triangle rouge inversé représente le gradient de concentration du proton (d'après Devenish et al., 2008 ; Earley et al., 2011 ; Neupane et al., 2019).

L'ATP synthase (décrite dans la figure 75) est un complexe enzymatique qui possède deux sous-complexes F_O et F_1, eux-mêmes composés de plusieurs sous-unités. La partie

F_O, qui est majoritairement membranaire, est responsable de la translocation des protons dans la matrice mitochondriale et est composée de plusieurs types de sous-unités dont les plus importantes sont (Devenish et al., 2008 ; Earley et al., 2011 ; Neupane et al., 2019) :

- Des sous-unités c, contenant un acide aminé acide aspartique (Asp) protonable situé au milieu de chacune d'entre elles dans la bicouche lipidique, assemblées en "couronne" ou en "tonneau" d'environ 10 à 13 sous-unités c, capable d'effectuer une rotation antihoraire autour d'un axe longitudinal perpendiculaire à la membrane et d'interagir avec la sous unité a.
- Une sous-unité a, accolée à l'extérieur de la couronne de sous-unités c, possédant au sein de sa structure tridimensionnelle deux "demi-canaux" à protons, l'un orienté vers l'espace intermembranaire et l'autre vers la matrice, permettant leur passage vers la matrice lors de la rotation de la couronne c.
- Une sous-unité b, qui forme une tige périphérique reliant les sous-unités F_O et F_1 et plus précisément la sous-unité a avec la sous-unité δ.

La partie F_1, elle, est hydrophile et donc majoritairement matricielle et comporte le site catalytique pour la synthèse d'ATP. Elle est composée de plusieurs types de sous-unités dont les principales sont (Devenish et al., 2008 ; Earley et al., 2011 ; Neupane et al., 2019) :

- Trois sous-unités α, qui comportent chacune un site de liaison de l'ADP inactif (non catalytique) et s'assemblent en hexamère $\alpha_3\beta_3$ en alternance avec trois sous-unités β qui portent chacune un site catalytique pour l'ATP, à l'interface avec les sous-unités α. Il y a donc trois sites catalytiques dans chaque ATP synthase, portés par trois protomères αβ qui peuvent chacun adopter trois conformations différentes : "ouverte" ou O (pour *open*), "lâche" ou L (pour *loose*) et "fermée" ou T (pour *tight*). Les trois conformations sont présentes en même temps au niveau des trois sites catalytiques et les changements de conformation de chaque site (O en L, L en T, T en O) ont lieu en même temps grâce à la rotation de la sous-unité γ au centre de l'hexamère, qui lui est immobile car stabilisé par la tige b et la sous-unité δ.
- Une sous unité γ, qui forme une tige centrale liée de manière non covalente au centre de la couronne c qui l'entraîne dans sa rotation antihoraire. Elle interagit également avec l'hexamère $\alpha_3\beta_3$ pour induire un changement de conformation de chaque protomère αβ grâce à sa rotation.
- Une sous-unité δ, située entre la sous-unité b et l'hexamère $\alpha_3\beta_3$, qui participe à la stabilité de l'hexamère et à sa liaison avec la partie F_O.
- Une sous-unité ε, en interaction avec les sous-unités c et la tige centrale γ, qui a un rôle dans la régulation de l'enzyme.

D'un point de vue mécanique, les sous-unités c, γ et ε forment un domaine appelé le "rotor", capable d'effectuer une rotation grâce au passage des protons, et les sous-unités $\alpha_3\beta_3$, a, b et δ forment un domaine appelé "stator", qui permet de maintenir le complexe en place, empêchant le $\alpha_3\beta_3$ de tourner avec le rotor et assurant une rotation unidirectionnelle (Devenish et al., 2008 ; Neupane et al., 2019).

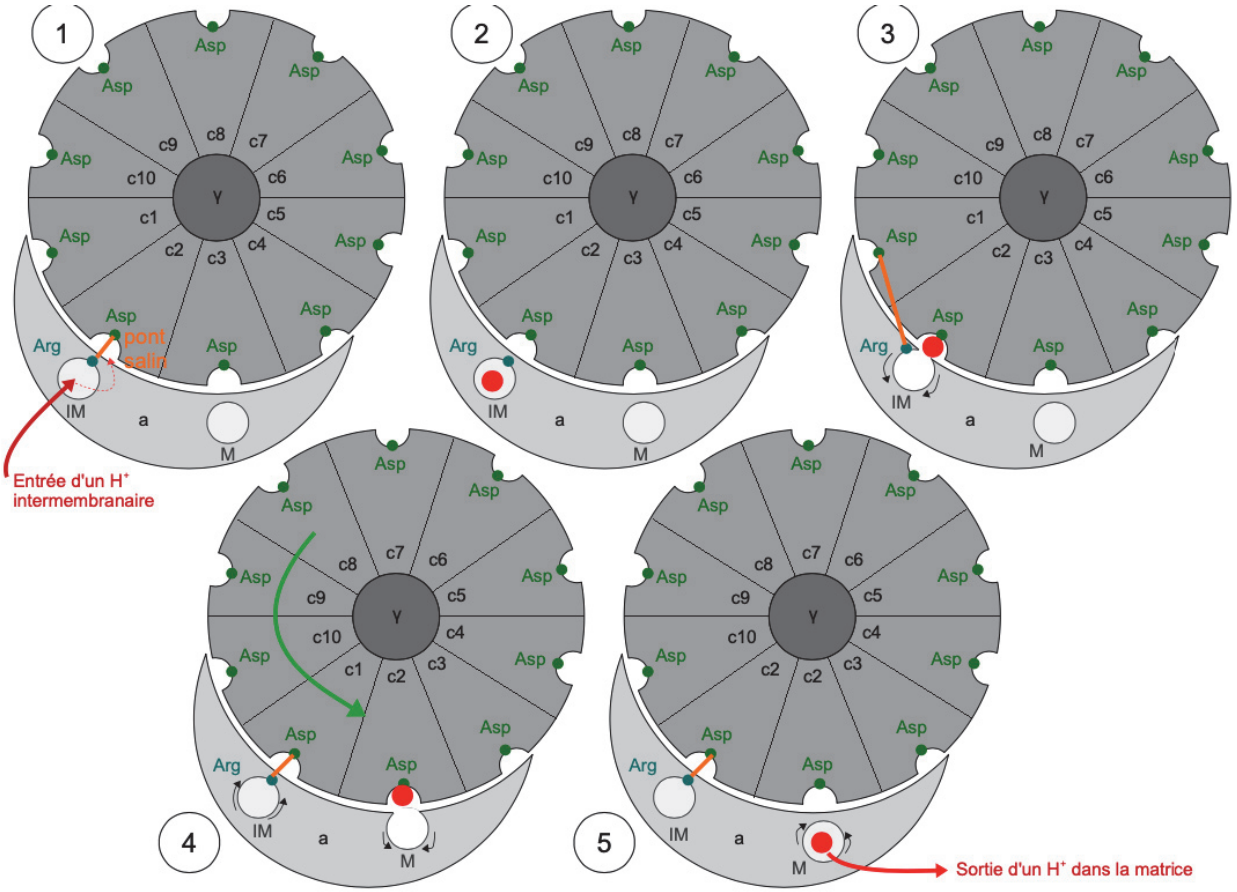


Figure 76 : Fonctionnement de la translocation de protons et interaction entre les sous-unités a et c. Initialement, un pont salin (en orange) est présent entre un résidu arginine du demi-canal orienté vers l'espace intermembranaire (IM sur le schéma) et l'aspartate de la sous-unité c en regard. Un proton (cercle rouge) de l'espace intermembranaire s'engage dans le demi-canal IM (①) et casse le pont salin en place à cause de sa charge positive (②) ce qui va induire un changement de conformation (représenté avec des flèches courbes noires) du demi-canal laissant passer le proton dans l'espace entre les sous-unités a et c et sa fixation sur l'aspartate (③). Dans le même temps, le changement de conformation rapproche l'arginine du demi-canal et l'aspartate de la sous-unité c adjacente dans le sens horaire et un nouveau pont salin se forme entre eux (③). Le demi-canal retrouve ensuite spontanément sa conformation initiale et le pont salin entraîne la sous-unité c (et donc la totalité de la couronne c) dans une rotation antihoraire schématisée par une flèche courbe verte (④). Cette rotation rapproche le proton fixé sur l'aspartate et le demi-canal matriciel (M sur le schéma), une déprotonation de l'aspartate a alors lieu et le proton emprunte le demi-canal M pour rejoindre la matrice mitochondriale (⑤). Le trajet d'un unique proton a été schématisé ici pour simplifier la compréhension mais des protons peuvent être fixés sur plusieurs sous-unités c au même moment. La sous-unité γ centrale étant enchâssée dans la couronne de sous-unités c, celle-ci subit également une rotation dans le sens antihoraire. Arg = arginine, Asp = aspartate, a = sous-unité a, c1 à c10 = sous unités c (seulement dix sont représentées ici), γ = sous-unité γ, IM = demi-canal intermembranaire, M = demi-canal matriciel (d'après Devenish et al., 2008 et Fillingame et Steed, 2014).

En l'absence d'inhibiteurs, l'ATP synthase utilise le gradient de protons généré par la chaîne respiratoire mitochondriale pour synthétiser de l'ATP, par un couplage osmo-chimique. Le processus moléculaire a été décrit chez les mammifères et les bactéries et se déroule comme suit (Boyer, 1993 ; Devenish et al., 2008 ; Earley et al., 2011 ; Fillingame et Steed, 2014 ; Neupane et al., 2019) :

- Dans un premier temps, la translocation de protons permet d'initier la rotation de la couronne c, comme illustré dans la figure 76 : la différence de concentration en protons H^+ entre l'espace intermembranaire et la matrice mitochondriale constitue un gradient électrochimique appelé force proton-motrice, qui fournit l'énergie nécessaire pour faire fonctionner l'ATP synthase. Cette concentration étant plus élevée dans l'espace intermembranaire, un proton va entrer dans le demi-canal de la sous-unité

a orienté vers l'espace intermembranaire puis casser un pont salin entre un résidu arginine (Arg) de la sous-unité a chargé positivement et le résidu aspartate (Asp) de la sous-unité c en regard chargé négativement, ce qui provoque un changement de conformation et permet le déplacement du proton à l'interface entre les sous-unités a et c, et sa liaison à l'Asp en regard, neutralisant ainsi sa charge négative. La protonation de l'Asp va renforcer le changement de conformation de la sous-unité a et entraîner la formation d'un nouveau pont salin entre le résidu Arg de la sous-unité a et le résidu Asp d'une sous-unité c adjacente à la précédente, dans le sens horaire. Le demi-canal retrouve spontanément sa conformation initiale tout en conservant le pont salin, entraînant la rotation de la couronne c dans le sens antihoraire. Cette rotation va rapprocher le proton fixé sur l'Asp du demi-canal matriciel où il est libéré en raison de la concentration plus faible en protons de ce côté de la membrane, permettant à l'Asp de retrouver sa charge négative.

- Puisque cette couronne c est liée au rotor central composé des sous-unités γ, δ et ε, le rotor subit également une rotation dans le sens antihoraire.
- La rotation de la sous-unité γ entraîne à son tour un changement de conformation des trois protomères αβ qui auront chacun été dans les trois conformations après un tour complet de 360° du rotor, comme illustré dans la figure 77. Ce sont ces changements de conformation, proposés par Paul Boyer, qui sont responsables de la synthèse de l'ATP selon l'équation ADP + Pi → ATP. Lorsque le protomère est en conformation O, les substrats ADP et Pi peuvent rentrer dans le site catalytiquement inactif, sans s'y fixer. Un premier changement de conformation de O à L (lorsque le rotor aura effectué une rotation de 120°) va permettre la fixation des substrats par faible affinité dans le site qui est toujours catalytiquement inactif. Un deuxième changement de conformation de L à T (lorsque le rotor aura de nouveau effectué une rotation de 120°) va permettre de rapprocher les substrats avec une forte affinité et de catalyser l'ATP. Un dernier changement de conformation de T à O (le rotor aura alors effectué une rotation de 360° en tout) permet de ramener le site dans sa conformation initiale, de relarguer l'ATP et d'accueillir les prochains substrats pour recommencer à nouveau le cycle. Tout au long de la rotation du rotor, chacun des trois sites adopte une conformation O, L ou T différente et les changements de conformation ont lieu au même moment, si bien qu'une rotation complète de 360° permet le relargage de trois molécules d'ATP.

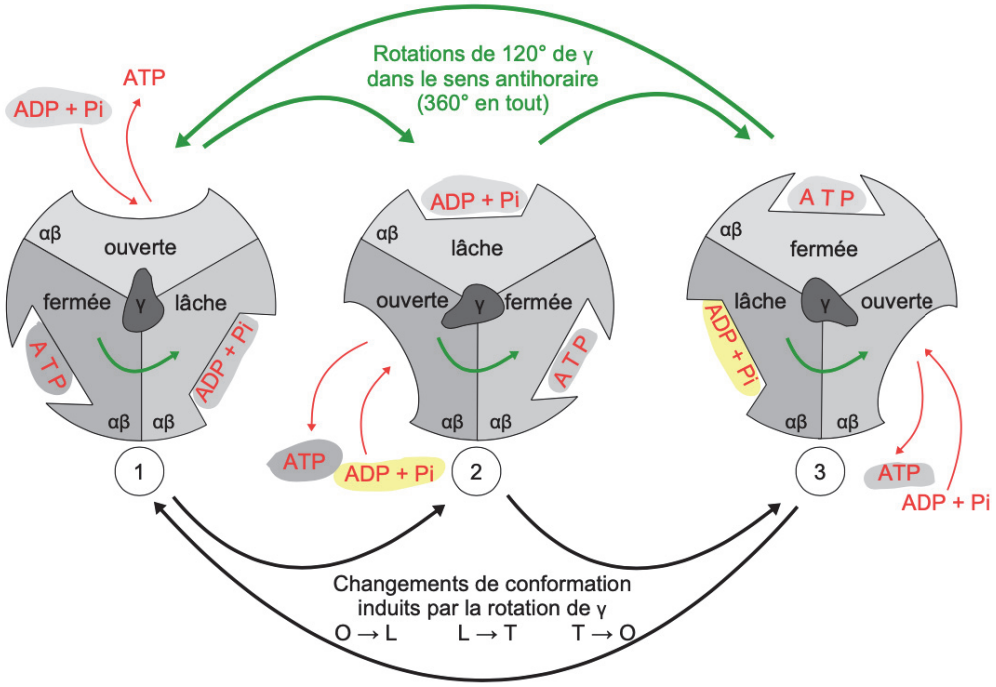


Figure 77 : Structure et rôle de l'hexamère α3β3 dans la synthèse de l'ATP. Chaque dimère αβ possède un site de fixation dont la fonction catalytique est attribuée à la sous-unité β et pouvant acquérir trois conformations. La première est la conformation ouverte (O) dans laquelle l'ADP et le Pi sont libres de rentrer sans se fixer (par exemple, sous-unité du haut sur ①), la deuxième est la conformation lâche (L) ayant une faible affinité pour ces substrats et permettant leur fixation (sous-unité du haut sur ②) et la troisième est la conformation fermée (T) ayant une forte affinité pour les substrats et permettant leur condensation en ATP (sous-unité du haut sur ③). Le changement de conformation a lieu à chaque fois que la sous-unité γ a réalisé une rotation antihoraire de 120 degrés (flèche verte courbe) soit environ un changement de conformation tous les 4,3 protons transloqués (si stoechiométrie 13:3). Il a toujours lieu dans le même ordre, à savoir O → L, L → T et T → O et ce dernier changement de conformation permet la libération de l'ATP du site ouvert qui est de nouveau libre pour accueillir les substrats ADP et Pi. Des couleurs différentes (gris clair, gris foncé, jaune pâle) sont utilisées pour montrer que les différentes réactions ont lieu en même temps à partir de susbstrats différents (d'après Devenish et al., 2008 et Neupane et al., 2019).

Le mode d'action des inhibiteurs de l'ATP synthase n'a pas été décrit dans sa globalité, mais il semblerait dans le cas du diafenthiuron que ce soit un pro-insecticide activé par désulfuration oxydative en carbodiimide dans l'organisme. Des études avec des radioligands ont permis de montrer que ce carbodiimide se fixe au niveau de la couronne de sous-unités c dans la partie F_O du complexe enzymatique, empêchant la rotation de se faire et l'ATP d'être synthétisé, ce qui mène à une déplétion d'énergie dans la cellule (Ehrenfreund et al., 2011).

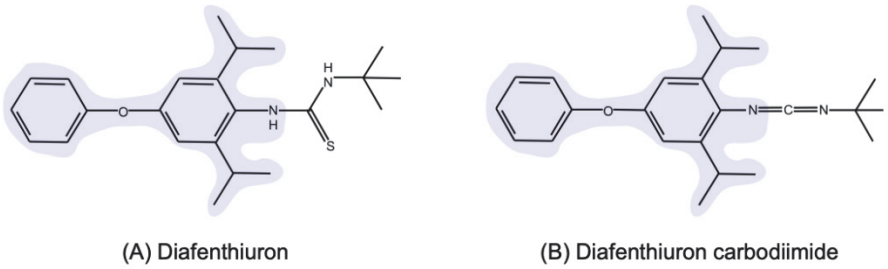


Figure 78 : Structures chimiques du diafenthurion (A) et de son métabolite actif carbodiimide (B) mettant en évidence leur structure commune (en bleu).

ii) Découplage de la phosphorylation oxydative

Les découpleurs de la phosphorylation oxydative sont des pesticides qui interfèrent avec la synthèse de l'ATP en perturbant et dissipant le gradient de protons généré par la chaîne respiratoire mitochondriale, en favorisant leur passage dans la bicouche lipidique vers la matrice, sans perturber le transfert d'électrons. Il existe trois molécules actuellement commercialisées comme produits phytosanitaires, relativement peu utilisées malgré leur mode d'action unique, qui sont classées dans le groupe 13 par l'IRAC : le chlorfénapyr, le dinitro-ortho-cresol (DNOC) et le sulfluramide (Earley et al., 2011 ; IRAC, 2024b). Le dinitrophénol et ses dérivés, dont fait partie le DNOC, sont utilisés pour leur large spectre acaricide et insecticide depuis la fin du XIXe siècle, alors que le chlorfénapyr, efficace sur un large spectre d'acariens et d'insectes dont les principaux sont les thrips, les lépidoptères et les coléoptères et sur quelques nématodes foliaires, ainsi que le sulfluramide, efficace principalement sur les blattes, les fourmis, les termites et les guêpes, n'ont été commercialisés qu'autour de 1985 (Chong et al., s.d. ; Ehrenfreund et al., 2011 ; Hollingworth, 2001). On retrouve également des phénols halogénés (nitroxinil) et des salicylanilides (niclosamide, oxyclozanide, closantel) qui sont des molécules utilisées en médecine vétérinaire contre les cestodes et les trématodes et qui partagent le même mode d'action (Page, 2008 ; Shrestha et al., 2021), ainsi que le nitroscanate, donc le mode d'action n'est pas encore certain mais qui semble lui aussi découpler la phosphorylation oxydative et est actif contre certains nématodes (ascaris, ankylostomes, *Haemoncus contortus*), certains cestodes (ténias, *Dipylidium caninum*) et certains trématodes comme *Fasciola hepatica* (Chanelle, 2021 ; Page, 2008 ; Saari et al., 2019).

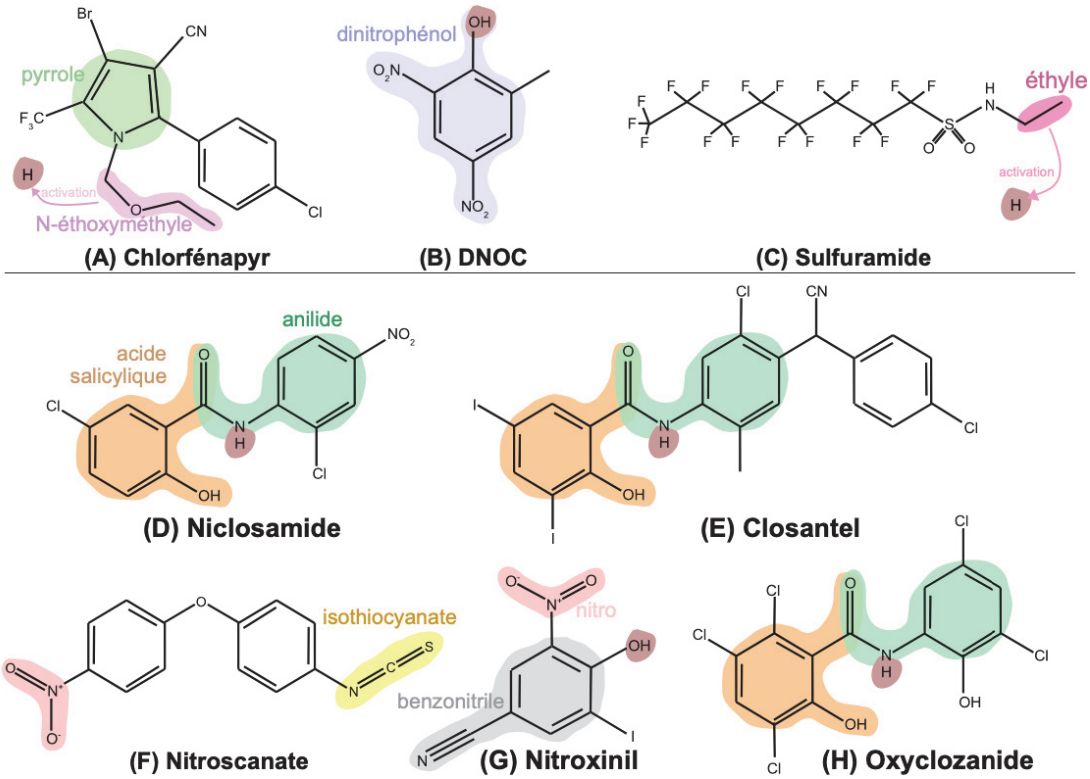


Figure 79 : Structures chimiques des découpleurs de la phosphorylation oxydative à usage agricole (A à C) et vétérinaire (D à H) mettant en évidence les différents groupements de chaque molécule et principalement leur fonction acide (en rouge foncé) leur donnant un rôle d'acide faible et donc leur fonction dans le découplage de la phosphorylation oxydative. Deux des molécules, le chlorfénapyr et le sulfluramide, nécessitent une activation métabolique (représentée par des flèches) pour acquérir cette fonction acide.

Les découpleurs sont des protonophores, c'est-à-dire qu'ils transportent les protons à travers les bicouches lipidiques. Pour ce faire, les deux qualités structurales à avoir (représentées dans la figure 79) sont un caractère lipophile, leur permettant d'être présent dans la bicouche lipidique, et un caractère d'acide faible, leur permettant de capter et de relarguer facilement leur proton (Ehrenfreund et al., 2011). Le DNOC fait partie de la famille des dinitrophénols et dérive du 2,4-DNP auquel est ajouté un groupement méthyl qui augmente sa lipophilie et donc son activité de découplage. C'est son groupement hydroxyle qui joue le rôle d'acide faible (Hollingworth, 2001). Les chlorfénapyr et le sulfluramide sont tous les deux des composés amines. Le chlorfénapyr est une molécule lipophile faisant partie des pyrroles mais ne possédant pas de proton acide, c'est donc un pro-insecticide qui a besoin d'être activé grâce à l'élimination oxydative du groupe N-éthoxyméthyle (Chong et al., s.d. ; Dekeyser, 2005 ; Ehrenfreund et al., 2011 ; Hollingworth, 2001). De même, le sulfluramide est une molécule très lipophile car il contient dix-sept liaisons carbone-fluor très lipophiles, mais il ne possède pas de proton acide, ce qui requiert son activation en sulfluramide N-déséthylé (Hollingworth, 2001). Les médicaments vétérinaires partagent les mêmes caractéristiques, avec les salicylanilides qui sont des acides faibles lipophiles qui comportent un cycle acide salicylique et un cycle anilide (Page, 2008 ; Swan, 1999), le nitroxinil qui est un composé quasiment insoluble qui porte un groupe nitro sur un cycle benzonitrile, ainsi qu'un groupe hydroxyle capable de céder un proton (Donya et Hassan, 2007) et le nitroscanate qui comporte un groupement nitro et un groupement isothiocyanate et dont la fonction acide n'a pas été clairement identifiée (Page, 2008).

Les découpleurs sont donc des protonophores qui pénètrent la bicouche lipidique de la membrane interne de la mitochondrie où se situent les chaînes de respiration mitochondriale. Ils agissent comme une navette qui capte les protons qui ont été transloqués dans l'espace intermembranaire et les transporte en continu et rapidement de nouveau vers la matrice mitochondriale, inhibant ainsi la force proton-motrice nécessaire au fonctionnement de l'ATP synthase, sans inhiber le transfert d'électrons. Il est intéressant de noter que lorsque la concentration d'ATP est basse, l'ATP synthase agit comme une ATPase qui hydrolyse l'ATP et fait diminuer d'autant plus rapidement les stocks d'énergie. Au niveau moléculaire, le protonophore est un acide faible (AH), la molécule est mobile dans la bicouche lipidique et peut se déplacer d'un côté à l'autre de la bicouche selon le gradient de protons. Lorsqu'il atteint le côté matriciel, le pH est élevé (puisque la concentration de protons est faible) et l'acide faible se dissocie, selon l'équation $AH \rightarrow A^- + H^+$ où A^- est un anion base faible. Le proton H^+ est alors relargué dans la matrice. L'anion A^- suit le gradient électrochimique et se déplace jusqu'au côté intermembranaire où le pH est plus bas du fait de la haute concentration en protons générée par les différents complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Le A^- a alors tendance à se protoner selon l'équation inverse $A^- + H^+ \rightarrow AH$ et va de nouveau se déplacer vers la matrice où il y relarguera ce nouveau proton (Ehrenfreund et al., 2011 ; Hollingworth, 2001).

d. Insecticides perturbateurs de l'intestin moyen : agents de biocontrôle ?

Le tube digestif des insectes est divisé en trois régions de composition différente : le stomodeum (intestin antérieur), le mésentéron (intestin moyen) et le proctodeum (intestin postérieur). L'intestin moyen, qui est celui ciblé par les insecticides, est composé d'une couche simple de cellules épithéliales comportant des microvillosités à leur pôle apical, qui ont un rôle crucial dans l'absorption des aliments notamment, et est bordé d'une matrice péritrophique du côté de la lumière intestinale (Calatayud et Rahbé, 2013 ; Huvenne et Smagghe, 2010 ; Price et Gatehouse, 2008). L'acidité du contenu gastrique au niveau de l'intestin moyen (et donc le pH) est également un facteur important pour les insecticides et

varie selon les espèces d'insecte, par exemple il est plutôt acide chez les coléoptères et alcalin chez les lépidoptères (Price et Gatehouse, 2008).

Les insecticides ciblant l'intestin moyen des insectes possèdent un mode d'action intéressant pour lutter contre les parasites résistants à plusieurs antiparasitaires commercialisés, mais restent relativement peu utilisés avec seulement 2 % des ventes de produits phytosanitaires en 2018 (Sparks et al., 2020). On ne compte parmi eux que deux groupes, les bactéries du genre *Bacillus* [groupe 11] et leurs toxines, ainsi que les virus de la famille des baculovirus [groupe 31], (IRAC, 2024b). Ces insecticides sont en réalité considérés comme des agents de biocontrôle, mais nous les développerons ici pour comprendre leur mode d'action.

i) Les perturbateurs microbiens des membranes de l'intestin moyen des insectes

Les perturbateurs microbiens de la membrane de l'intestin moyen des insectes [groupe 11] sont des toxines bio-insecticides majoritairement produites par la bactérie *Bacillus thuringiensis* (Bt), une bactérie commensale du sol que l'on retrouve aussi naturellement sur les feuilles et dans l'eau stagnante, mais aussi par la bactérie *Bacillus sphaericus*, moins représentée (Chong et al., s.d. ; IRAC, 2024b). Employés depuis les années 1970, ils ont un spectre très spécifique et ciblent généralement les larves de lépidoptères, des coléoptères et des diptères, mais le spectre exact dépend de la sous-espèce utilisée et de la toxine produite et peut aussi inclure les moustiques ou encore certains nématodes. Ces toxines, responsables d'une lyse cellulaire après absorption, sont des cristaux disponibles sous plusieurs formes (granulés, pulvérisation foliaire, etc.) mais elles peuvent également être directement produites par des plantes génétiquement modifiées dont nous ne détaillerons pas le mode d'action (Chong et al., s.d. ; Bravo et al., 2006).

Il existe plusieurs types de toxines produites par Bt (Cry, Cyt, Vip,...) ou par *B. sphaericus*, mais les principales et les plus décrites sont les protéines Cry (Bravo et al., 2006). Celles-ci peuvent être classées en une cinquantaine de sous-groupes et plus de deux cents protéines, qui sont toutes structurées en trois domaines principaux, chacun jouant un rôle spécifique dans la toxicité des bioinsecticides, (Bravo et al., 2006 ; Torres et al., 2023 ; Van Rie et Jansens, 2011):

- Le domaine I, situé à l'extrémité N-terminale et composé de sept hélices α dont l'hélice α5 est hydrophobe et centrale au milieu d'autres hélices amphiphiles, est essentiel pour l'insertion dans la membrane et la formation de pores responsables de la lyse des cellules de l'intestin,
- Le domaine II, constitué de trois feuillets β agencés en prisme, contient des boucles qui jouent un rôle majeur dans la liaison aux récepteurs,
- Le domaine III, situé à l'extrémité C-terminale et lui aussi constitué de feuillets β agencés cette fois-ci en β-sandwichs (où les feuillets consécutifs sont antiparallèles), peut également participer à la liaison aux récepteurs. Il n'est cependant pas essentiel et peut même être retiré pour la formation de pro-toxines.

Une fois ingérés par les insectes, les cristaux se dissolvent dans l'intestin alcalin et libèrent des pro-toxines inactives (Bravo et al., 2006 ; Van Rie et Jansens, 2011). Celles-ci sont alors activées par des protéases intestinales qui clivent une petite partie du domaine N-terminal, variable selon les types de toxines ainsi que la moitié du domaine C-terminal (Bravo et al., 2006). Une fois activées, elles traversent la matrice péritrophique et se lient à

des protéines structurales transmembranaires cadhérines situées dans la membrane plasmique des microvillosités des cellules épithéliales de l'intestin moyen, au niveau de la bordure en brosse des cellules, ce qui provoque le clivage de l'hélice α1 au niveau N-terminal et l'assemblage en oligomère tétramérique du fragment restant, formant une structure "pré-pore". Cette structure est capable d'interagir avec des récepteurs spécifiques comme l'aminopeptidase N (APN) ou la phosphatase alcaline (ALP) qui sont des protéines liées à la membrane grâce à des glycolipides glycosylphosphatidylinositol (GPI), ce qui permet l'insertion du pré-pore dans la membrane, qui devient un pore fonctionnel (Bravo et al., 2006 ; IRAC, 2019 ; Torres et al., 2023 ; Van Rie et Jansens, 2011). Le changement de perméabilité de la membrane causé par les pores nouvellement formés entraîne alors un déséquilibre et une lyse osmotique des cellules épithéliales intestinales, ce qui libère le contenu cellulaire, fournissant ainsi un milieu de germination pour les spores de Bt, ce qui conduit par la suite à la mort de l'insecte, probablement par septicémie (Bravo et al., 2006 ; Chen et al., 2024a ; Torres et al., 2023).

ii) Les baculovirus

Les baculovirus [groupe 31], représentés par les granulovirus (GV) et les nucléopolyhédrovirus (NPV), sont des virus pathogènes spécialisés dans la lutte contre les insectes et provoquent une infection spécifique de l'hôte, d'abord locale dans les cellules épithéliales de l'intestin moyen puis généralisée, qui finit par être létale (IRAC, 2024c). Ils ont un spectre d'activité relativement étroit et sont principalement utilisés chez certains insectes des ordres lépidoptères hyménoptères et diptères (Sosa-Gómez et al., 2020). Malgré leur mode d'action unique, ils ne sont que peu utilisés du fait de leur lenteur d'action, de leur spectre restreint et de la difficulté de préparation des polyèdres (ou corps d'inclusions) qui entourent les virus dans les insecticides commercialisés (Rohrmann, 2019).

Les baculovirus sont des virus enveloppés caractérisés possédant un génome constitué d'ADN double brin (ADNdb) circulaire codant pour environ 80 à 200 gènes. Il existe plusieurs genres de baculovirus selon leur type morphologique, dont les deux principaux sont les NPV, qui forment de grands corps d'inclusion polyédriques contenant une protéine polyédrine, et les GV, qui forment des corps d'inclusion granulaires, petits et ellipsoïdes, contenant une protéine appelée granuline. Les deux sont capables de produire deux types de particules virales : les virions occlus dans les corps d'inclusion (ODV pour *occlusion-derived virions*) et les virions bourgeonnants (BV), (Rohrmann, 2019 ; Sosa-Gómez et al., 2020). Les ODV sont libérés dans l'intestin et initient la première étape de l'infection, alors que les BV bourgeonnent de la membrane des cellules infectées et sont responsables de la dissémination systémique du virus (Sosa-Gómez et al., 2020).

Le mode d'action de ces virus repose sur une infection des cellules qui commence dès l'ingestion des corps d'inclusions viraux par les larves d'insectes principalement et leur dissolution dans l'environnement alcalin de l'intestin moyen, ce qui libère les virions ODV (Boogaard et al., 2020 ; Sosa-Gómez et al., 2020). S'ensuivent alors les étapes suivantes (Boogaard et al., 2020 ; IRAC, 2019 ; Rohrmann, 2019 ; Sosa-Gómez et al., 2020) :

- L'infection initiale : les ODV traversent la matrice péritrophique pour atteindre les cellules épithéliales de l'intestin moyen. Cette étape est facilitée par des protéines virales telles que les enhancines, ODV-66 ou GP37, présentent initialement dans les corps d'inclusion et qui favorisent la dégradation des composants de la matrice péritrophique (les protéines mucines, les protéines chondroïtine et la chitine, respectivement), la rendant plus perméable.

- L'entrée dans les cellules épithéliales : elle dépend de la fixation aux récepteurs espèces-dépendants sur les microvillosités des cellules épithéliales grâce à un complexe d'entrée de neuf protéines de surfaces appelées "facteurs d'infectivité *per os*" (PIF), dont les PIF 1 à 4 forment un noyau stable auquel les PIF 0 et 6 à 9 se lient avec une affinité plus faible. La fixation des ODV sur ce complexe leur permet de fusionner avec la membrane ce qui libère le génome viral dans la cellule hôte.
- La réplication et la production de BV : une fois transporté dans le noyau, le génome viral provoque une cascade d'expressions géniques qui conduit à la réplication du virus et à la production des BV, grâce à des transcriptions précoces, tardives et très tardives.
- L'infection secondaire : les BV quittent la cellule épithéliale de l'intestin moyen infectée par bourgeonnement et propagent l'infection dans tout l'organisme en ciblant les autres cellules, ce qui provoque une infection systémique qui mène à la paralysie, au blanchiment de l'insecte et finalement à sa mort. Dans le noyau, de nouveaux corps d'inclusions sont produits grâce à l'expression des gènes très tardifs et permettent la dissémination du virus à la mort de l'insecte.

e. Les insecticides suppresseurs de protéines essentielles

Les suppresseurs de cibles basés sur l'interférence par ARN (ARNi) représentent un mode d'action unique dans la lutte contre les parasites qui n'est apparu que récemment dans la classification des modes d'action de l'IRAC (IRAC, 2024b). Ces insecticides reposent sur la capacité d'un ARN double brin (ARNdb) à réduire spécifiquement l'expression des gènes ciblés dans les cellules, et donc la synthèse des protéines pour lesquels ils codent (Pallis et al., 2022). Cette technique a été largement utilisée dans la recherche en génétique sur les insectes depuis la fin des années 1990 grâce à des injections d'ARNdb, mais sa transposition dans la protection des cultures est plus récente car elle nécessitait le développement de méthodes de distribution alternatives pour obtenir un effet systémique, qui n'ont été découvertes que récemment (Huvenne et Smagghe, 2010 ; Price et Gatehouse, 2008). Le seul insecticide commercialisé ayant ce mode d'action est le ledprona [groupe 35], conçu pour cibler spécifiquement le doryphore (*Leptinotarsa decemlineata)*, l'un des insectes les plus destructeurs de la pomme de terre ayant développé de nombreuses résistances aux insecticides présents sur le marché (Pallis et al., 2022 ; Rodrigues et al., 2021). C'est un insecticide efficace par ingestion et ayant un effet systémique, efficace principalement sur les premiers stades larvaires, mais aussi sur les nymphes et les adultes. Sa très haute spécificité et sa nature biodégradable en font un très bon candidat dans les programmes de gestion intégrée (Pallis et al., 2022 ; Yang et al., 2024).

L'interférence par ARN (ARNi) est un processus présent naturellement chez de nombreux eucaryotes et qui permet aux organismes de moduler l'expression de leurs gènes par inhibition post-transcriptionnelle ou de se défendre contre des génomes étrangers comme les virus (Rodrigues et al., 2021). Il repose sur la dégradation d'ARN messagers (ARNm) cibles spécifiques, ce qui permet de diminuer leur traduction en protéines. L'ARNi est déclenchée par l'introduction d'un ARNdb dans la cellule par endocytose ou grâce à des protéines transmembranaires de transport SID (pour *systemic RNA interference deficient*). Cet ARNdb est alors reconnu dans le cytoplasme par des endonucléases spécifiques aux ARNdb appelées "Dicers" qui clivent l'ARNdb en fragments courts de 21 à 25 paires de bases, appelés "petits ARN interférents" (pARNi) qui sont intégrés dans un complexe multiprotéique, appelé complexe RISC (pour *RNA-induced silencing complex*), qui comprend notamment la protéine argonaute (Ago). Cette dernière est responsable du clivage et du relargage du "brin antisens" des pARNi, seul le "brin sens" reste dans le

complexe RISC et le guide jusqu'à son ARNm complémentaire auquel il se lie. La protéine Ago clive alors cet ARNm en morceaux qui seront dégradés dans la cellule, ce qui empêche sa traduction en protéine (Price et Gatehouse, 2008 ; Rodrigues et al., 2021).

Le biopesticide ledprona est un long ARNdb de 490 paires de bases qui cible la sous-unité bêta 5 du protéasome (PSMB5) des doryphores et possède une séquence identique à 100 % avec leur ARNm malgré une boucle dans l'alignement due à une délétion de dix-huit paires de bases à la position 631-648 introduite lors de la conception de l'ARNdb (Rodrigues et al., 2021). La PSMB5 est une composante essentielle du protéasome qui est responsable de la dégradation des protéines endommagées dans la cellule. En bloquant cette voie, le ledprona entraîne une accumulation de protéines endommagées dans les cellules ce qui perturbe leurs fonctions cellulaires normales et cause progressivement une toxicité cellulaire (Pallis et al., 2022 ; Pallis et al., 2023 ; Rodrigues et al., 2021). Les larves de doryphore exposées montrent une réduction de l'expression de leur ARNm PSMB5 à partir de six heures post-ingestion et une diminution durable de la quantité de protéines après quarante-huit heures (Rodrigues et al., 2021). Les doryphores exposés finissent par devenir léthargiques et mourir après quelques jours, potentiellement à cause de leur incapacité à se nourrir. Plus les insectes sont exposés longtemps, plus la mort surviendra rapidement (Pallis et al., 2022 ; Rodrigues et al., 2021).

f. Les inhibiteurs de la polymérisation des microtubules : les benzimidazoles

Les benzimidazoles (BZM) sont une classe importante d'anthelminthiques à usage vétérinaire largement employée pour traiter de nombreuses infections parasitaires et possédant un mode d'action unique qui résulte en l'inhibition de la polymérisation des microtubules, une composante du cytosquelette essentielle dans de nombreuses fonctions de la cellule (Abongwa et al., 2017b). Le thiabendazole fut le premier dérivé du benzimidazole à être commercialisé au début des années 1960 et a depuis été rejoint par de nombreuses molécules telles que l'albendazole, le fenbendazole, le flubendazole, le mébendazole, l'oxfendazole, l'oxibendazole et le triclabendazole qui ont une meilleure efficacité et un spectre d'action élargi. En fonction des caractéristiques structurelles spécifiques de chaque molécule, le spectre d'action peut en effet inclure de nombreux cestodes, nématodes, trématodes et même des protozoaires (Abongwa et al., 2017b ; Aguayo-Ortiz et al., 2013 ; Page, 2008). Par exemple, le triclabendazole est la seule molécule à être efficace contre les stades juvéniles de *Fasciola hepatica* (en plus du stade adulte) et elle est peu efficace contre les autres helminthes (Valderas-García et al., 2024) alors que les autres molécules possèdent un large spectre d'action contre de nombreux nématodes et parfois quelques ténias (Page, 2008).

Les microtubules sont l'une des composantes fibrillaires du cytosquelette (avec les microfilaments d'actine et les filaments intermédiaires) et possèdent de nombreux rôles architecturaux (morphologie de la cellule, ...) et dynamiques (mouvement des chromosomes en mitose, flux de vésicules, contraction cytomusculaire, transport intracellulaire, ...) fortement régulés par de nombreux acteurs (Alushin et al., 2014 ; De Jager et al., 2024). Leur structure (figure 80A et 80B) repose sur l'assemblage de dimères de tubulines αβ (une α-tubuline et une β-tubuline) qui s'associent longitudinalement pour former des protofilaments polarisés qui s'assemblent latéralement par treize en cylindres longs et creux, les microtubules (Alushin et al., 2014). Chaque tubuline comporte un domaine N-terminal, formé par une alternance de feuillets β parallèles (S1-S6) et d'hélices α (H1-H6) et qui comporte le site de liaison pour le GTP (guanosine triphosphate), un domaine intermédiaire qui comprend l'hélice centrale H7, trois hélices (H8-H10) et des feuillets β mixtes (S7-S10)

ainsi qu'un domaine C-terminal composé de deux hélices antiparallèles H11 et H12 qui recouvrent les deux domaines précédents. Chaque dimère de tubulines αβ possède deux sites de fixation au GTP dans une poche hydrophobe constituée par les boucles reliant chaque brin et hélice du domaine N-terminal (boucles T1-T6) et l'extrémité N-terminale de H7 : le site N (non échangeable) se situe sur la α-tubuline au sein de l'interface α-β et est constamment occupé par une molécule de GTP alors que le site E (échangeable) se situe à la surface de la β-tubuline libre ou à l'extrémité des protofilaments lorsque les dimères sont polymérisés (Nogales, 2000). Lorsqu'ils sont libres, les dimères portent dans leur site E un nucléotide sous la forme GDP et adoptent une forme "incurvée" (figure 80C). Ce GDP est échangé spontanément pour une molécule de GTP ce qui donne aux dimères une conformation plus "droite" et les rend aptes à la polymérisation (Alushin et al., 2014). Cette dernière se déroule à l'extrémité (+) des protofilaments où la β-tubuline du dimère précédent est exposée avec son GTP en surface. Au cours de l'assemblage, ce GTP se retrouve dans une poche hydrophobe (site d'action) à l'interface avec la sous-unité α du dimère entrant ce qui enclenche son hydrolyse en GDP, induisant un changement de conformation dans le dimère de tubulines αβ (Alushin et al., 2014 ; De Jager et al., 2024). Tant qu'une molécule de GTP reste présente à l'extrémité (+), c'est à dire tant que la vitesse d'ajout des dimères est plus rapide que celle de l'hydrolyse spontanée de ce GTP en GDP, la polymérisation continuera à avoir lieu et la tubuline adoptera une conformation "droite" au sein du microtubule (figure 80D). Si elle est hydrolysée en GDP, alors le changement en conformation "incurvée" provoquera petit à petit la dépolymérisation du microtubule (figure 80E). C'est ce changement de conformation qui est responsable de la dynamique des microtubules, leur permettant une flexibilité et une régulation adaptées aux besoins de la cellule (Alushin et al., 2014 ; Robinson et al., 2004).

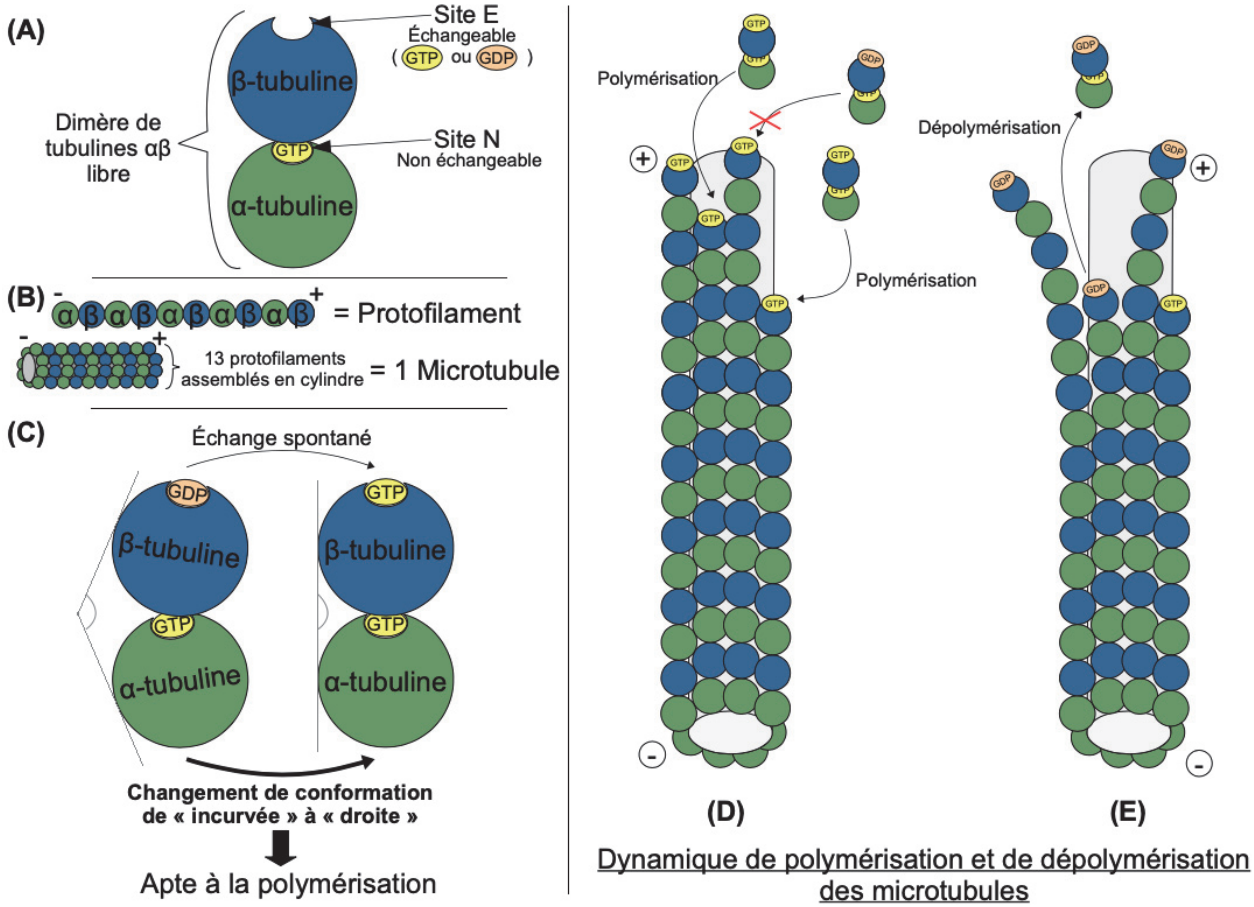


Figure 80 : Structure et fonctionnement des tubulines et des microtubules. La partie (A) décrit les dimères de tubuline αβ, avec le site N spécifique du GTP sur le monomère α-tubuline et le site E sur le

monomère β. La partie (B) montre que ces dimères de tubuline s'assemblent en protofilaments, qui s'assemblent eux-mêmes en microtubules. La partie C montre le changement de conformation qui est responsable de la polymérisation (droit) ou de la dépolymérisation (incurvé) des microtubules ou protofilaments. La polymérisation (D) s'effectue au pôle + des microtubules. Les dimères libres GTP-GTP (dans les sites N et E) sont susceptibles d'être polymérisés à la suite des autres dimères. L'hydrolyse spontanée de GTP en GDP provoque un changement en conformation incurvée pour les dimères concernés, ce qui entraîne la dépolymérisation des microtubules (E).

Les BZM sont des molécules faiblement liposolubles dont la structure centrale benzimidazole correspond à la fusion d'un cycle benzène et d'un cycle imidazole. Des substitutions spécifiques sur ce noyau, telle que la présence d'un groupe carbonyle ou sulfoxyde en position 5, sont à l'origine de leur activité anthelminthique en permettant la formation d'une liaison hydrogène entre le substituant et la β-tubuline (cf figure 81). Ce sont également pour la plupart des dérivés des carbamates et ils possèdent donc ce groupement, à l'exception du triclabendazole et du thiabendazole (Aguayo-Ortiz et al., 2013).

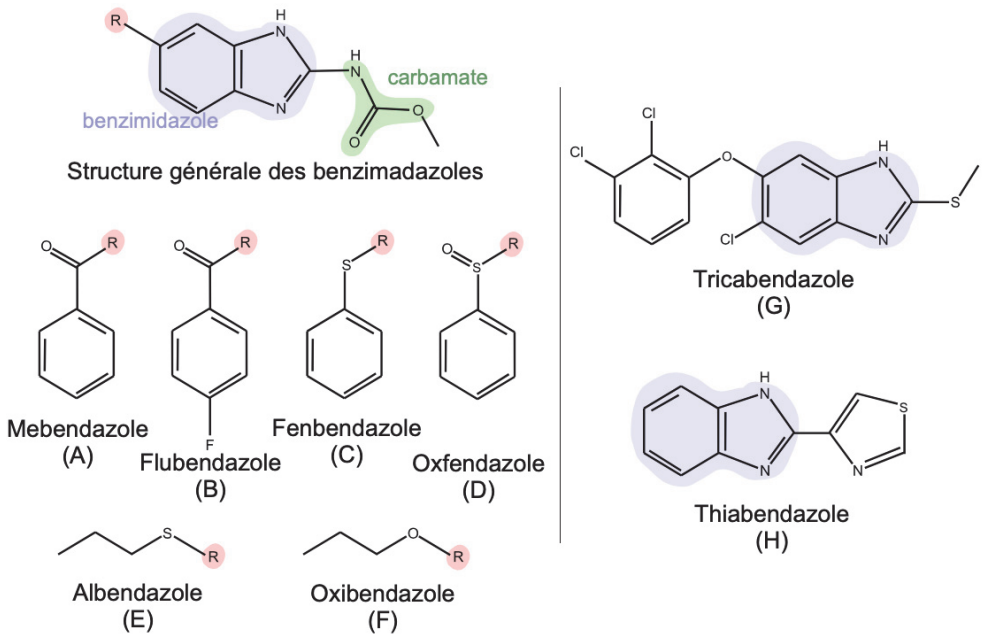


Figure 81 : Structures chimiques générale des benzimidazoles et des différents composés de cette famille. Toutes les molécules de cette famille possèdent un noyau central benzimidazole (en bleu), correspondant à la fusion d'un benzène avec un imidazole. Les composés A à F possèdent également un groupement carbamate (en vert) et chacun possède un substituant R (en rouge) différent en position 5, comportant un groupement carbonyle ou sulfoxyde jouant un rôle dans l'activité anthelminthique de la molécule. Deux exceptions, le triclabendazole (G) et le thiabendazole (H) ne possèdent pas de groupement carbamate (d'après Aguayo-Ortiz et al., 2013).

Les BZM agissent donc en se liant spécifiquement à la β-tubuline des helminthes, inhibant ainsi la polymérisation des microtubules et tous ses rôles essentiels dans la cellule (cf figure 82). Leur site de liaison semble se trouver au niveau d'un cluster d'acides aminés à l'interface entre deux monomères α-β appartenant à deux dimères différents, comprenant notamment la phénylalanine Phe200, l'acide glutamique Glu198 et Phe167 qui sont des résidus impliqués dans la résistance aux benzimidazoles, mais aussi des résidus hydrophobes comme les leucines Leu240, Leu250 et Leu253 ainsi que Phe266 et quelques résidus hydrophiles comme la thréonine Thr237 et l'asparagine Asn256 qui ont été identifiés grâce à une modélisation informatique des β-tubulines. Cette liaison semble induire un changement de conformation dans la boucle T7 de la β-tubuline, réduisant ainsi son interaction avec la α-tubuline et mimant la conformation "incurvée", empêchant de nouveaux

dimères de se polymériser et provoquant la dépolymérisation des microtubules déjà formés. Les vers sont souvent évacués encore vivants dans les selles mais ce traitement peut être létal à long terme (Aguayo-Ortiz et al., 2013 ; Robinson et al., 2004). À des concentrations plus élevées, les benzimidazoles semblent avoir divers effets non spécifiques sur les nématodes, comme par exemple l'inhibition de la réductase de la fumarate ce qui altère le métabolisme énergétique de la cellule et notamment le Complexe II de la chaîne mitochondriale respiratoire (Page, 2008). La figure suivante illustre le fonctionnement de benzimidazoles.

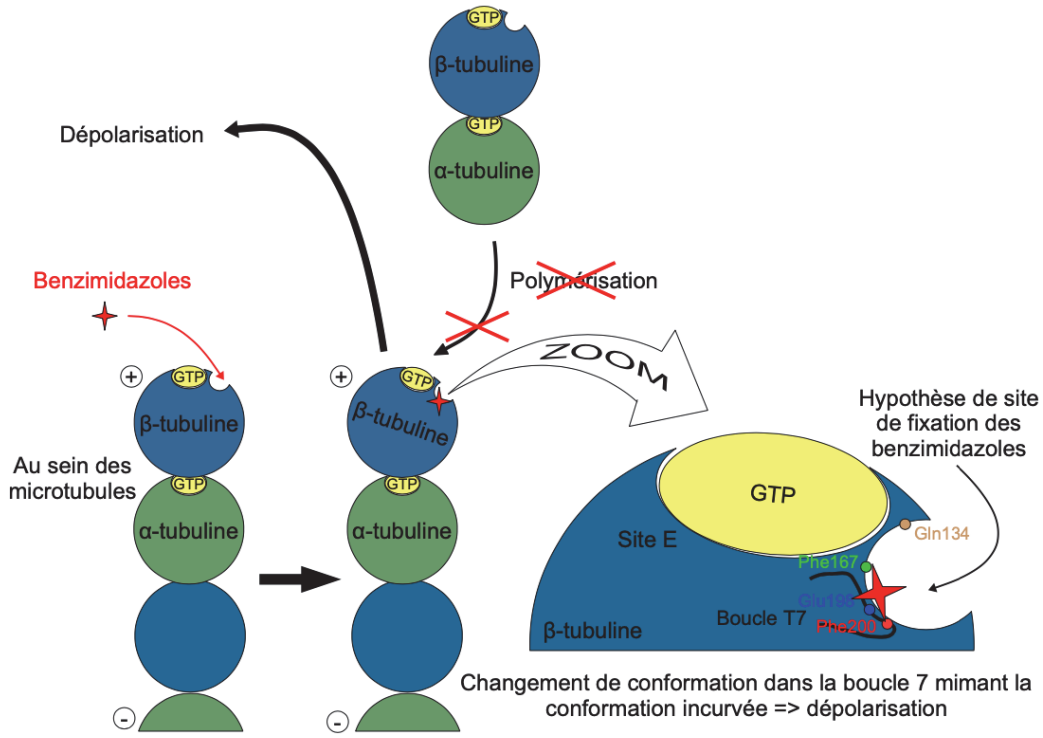


Figure 82 : Fonctionnement des benzimidazoles et action sur les β-tubulines. Les benzimidazoles semblent se fixer au niveau de résidus Phe167, Glu198 et Phe200, dans un site actif présent en périphérie externe de la β-tubuline lorsqu'elle est assemblée dans un protofilament, et induire un changement de conformation et une « incurvation » malgré l'absence de GDP, ce qui entraîne une dépolymérisation et empêche la polymérisation, les microtubules perdent alors leur dynamique et leurs fonctions biologiques. Le résidu Gln134 est impliqué dans la résistance. GDP = Guanosine diphosphate ; Gln = Glutamine ; Glu = Acide glutamique ; GTP = Guanosine triphosphate ; Phe = Phénylalanine (d'après Robinson et al., 2004).

g. Composés à modes d'action non spécifiques, incertains ou non connus

La classification de l'IRAC comprend également des groupes dans lesquels sont rangés des composés non spécifiques ou ayant plusieurs cibles et les agents biologiques utilisés dans la lutte contre les parasites, principalement dans le domaine agricole mais parfois en médecine vétérinaire (IRAC, 2019). Ils sont relativement peu utilisés et leur proportion sur le marché est restée stable entre 2014 et 2018 avec 1% de la part du marché (Sparks et Nauen, 2015 ; Sparks et al., 2020), mais les agents biologiques suscitent de plus en plus d'intérêt en raison de leur potentiel à diversifier les stratégies de lutte contre les parasites.

Ces agents biologiques sont regroupés dans des catégories générales caractérisées par un mode d'action inconnu ou incertain, incluant les agents bactériens autres que *B. thuringiensis* (UNB), les essences botaniques comme des huiles non raffinées ou des équivalents synthétiques (UNE), les perturbateurs mécaniques non spécifiques (UNM) comme la terre de diatomée, les agents fongiques (UNF), certains peptides (UNP) ou

encore des agents viraux autres que *Baculovirus* (UNV), (IRAC, 2024b). Bien que le mode d'action ne soit pas encore connu, il est admis que ces agents biologiques sont tellement hétérogènes qu'ils possèdent des cibles différentes, leur permettant d'être utilisés librement dans des programmes de rotation des agents de contrôle tout en limitant les risques de résistances croisées avec d'autres antiparasitaires (IRAC, 2019).

Il existe également un groupe d'insecticides, acaricides et nématicides ciblant des sites multiples ou non spécifiques [groupe 8 pour les arthropodes et N-UNX pour les nématodes] qui comprend des composés non apparentés connus pour perturber diverses fonctions physiologiques importantes de l'organisme, bien que leurs mécanismes précis soient inconnus (IRAC, 2019). Ce groupe comprend notamment le polysulfure de calcium, premier composé décrit comme ayant été impliqué dans la résistance aux insecticides (Melander, 1914) ou encore le dicofol, le benzoximate et le bromopropylate qui sont trois molécules impliquées dans un phénomène de résistance croisée dans une souche de *Tetranychus urticae*, avec d'autres molécules (Kim et al., 2007). L'absence de connaissance de leurs mécanismes n'exclut donc pas ces molécules des phénomènes de résistance et elles sont à prendre en compte dans les protocoles de gestion.

Partie II - Les résistances dans le monde animal et dans le monde végétal

Après avoir décrit en détail l'ensemble des molécules et des modes d'actions disponibles pour lutter contre les parasites d'importance agricole et vétérinaire, il apparaît clairement que la diversité des antiparasitaires disponibles répond à une grande variété de menaces pesant sur les productions animales et végétales, la santé publique et le bien-être animal. Cependant, cette diversité reflète surtout la "course à l'armement" poussant les scientifiques à développer toujours plus de nouvelles molécules antiparasitaires en réponse à un échec ou une baisse d'efficacité des traitements engendrée par des phénomènes de résistance.

Ces résistances, qui se manifestent aussi bien dans le domaine agricole que vétérinaire, constituent un défi majeur pour la durabilité des méthodes de lutte contre les parasites. La compréhension des dynamiques de la résistance et des différents mécanismes impliqués est donc essentielle pour orienter les stratégies de gestion vers une approche plus durable permettant de limiter ou de contrôler ces résistances afin de garantir une sécurité alimentaire et sanitaire.

1. Définitions, origine et évolution de la résistance

a. Définitions multiples

La production animale et végétale ainsi que la santé humaine et animale reposent largement sur l'utilisation des antiparasitaires que nous venons de décrire pour contrôler les populations de parasites d'importance agricole et vétérinaire. La résistance à ces produits est un phénomène complexe qui compromet le contrôle de ces parasites et fait l'objet de nombreuses définitions qui reflètent son caractère multidimensionnel et dynamique.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1957), cette résistance correspond à "l'apparition, dans une souche d'insectes, de la faculté de tolérer des doses de substances toxiques qui exerceraient un effet létal sur la majorité des individus composant une population normale de la même espèce". Cette définition met en lumière la capacité des individus résistants à survivre malgré une exposition à des doses létales pour le reste des individus sensibles.

L'IRAC, qui définit la résistance comme "un changement héritable dans la sensibilité d'une population de parasites, reflété par l'échec répété d'un produit à atteindre le niveau de contrôle attendu lorsqu'il est utilisé conformément aux recommandations pour cette espèce" (IRAC, 2024b), élargit la définition de la résistance en y intégrant les notions d'adaptativité et d'héritabilité, mais aussi celles d'échec du traitement et de pression de sélection, cette dernière jouant un rôle clé dans le développement et la propagation des résistances.

La résistance peut également être décrite comme un phénomène biologique où les individus porteurs d'allèles résistants survivent, se reproduisent et transmettent leurs allèles à une descendance viable, permettant leur propagation dans la population à la suite de l'exposition à un traitement. C'est comme ça que la décrit le Réseau de Réflexion et de Recherches sur les Résistances aux Pesticides (R4P), figure de référence sur la question de la résistance aux parasites d'importance agricole en France, qui ajoute également à sa définition l'idée selon laquelle ce processus peut rester invisible si la fréquence d'individus résistants est faible ou si l'intensité de cette résistance est trop faible pour provoquer l'échec du traitement (R4P, 2020).

Enfin, la résistance aux antiparasitaires est souvent perçue comme le meilleur exemple de micro-évolution rapide. Cette idée est reprise par Crow en 1957, qui décrit la résistance aux insecticides comme “un exemple de changement évolutif” où l’insecticide “agit comme un puissant filtre sélectif qui concentre les mutants résistants initialement présents à faibles fréquences dans la population d’origine” (Crow, 1957).

b. Premier cas de résistance décrit

Le premier cas de résistance aux insecticides ayant été documenté est attribué à A. L. Melander qui a étudié il y a plus de cent ans l’efficacité du polysulfure de calcium, un insecticide inorganique aussi connu sous le nom de bouillie nantaise, sur une population de cochenilles de l’état de Washington appartenant à l’espèce *Comstockaspis perniciosus* ou pou de San José. Il a remarqué que certaines populations de cette espèce, situées dans une zone donnée, devenaient moins sensibles au sulfure de calcium qu’elles ne l’étaient dans des études précédentes, avec 90 % de taux de survie deux semaines après exposition à la concentration recommandée et 74 % avec une concentration dix fois supérieure (Melander, 1914). À travers son article de 1914 intitulé “Can insects become resistant to spray”, Melander introduit non seulement la notion de résistance aux insecticides, mais il prédit également que tant que certains insectes sensibles survivraient, la transmission de leurs gènes sensibles empêcherait les populations entières de devenir résistantes, ce qui fait référence à la notion de “refuge” très importante pour la gestion de la résistance, qui n’apparaîtra que dans les années 1990 et dont nous parlerons plus en détail dans les parties II.2.b et III.3.b (Levine, 2014 ; Melander, 1914).

c. Évolution de la résistance

Dans les trois décennies qui ont suivi la publication de Melander, seuls onze cas de résistance à des insecticides inorganiques ont été recensés, touchant des insectes d’importance agricole d’ordres différents (homoptères, lépidoptères, diptères et thysanoptères) ainsi que deux espèces d’acariens dont l’une, *Boophilus decoloratus*, relève du domaine vétérinaire (Mota-Sanchez et Wide, 2025 ; Nikodym, 2021).

Ce n’est qu’avec la mise sur le marché des insecticides organiques, comme le DDT dans les années 1940, qu’une augmentation exponentielle des cas de résistance a pu être observée. En effet, leur efficacité et leurs larges spectres d’action ont conduit à leur utilisation massive et les premiers cas de résistance sont apparus en 1946 chez les mouches domestiques *Musca domestica*, simultanément au Danemark, en Suède et en Italie. Dans les années qui ont suivi, d’autres cas de résistance au DDT ont été décrits sur de nouvelles espèces comme les moustiques, les punaises de lit et les poux (Nikodym, 2021 ; Metcalf, 1989 ; Mota-Sanchez et Wide, 2025).

À partir des années 1950 et 1960, la situation s’est aggravée avec l’introduction d’autres classes d’insecticides, initialement créées pour contourner ce problème de résistance, comme les organophosphorés et les carbamates. Des cas de résistance à ces nouvelles molécules sont en effet apparus très rapidement, parfois en moins de deux ans (Nikodym, 2021 ; Metcalf, 1989). Les premiers cas de résistance aux anthelminthiques sont également apparus à cette époque, avec *Haemoncus contortus* (chez les moutons) et les petits strongles (cyathostomes, chez les chevaux) qui ont montré des signes de résistance à la

phénothiazine (Kaplan, 2004). C'est à cette période qu'une réelle prise de conscience sur l'importance et l'impact des résistances est née et que certaines mesures de lutte contre la résistance et de stratégies de gestion ont commencé à être mises en place, en parallèle des recherches pour aboutir à la production de nouvelles molécules (Sparks et al., 2021).

Les phénomènes de résistance observés sur le terrain ont continué à se multiplier malgré les mesures et les restrictions mises en place et l'utilisation de nouvelles molécules (qui malheureusement possédaient souvent le même mode d'action ou appartenaient à la même famille) et dans les années 1970 on recensait déjà 118 espèces d'arthropodes résistantes en agriculture et 166 dans les domaines de santé humaine et animale. En 1980, la tendance entre les deux domaines s'était inversée et les chiffres atteignaient déjà 260 espèces agricoles résistantes contre 168 dans les domaines de santé humaine et animale (Metcalf, 1989 ; Sparks et al., 2021). En parallèle, la résistance était déjà devenue un réel problème pour la gestion des helminthes chez les animaux de rente avec l'apparition de populations multi-résistantes aux benzimidazoles, imidazothiazoles-tétrahydropyrimidines et avermectines-milbémycines, notamment chez les helminthes parasites des ovins et des équidés (Kaplan, 2004).

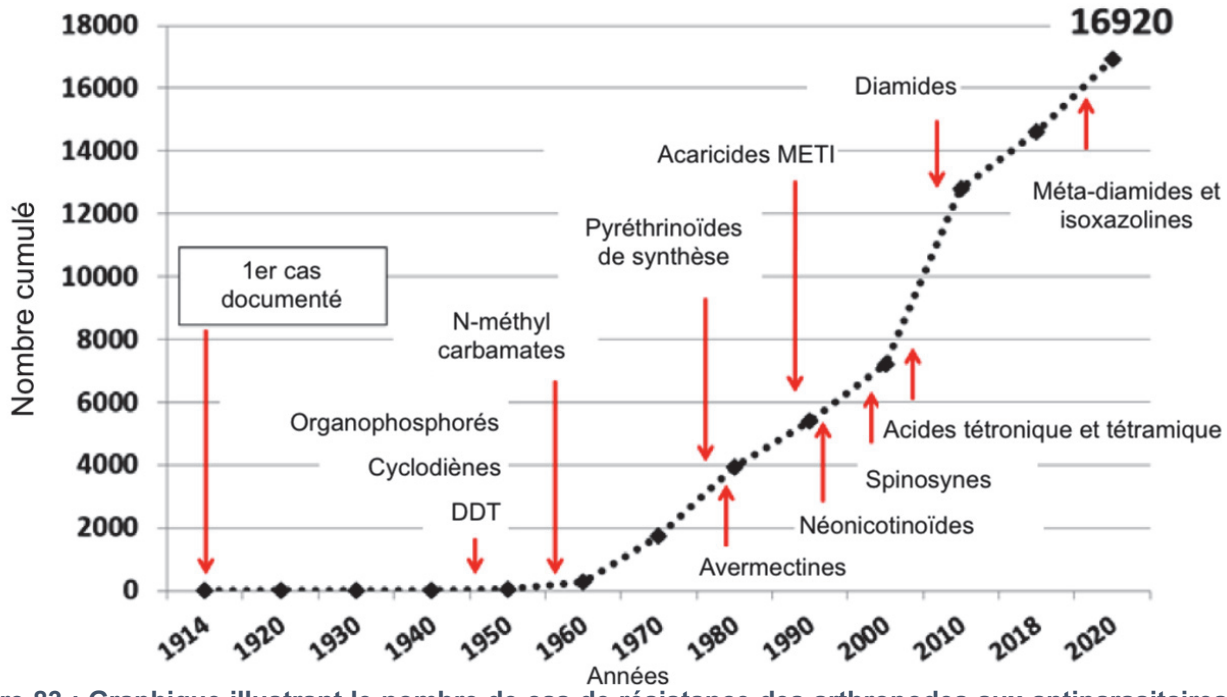


Figure 83 : Graphique illustrant le nombre de cas de résistance des arthropodes aux antiparasitaires par décennie (de 1914 à 2020) et les dates approximatives d'introduction de quelques classes majeures d'insecticides et d'acaricides (traduit de Sparks et al., 2021). On retrouve à travers ce graphique des tendances évoquées dans les paragraphes précédents ainsi que le premier cas documenté de résistance.

Depuis, la résistance continue de s'étendre et à chaque nouvelle classe d'insecticides introduite sur le marché et massivement utilisée, des résistances se développent de manière exponentielle (Figure 83) jusqu'à atteindre soit un très haut niveau de résistance la rendant inefficace, soit des restrictions de son usage (Metcalf, 1989 ; Sparks et al., 2021). À la date du 1er janvier 2025, la base de données APRD (Arthropod Pesticide Resistance Database) regroupait 19559 cas de résistance décrits à plus de 364 substances actives, chez 634 arthropodes, dont 372 d'importance agricole (représentant 70 % des cas décrits) et 214 d'importance médicale, humains et animaux confondus (décrits dans 28 % cas), les 2 % de cas décrits restants relevant d'autres domaines. Ces chiffres ne prennent pas en compte les résistances des helminthes qui ne figurent pas dans cette base de données (Mota-Sanchez et Wide, 2025 ; Payumo et al., 2024).

d. Importance et enjeux dans les domaines agricoles et vétérinaires

La résistance des parasites aux agents de contrôle impacte considérablement les domaines agricoles et vétérinaires, ainsi que la santé humaine. Les conséquences peuvent parfois être similaires et se chevaucher entre les deux domaines du fait de l'importance économique et sociétale de la production de denrées alimentaires, mais peuvent aussi être différentes, notamment dans le cas des animaux de compagnie où l'enjeu n'est forcément pas le même.

Dans le secteur de la santé animale et des animaux de rente (bovins, ovins, caprins, volailles, etc.), les parasites représentent un obstacle majeur à une production rentable à cause de la baisse de l'efficacité de la conversion des aliments par les animaux, qui résulte en une difficulté à prendre du poids ou même en une perte de poids et en une réduction de la production de lait ou de laine par exemple. On peut également citer la réduction de la durée de vie productive des animaux, la possibilité d'immunosuppression qui augmenterait la susceptibilité à d'autres maladies, la réduction de la production de fumier, ou encore une mortalité plus élevée en cas de fort parasitisme et une diminution de la valeur marchande à l'abattoir (FAO, 2004). Ce frein à la production rentable est particulièrement observé dans les pays en développement, où environ 70% des animaux d'élevage souffrent d'infections parasitaires plus ou moins graves (FAO, 2024). Les helminthes et les ectoparasites tels que les tiques contribuent significativement à ce parasitisme et entraînent des pertes économiques majeures pour les éleveurs. L'utilisation excessive et abusive des antiparasitaires pour essayer de contrôler le parasitisme a accéléré l'apparition de résistances à de nombreuses molécules, aggravant ainsi les impacts économiques du parasitisme, mais aussi les impacts écologiques avec la présence de résidus dans les denrées alimentaires, ce qui affaiblit la confiance du consommateur envers le producteur, et dans l'environnement (FAO, 2004 ; McNair, 2015). De nos jours, ces résistances sont particulièrement problématiques chez les petits ruminants puisqu'elles concernent toutes les grandes classes de médicaments (notamment les benzimidazoles, le lévamisole et les lactones macrocycliques), mais de nombreux cas de résistances multiples ont également été observés chez les bovins. On peut également citer les chevaux, chez qui la résistance des cyathostomes aux benzimidazoles est courante et la résistance des ascaris aux lactones macrocycliques commence à fortement impacter l'industrie (von Samson-Himmelstjerna et al., 2021 ; Wolstenholme et al., 2004). Enfin, la mouche *Musca domestica*, retrouvée en grand nombre dans les bâtiments d'élevage principalement, est résistante à de nombreuses molécules, rendant le contrôle de ses populations difficile (Zhang et al., 2024a).

En ce qui concerne les animaux de compagnie (chiens et chats principalement), les phénomènes de résistance sont encore peu courants mais tout de même décrits chez les puces, certaines tiques et plus récemment certains helminthes comme *Dipylidium caninum*, *Ancylostoma caninum* et *Dirofilaria immitis,* résistants chez des chiens de course ayant des conditions de vie particulières (Accard, 2023 ; Giannelli et al., 2024 ; Hodoul, 2019). Bien que la quasi-totalité des études porte sur la santé humaine, il ne faut pas oublier aussi que de nombreuses résistances ont été observées chez les moustiques, dont *Culex pipiens* et *Aedes aegypti* qui sont également des parasites du chien d'importance majeure dans certaines régions, comme le sud de la France (McNair, 2015). La difficulté à contrer ces résistances peut poser un problème pour le bien-être et la santé animale par l'action directe des parasites (troubles dermatologiques, digestifs, cardiaques ou moins fréquemment spoliation en cas de parasitisme important), mais aussi indirectement dans le cas des vecteurs qui transmettent des maladies parasitaires souvent graves, sans parler de

potentielles transmissions de zoonoses aux humains. Avec une population d'animaux de compagnie grandissante et de plus en plus mobile à travers les voyages avec leurs propriétaires, il n'est pas impossible que de nouvelles résistances apparaissent dans les prochaines décennies. Ainsi, pour préserver la santé humaine et animale et dans le contexte du concept "One Health", il est important de surveiller l'émergence de résistances, de développer des stratégies durables s'inspirant des animaux d'élevage et de mettre en place une gestion responsable des antiparasitaires tant que le problème est encore peu répandu (Giannelli et al., 2024 ; von Samson-Himmelstjerna et al., 2021).

En agriculture, la résistance aux pesticides pose des problèmes similaires à ce qu'il se passe chez les animaux de rente, avec une impossibilité de contrôler certaines espèces de ravageurs qui font des dégâts importants (défoliation, destruction des racines, affaiblissement de la plante par succion de la sève, déformation, transmission de maladies, etc.) entraînant de graves pertes économiques. La présence de parasites menace la sécurité alimentaire mondiale avec des pertes de cultures liées aux ravageurs estimées entre 18 et 26 % et pouvant monter jusqu'à 40 % dans certains cas, ce qui pousse les agriculteurs à appliquer environ trois millions de tonnes de pesticides chaque année dans le monde pour une valeur estimée à 470 milliards de dollars, à laquelle s'ajoute un surcoût annuel engendré par les résistances qui avoisine par exemple les 10 milliards de dollars aux États-Unis seulement (Cai et al., 2021 ; CNEV, 2014 ; Culliney, 2014 ; Lu et al., 2024 ; Pimentel, 2005). La quasi-totalité des résistances du domaine agricole touche les arthropodes. En effet, bien que les nématodes phytopathogènes représentent un enjeu majeur pour l'agriculture et peuvent causer des dégâts considérables sur une large variété de cultures, avec des pertes économiques estimées à environ 157 milliards de dollars par an à l'échelle mondiale, il n'existe pas de cas de résistance décrit sur le terrain. De plus, le risque de développement de résistances aux nématicides chez ces parasites est faible, en raison de facteurs écologiques et opérationnels comme la faible fréquence d'application de nématicides, l'application ciblée ou les conditions complexes du sol. Il est tout de même indiqué de suivre les mêmes recommandations que pour les arthropodes en termes de gestion du parasitisme et d'utilisation des pesticides (IRAC, 2018 ; IRAC, 2021b ; Silvestre et Cabaret, 2004).

2. Concepts fondamentaux de la résistance : origine, sélection et évolution

La résistance des parasites aux divers agents de contrôle utilisés dans les domaines agricole et vétérinaire repose sur des processus génétiques complexes et sa genèse se déroule habituellement en trois phases dont nous donnons ici un aperçu global et dont les éléments les plus importants seront détaillés dans les sections suivantes (Sangster, 2001 ; Wolstenholme, 2004) :

- Établissement : la résistance débute par l'apparition de mutations, qui sont des évènements aléatoires influencés par de nombreux facteurs dont la taille et la diversité de la population, ainsi que le taux de mutation.
- Développement : ce n'est que sous l'effet d'un agent sélectif, dans notre cas les molécules d'antiparasitaires, que les individus porteurs de mutations résistantes survivent et se reproduisent. Les mutations sont alors sélectionnées et une augmentation progressive des allèles résistants peut être observée dans la population.
- Émergence : lorsque la fréquence des mutations résistantes atteint un seuil critique dans la population par dispersion du gène en cause, la résistance devient alors observable à grande échelle, marquée par l'échec des traitements, les animaux qui deviennent cliniques de leur parasitisme ainsi que de grandes pertes économiques.

a. Types et origines des mutations : induites ou préexistantes ?

Les mutations représentent la première étape de l'apparition des résistances. Ce sont des modifications génétiques aléatoires, accidentelles ou provoquées, pouvant résulter d'une erreur pendant les divers processus génétiques de division cellulaire ou de réplication du matériel génétique de la cellule ou des mitochondries (IRAC, 2020a ; Jugulam et Gill, 2017 ; Sangster, 2001). Ces mutations peuvent toucher aussi bien la séquence d'un gène, modifiant par exemple l'affinité de la protéine pour la substance active, que les séquences régulatrices d'un gène, qui peuvent notamment mener à la surexpression ou sous-expression de celui-ci, ou bien encore participer à l'amplification d'un gène, augmentant alors l'activité des protéines qui en découlent (Feyereisen et al., Hawkins et al., 2019). Ces différents mécanismes génétiques seront décrits plus en détails dans le cadre de la résistance par détoxication (cf. partie II.5.e.ii).

Il existe deux hypothèses, représentées dans la figure 84, concernant l'origine de ces mutations (Hawkins et al., 2019 ; Nolan, 1985) :

- Certaines mutations, appelées "mutations *de novo*" seraient induites par l'exposition aux antiparasitaires, ou n'apparaîtraient en tout cas qu'après leur utilisation, et seraient avantageuses pour la survie des parasites dans ce contexte. Elles peuvent se produire une seule fois et se propager dans une population, ou apparaître de manière indépendante à plusieurs reprises dans des sous-populations distinctes, ce qui dépend principalement du taux de mutation, de la diversité génétique et de la taille de la population présentant ces mutations. Bien que cette origine semble plus rare, la forte pression sélective exercée par les antiparasitaires permet d'augmenter rapidement la fréquence de ces mutations dans la population au fil des générations, empêchant leur perte par dérive génétique.
- D'autres mutations, appelées "mutations préexistantes" seraient déjà présentes dans les populations avant toute exposition à un antiparasitaire et pourraient concerner un seul gène ou des traits polygéniques. Ces allèles préexistants, qui ont un coût évolutif plus faible et seraient initialement neutres voire délétères, deviennent plus avantageux et sont sélectionnés sous une forte pression, permettant une réponse plus rapide à la pression de sélection puisqu'ils sont déjà présents chez plusieurs individus de la population à des fréquences faibles dès le départ.

Il semblerait que plusieurs études aient validé les deux hypothèses et que, dans les deux cas, les mutations soient sélectionnées lorsqu'elles confèrent un avantage dans un environnement qui impose une forte pression sélective, comme l'application de molécules d'antiparasitaires (Bourdoiseau, 2015 ; Hawkins et al., 2019).

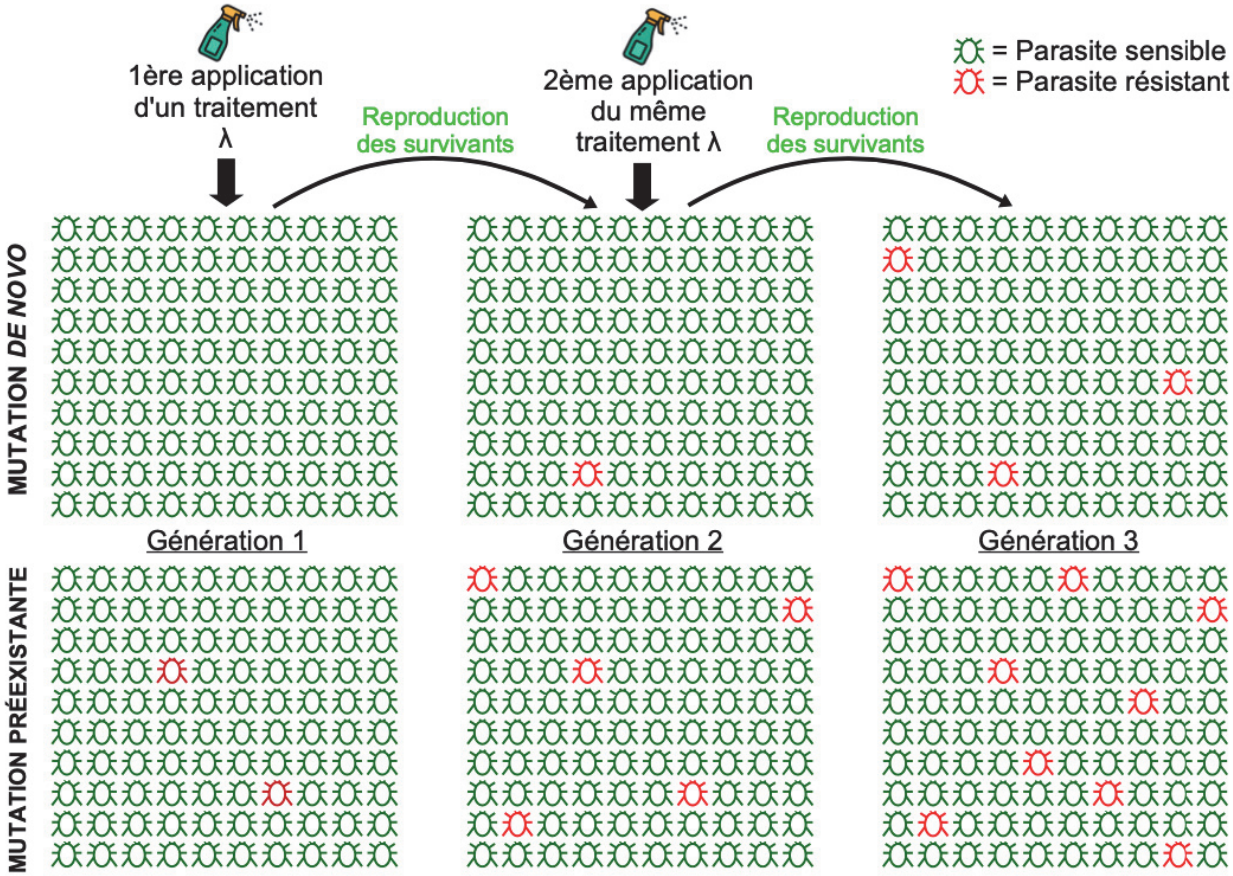


Figure 84 : Origines des mutations : préexistantes ou *de novo* ? Dans le cas de la mutation *de novo*, la mutation n'est initialement pas présente dans la population, tous les parasites sont sensibles (en vert) et ce n'est qu'après exposition que la mutation apparaît (en rouge), puis elle est sélectionnée par les traitements suivants et transmise à la descendance car elle donne un avantage pour la survie des parasites en présence de cette pression de sélection représentée par le traitement λ. Dans le cas de la mutation préexistante, elle est déjà présente dans la population avant le 1er traitement et est sélectionnée rapidement et transmise à la descendance grâce à l'avantage qu'elle présente dans la survie des parasites et son coût évolutif faible.

b. Sélection des mutations et développement de la résistance

La phase de sélection des mutations et du développement de la résistance constitue une étape clé dans l'évolution des populations résistantes et repose sur des mécanismes similaires à ceux de la sélection naturelle (Bini et al., 2014). Initialement, une population de parasites est constituée d'individus différents, certains étant sensibles à un antiparasitaire donné et d'autres moins sensibles, possédant des mutations leur conférant un avantage contre cette substance active. Lorsqu'un antiparasitaire est appliqué dans une population, la majorité des individus survivants sont ceux qui étaient le moins sensibles, porteurs de mutations. Ces survivants peuvent donc se reproduire et transmettre leurs gènes à leur descendance, ce qui augmente progressivement la fréquence des allèles résistants dans la population. La répétition des traitements rend ces allèles résistants majoritaires dans la population, diminuant de plus en plus l'efficacité du contrôle des parasites, comme illustré par la figure 85 (Bini et al., 2014 ; IRAC, 2020a ; R4P, 2020 ; Sangster, 2001).

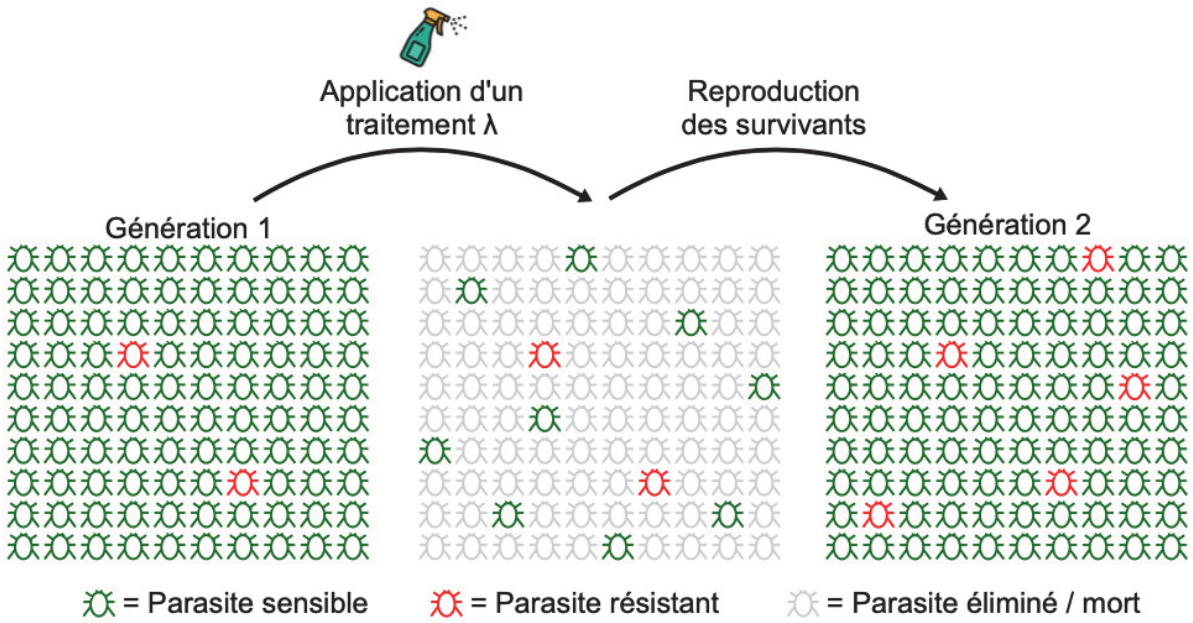


Figure 85 : Sélection de la mutation et transmission à la descendance. Un antiparasitaire n'élimine que très rarement 100% de la population et certains parasites survivent. Parmi ces survivants, on compte notamment les individus réellement résistants (en rouge), possédant une mutation leur conférant un avantage contre cette substance active. La population étant réduite, ces individus résistants se reproduisent davantage avec d'autres individus (sensibles ou résistants) et la mutation est ainsi transmise à la descendance (ici, à la génération 2), ce qui augmente progressivement la fréquence des allèles mutés et de la résistance dans la population (d'après IRAC, 2020a).

Ce phénomène est influencé par de nombreux facteurs de sélection regroupés en trois grandes catégories et résumées dans le tableau 8 : les facteurs génétiques, les facteurs biologiques et les facteurs opérationnels ou anthropiques (Georghiou et Taylor, 1977). Ces facteurs façonnent la dynamique de résistance et la rapidité avec laquelle elle s'installe, sous contrôle de la pression de sélection exercée par les traitements, qui agit comme un filtre éliminant les individus sensibles et sélectionnant les individus résistants, amplifiant leur fréquence à chaque génération (Denholm et Devine, 2013). Ces différents facteurs, détaillés dans les sections suivantes, seront en outre primordiaux pour concevoir des stratégies de gestion de la résistance.

Facteurs génétiques	Facteurs biologiques	Facteurs opérationnels
.Fréquence initiale des allèles de résistance .Nombre d'allèles mutés et interactions entre eux .Dominance ou récessivité .Coût évolutif de la mutation	Biotiques : .Temps de génération .Stratégie de reproduction, évolutive k/r et prolificité .Pathogénicité Comportementaux : .Mode d'alimentation .Migration, mobilité .Appartenance à un refuge	.Choix de la substance active (nature chimique, mode d'action, rémanence, persistance des résidus dans l'environnement) .Application du produit (dosage, fréquence de traitement, méthode d'application, alternance, mélanges, conservation d'une population refuge, sélection des populations à traiter).

Tableau 8 : Résumé des facteurs de sélection d'une mutation à l'origine d'un phénomène de résistance (d'après Georghiou et Taylor, 1977).

i) Facteurs génétiques

Il existe plusieurs facteurs génétiques influençant la sélection et la vitesse de diffusion d'une résistance au sein d'une population, comme la fréquence initiale des allèles résistants, leur dominance ou leur récessivité, leurs interactions entre eux, le nombre d'allèles impliqués et l'étendue de leur intégration au génome en fonction de leur valeur sélective et du coût évolutif qu'elles engendrent (Georghiou et Taylor, 1977). Nous allons tâcher de décrire leurs rôles dans les paragraphes suivants, qui semblent être les mêmes dans les études sur les parasites d'importance agricole et ceux d'importance vétérinaire.

Généralement, plus la fréquence initiale des allèles résistants est élevée, plus la résistance est sélectionnée rapidement, mais cela dépend également de leur degré de dominance (Georghiou et Taylor, 1986). En effet, si dans une population diploïde un allèle résistant est récessif (r), seuls les homozygotes (rr) exprimeront la mutation leur conférant un avantage sélectif, ce qui ralentit la diffusion de l'allèle au sein de la population. À l'inverse, pour un allèle dominant (R), les individus homozygotes (RR) et hétérozygotes (RS), où (S) est l'allèle sensible, seront tous les deux résistants aux traitements, augmentant ainsi la fréquence des individus résistants et la transmission de leurs allèles (Denholm et Devine, 2013 ; Georghiou et Taylor, 1986).

Parent 1 \ Parent 2	SS (Sensible)	SR (Hétérozygote)	RR (Résistant)
SS (Sensible)	100% SS	50% SS ; 50% SR	100% SR
SR (Hétérozygote)	50% SS ; 50% SR	25 % SS ; 50% SR ; 25% RR	50% SR ; 50% RR
RR (Résistant)	100% SR	50% SR ; 50% RR	100% RR

Si l'allèle R est dominant, SR et RR sont résistants.
Si l'allèle R est récessif, seul RR est résistant (mais s'il survit, SR transmet son allèle R à sa descendance).

Figure 86 : Échiquier de croisement mettant en évidence la proportion des différents génotypes dans la descendance lors de la reproduction sexuée. Si l'allèle (R) résistant est dominant, les individus (SR) et (RR) auront un phénotype résistant, les individus résistants seront plus nombreux dans la population et l'allèle résistant sera sélectionné d'autant plus rapidement. Si l'allèle (R) résistant est récessif, seuls les individus (RR) auront un phénotype résistant. Cependant, dans les cas où les individus (SR) survivraient à l'application du produit et participeraient à la reproduction, ils pourraient également transmettre leur allèle (R) résistant à leur descendance.

Le nombre de gènes impliqués dans la résistance est également important à prendre en compte. En effet, les résistances monogéniques, qui concernent la plupart des cas de résistance aux antiparasitaires et où une mutation unique suffit à conférer un avantage sélectif, se développent plus rapidement que les résistances polygéniques, qui nécessitent des mutations dans plusieurs gènes, puisque la probabilité d'apparition de plusieurs mutations en même temps est plus faible (Accard, 2023 ; Denholm et Devine, 2013).

Il est également important de savoir que l'exposition préalable à d'autres substances actives peut avoir présélectionné une mutation conférant une résistance à la molécule actuelle, dans le cas de phénomènes comme la résistance croisée, dont nous parlerons plus en détail dans la partie II.4. (Natarajan et al., 2024).

Enfin, la valeur sélective d'un allèle et le coût évolutif associé à la résistance qu'il confère sont également à prendre en compte dans la sélection des mutations. En effet, certains allèles qui offrent un avantage en présence d'antiparasitaires peuvent réduire la performance globale de l'organisme dans un environnement dépourvu de cette substance

active, en lien avec un coût énergétique élevé par exemple, en affectant le développement, la reproduction et la survie des parasites, ralentissant ainsi leur intégration au génome et leur propagation dans la population (Gul et al., 2023 ; Kliot et Ghanim, 2012).

ii) Facteurs biologiques

À ces facteurs génétiques s'ajoutent des facteurs biologiques qui influencent eux aussi la vitesse à laquelle les résistances sont sélectionnées et se propagent dans les populations de parasites. On peut différencier parmi ces facteurs ceux qui sont propres à la biologie du parasite, qui comprennent la durée de son cycle de vie, sa stratégie évolutive ou sa prolificité, sa pathogénicité et son mode de reproduction, et des facteurs qui sont propres à leur comportement, à savoir leur mode d'alimentation ou leur propension à bouger, migrer, s'isoler ou encore faire partie de la population refuge (Georghiou et Taylor, 1977). Ces facteurs ont été décrits à la fois dans le domaine agricole et dans le domaine vétérinaire.

Parmi les facteurs inhérents à la biologie du parasite, le temps de génération joue un rôle clé. En effet, les espèces avec un cycle de vie court et plusieurs générations par an, comme les moustiques, ont une chance plus grande de subir les recombinaisons génétiques, des mutations, mais surtout de sélectionner les allèles résistants à chaque génération. À l'inverse, les parasites à cycle long, comme *Fasciola hepatica*, développent des résistances plus lentement (Siddiqui et al., 2023 ; Wolstenholme, 2004). On note aussi que les conditions climatiques peuvent impacter la durée du cycle et donc la sélection de la résistance (Denholm et Devine, 2013). La prolificité des espèces cibles est également importante et un parasite avec une descendance abondante, utilisant une stratégie de reproduction "r", augmente la probabilité de transmission des allèles résistants à sa descendance et donc la fréquence allélique au sein de la population (Accard, 2023 ; CNEV, 2014). Le mode de reproduction joue lui aussi un rôle clé dans la rapidité de sélection des résistances : la reproduction sexuée favorise la variabilité génétique et la recombinaison par fécondation et transmission aléatoire des allèles des parents, facilitant ainsi l'émergence de nouvelles résistances, mais aussi la transmission des allèles de résistance, tandis que la multiplication asexuée par parthénogenèse, que l'on peut retrouver chez les pucerons ou les Tetranychidae par exemple, favorise la transmission d'allèles de résistance et leur sélection de manière plus rapide car les descendants sont des clones des individus résistants et possèdent le même matériel génétique (Denholm et Devine, 2013).

Si l'on s'intéresse aux facteurs comportementaux des parasites, on remarque que la taille des populations joue un rôle dans l'apparition des résistances, puisque plus la population est initialement grande, plus il y a de probabilités d'apparition d'une mutation (FAO, 2012). Une fois les premières mutations apparues, l'isolement est un facteur majeur de la dynamique des populations qui intervient dans leur sélection. En effet, lorsqu'une partie de la population se retrouve isolée du reste, dans les serres en agriculture ou les bâtiments en médecine vétérinaire par exemple, les flux génétiques sont coupés et la taille de la population diminuée, ce qui favorise une forte pression de sélection locale et une fixation des allèles résistants beaucoup plus rapidement. À l'inverse, dans des environnements ouverts, la migration d'individus sensibles, depuis des zones refuges par exemple, peut diluer la fréquence des allèles résistants et ralentir leur propagation (Denholm et Devine, 2013 ; Georghiou et Taylor, 1986). Les refuges, qui sont des zones non exposées aux antiparasitaires permettant le maintien des populations sensibles, peuvent être naturels ou mis en place par l'homme. Ils sont essentiels dans la gestion des résistances et seront étudiés plus en détail dans la partie III.3.b. (Accard, 2023 ; Georghiou et Taylor, 1986). La relation hôte-parasite peut également moduler la pression de sélection : un parasite très

pathogène nécessitera par exemple l'utilisation fréquente d'antiparasitaires car les signes seront visibles très rapidement et même si l'infestation est faible, augmentant la pression de sélection (Sangster, 2001 ; Wolstenholme, 2004). On peut aussi évoquer dans cette relation le caractère monophage ou polyphage de l'insecte. En effet, les individus polyphages développent des résistances plus lentement, probablement du fait qu'une plus petite proportion de la population a des chances d'être présente sur une plantation donnée ou un animal donné et donc d'être exposée au traitement, contrairement aux espèces monophages qui seront plus exposés (Georghiou et Taylor, 1986). Enfin, selon l'interaction du parasite avec son ou ses hôtes ainsi que les périodes où il est libre dans l'environnement, il peut être plus ou moins exposé à l'antiparasitaire et faire partie des populations refuges ou bien "diluer" la valeur sélective de ses allèles résistants lors du passage à travers des environnements ou des hôtes non traités (Natarajan et al., 2024 ; Siddiqui et al., 2023 ; Wolstenholme, 2004).

iii) Facteurs opérationnels

Enfin, les facteurs opérationnels jouent eux aussi un rôle central dans la sélection des mutations, dans leur diffusion et dans l'émergence des résistances. Ce sont les seuls facteurs sur lesquels les Hommes peuvent jouer et sont donc d'une importance majeure dans la gestion des résistances car ils dépendent directement de nos pratiques agricoles ou vétérinaires. Parmi ces facteurs, on en retrouve qui sont liés au choix de la substance active utilisée (nature chimique, mode d'action, formulation longue ou courte action, persistance de résidus) et d'autres qui sont liés à l'application des produits (dosage, fréquence et mode d'application, alternance ou traitements multimolécules, conservation d'une population refuge et sélection des stades de vie exposés), (Georghiou et al., 1977).

Parmi ces facteurs, la fréquence des traitements est l'un des plus déterminants dans la rapidité de sélection d'un allèle résistant. En effet, l'application répétée de traitements antiparasitaires exerce une pression de sélection intense sur les populations, éliminant une grande majorité des individus sensibles et permettant aux individus résistants de survivre et de transmettre leurs gènes. C'est particulièrement vrai dans les contextes où les traitements prophylactiques sont systématiques et non adaptés aux besoins réels, principalement dans les troupeaux, et d'autant plus s'ils contiennent des mélanges de classes d'âges où les jeunes sont traités plus souvent (Accard, 2023 ; Natarajan et al., 2024). Le choix du dosage de ces traitements est également crucial : un sous-dosage, souvent lié à des erreurs d'estimation du poids des animaux dans les troupeaux ou à l'utilisation de formules inadaptées, n'élimine en général que les individus homozygotes sensibles et permet aux hétérozygotes résistants de survivre, favorisant là encore la transmission de leurs allèles résistants. Ce facteur ne rentre que très peu en compte chez les animaux de compagnie par exemple, chez qui le poids est généralement connu avec précision, bien qu'il arrive que les propriétaires se procurent des vermifuges en animalerie ou en pharmacie et ne suivent pas les recommandations (Accard, 2023 ; Nikodym, 2021). En médecine vétérinaire, ces deux facteurs (fréquence de traitement et dosage) devraient être plus régulés que dans le domaine agricole du fait de l'obligation de voir les animaux et de rédiger des ordonnances qui comportent le nom des molécules, la fréquence de l'application et la posologie, alors que les agriculteurs peuvent se procurer des pesticides "sans ordonnance" (Décret n° 2007-596, Arrêté du 24 avril 2007). Dans les facteurs opérationnels, on retrouve également la présence ou l'absence de populations refuges artificielles créées par l'Homme, en choisissant par exemple de ne traiter qu'une partie de la population (les animaux présentant réellement des signes cliniques de leur parasitisme, une partie seulement du champ, etc.) ou en utilisant des préparations ne ciblant que certains stades parasitaires. Leur

absence intensifie la sélection des résistances. C'est notamment le cas lors de traitements systématiques dans des environnements fermés comme les élevages ou les serres, lorsqu'on introduit sur une nouvelle pâture un troupeau venant d'être vermifugé et ne possédant que des parasites sensibles, ou encore en cas de surpâturage ou de non-décontamination des pâtures (Georghiou et Taylor, 1986).

L'usage successif d'un même produit ou de produits partageant le même mode d'action peut conduire à une sélection rapide des mutations résistantes dans le cadre de résistances croisées. Au contraire, l'alternance de substances possédant des modes d'actions différents entre deux applications successives permet de diminuer le risque de résistances croisées et donc la sélection des allèles résistants déjà apparus lors d'un précédent traitement (Haddi et al., 2023 ; Natarajan et al., 2024). De même, l'utilisation de formulations multimolécules (ou mélanges), qui combinent des principes actifs de familles chimiques différentes et possédant des modes d'action différents, est l'une des pratiques qui permet de ralentir l'apparition des résistances en éliminant un parasite résistant à l'une des substances mais sensible à une autre, au cours du même traitement (Accard, 2023 ; CNEV, 2014). Ce concept de rotation des modes d'actions est l'un des principaux outils dans la gestion de la résistance, comme nous l'avons déjà fait remarquer avec la classification de l'IRAC (IRAC, 2024b).

Enfin, la nature elle-même des traitements joue un rôle clé dans la sélection des résistances. Les formulations à longue rémanence, bien qu'efficaces pour réduire la fréquence des applications, exercent une pression de sélection continue favorisant la diffusion de résistances et il arrive souvent qu'en fin de fenêtre de rémanence la dose à laquelle les parasites sont exposés soit plus faible et favorise la sélection d'individus hétérozygotes (CNEV, 2014 ; Nikodym, 2021). Les antiparasitaires à large spectre, efficaces contre une grande variété de parasites, présentent souvent une forte pression de sélection et favorisent la sélection des allèles résistants, simplement car ils sont plus à même d'être utilisés plus fréquemment, sur des parasites différents (Natarajan et al., 2024). La capacité de la substance active à être dégradée dans l'environnement ou à former des résidus est également à prendre en compte. En effet, les pesticides peuvent dériver de leur site d'application initial sous l'effet du vent ou par les ruissellements d'eau de pluie et ainsi impacter des écosystèmes voisins en provoquant une exposition involontaire et à plus faible dose, propice pour la sélection des allèles résistants. Il est ainsi fort possible que les traitements de champs d'exploitations agricoles voisines induisent de résistances dans les troupeaux ou qu'à l'inverse le traitement des animaux se retrouvent dans les sols du champ voisin et favorisent le développement de résistances, puisque nous avons vu dans la première partie qu'un grand nombre de molécules utilisées étaient communes dans les domaines agricole et vétérinaire (Aravind Kumar et al., 2022).

c. Émergence et critères de détection de la résistance

i) Observation d'une baisse d'efficacité

L'un des premiers signes évoquant l'émergence d'une résistance aux antiparasitaires dans une population est la diminution de l'efficacité des traitements appliqués, que ce soit sur des animaux individuels, des troupeaux ou encore sur des plantations. Elle se traduit généralement par un échec du traitement mais il est essentiel de distinguer une résistance vraie, où l'échec thérapeutique est dû à un phénomène de résistance, d'un échec du

traitement induit par une mauvaise utilisation du produit et des pratiques inappropriées (Beaudouin, 2015 ; R4P, 2016).

Une observation rigoureuse des protocoles appliqués en agriculture et des ordonnances en médecine vétérinaire est essentielle pour distinguer les deux. Cette distinction est d'autant plus importante qu'elle permet de choisir entre la mise en place de mesures correctives ou la réalisation de tests diagnostiques plus ou moins approfondis pour pouvoir conclure à l'émergence d'une résistance.

Nous aborderons dans les deux prochaines sections les facteurs pouvant mener à une diminution de l'efficacité des substances actives en dehors de la résistance, ce qui nous permettra d'observer que ces facteurs sont très similaires dans les deux domaines agricole et vétérinaire.

1. Les facteurs favorisant les échecs thérapeutiques en médecine vétérinaire

Dans le domaine vétérinaire, baisse d'efficacité et échec thérapeutique se traduisent par la persistance de l'infestation parasitaire malgré l'administration d'un traitement. Avant de penser à une résistance, il faut s'assurer que d'autres facteurs ne sont pas responsables de la persistance du parasitisme, comme (Beaudouin, 2015 ; R4P, 2016) :

- Une mauvaise adaptation du produit : dans ce cas, le produit n'est pas utilisé conformément aux recommandations et on ne peut pas parler de résistance (cf. définition de l'IRAC). On peut citer une dose insuffisante en raison d'un poids sous-estimé (très fréquent dans les troupeaux), un mode d'administration mal adapté (un vermifuge dans l'alimentation ou l'eau de boisson ne garantit pas l'absorption de la posologie adéquate pour tous les animaux du troupeau) ou une mauvaise application du produit (pipette appliquée à moitié ou sur les poils au lieu de la peau par exemple) ;
- Un défaut d'observance du propriétaire ou de l'éleveur, qui peut également être dû à une mauvaise explication du vétérinaire ou des informations manquantes sur l'ordonnance. On peut citer l'arrêt prématuré du traitement en cas d'amélioration des symptômes, l'utilisation de produits incompatibles (comme un shampooing dans les 48 heures avant ou après l'application d'une pipette), le non-respect des mesures hygiéniques (en cas d'infestation de puces par exemple, le nettoyage de l'environnement joue un rôle primordial dans le contrôle de ces parasites) ou encore la présence d'autres animaux non traités dans l'environnement (favorisant la réinfestation) ;
- Une extrapolation incorrecte entre espèces traitées ou ciblées. Dans le cas des parasites traités, les spectres des antiparasitaires ne sont pas toujours les mêmes et un insecticide n'aura par exemple pas toujours un rôle acaricide aussi. De plus, les stades de vie ciblés et les localisations ne sont pas forcément les mêmes entre deux espèces et la molécule ne sera donc pas adaptée. De même, l'application d'un traitement conçu pour une espèce particulière à une autre espèce peut donner des résultats insuffisants, notamment lorsque les doses efficaces ne sont pas les mêmes entre espèces, comme c'est le cas pour les doses efficaces d'anthelminthiques chez les caprins qui sont supérieures à celles des ovins.

2. Les facteurs favorisant les échecs des traitements en agriculture

De façon similaire, une baisse d'efficacité des insecticides en agriculture peut être observée dans les plantations et peut être le signe avant-coureur de l'émergence d'une résistance, mais les deux ne sont là encore pas synonymes car plusieurs facteurs techniques ou environnementaux peuvent réduire l'efficacité des traitements (R4P, 2016 ; R4P, 2020) :

- Un choix inapproprié de la substance active, comme dans le domaine vétérinaire, peut mener à une efficacité du produit si le parasite ciblé y est insensible de manière innée ;
- Une application à un moment inadapté peut également mener à une perte d'efficacité. L'application au mauvais stade physiologique du parasite, qui sera soit insensible à la molécule (adulticide au lieu de larvicide par exemple) soit non présent sur la plante hôte à ce moment-là. De même, un traitement au mauvais stade végétatif de la plante n'assure pas une protection suffisante lors de son développement et de l'atteinte d'un stade où les parasites sont présents ;
- Des conditions environnementales défavorables, qui peuvent empêcher le produit d'atteindre sa cible ou favoriser sa dégradation rapide. Les parasites seront donc exposés à des doses plus faibles qui peuvent même sélectionner de nouvelles résistances. Les substances actives peuvent aussi se dégrader plus ou moins vite selon la présence d'UV par exemple et voir leur quantité ou leur toxicité réduite. On fera notamment attention aux précipitations, aux températures extrêmes et au vent qui viennent perturber l'application ;
- Une mauvaise qualité de l'épandage peut aboutir aux mêmes problèmes que l'idée précédente avec une couverture insuffisante d'antiparasitaires (problèmes techniques) ou une dose trop faible appliquée.

ii) Tests diagnostiques

Une fois la résistance suspectée sur les bases d'une baisse d'efficacité du traitement, il est important de réaliser des tests pour confirmer la résistance et la caractériser au plus vite, afin de prendre les mesures appropriées pour freiner sa propagation dans la population. Il existe trois grandes catégories de tests de détection des résistances : les tests biologiques, les tests biochimiques et les tests moléculaires (R4P, 2016).

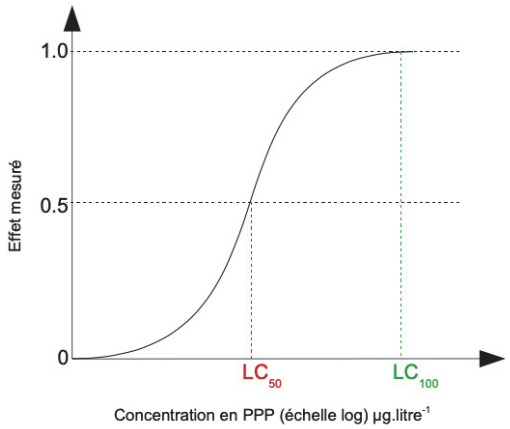
1. Méthodes biologiques

Les tests biologiques sont les tests de première intention. Ils permettent de confirmer ou d'infirmer la présence d'une résistance en se basant sur la réaction de parasites vivants à l'exposition aux antiparasitaires, qu'on appelle réponse phénotypique, quel que soit le mécanisme sous-jacent et sans nécessité de le connaître à l'avance. Ces tests reposent généralement sur le principe d'exposer des individus suspectés résistants à un antiparasitaire puis de comparer les conséquences de cette exposition avec celles d'individus de référence sensibles, en utilisant des descripteurs appropriés, comme la mortalité, la survie, la croissance, la réduction du nombre d'œufs, etc. L'avantage principal des bioessais est leur relative simplicité car ils ne requièrent généralement qu'un matériel de base peu coûteux et sont facilement interprétables. Cependant, la nécessité d'utiliser des parasites vivants est un inconvénient important qui demande l'élevage des parasites et

leur maintien jusqu'à ce que les effets des antiparasitaires puissent être évalués (Accard, 2023 ; R4P, 2016 ; R4P, 2020).

a. Méthode de la courbe dose-réponse

La méthode de la courbe dose-réponse est couramment utilisée en première intention pour évaluer le niveau de résistance des populations d'arthropodes et d'helminthes face à un antiparasitaire. Cette méthode repose sur l'exposition d'un échantillon d'individus à une gamme de concentrations croissantes d'antiparasitaires et sur l'évaluation de la réponse biologique des individus, généralement la mort ou la survie des parasites (Hodoul, 2019 ; Kranthi, 2005 ; R4P, 2020).



$$\text{Taux de résistance } RR_{50} = \frac{LC_{50} \text{ population testée}}{LC_{50} \text{ population sensible}}$$

Figure 87 : Définition du taux de résistance et obtention des descripteurs. LC = Concentration Létale, RR = Taux de résistance (ou *Resistance Ratio*), (d'après R4P, 2020).

Le principal descripteur obtenu grâce à cette méthode est la concentration létale 50 (LC_{50}), qui correspond à la concentration du produit provoquant la mort de 50 % des individus exposés. Le taux de résistance (ou *resistance ratio*, RR_{50}), qui est un rapport entre la LC_{50} de la population testée et la LC_{50} de la population témoin sensible, permet de quantifier le degré de résistance dans une population donnée, comme indiqué dans la figure 87 (Hodoul, 2019) :

- Si $RR_{50} < 5$, la population est considérée comme sensible ;
- Si $5 < RR_{50} < 10$, la population est considérée comme moyennement résistante ;
- Si $RR_{50} > 10$, la population est considérée comme très résistante.

Ces bornes peuvent varier selon les espèces considérées.

Le test d'éclosion des œufs (ou *Egg Hatch Assay*, EHA) est un test qui reprend le fonctionnement de la courbe dose-réponse et est utilisé chez les helminthes pour mesurer l'efficacité des benzimidazoles, seuls anthelminthiques ovicides. Les paramètres évalués sont cependant différents de ceux décrits précédemment puisque le test consiste à exposer des œufs de parasites à différentes concentrations et à observer le taux d'éclosion des œufs, ce qui permet de calculer des descripteurs comme la concentration inhibitrice à 50 et 100 % (IC_{50} et IC_{100}), qui permet là aussi d'estimer le taux de résistance RR_{50} (Accard, 2023 ; EMA, 2016).

De la même manière, le test de développement larvaire (LDT) applique la méthode des courbes doses-réponses. C'est un test permettant de mesurer l'efficacité d'une molécule anthelminthique larvicide sur une population de larves, spécifiquement sa capacité à inhiber

leur développement du stade L1 à L3. Les protocoles expérimentaux sont similaires à l'EHA, mais ce sont cette fois-ci le nombre de larves au stade L3 qui sont comptabilisées après exposition à des doses croissantes d'antiparasitaires et incubation de 7 jours (Accard, 2023 ; EMA, 2016 ; Sangster, 2001).

b. Méthode de la dose discriminante

La méthode de dose discriminante repose cette fois-ci sur l'utilisation d'une dose spécifique d'un antiparasitaire, appliquée en conditions contrôlées et permettant de différencier les individus résistants des individus sensibles. La dose discriminante utilisée est généralement la LC_{100}, qui correspond à la concentration d'antiparasitaire provoquant la mort de 100% des individus exposés et qui est un autre descripteur obtenu lors de la méthode dose-réponse (Kranthi, 2005 ; R4P, 2016 ; R4P 2020). Lors de l'application d'un antiparasitaire à la LC_{100}, tous les insectes sensibles (SS) sont tués alors que les insectes résistants (RS et RR) survivent, mais on ne peut pas déterminer l'intensité de la résistance. Si l'on utilise les critères d'éclosion et une dose fixée à LC_{100}, cette méthode peut être utilisée dans le cadre d'un EHA (Accard, 2023).

c. Autres méthodes biologiques

En plus des méthodes citées précédemment, plusieurs autres tests biologiques sont utilisés pour diagnostiquer la résistance de tous les parasites, bien qu'ils soient majoritairement utilisés pour le diagnostic des résistances chez les helminthes d'importance vétérinaire.

Le plus courant est le test de réduction de l'excrétion fécale des œufs (ou *fecal egg count reduction test*, FECRT), qui est particulièrement utilisé chez les ruminants et les chevaux, mais peut aussi s'appliquer aux carnivores domestiques. Il consiste à comparer le nombre d'œufs présents dans les fèces avant et 10 à 14 jours après l'administration d'un traitement et à calculer le FECRT selon la formule de la figure 88. Une réduction inférieure à 75% est généralement interprétée comme un signe de résistance alors que si elle dépasse les 95% les individus sont considérés sensibles. Entre les deux, l'interprétation est difficile. Bien qu'il puisse manquer de sensibilité, sa facilité d'exécution sur le terrain (test *in vivo*), le peu de matériel nécessaire et surtout sa standardisation font de ce test un excellent outil de diagnostic (Accard, 2023 ; Dubès et Bois, 2017 ; EMA, 2016).

$$\text{FECRT (en \%)} = \frac{\text{FEC}_{\text{pré-traitement}} - \text{FEC}_{\text{post-traitement}}}{\text{FEC}_{\text{pré-traitement}}} \text{ X } 100$$

Figure 88 : Formule du test de réduction de l'excrétion fécale des œufs (ou *Fecal Egg Count Reduction test, FECRT*). FEC = nombre d'œufs comptés dans les échantillons de selles. On attend en général 10 à 14 jours après le traitement pour recompter le FEC **(Dubès et Bois, 2017)**.

Plusieurs autres méthodes plus anecdotiques permettent de diagnostiquer la résistance aux anthelminthiques chez les strongles digestifs mais sont sans doute extrapolables à d'autres parasites (Accard, 2023 ; Trinder, 2023) :

- Le test de migration larvaire (LMA) évalue la capacité des larves à traverser un maillage dans un environnement traité : les larves mobiles réussissant à passer à travers le maillage sont considérées résistantes, tandis que les larves immobiles sont sensibles. Cependant, ce test présente une reproductibilité limitée et reste peu utilisé ;
- Le test d'inhibition de l'alimentation des larves (ou *Larval Feeding Inhibition* Assay, LFIA) analyse la capacité des larves à s'alimenter en absence ou présence d'antiparasitaires. Par exemple, une absence d'inhibition de l'alimentation de larves d'*Ancylostoma caninum* en présence d'antiparasitaires est un indicateur de résistance ;
- Le test de morphologie des larves en quiescence se base sur le changement de morphologie induit par l'exposition à un anthelminthique chez certains nématodes : les larves saines présentent une morphologie droite ou légèrement incurvée, tandis que les larves dégénérées montrent un aspect coudé. Il permet de détecter une sensibilité ou au contraire une résistance à la molécule testée ;
- Enfin, l'infestation expérimentale est un test qui consiste à inoculer des larves au stade 3 suspectées résistantes à des hôtes non traités. Une fois la période pré-patente passée, les hôtes (animaux de rente) sont vermifugés puis euthanasiés 7 à 16 jours plus tard selon la molécule. Une estimation de la charge parasitaire par dénombrement des strongles adultes lors d'une autopsie permet alors de confirmer ou d'infirmer la résistance. Cette méthode est fiable mais coûteuse, complexe et demande d'euthanasier beaucoup d'animaux infestés par nos soins.

2. Méthodes biochimiques

Les tests biochimiques permettent d'aller plus loin dans la caractérisation de la résistance en donnant des informations primaires sur le mécanisme en cause. En effet, ils permettent de mesurer la capacité des parasites à dégrader ou séquestrer les antiparasitaires (tests des enzymes métaboliques) ou de mesurer la perte d'affinité d'une cible mutée (tests des enzymes cibles), en utilisant des synergistes dans la majorité des cas ou des molécules radiomarquées. La spécificité de ces tests sera étudiée pour chaque mécanisme de résistance dans la partie II.4, mais il faut retenir que (R4P, 2016 ; R4P, 2020 ; WHO, 2018) :

- Ils permettent une approche semi-quantitative du niveau de résistance ;
- Ils ne détectent pas toutes les résistances et des faux négatifs sont possibles puisque les tests se basent sur une activité enzymatique particulière ;
- Un accès à du matériel vivant est nécessaire pour prélever des extraits protéiques, mais ceux-ci sont plus faciles à conserver au laboratoire que des organismes vivants comme c'était le cas pour les tests biologiques ;
- L'équipement nécessaire pour réaliser ces tests est coûteux.

3. Méthodes moléculaires

Ces tests permettent de diagnostiquer une résistance causée par une mutation ou mécanisme précis. Ils ciblent directement les séquences mutées d'ADN ou d'ARN, ce qui permet de travailler sur des échantillons biologiques de petite taille. Bien que le coût du matériel soit important à l'achat, ce sont les tests les plus facilement automatisables, permettant de travailler sur de nombreux échantillons et de fournir des résultats rapides et précis. Ils nécessitent toutefois, pour la majorité, que les mutations ou gènes à l'origine de la résistance soient préalablement identifiés. Ces tests peuvent être divisés en deux

catégories : les méthodes de détection par génotypage et les méthodes de quantification (Kranthi, 2005 ; R4P, 2016 ; R4P, 2020 ; Wolstenholme, 2004).

a. Méthodes de détection par génotypage

Les méthodes de génotypage permettent une approche qualitative du mécanisme de résistance en identifiant les mutations spécifiques déjà connues pour leur rôle dans la résistance ou non. Les principales méthodes de génotypage sont (Accard, 2023 ; R4P, 2016 ; R4P, 2020) :

- La PCR (pour *Polymerase Chain Reaction*), qui est une méthode basée sur l'amplification de régions spécifiques de l'ADN contenant des mutations d'intérêt et sur l'analyse de cet ADN amplifié. Ce test permet d'identifier la présence ou l'absence d'allèles de résistance ;
- Le séquençage de type Sanger, qui permet de détecter des variations nucléotidiques (comme les mutations ponctuelles ou *single-nucleotide polymorphism*, SNP) dans des séquences d'intérêt, qu'elles soient déjà connues ou plus rarement qu'elles représentent de nouvelles variations potentiellement à l'origine de résistances ;
- Le génotypage par courbe de fusion, qui permet d'analyser les variations d'ADN en mesurant la dénaturation des fragments préalablement amplifiés en fonction de la température. C'est une méthode rapide et automatisable.

b. Méthodes de quantification

Une approche quantitative permet d'évaluer l'expression de gènes de résistances ou la proportion d'allèles résistants dans une population. Elle est majoritairement basée sur le test de PCR quantitative (qPCR), qui permet de quantifier précisément le niveau d'expression de gènes impliqués dans la résistance ou la fréquence de ces gènes dans une population. Elle est particulièrement utile dans les résistances liées à une surexpression de gènes codant pour les cibles ou des enzymes de détoxication (Accard, 2023 ; R4P, 2016 ; R4P, 2020).

iii) Surveillance et monitoring

Une fois la résistance identifiée, il est important de continuer à surveiller son évolution afin de mettre en place la meilleure gestion possible. Il est également intéressant de surveiller l'apparition de nouvelles résistances avant leur émergence pour éviter que le problème ne prenne trop d'ampleur. Pour cela, les tests que nous venons de détailler, et en particulier les méthodes biologiques, peuvent être réalisés de manière systématique, par exemple si l'on utilise une substance active et que l'on veut s'assurer de la sensibilité de la population. Les résultats collectés permettent de calculer des prévalences dans certaines zones géographiques, d'identifier les tendances et plus généralement de comprendre les facteurs qui favorisent l'évolution des résistances (IRAC, 2024d ; Kranthi, 2005).

Ces résultats peuvent être compilés dans des bases de données, pour permettre à de plus nombreux utilisateurs (chercheurs, agriculteurs, éleveurs, vétérinaires, etc.) de comprendre et d'avoir accès à ces données. Parmi ces bases de données, on peut citer en agriculture l'IRAC (IRAC, 2024a), le Réseau de Réflexion et de Recherches sur les

Résistances aux Pesticides (R4P), (R4P, 2020) et l'*Arthropod Pesticide Resistance Database* (APRD), (Mota-Sanchez et Wide, 2025), sur lesquels nous nous sommes appuyés pour l'écriture de ce manuscrit. En médecine vétérinaire, ces bases de données sont beaucoup moins nombreuses voire inexistantes ou inaccessibles, comme c'est le cas de la nouvelle base de données *Animal Parasitic Diseases and Drugs Database* (APDDD), (Zhang et al., 2024b). On retrouve néanmoins des données sur les arthropodes d'importance vétérinaire dans la base de données APRD, et des données sur les résistances aux anthelminthiques dans la base de données *Combatting Anthelmintic Resistance in Ruminants* (COMBAR), (Vineer, 2020).

Ces notions de surveillance et de monitoring sont essentielles dans les programmes de gestion de la résistance et seront reprises plus en détail dans la partie III.

3. Types de résistances (simples, croisées et multiples)

Il existe trois types de résistances majeurs appelés "résistance simple", "résistance croisée" et "résistance multiple" qui, bien qu'ils impliquent tous les trois une perte d'efficacité des traitements, diffèrent par leur origine génétique et leurs conséquences dans la gestion des résistances.

La résistance simple, qui est sans doute la plus compréhensible mais la moins fréquente, est une résistance régie par un unique mécanisme génétique permettant à un parasite de survivre à une seule substance active. C'est par exemple le cas d'une mutation ponctuelle dans un site actif d'une cible qui la rend insensible à une seule molécule (Buhler, s.d.).

Au contraire, les résistances croisées et multiples, qui ne possèdent pas le même mécanisme génétique mais peuvent se combiner, sont plus fréquentes et concernent la résistance d'un parasite à plusieurs substances actives :

- Dans la résistance croisée, cela repose sur un seul mécanisme génétique qui confère une protection simultanée contre plusieurs molécules, généralement partageant un même mode d'action (IRAC, 2020a). C'est le cas par exemple de la mutation Ala302Ser du gène *Ace1* codant pour une acétylcholinestérase chez *Aphis gossypii*, qui provoque une résistance aux carbamates et aux organophosphorés simultanément (Andrews et al., 2004). Ce type de résistance peut également s'appliquer à des molécules ne possédant pas le même mode d'action, lorsqu'un changement survient dans l'expression ou l'affinité d'une enzyme de détoxication par exemple, ce qui est le cas dans la résistance de *Plutella xylostella* aux organophosphorés et aux benzoylphénylurées, induite par la surexpression d'une seule enzyme glutathion-S-transférase PxGSTE1 (Sonoda & Tsumuki, 2005). Une résistance croisée est intégralement transmise à la descendance puisqu'elle ne repose que sur un seul facteur génétique et sa propagation sera donc difficile à limiter à travers des méthodes de lutte classiques d'alternance des produits (Siegwart, 2021).
- À l'inverse, la résistance multiple repose sur la présence de plusieurs mécanismes distincts, chacun conférant une protection contre une substance active différente pouvant donc appartenir à plusieurs classes, par exemple à cause de mutations affectant de multiples gènes ou voies de détoxication (IRAC, 2020a). On peut citer le cas de *Nilaparvata lugens*, qui est à la fois résistante aux pyréthrinoïdes grâce à une amplification de NlGSTD1 et au fipronil grâce à deux mutations Ala302Ser et Arg300Gln qui touchent les canaux chlorures GABA-dépendants (Vontas et al., 2002 ; Zhang et al., 2016b). Contrairement à la résistance croisée, la résistance multiple

peut être atténuée au fil des générations par une recombinaison génétique modifiant le spectre de résistance des descendants (Siegwart, 2021).

4. Les différents mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance développés par les parasites constituent une réponse évolutive complexe face à l'utilisation intensive des antiparasitaires et montrent une convergence frappante entre de nombreuses espèces, dont les espèces d'importance agricole et vétérinaire, ce qui illustre une évolution parallèle favorisée par des pressions de sélection similaires malgré la diversité biologique de ces parasites (Hawkins et al., 2019 ; R4P, 2016). Ces mécanismes peuvent être classés en trois grandes catégories : comportementaux, physiologiques et biochimiques, les deux derniers regroupant les principaux mécanismes. La résistance physiologique s'exprime au niveau des tissus et des organes et comprend des mécanismes tels que la diminution de pénétration, l'augmentation de l'excrétion ou la séquestration des insecticides, tandis que la résistance biochimique se situe au niveau cellulaire et consiste d'une part en une augmentation de l'activité enzymatique de détoxication et d'autre part en une modification de l'interaction avec les cibles, par diminution de l'affinité des sites d'action vis à vis des substances actives ou par augmentation du nombre de cibles (Haubruge et Amichot, 1998 ; Mullin et Scott, 1992 ; Sparks et al., 1989).

Ces mécanismes interconnectés traduisent une adaptation évolutive à plusieurs niveaux, depuis l'évitement initial des substances actives jusqu'à l'altération de leurs sites d'action, en passant par plusieurs méthodes pour réduire leur concentration dans l'organisme et dans les cellules. En effet, pour des parasites sensibles, ces molécules suivent un « trajet » spécifique représenté sur la figure 89, qui comprend globalement des étapes de pénétration des substances actives dans l'organisme, de translocation jusqu'aux cibles, d'accumulation et de fixation sur celles-ci, permettant l'induction d'effets cytotoxiques pour l'organisme. On compte parmi les différents mécanismes de résistance (Denholme et al., 2013 ; R4P, 2016 ; R4P, 2020) :

- La résistance comportementale, qui permet de réduire l'exposition aux antiparasitaires grâce à des stratégies d'évitement ;
- La résistance par diminution de la pénétration de l'antiparasitaire à travers la cuticule, souvent due à des modifications de l'épaisseur ou de la composition de la cuticule et qui permet de diminuer la concentration d'antiparasitaire réussissant à pénétrer dans les cellules ;
- L'efflux accru, qui permet d'éliminer les substances actives parfois dès leur pénétration ou pendant leur translocation et avant qu'elles n'atteignent leur cibles grâce à des transporteurs comme les protéines ATP-Binding Cassettes (ABC) ;
- La séquestration moléculaire, qui neutralise ou stocke les antiparasitaires et les empêche également d'atteindre leur cible pendant leur translocation ;
- La détoxication exacerbée, qui diminue la quantité de substance active pouvant atteindre la cible en augmentant leur métabolisme, ce qui implique des familles d'enzymes de détoxication comme les cytochromes P450, les glutathion-S-transférases et les carboxylestérases ;
- Et enfin les modifications ou la surexpression des cibles moléculaires, qui permettent de réduire la sensibilité des parasites aux antiparasitaires en diminuant l'affinité de leurs sites actifs ou en les "diluant" grâce à une augmentation du nombre de cibles.

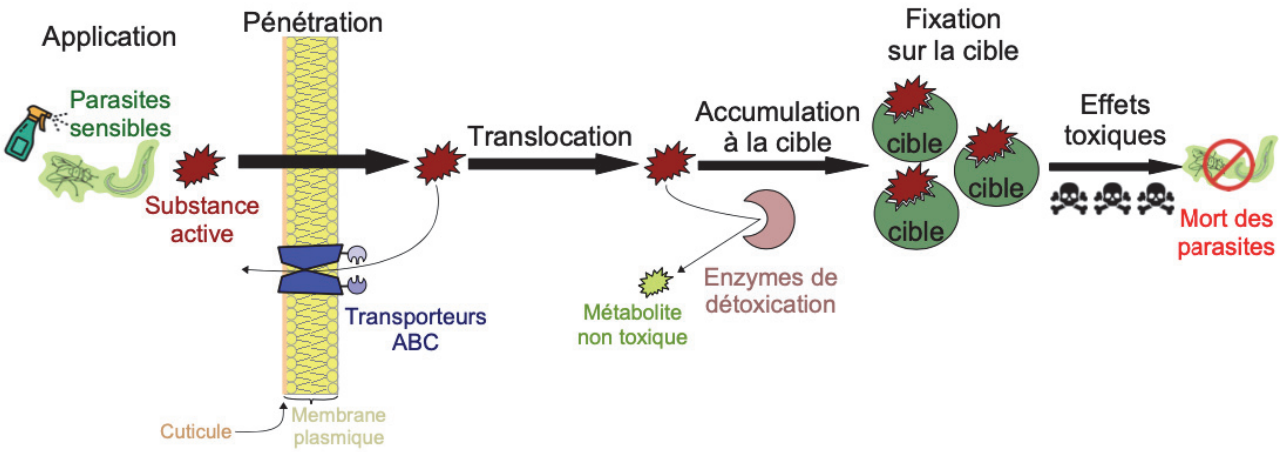


Figure 89 : Métabolisme d'une substance active chez des parasites sensibles. Une fois l'antiparasitaire appliqué, les molécules vont pénétrer dans l'organisme à travers la cuticule et la membrane plasmique des différentes cellules, notamment épithéliales. Une partie de ces molécules est éliminée grâce aux transporteurs ATP-Binding Cassettes (ABC) tandis que l'autre partie va subir une translocation jusqu'à la cible. Des enzymes de détoxication métabolisent une partie de ces molécules alors que le reste s'accumule au niveau des cibles avant de s'y fixer et de les saturer. Leur fixation provoque divers effets toxiques (cytotoxiques, neurotoxiques, etc.) qui finit par tuer les parasites sensibles. Les différentes flèches noires schématisent la concentration en substance active à chaque étape (d'après R4P, 2016).

C'est dans cet ordre qui reflète le cheminement d'un antiparasitaire à travers un organisme cible que nous étudierons ces mécanismes dans les sections suivantes. Cette progression nous permettra de comprendre de manière systématique l'enjeu posé par chaque mécanisme de résistance et de le situer dans un tableau plus général.

a. La résistance comportementale

i) Définition

La résistance comportementale est une notion observée depuis les années 1940 et pourtant peu étudiée à cause de sa complexité, de la difficulté à la définir en elle-même mais également à l'inscrire dans les définitions de la résistance établies précédemment et dans la continuité des autres mécanismes (Hubbard et Murillo, 2024a ; Zalucki et Furlong, 2017). Néanmoins, plusieurs auteurs la décrivent comme vitale à la compréhension des résistances et à la santé publique (Hubbard et Murillo, 2024a) et il semblait donc important de détailler les connaissances actuelles sur son mécanisme. Ce comportement a été identifié en réponse à plusieurs insecticides comme les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, le DDT et les pyréthrinoïdes (Tangtrakulwanich et Reddy, 2014) chez divers parasites d'importance agricole, principalement les termites, certains coléoptères, les diptères comme *Drosophila melanogaster* et chez certains acariens mais aussi chez les parasites d'importance vétérinaire comme *Musca domestica* que l'on retrouve dans de nombreux élevages ou encore en santé publique avec les cafards et particulièrement *Blattella germanica* (Hubbard et Murillo, 2024a ; Lockwood et al., 1984).

L'une des définitions les plus acceptées est celle de Sparks et al. (1989) qui la décrivent comme un "comportement évolué permettant de réduire l'exposition à un composé toxique, augmentant ainsi la survie des individus dans un environnement qui serait autrement fatal" (Sparks et al., 1989). On peut diviser ce phénomène en deux grandes catégories, chacune

impliquant des mécanismes différents permettant aux parasites de minimiser le contact avec l'antiparasitaire ou de l'éviter complètement :

- La résistance dépendante du stimulus : elle repose sur la capacité des parasites à détecter la présence de l'antiparasitaire grâce à leurs récepteurs sensoriels, ce qui déclenche des réponses comportementales reposant soit sur la mobilité soit sur l'immobilité du parasite. Une mobilité accrue permet de réduire le temps de contact avec l'antiparasitaire avant d'absorber des doses létales, on peut citer l'irritabilité où le parasite quitte une zone traitée rapidement après son contact, ou la répulsion où il évite activement la zone traitée sans avoir besoin d'être en contact direct avec la molécule. Ce type de résistance a été observé principalement chez les diptères et résulterait d'une mutation sur les récepteurs sensoriels ou les voies neuronales en réponse à une exposition répétée aux produits. Une augmentation de l'immobilité du parasite permet de réduire la quantité d'antiparasitaires avec laquelle il est en contact en limitant les déplacements sur les surfaces traitées (Davidson, 1953 ; Haubruge et Amichot, 1998 ; Hubbard et Murillo, 2024a ; Lockwood et al., 1984 ; Sparks et al., 1989).
- La résistance indépendante du stimulus : elle repose sur des comportements innés et acquis lors de processus évolutifs, qui permettent de limiter l'exposition aux antiparasitaires grâce à une préférence pour des environnements non traités qu'on appelle exophilie, qui peut évoluer en une modification des comportements alimentaires et l'alimentation sur des hôtes en dehors des zones exposées, appelée exophagie. Ces comportements sont observés chez des parasites ayant une bonne capacité d'adaptation à des environnements variés. On peut également trouver dans cette catégorie des parasites possédant des cycles de vie complexes avec une désynchronisation vis à vis des traitements permettant au stade sensible de ne plus être exposé à l'antiparasitaire (Hubbard et Murillo, 2024a ; Lockwood et al., 1984 ; R4P, 2020).

Ce phénomène est schématisé dans la figure 90 suivante :

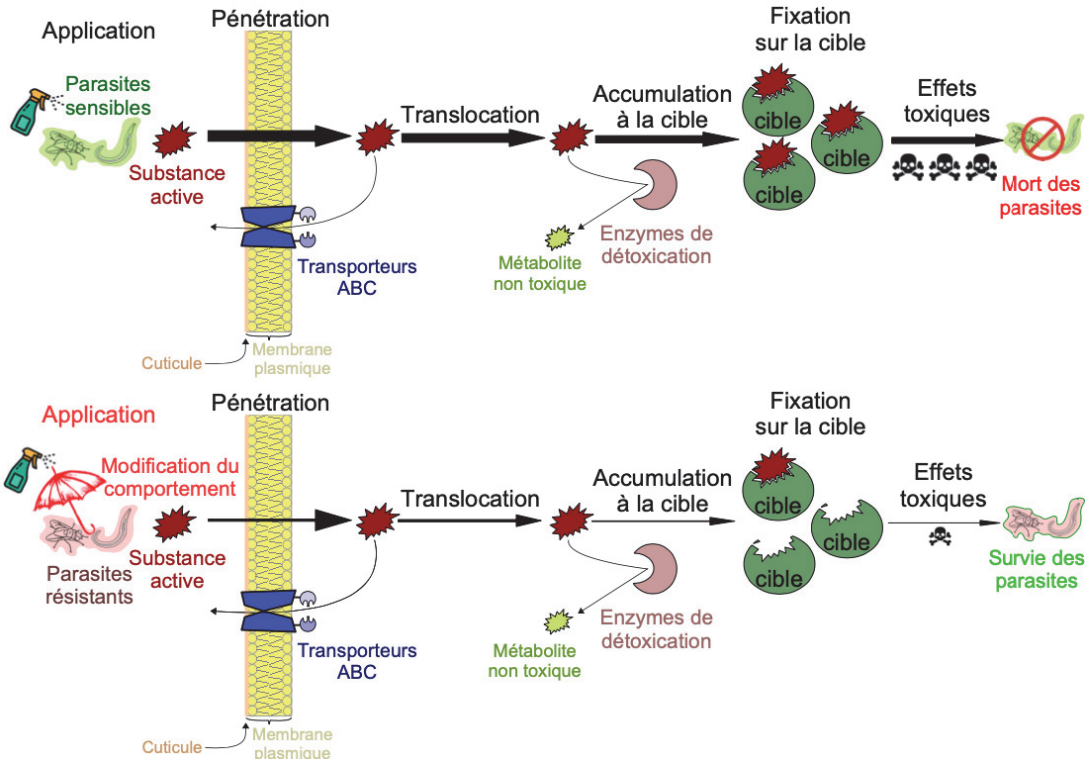


Figure 90 : Effets de la résistance comportementale sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles. Les différents comportements en lien avec cette résistance,

schématisés par le parapluie, permettent de diminuer l'exposition à la substance active et *in fine* son effet sur les cibles moléculaires et sa toxicité, permettant la survie des individus résistants. Les différentes flèches noires schématisent la concentration en substance active à chaque étape (d'après R4P, 2020).

ii) Mécanisme d'un point de vue moléculaire

La détection de cette résistance sur le terrain nécessite d'observer des incohérences entre les tests physiologiques de résistance réalisés en laboratoire et l'efficacité de contrôle sur le terrain (Hubbard et Murillo, 2024a). L'une des difficultés majeures dans l'étude de ce mécanisme de résistance est de ne pas confondre le phénomène de résistance comportementale avec des phénomènes de répulsion qui sont des comportements recherchés de certains antiparasitaires (comme les pyréthrinoïdes pour l'effet répulsif des phlébotomes et des moustiques) ou encore avec des phénomènes d'irritabilité ou d'évitement innés dans une population et non hérités. Il faut donc garder en tête que la résistance comportementale observée dans une population donnée pour un antiparasitaire donné implique que cette population y ait été initialement sensible et que l'évitement ou l'irritabilité aient été amplifiés par la pression de sélection des molécules au fil du temps (Zalucki et Furlong, 2017 ; Hubbard et Murillo, 2024a). Les études ayant pu remonter jusqu'aux mécanismes moléculaires à l'origine de cette résistance comportementale sont rares. Par exemple, chez la mouche domestique *Musca domestica* résistante à l'imidaclopride, il semblerait que la répulsion soit liée à l'héritabilité d'un caractère polygénique qui ne soit ni totalement récessif ni totalement dominant, situé sur les autosomes 1 et 4 (Hubbard et Gerry, 2021 ; Hubbard et Murillo, 2024b). D'autres études portant sur l'aversion au D-glucose présent dans les appâts d'hydraméthylnone chez les blattes germaniques *Blattella germanica* ont mis en avant le rôle d'un caractère incomplètement dominant contrôlé par un gène situé sur l'autosome 9 (Ross et Silverman, 1995 ; Silverman et Bieman, 1993). Les liens réels entre ces gènes et la résistance comportementale n'ont en revanche pas été élucidés (Ross et Silverman, 1995). La résistance comportementale peut également s'accompagner d'une résistance physiologique chez les mêmes espèces et pour les mêmes antiparasitaires, mais ce n'est pas toujours le cas. Par exemple chez *Musca domestica*, des mécanismes de résistance physiologique ont aussi été associés à l'autosome 1 (conférant une résistance au lindane, à des organophosphates et aux pyréthinoïdes) et à l'autosome 4 (conférant une résistance au fipronil, aux cyclodiènes et à l'imidaclopride (Lockwood et al., 1984).

iii) Principaux cas de résistance comportementale étudiés

L'un des cas les plus étudiés de résistance comportementale porte sur la mouche domestique *Musca domestica*. Les premières observations de résistance comportementale chez cette espèce remontent à 1949 où un phénomène d'irritabilité au DDT a été décrit, réduisant l'efficacité des traitements. Les mouches évitaient les murs et les plafonds imprégnés d'insecticides dans les bâtiments agricoles traités, préférant alors se poser sur des surfaces non traitées comme les mangeoires, les équipements ou le sol (King et Gahan, 1949). Des études plus récentes ont mis en évidence leur capacité à reconnaître et éviter les appâts contenant de l'imidaclopride (répulsion), supposément grâce à des mutations altérant la perception de l'imidaclopride par certains chémorécepteurs comme les sensilles gustatives de ces populations, les rendant amers et irritants. Le lien exact entre les chémorecepteurs et les facteurs sur les autosomes 1 et 4 vus précédemment n'a pas encore été établi (Hubbard et Gerry, 2021 ; Hubbard et Murillo, 2024a ; Torres et al., 2024).

Un autre cas ayant été beaucoup étudié est celui de la résistance comportementale de *Blattella germanica* évoquée précédemment, qui se manifeste par une répulsion envers les appâts contenant du D-glucose traditionnellement utilisés pour délivrer les insecticides comme l'hydraméthylnone et qui a été documentée dans plusieurs populations exposées de manière répétée à ces appâts (Silverman et Bieman, 1993). Dans ces populations, le D-glucose stimule simultanément les neurones gustatifs sensibles au sucré et ceux sensibles à l'amertume, ce qui se traduit à la fois en effet phagostimulant et en effet aversif (Wada-Katsumata et al., 2013 ; Wada-Katsumata et al., 2018). Cet effet répulsif est si fort qu'en l'absence d'autre choix d'aliment les blattes refusent de s'alimenter, menant à leur mort (Silverman et Selbach, 1998). Bien que ce cas relève plus de la santé publique que des domaines agricole ou vétérinaire, il est utile à la compréhension du mécanisme de résistance et met en avant le fait que la molécule en elle-même n'est pas toujours responsable de l'aversion aux appâts (Silverman et Bieman, 1993).

En 1984, Lockwood et al. avaient déjà recensé cent cinquante-quatre cas de résistance comportementale dans les domaines agricole, vétérinaire et de santé publique, touchant de nombreuses espèces (principalement les diptères pour plus de la moitié des cas, mais aussi les coléoptères, orthoptères et d'autres ordres moins représentés) et relatives à de nombreux antiparasitaires (principalement le DDT, les organophosphorés, les organochlorés, les carbamates et les pyréthrinoïdes comme vu précédemment). Il est intéressant de noter que certaines espèces peuvent développer des résistances comportementales à plusieurs insecticides, comme *Musca domestica*, et que les mécanismes impliqués ne sont pas nécessairement les mêmes (Lockwood et al., 1984). Le tableau suivant résume quelques cas de résistance comportementale les plus étudiés, la liste n'est pas exhaustive.

Espèces	Domaine	Type de résistance comportementale (et molécule ciblée)	Mécanismes / Comportements	Références
Musca domestica	Vétérinaire	Irritabilité (DDT)	Irritabilité par contact avec le DDT poussant les mouches à se déplacer en dehors des zones traitées.	King et Gahan, 1949
		Répulsion (imidaclopride)	Modification de la perception de l'imidaclopride qui devient amer et obtient un effet répulsif.	Hubbard et Gerry, 2021
Blattella germanica	Santé publique	Répulsion (hydraméthylnone)	Modification de la perception du D-glucose qui devient un signal aversif, en faisant un répulsif.	Silverman et Bieman, 1993 ; Wada-Katsumata et al., 2013 ; Silverman et Selbach, 1998

Haematobia irritans	Vétérinaire	Mobilité accrue (perméthrine, deltaméthrine)	Augmentation de la mobilité pour minimiser le temps de contact avec l'insecticide.	Haubruge et Amichot, 1998
Heliothis virescens	Agriculture	Immobilité (pyréthrinoïdes)	Diminution de la mobilité des larves limitant le contact avec l'insecticide sur les surfaces.	Sparks et al., 1989
Drosophila melanogaster	Agriculture	Répulsion (Malathion)	Mutation probable sur les récepteurs gustatifs, la molécule obtient un goût aversif.	Pluthero et threlkeld, 1981

Tableau 9 : Quelques cas de résistance comportementale les plus étudiés en médecine vétérinaire et en agriculture. DDT = Dichlorodiphényltrichloroéthane

b. Barrière physique et modification physico-chimiques limitant la pénétration du pesticide

i) Définition

La résistance par diminution de la pénétration de l'antiparasitaire à travers la cuticule a été identifiée pour la première fois dans les années 1960. Elle repose sur une « barrière physique » qui ralentit l'entrée des antiparasitaires dans l'organisme ou limite leur quantité, ce qui conduit également à une diminution de leur présence au niveau des sites cibles après distribution par l'hémolymphe (Forgash et al., 1962 ; R4P, 2020). Ce mécanisme est de nouveau peu étudié et son impact sur la résistance a longtemps été négligé car il semblait ne conférer qu'un faible niveau de résistance, mais il a été récemment prouvé qu'il agissait de manière synergique avec d'autres mécanismes de résistance comme la détoxication, en favorisant le métabolisme des antiparasitaires dont la cinétique de pénétration sera plus lente, permettant aux insectes résistants de limiter les dommages internes, de survivre à l'exposition à ces molécules et de se reproduire (Haubruge et Amichot, 1998 ; Jacobs et al., 2023 ; Scott et al., 2024). L'effet de ce mécanisme de résistance est schématisé dans la figure 91.

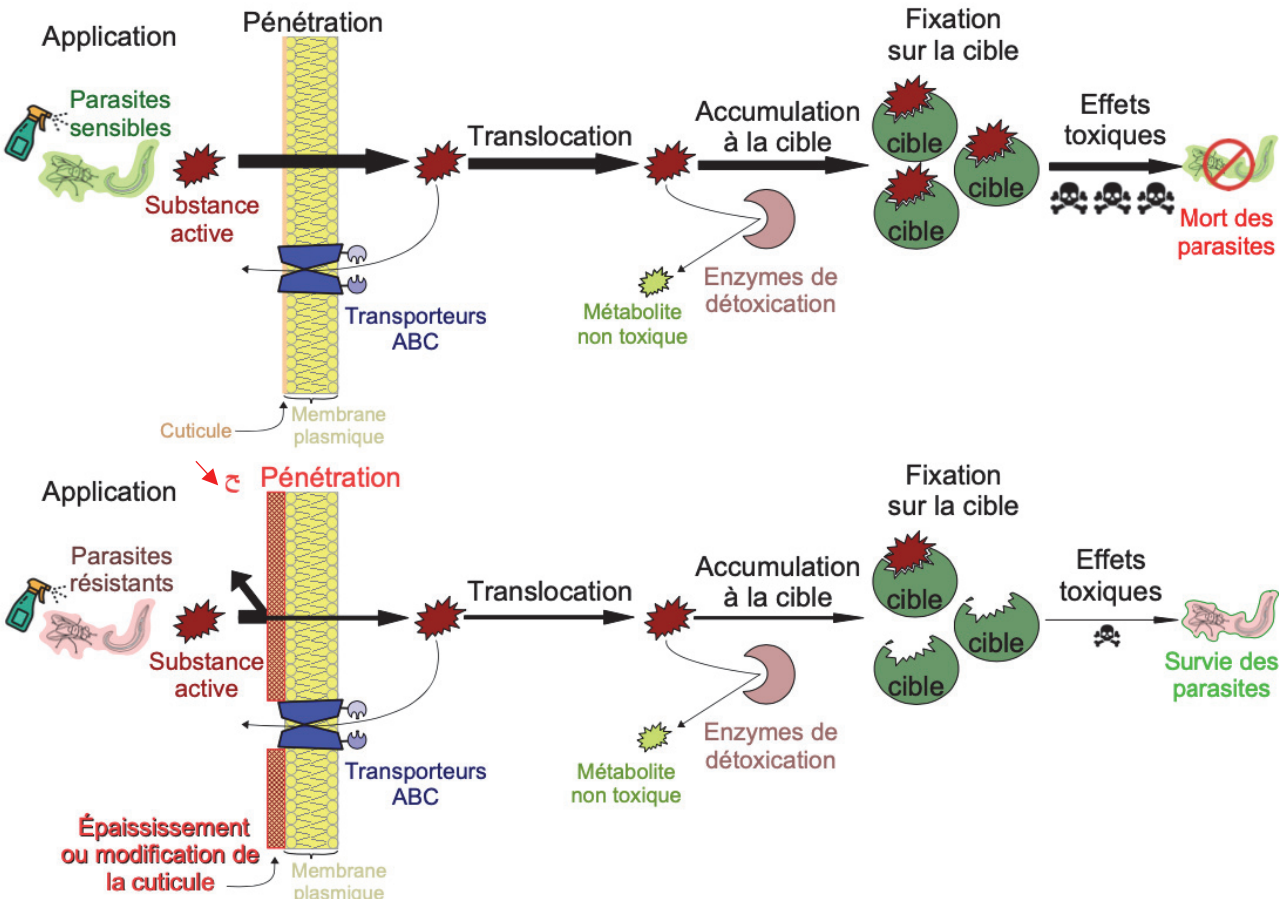


Figure 91 : Effets de la résistance par diminution de la pénétration de l'antiparasitaire dans l'organisme, en comparaison avec le métabolisme habituel chez des individus sensibles. Un épaississement de la cuticule ou une modification de sa composition chez les individus résistants empêchent une partie des molécules de pénétrer dans l'organisme et *in fine* de se fixer sur les cibles moléculaires et de provoquer des effets toxiques. Les flèches noires schématisent la concentration de molécules d'antiparasitaires disponibles à chaque étape (d'après R4P, 2020).

La résistance cuticulaire aux insecticides peut être étudiée en comparant la quantité d'antiparasitaires restant à la surface de la cuticule à celle ayant pénétré dans l'organisme après une exposition contrôlée, grâce à des radiomarqueurs. Une autre méthode consiste à injecter directement l'insecticide, ce qui permet de contourner la barrière cuticulaire, et d'évaluer si la résistance diminue significativement par rapport à une application externe ou non (Balabanidou et al., 2018 ; Cai et al., 2024).

ii) Mécanismes moléculaires

La cuticule des parasites est la première structure faisant barrière aux insecticides, elle est constituée d'une fine couche externe riche en hydrocarbures et en lipides (l'épicuticule), qui a des propriétés de protection hydrophobes et permet de retenir les molécules polaires dont certains antiparasitaires, et d'une deuxième couche (la procuticule) composée de chitine et de nombreuses protéines ayant une affinité pour la chitine comme les CPR (pour *Cuticular Proteins with Rebers-Riddiford motif*), les CPLCP (pour *Cuticular Proteins of Low Complexity with a highly repetitive Proline-rich region*) ou les CPLCG (pour *Cuticular Protein with Low Complexity Glycine-rich domain*) entre autres. Cette couche représente la majorité de la masse cuticulaire et empêche le passage de certaines molécules apolaires. Le tout est situé sur une couche cellulaire unique produisant les composants cuticulaires,

l'épiderme (Balabanidou et al., 2018 ; Cai et al., 2024). La cuticule externe est la plus étudiée pour ce type de résistance, qui concerne donc majoritairement des antiparasitaires utilisés en pulvérisation ou en topiques et étant habituellement absorbés par la cuticule des parasites (Bantz, 2020), mais il a été montré qu'une diminution de la pénétration conférait également une résistance aux insecticides ayant une action orale chez les parasites, impliquant l'épithélium de l'intestin moyen et la matrice péritrophique dans ce mécanisme (Scott et al., 2024).

La résistance due à la diminution de la pénétration des antiparasitaires repose sur deux mécanismes principaux fonctionnant souvent en synergie : l'épaississement de la cuticule et les modifications de sa composition (Balabanidou et al., 2018 ; Chen et al., 2019).

1. Épaississement de la cuticule

L'épaississement de la cuticule est l'un des mécanismes les plus couramment associés à cette résistance et résulte d'une augmentation de la biosynthèse ou du transport des éléments constitutifs de la cuticule (lipides, protéines structurales, chitine, etc.). Le mécanisme moléculaire semble varier selon les cas recensés, mais repose souvent sur une surexpression des protéines CPR, CPLCP ou CPLCG essentielles pour renforcer la liaison avec la chitine et donc augmenter l'épaisseur des différentes couches de la cuticule (Balabanidou et al., 2018 ; Chen et al., 2019 ; Zheng et al., 2024b), mais d'autres mécanismes comme la surexpression des chitines synthases CHS1 ont également été mis en évidence (Chen et al., 2016). La surexpression de ces protéines et donc l'augmentation transcriptionnelle de ces gènes est généralement due à des mutations dans leur région cis-régulatrice, bien que d'autres mécanismes semblent avoir récemment mis en évidence impliquant des facteurs trans-régulateurs ou encore des microARN (miARN) et des longs ARN non-codants (lncARN), (Pu et Chung, 2024).

À titre d'exemple, les souches de pucerons *Myzus persicae* résistantes aux néonicotinoïdes (Imidaclopride, Clothianidine, Thiaméthoxame et Thiaclopride) présentent une augmentation de l'épaisseur et de la rigidité de la cuticule, associée à une surexpression de 32 protéines cuticulaires qui sont majoritairement des CPR (RR-1, RR-2 et RR-3) ainsi que des CPLCG (ACP-20, collagène, soie, élastine, ...), avec des niveaux d'expression allant de 2,2 à 11,1 fois plus élevés par rapport aux souches sensibles (Puinean et al., 2010 ; Bantz, 2020).

2. Modification de la composition de la cuticule

En parallèle de l'épaississement de la cuticule, des changements dans sa composition s'ajoutent et contribuent à la résistance en modifiant ses propriétés biochimiques et mécaniques. Bien que leurs rôles précis restent à ce jour inconnus, on parle souvent (Balabanidou et al., 2018 ; Pu et Chung, 2024) :

- D'une surexpression des cytochromes P450 dans des cellules spécialisées appelées œnocytes abdominaux, qui mène à l'augmentation de la production d'hydrocarbures cuticulaires et ont un effet imperméabilisant de la cuticule réduisant donc la pénétration de certains antiparasitaires. On dit parfois que ce mécanisme participe aussi à l'épaississement de la cuticule et il sera classé selon les études dans l'une ou l'autre des catégories de mécanismes.

- D'une surexpression de laccase 2, une oxydase de la famille des phénoloxydases, qui catalyse le processus de sclérotisation, c'est-à-dire le durcissement de la cuticule, et le processus de pigmentation de la cuticule. Le durcissement est alors amplifié et la cuticule obtient une rigidité accrue et une perméabilité réduite, diminuant le passage de certains antiparasitaires.
- D'un transport de composants cuticulaires par des transporteurs ABC, qui sont principalement de la sous-famille G et favorisent l'exportation de lipides vers la surface cuticulaire en agissant comme des pompes à efflux. Ces transporteurs ABCG sont eux aussi surexprimés et favorisent alors l'accumulation d'hydrocarbures et autres lipides, augmentant ainsi l'imperméabilité de la cuticule.

Ce deuxième mécanisme reste assez peu décrit en agriculture et en médecine vétérinaire mais on le retrouve chez différentes espèces de moustiques importantes dans la santé humaine et pouvant transmettre des maladies comme la dirofilariose aux animaux domestiques. On retrouve chez les souches d'*Anopheles gambiae* résistantes à la deltaméthrine une surexpression du cytochrome CYP4G qui accentue la synthèse d'hydrocarbures et diminue la quantité d'insecticide pouvant pénétrer la cuticule (Pu et Chung, 2024) ou bien une surexpression des transporteurs ABCG dans leur pattes favorisant le transport de lipides vers l'extérieur de la cuticule (Pignatelli et al., 2018) et chez les souches de *Culex pipiens pallens* résistantes au fenvalérate, un autre pyréthrinoïde, une surexpression du gène laccase 2 *CpLac2* qui renforce la cuticule et diminue la pénétration de l'insecticide (Pan et al., 2008).

iii) Synthèse comparative et exemples

D'un point de vue moléculaire, les mécanismes responsables de la résistance par diminution de la pénétration de l'antiparasitaire semblent similaires dans les domaines vétérinaires et agricoles. L'étude de ces mécanismes n'est en revanche pas assez approfondie pour identifier des mutations identiques entre des souches différentes ou entre les différentes molécules. Le tableau suivant regroupe quelques cas illustrant ce mécanisme de résistance et montrant que les mécanismes sont similaires dans les domaines agricoles et vétérinaires.

Espèces	Domaine	Molécules ciblées	Mécanismes	Références
Myzus persicae	Agriculture	Néonicotinoïdes	Surexpression de 32 protéines cuticulaires CPR et CPLCG, qui augmente l'épaisseur et la rigidité de la cuticule.	Puinean et al., 2010
Bactrocera dorsalis	Agriculture	Malathion	Surexpression des protéines cuticulaires CPCFC (qui portent le nom de leur motif) qui augmente l'épaisseur de la cuticule. L'expression du gène *CPCFC* est régulée par le miARN miR944 et le lncARN lnc19419.	Pu et Chung, 2024
		β-cyperméthrine	Épaississement de la cuticule et solidification grâce à des couches plus denses de chitine et une structure plus laminée.	Lin et al., 2012

Musca domestica	Vétérinaire	Fluralaner	Diminution de la pénétration via un épaississement cuticulaire et une modification des propriétés de la cuticule. La résistance est liée au chromosome 3, aucune mutation précise identifiée.	Scott et al., 2024
		Fenthion	Mécanisme moléculaire inconnu.	Devries et Georghiou, 1981
Helicoverpa armigera	Agriculture	Fenvalerate	Surexpression des gènes CP*LCP17* et *SgAbd5*, ce qui renforce la structure lamellaire de la cuticule et diminue sa perméabilité.	Zheng et al., 2024b
Drosophila melanogaster	Vétérinaire	Avermectines	Surexpression des gènes *DmeCHS1* et *DmeCHS2* provoquant une augmentation de la synthèse de chitine et un épaississement de la cuticule. Ce phénomène est régulé par une voie de signalisation EGFR/AKT/ERK/Relish mettant en jeu des récepteurs membranaires à la croissance cuticulaire, des kinases et des facteurs de transcription.	Chen et al., 2016
Rhipicephalus microplus	Vétérinaire	Cyperméthrine	Mécanisme exact inconnu.	Gupta et al., 2023

Tableau 10 : Quelques cas de résistance par diminution de la pénétration des antiparasitaires à travers la cuticule en médecine vétérinaire et en agriculture. AKT = protéine kinase B ; CHS = Chitine synthase, CPLCG = *Cuticular Protein with Low Complexity Glycine-rich domain*, CPR = *Cuticular Proteins with Rebers-Riddiford motif*, EFGR = Epidermal Growth Factor Receptor ; ERK = Extracellular signal-Regulated Kinase ; lncARN = long ARN non-codant, miARN = microARN.

c. Efflux accru (excrétion via des transporteurs)

i) Définition

L'efflux accru, ou efflux actif, est un autre mécanisme de résistance observé chez de nombreux parasites agricoles et vétérinaires mais toujours peu étudié. Il met en jeu des transporteurs membranaires de la super-famille des ATP-Binding Cassettes (ABC), présents dans presque tous les tissus et capables d'extruder hors des cellules un grand nombre de molécules, dont certains antiparasitaires et leurs métabolites, empêchant leur accumulation (Merzendorfer, 2014 ; Wu et al., 2019). Lorsque les gènes de ces transporteurs sont surexprimés, la concentration d'antiparasitaires intracellulaire s'en trouve diminuée avant même que ceux-ci ne puissent atteindre leurs cibles biologiques, permettant à certains parasites de survivre à l'exposition comme schématisé dans la figure 92 : c'est ce qu'on appelle la phase 0 du métabolisme des xénobiotiques. Certaines études incluent également dans cette résistance une augmentation du rôle des ABC dans la phase III de la détoxication et donc l'excrétion accrue des composés résultant des phases I et II qui seront vues en détail dans la partie II.4.e (Dermauw et Van Leeuwen, 2014). Leur affinité pour un large spectre d'allocrites les rend susceptibles d'être inclus dans des phénomènes de résistances croisées et/ou de résistances multiples, en faisant un élément important dans

la résistance et permettant aux parasites de survivre à l'exposition de différentes molécules dans des environnements où la pression de sélection est élevée, grâce à un même mécanisme moléculaire pour la résistance croisée par exemple (Sun et al., 2017).

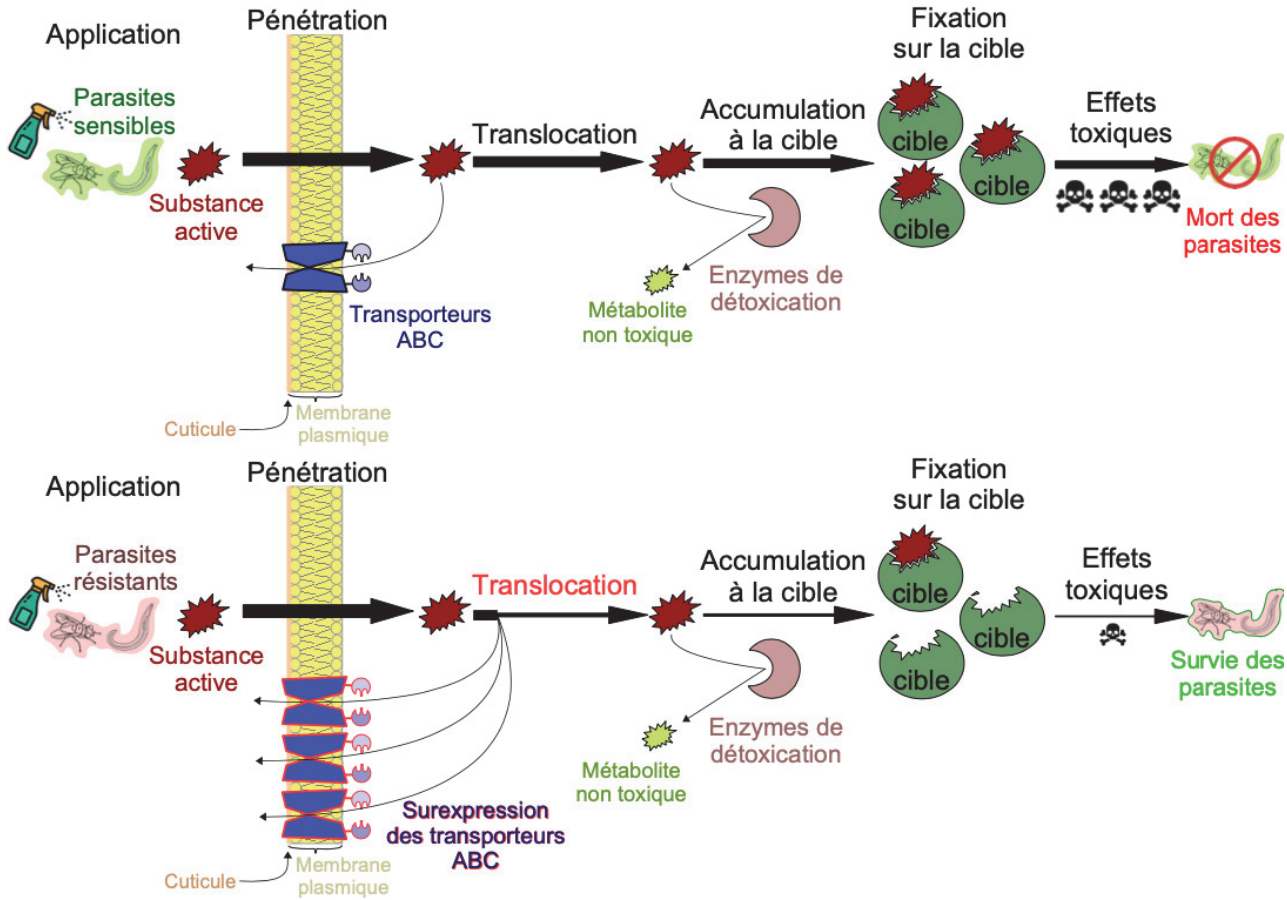


Figure 92 : Effets de la résistance par efflux accru sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles. Une partie des molécules ayant pénétré dans l'organisme est habituellement extrudée hors de la cellule grâce aux transporteurs ATP-Binding Cassette (ABC). Une surexpression de ces transporteurs ABC permet d'éliminer plus de substance active en dehors de la cellule et d'ainsi diminuer la concentration de molécules (schématisée par les flèches noires) qui peuvent se fixer sur les cibles moléculaires et induire des effets toxiques (d'après R4P, 2020).

ii) Les transporteurs ABC : structure et fonction

Ces transporteurs sont des protéines localisées dans tous les tissus et principalement dans les tubes de Malpighi, des organes excréteurs chez les insectes, ainsi que dans l'épiderme et l'épithélium digestif (Chen et al., 2016 ; Gott et al., 2017).

Les protéines ABC se divisent en huit sous-familles, de ABCA à ABCH, selon leur séquence d'acides nucléiques et leur organisation structurale (Buss et Callaghan, 2008 ; Wu et al., 2019) :

- Certaines sont des protéines transmembranaires responsables du transport actif de nombreux substrats, c'est le cas des transporteurs ABCA à ABCD, ABCG et ABCH. On compte parmi elles les P-glycoprotéines (P-gp), qui appartiennent principalement à la sous-famille ABCB, sont souvent associées à la résistance multidrogue (MDR) et largement impliquées dans les phénomènes de résistance par efflux accru chez les parasites.

- Certaines sont des protéines non-transporteuses situées dans le cytosol et impliquées dans la régulation de la biosynthèse de protéines, c'est le cas de ABCE et ABCF et leur rôle ne nous intéresse pas pour la résistance aux antiparasitaires.

La structure des transporteurs ABC est très conservée. On retrouve des transporteurs dits "complets", qui comportent quatre domaines fonctionnels modulaires, dont deux domaines transmembranaires (TMD pour *transmembrane domains*) et deux domaines de liaison à l'ATP (NBD pour *nucleotide binding domains*), et les transporteurs dits "demi transporteurs" ne contenant qu'un seul TMD et un seul NBD et qui nécessitent un assemblage avec d'autres dimères pour être fonctionnels (Buss et Callaghan, 2008 ; Merzendorfer, 2014 ; Wu et al., 2019). Les TMD sont constitués de six hélices α membranaires et sont responsables de la reconnaissance et de la liaison de substrats très variés (et dans notre cas, des molécules d'antiparasitaires). Les NBD sont situés sur de larges boucles cytoplasmiques et interviennent dans l'hydrolyse de l'ATP qui fournit l'énergie nécessaire au transport actif du substrat vers le milieu extracellulaire. Ils contiennent des motifs structuraux spécifiques comme le motif signature C spécifique des transporteurs ABC, les motifs Walker A et B, semblables à toutes les protéines capables de fixer et d'hydrolyser l'ATP et dont Walker B est responsable de l'activité catalytique de la molécule et enfin le motif H, la boucle D et boucle Q qui sont impliqués dans la stabilisation des états catalytiques (Gott et al., 2017 ; Pan et al., 2020 ; Wu et al., 2019).

L'hypothèse la plus probable pour le fonctionnement de ces transporteurs est celle du modèle connu sous le nom d'ATP-switch, qui décrit ce transport actif comme un cycle coordonné qui comprend (Dermauw et Van Leeuwen, 2014 ; Wu et al., 2019) :

- Une phase de liaison du substrat où les molécules antiparasitaires se lient dans leur site de fixation formé à l'interface de deux TMD, déclenchant un changement de conformation transmis vers les NBD ;
- Une phase d'activation des NBD durant laquelle l'ATP se lie à son site de fixation ce qui induit l'état "fermé" des deux dimères NBD et donc du transporteur, du côté cytoplasmique ;
- Une phase de transport du substrat, où ce dernier changement de conformation est transmis vers les TMD qui subissent une rotation permettant l'ouverture du transporteur vers l'extérieur de la cellule, permettant la translocation du substrat en dehors de la cellule ;
- Et enfin une phase de retour à l'état initial durant laquelle l'ATP est hydrolysée, ce qui déstabilise l'état "fermé" des deux dimères NBD qui vont alors se rouvrir, libérer l'ADP et le Pi et retrouver leur conformation initiale. Le transporteur est alors prêt à accueillir une nouvelle molécule d'antiparasitaire.

iii) Mécanisme de résistance d'un point de vue moléculaire

L'expression et l'activité de ces transporteurs sont régulés par des facteurs de transcription, comme Cap'n'collar, qui activent leur expression en réponse aux xénobiotiques (Wu et al., 2019), mais aussi par la voie de signalisation EGFR/AKT/ERK qui comprend le récepteur du facteur de croissance épidermique (EFGR, pour *Epidermal Growth Factor Receptor*), la protéine kinase B (AKT) et une kinase régulée par les signaux extracellulaires (ERK, pour *Extracellular signal-Regulated Kinase*) et est notamment impliquée dans la régulation de l'expression des P-gp. Ce sont principalement ces voies de régulation qui, lors d'une exposition répétée à certaines molécules antiparasitaires, peuvent subir des mutations et conduire à la surexpression transcriptionnelle des gènes des transporteurs ABC chez des populations résistantes (Chen et al., 2016 ; Wu et al., 2019).

iv) Méthodes pour l'étude de ce mécanisme

L'implication des transporteurs ABC dans la résistance aux antiparasitaires peut être étudiée par une combinaison de plusieurs outils, notamment en suivant un arbre décisionnel proposé par Gott et al. (2017) qui permet de se poser différentes questions et de réaliser diverses étapes expérimentales afin de confirmer ou d'infirmer l'implication de ces transporteurs dans les phénomènes de résistance observés (Gott et al., 2017). On peut donc utiliser des inhibiteurs des transporteurs ABC, comme le vérapamil, qui permet d'observer une chémosensibilisation des parasites lorsqu'ils sont impliqués dans la résistance, mais aussi des inducteurs des transporteurs ABC qui augmentent leur activité et devraient rendre les parasites encore plus résistants. Sur le plan génétique, des analyses transcriptionnelles peuvent permettre d'identifier les gènes surexprimés dans les souches résistantes, notamment en cherchant les motifs Walker A et B couplés au motif signature C. Il existe également des tests fonctionnels comme les essais ATPase qui mesurent l'hydrolyse de l'ATP au contact d'un insecticide pour déterminer si les transporteurs ABC sont impliqués dans la résistance ou non. Ces études sont essentielles pour mieux comprendre ce mécanisme et mettre en place des stratégies de gestion de la résistance adéquates (Dermauw et Van Leeuwen, 2014 ; Gott et al., 2017).

v) Exemples

Ces cas de résistance par efflux accru ont été rapportés dans de nombreuses espèces de parasites d'importance agricole et vétérinaire et contre de nombreuses molécules, participant souvent à des phénomènes de résistance croisée ou multiple. La plupart ont été recensés par Dermauw et Van Leeuwen (2014) bien que les mécanismes exacts ne soient pas toujours connus (Dermauw et Van Leeuwen, 2014). Le tableau suivant regroupe quelques cas illustrant ce mécanisme de résistance et montrant les similarités entre les deux domaines agricole et vétérinaire.

Espèces	Domaine	Molécules ciblées	Mécanismes	Références
Haemoncus contortus	Vétérinaire	Lactones macrocycliques (ivermectine)	Surexpression de P-gp, P-gp2 étant le principal transporteur associé à la résistance aux lactones macrocycliques.	Fissiha et Kinde, 2021
Helicoverpa armigera	Agriculture	Pyréthrinoïdes Organophosphates Cyclodiènes	Surexpression de P-gp entraînant une résistance croisée à plusieurs molécules.	Srinivas et al., 2004
Myzus persicae	Agriculture	Carbamates (pirimicarbe)	Surexpression des transporteurs ABCG et ABCH, trois unigènes différents ont été identifiés comme surexprimés.	Silva et al., 2012
Plutella xylostella	Agriculture	Chlorpyrifos Fipronil	Surexpression de plusieurs transporteurs ABC (A, C, G et H).	You et al., 2013

Rhipicephalus microplus	Vétérinaire	Lactones macrocycliques (avermectine, ivermectine, moxidectine) Organophosphates (chlorpyrifos)	Participation des transporteurs ABCB, mise en évidence grâce aux inhibiteurs cyclosporine A et MK571. Le gène d'un demi transporteur ABCB (*RmABCB10*) a été identifié comme surexprimé dans les populations résistantes à l'ivermectine.	Pohl et al., 2011, 2012
Laodelphax striatellus	Agriculture	Chlorpyrifos Deltaméthrine Imidaclopride	Surexpression de seize gènes ABC dans plusieurs souches résistantes, dont huit appartenant aux sous-familles ABCB/C/D/G surexprimés dans toutes les souches résistantes étudiées.	Sun et al., 2017

Tableau 11 : Quelques cas de résistance par efflux accru étudiés en médecine vétérinaire et en agriculture. ABCA à ABCH = ATP-Binding Cassettes A à H ; P-gp = P-glycoprotéines

d. La séquestration moléculaire

i) Définition

La résistance par séquestration moléculaire est un mécanisme récemment mis en évidence chez plusieurs insectes agricoles et quelques moustiques pouvant avoir un intérêt en médecine vétérinaire, la majorité des études datant des années 2020. Ce mécanisme implique la séquestration ou l'isolation des molécules d'antiparasitaires par des protéines spécifiques, dont les protéines olfactives (OBP pour *Odorant Binding Proteins*) et les protéines chimiosensorielles (CSP pour *Chemosensory Proteins*), qui sont surexprimées dans les populations résistantes et se lient aux molécules toxiques, les empêchant ainsi d'atteindre leurs cibles et d'agir normalement, comme schématisé dans la figure 93 (Deng et al., 2024 ; Pu et Chung, 2024). Un autre type de séquestration dit "intracellulaire" ou "vacuolaire" existe dans les mécanismes de résistance aux herbicides mais, à la connaissance de l'auteur, il n'a pas été identifié chez les parasites à ce jour. Il peut cependant être intéressant de le garder en tête car il n'est pas impossible qu'il se développe un jour (R4P, 2020).

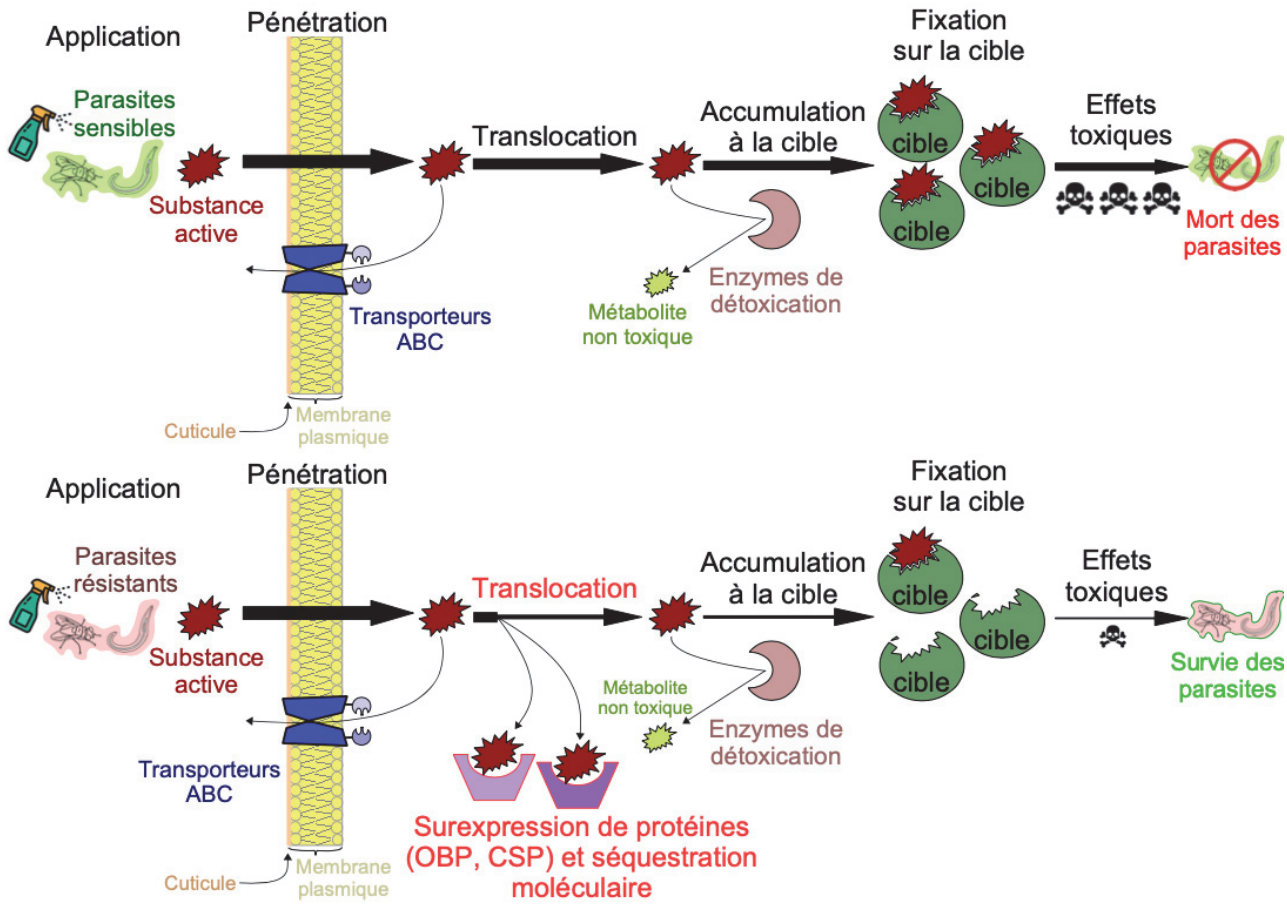


Figure 93 : Effets de la résistance par séquestration moléculaire sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles. Une surexpression de protéines telles que les protéines olfactives (OBP) et les protéines chimiosensorielles (CSP) permet de fixer et de séquestrer les molécules d'antiparasitaires lors de leur translocation jusqu'à leurs cibles et donc de diminuer leur concentration (représentée par ls flèches noires) et leurs effets toxiques (d'après R4P, 2020).

ii) Structure-fonction des OBP/CSP et mécanisme de la résistance

Les OBP et les CSP sont des petites protéines compactes principalement présentes dans les pattes et les antennes des insectes et qui ont pour rôle de fixer et de transporter des molécules lipophiles variées, comme des composés odorants ou des phéromones, jusqu'à leurs récepteurs dans le système chimiosensoriel, permettant leur détection (Pelosi et al., 2008 ; Pu et chung, 2004 ; Yao et al., 2024). Ces protéines possèdent une structure stabilisée par un (OBP) ou deux (CSP) ponts disulfures, ils contiennent majoritairement des hélices α formant une cavité hydrophobe impliquée dans la fixation des substrats et qui s'est également révélée capable de fixer certains insecticides grâce à des interactions hydrophobes et liaisons hydrogènes entre leurs résidus (Pelosi et al., 2008 ; Deng et al., 2024). La surexpression de ces protéines dans les populations résistantes semble être induite par des facteurs de transcription spécifiques, comme c'est le cas dans les populations de *Nilaparvata lugens* résistantes au chlorpyrifos, où le facteur Lim1β régule l'expression du gène *OBP5* (Deng et al., 2024). Les complexes protéines-antiparasitaires semblent par la suite être éliminés via les fèces dans l'intestin des insectes (Pelosi et al., 2008).

iii) Exemples

Le tableau suivant regroupe quelques cas intéressants de résistance par séquestration moléculaire chez des insectes d'intérêt agricole ou vétérinaire et décrit brièvement leurs mécanismes, qui sont similaires mais touchent des protéines olfactives ou chimiosensorielles différentes dans les quelques cas étudiés à ce jour.

Espèces	Domaine	Molécules ciblées	Mécanismes	Références
Anopheles gambiae	Santé publique / vétérinaire	Pyréthrinoïdes	Surexpression de la protéine olfactive SAP2 (protéine des appendices sensoriels) séquestrant les pyréthrinoïdes dans les pattes des moustiques.	Ingham et al., 2020
Bactrocera dorsalis	Agriculture	Malathion	Surexpression d'OBP28a-2, dont le rôle dans la résistance a été établi après réduction de la sensibilité après knockdown par CRISPR/Cas9.	Chen et al., 2024b
Culex quinquefasciatus	Santé publique / vétérinaire	Deltaméthrine	Surexpression d'OBP28, dont le rôle dans la résistance a été établi après réduction de la sensibilité après knockdown par ARNi.	Shen et al., 2022
Nilaparvata lugens	Agriculture	Chlorpyrifos	Surexpression d'OBP5, liaison spécifique au chlorpyrifos et à son métabolite ce qui empêche leur action sur le système nerveux.	Deng et al., 2024
		Nitenpyrame Sulfoxaflor	Surexpression de OBP3, les résidus Arg51, Asp143, Val50, Phe70, Phe129 et Ile6 semblent être impliqués dans la liaison entre les antiparasitaires et la protéine OBP3.	Zhang et al., 2022
Plutella xylostella	Agriculture	Perméthrine	Surexpression des CSP4, CSP8 et OBP13 dans la tête après exposition à la perméthrine chez les populations résistantes.	Pelosi et al., 2018

Tableau 12 : Quelques cas de résistance par séquestration moléculaire identifiés en médecine vétérinaire et en agriculture. ARNi = ARN interférent, CSP = protéines chimiosensorielles, OBP = protéines olfactives, SAP = Protéine d'Appendice Sensoriel, Arg = Arginine, Asp = Acide aspartique, Phe = Phénylalanine, Val = Valine

e. Résistance métabolique par détoxication

i) Définition et métabolisme habituel

La détoxication exacerbée, ou résistance métabolique par détoxication, est l'un des mécanismes de résistance des parasites aux antiparasitaires les plus importants. Elle repose sur la capacité de ces organismes à métaboliser les composés xénobiotiques, dont les antiparasitaires, en formes moins toxiques, plus hydrophiles et plus facilement excrétables afin de les éliminer avant qu'ils ne puissent atteindre leurs cibles dans l'organisme, comme schématisé dans la figure 94. Le processus enzymatique caché derrière ce métabolisme est complexe et structuré en trois phases successives représentées dans la figure 95 : la fonctionnalisation (phase I), la conjugaison (phase II) et enfin l'excrétion (phase III). Cette dernière phase ne rentre pas à proprement parler dans le mécanisme de résistance par détoxication exacerbée mais est importante à sa compréhension. Ce processus dépend d'enzymes de détoxication situées majoritairement dans les réticulums endoplasmiques lisses et dont les principales sont les cytochromes P450 (CYP), les carboxylestérases (COE) et le glutathion-S-transférases (GST) qui catalysent les différentes réactions menant à des composés moins toxiques (Perry et al., 2011 ; Yu, 2008).

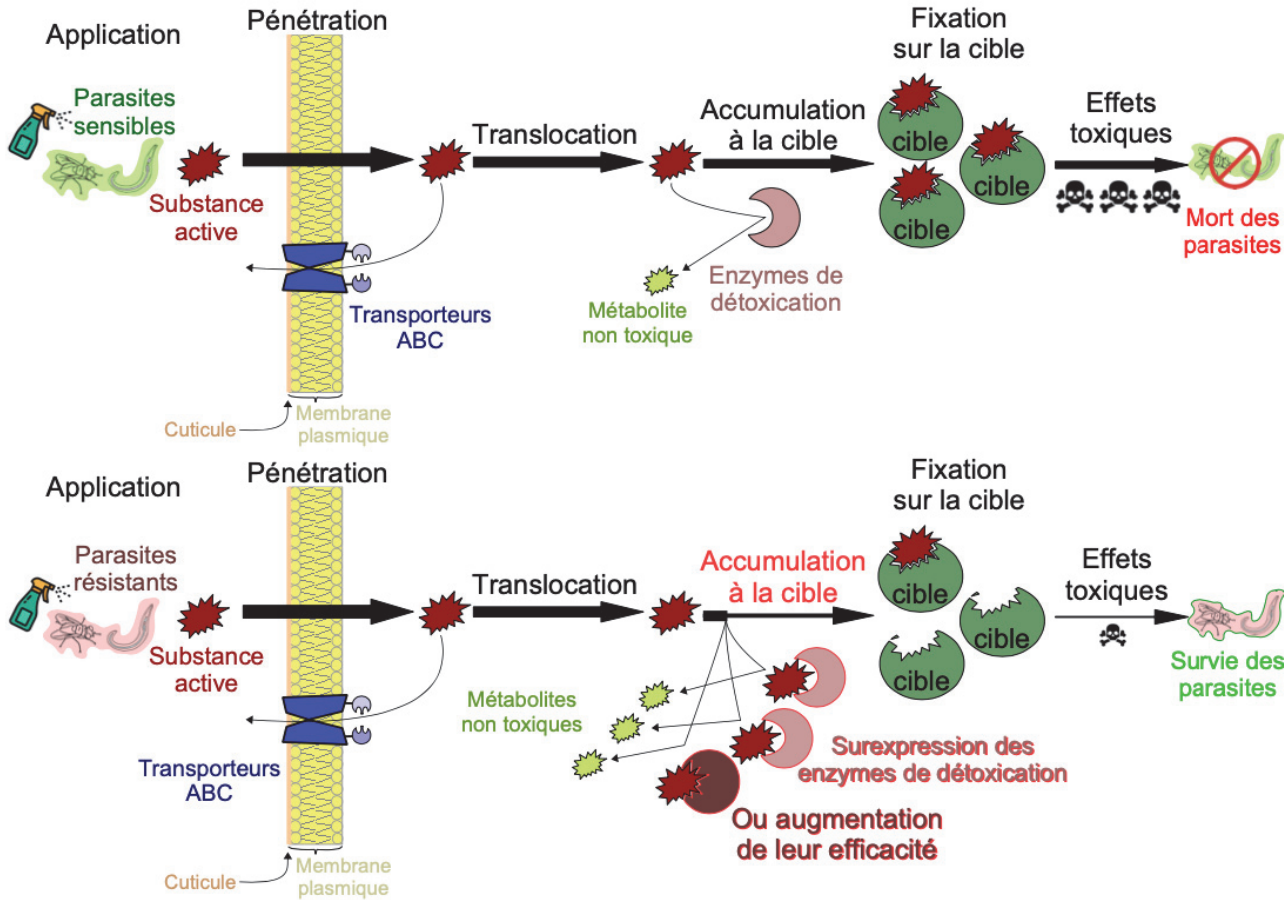


Figure 94 : Effets de la résistance par détoxication exacerbée sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles. Certains phénomènes de duplication ou de surexpression d'enzymes de détoxication amplifient le métabolisme des molécules d'antiparasitaires et empêche leur accumulation à la cible. Des mutations dans la séquence codante des enzymes peuvent également mener à une augmentation de l'efficacité de celles-ci. La diminution de la concentration en molécules qui en résulte (schématisée par les différentes flèches noires) entraîne une diminution des effets toxiques permettant au parasite de survivre à l'application d'antiparasitaire (d'après R4P, 2020).

La phase I, autrement appelée phase de fonctionnalisation des xénobiotiques, est la phase qui semble être la plus importante dans ce métabolisme (Siegwart, 2021) et consiste à transformer les xénobiotiques lipophiles en métabolites plus hydrophiles et moins toxiques grâce à des réactions enzymatiques d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Ces réactions permettent l'introduction de groupes fonctionnels polaires tels que les hydroxyles (-OH), les carboxyles (-COOH) ou les sulfhydryles (-SH), rendant les métabolites plus solubles dans l'eau. Les CYP jouent un rôle prépondérant dans cette phase en catalysant des réactions d'oxydation et seront spécifiquement décrites dans la partie II.4.e.iv.1. D'autres enzymes comme les hydrolases, et notamment les COE, interviennent également et permettent l'hydrolyse d'insecticides comme les organophosphorés et les carbamates, leurs spécificités seront elles aussi décrites dans la partie II.4.e.iv.2. Les réactions mentionnées peuvent parfois servir à métaboliser les antiparasitaires en métabolites activés, comme vu au cas par cas dans la partie I.4., avec par exemple certains organophosphorés activés par les CYP (Bantz, 2020 ; Haubruge et Amichot, 1998 ; Yu, 2008).

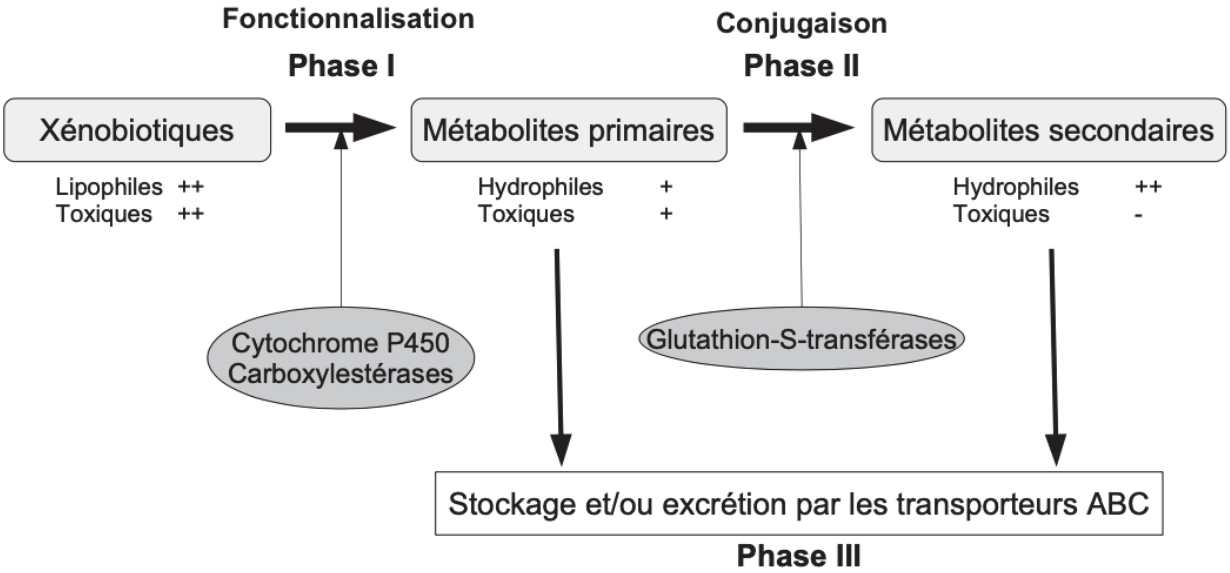


Figure 95 : Schématisation des réactions enzymatiques favorisant l'élimination d'un xénobiotique. Le xénobiotique peut être un antiparasitaire, ces réactions permettent de transformer un composé lipophile et toxique en un composé hydrophile et moins toxique dont la solubilité lui permet d'être éliminé par les transporteurs ABC (*ATP-Binding Cassettes*).

La phase II, aussi appelée phase de conjugaison, permet d'accroître la polarité des métabolites obtenus après la phase I ou de certains antiparasitaires possédant déjà des groupes fonctionnels polaires qui peuvent ne pas passer par la phase I. Ces composés sont conjugués à des molécules endogènes hydrophiles telles que le glutathion, des sucres ou des acides aminés, grâce à l'action d'enzymes comme les GST et les UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Cette étape renforce davantage leur solubilité dans l'eau ce qui favorise leur élimination et diminue encore leur toxicité. Le mécanisme précis des GST sera développé dans la partie II.4.e.iv.3 (Bantz, 2020 ; Louat, 2013 ; Yu, 2008).

La dernière phase, appelée phase III ou phase d'excrétion, correspond à l'élimination ou la séquestration des métabolites hydrosolubles produits par les deux premières phases et contenus dans une phase aqueuse, grâce à des transporteurs spécifiques comme les protéines de la famille ABC évoquées dans la partie II.5.c, ce qui permet de limiter leur accumulation dans les cellules et donc leur toxicité (Barrett, 1999 ; Boyer, 2011).

ii) Origines génétiques de la résistance métabolique

L'origine génétique de la résistance métabolique par détoxication repose en général sur trois mécanismes différents touchant les enzymes concernées : l'amplification génique, la surexpression génique et les mutations ponctuelles dans les séquences codantes (Bass et Field, 2011 ; Pu et Chung, 2024). Ces adaptations sont souvent spécifiques d'une molécule ou d'un parasite et permettent de répondre rapidement et efficacement aux pressions environnementales (Perry et al., 2011). Les trois principaux mécanismes génétiques se retrouvent à la fois dans le domaine agricole et vétérinaire, la compréhension de ces mécanismes est donc essentielle pour anticiper l'émergence des résistances ou mettre en place des stratégies de gestion de ces résistances une fois installées.

1. L'amplification génique

L'amplification génique correspond à une augmentation du nombre de copies d'un gène dans le génome à la suite de processus de duplication génétique qui peuvent survenir au cours de l'évolution génétique (Bass et Field, 2011). Il existe plusieurs mécanismes pouvant être à l'origine de duplications de gènes, donc les principaux observés sont les mécanismes de réparation de l'ADN qui provoquent des réarrangements chromosomiques à la suite de cassures double brin l'ADN (Hodoul, 2019).

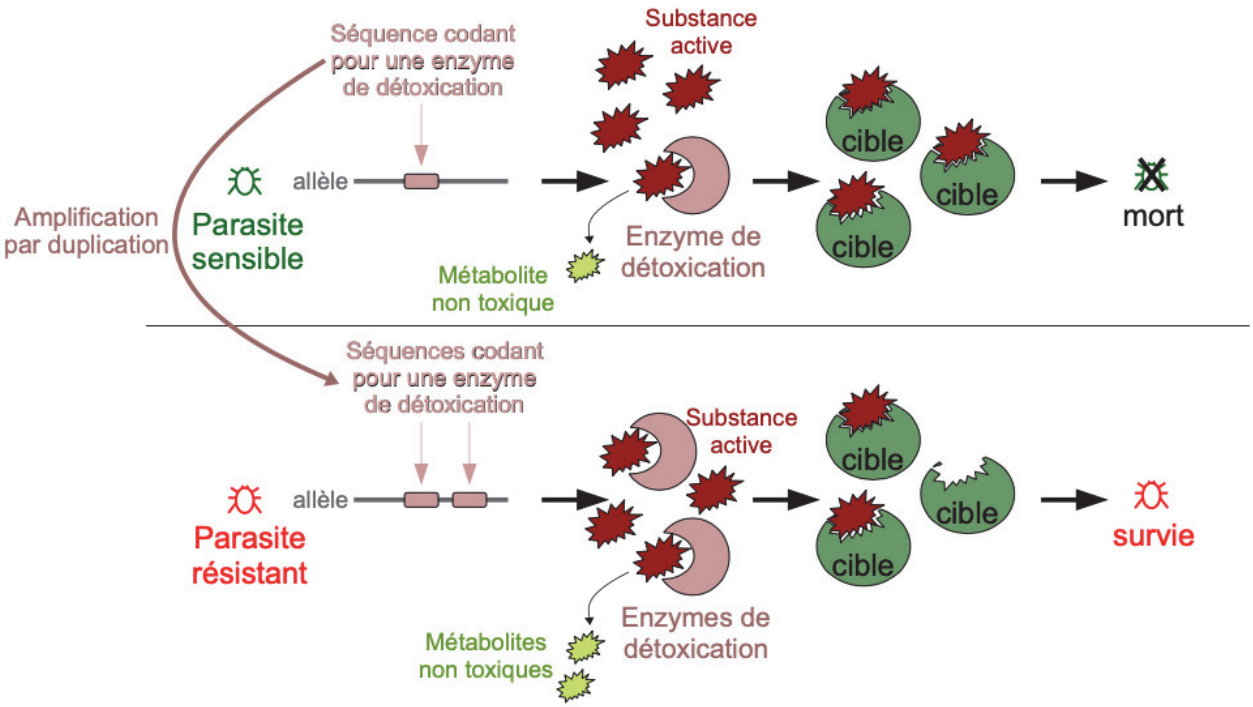


Figure 96 : Principe de la résistance métabolique par amplification génique à la suite d'une duplication d'un gène codant pour une enzyme de détoxication. La présence de deux copies du gène sur l'allèle augmente la quantité d'enzymes de détoxication de l'organisme, le métabolisme s'en trouve exacerbé et la quantité de substances actives atteignant leurs cibles est diminuée, permettant la survie du parasite qui conserve une partie de ses fonctions biologiques normales. Dans de plus rares cas, on peut aussi avoir une délétion des gènes codant pour les enzymes de détoxication qui peuvent provoquer une résistance à certains pro-insecticides qui nécessitent une activation par ces enzymes. Ce type de mutation génétique peut s'appliquer aux autres mécanismes de résistance (d'après Nauen et al., 2022).

Dans le cas de la résistance métabolique, l'amplification génique augmente le nombre de copies de gènes codant pour les enzymes de détoxication et donc directement la quantité

de ces enzymes disponibles après transcription et traduction, comme illustré par la figure 96. Le métabolisme des parasites s'en trouve alors augmenté et les molécules d'antiparasitaires sont métabolisées et éliminées plus rapidement, avant qu'elles ne puissent atteindre leurs cibles. Ce mécanisme est fréquent et a été observé dans plusieurs organismes résistants où les gènes amplifiés appartiennent aux super-familles des trois enzymes principales CYP, COE et GST (Hemingway et al., 1998 ; Hodoul, 2019). Il a également été observé que l'augmentation de la production d'enzymes par amplification génique n'est pas nécessairement irréversible et que des phénomènes épigénétiques permettaient de moduler ou de désactiver cette production lorsque la pression de sélection disparaissait, ce qui est à prendre en compte pour la gestion de la résistance (Bass et Field, 2011).

2. La surexpression génique

La surexpression génique, qui est le mécanisme principal de résistance métabolique, est la conséquence d'une augmentation de l'activité transcriptionnelle d'un gène, mais sans changement du nombre de copies géniques cette fois-ci (Hemingway et al., 1998 ; Li et al., 2007 ; Nauen et al., 2022). Ce phénomène, qui peut se combiner à l'amplification génique, est principalement induit par des mutations dans les éléments régulateurs d'un gène, comme les régions cis-régulatrices et les régions trans-régulatrices :

- Mutations cis-régulatrices : ces mutations affectent directement les séquences promoteurs ou *enhancers* situées dans la région cis-régulatrice à proximité d'un gène codant pour une enzyme de détoxication, sur le même brin ADN. Ces séquences sont spécifiques d'un gène et donc d'une enzyme précise, leurs mutations peuvent augmenter leur affinité pour certains facteurs de transcription permettant leur surexpression dans l'organisme et donc l'apparition d'une résistance métabolique (Emerson et Li, 2010 ; Hemingway et al., 1998 ; Hodoul, 2019).
- Mutations trans-régulatrices : ces mutations touchent des séquences codant pour des protéines régulatrices comme les facteurs-trans, capables de modifier l'expression de plusieurs gènes cibles à la fois, souvent de manière diffuse (la séquence n'est pas située proche du gène cible). Les mécanismes à l'origine de ces mutations sont variables et comprennent les mutations ponctuelles ou les indels (insertions/délétions), (Osada et al., 2017).

La conséquence est la même que lors de l'amplification génique : la quantité d'enzymes de détoxication se trouve augmentée et le métabolisme de l'organisme résistant est lui aussi augmenté, permettant de neutraliser et d'éliminer les molécules d'antiparasitaires avant qu'elles n'atteignent leurs cibles biologiques. La figure 97 schématise les deux origines d'une surexpression génique et leurs conséquences.

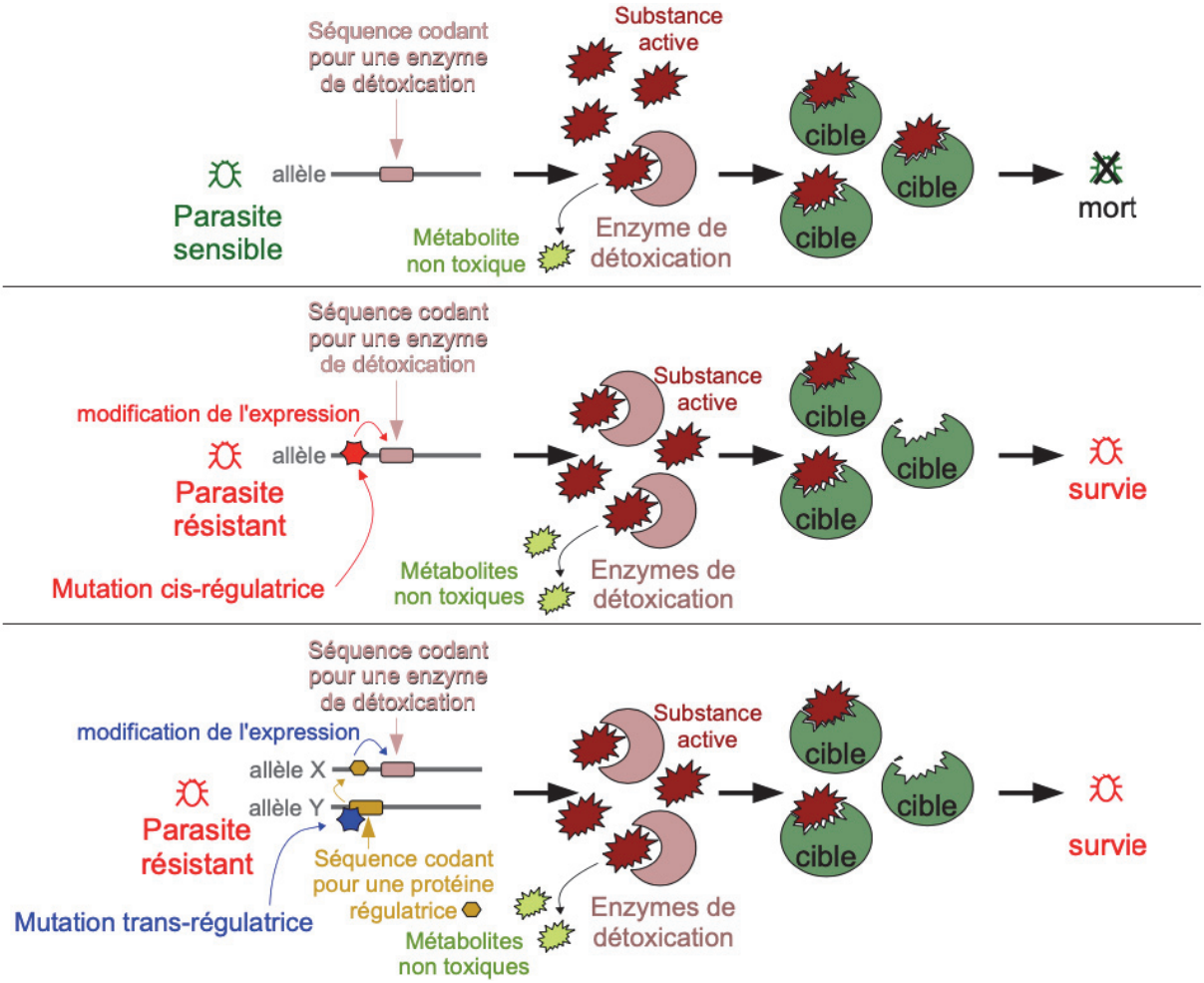


Figure 97 : Principe de la résistance métabolique par surexpression génique à la suite de mutations cis-régulatrices (milieu) ou trans-régulatrices (bas), en comparaison avec les parasites sensibles (haut). La mutation cis-régulatrice survient sur l'allèle qui possède la séquence codante pour l'enzyme de détoxication, dans les régions promoteurs qui ont alors une affinité accrue pour les facteurs de transcription susceptibles d'augmenter la transcription et donc la traduction des enzymes de détoxication. La mutation trans-régulatrice survient sur un allèle parfois lointain dans le génome, au niveau de séquences codant pour des protéines régulatrices qui peuvent modifier l'expression de plusieurs enzymes, dont celles de détoxication. Dans les deux cas, si l'enzyme est surexprimée, le métabolisme des antiparasitaires est augmenté et la quantité qui atteint leurs cibles est diminuée, permettant la survie du parasite. Dans de plus rares cas, on peut aussi avoir une sous-expression des gènes codant pour les enzymes de détoxication qui peuvent provoquer une résistance à certains pro-insecticides qui nécessitent une activation par ces enzymes. Ce type de mutation génétique peut s'appliquer aux autres mécanismes de résistance (d'après Nauen et al., 2022).

En plus des mutations précédemment décrites, il existe d'autres phénomènes de remaniement génétique qui peuvent mener à la surexpression des enzymes. L'un de ces phénomènes est la présence d'éléments transposables (TE), aussi appelés "gènes sauteurs", qui jouent un rôle clé en s'insérant dans des régions régulatrices des enzymes de détoxication, entraînant leur surexpression selon quatre mécanismes différents (ffrench-Constant et al., 2006 ; Rostant et al., 2012) :

- L'introduction d'une nouvelle séquence *enhancer* (souvent présente dans les TE) lors de l'insertion d'un TE à l'extrémité 5' d'un gène ;
- L'augmentation de la stabilité de l'ARNm par insertion dans l'extrémité 3', ce qui permet d'accroître la quantité d'ARN pouvant être traduit ;
- Le déplacement d'un gène vers une nouvelle localisation génomique, ce qui peut potentiellement le rapprocher d'une séquence *enhancer* ou l'éloigner d'un répresseur ;

- La modification du profil transcriptionnel, pouvant faire apparaître de nouvelles fonctions.

On notera ici que les TE jouent également un rôle dans l'amplification génique, moins marqué que dans la surexpression, car ils peuvent conduire à une duplication génique par recombinaison ectopique (Yang et al., 2008).

3. Mutations ponctuelles dans la séquence codante des gènes

Plus rarement, les mutations peuvent affecter directement les séquences codantes des gènes des enzymes de détoxication, modifiant leur structure ou leur fonction, comme illustré par la figure 98. Parfois, ces mutations offrent une meilleure affinité pour les xénobiotiques tels que les antiparasitaires ou une efficacité catalytique accrue pour un spectre élargi de molécules et confèrent alors une résistance à certains antiparasitaires (Bass et Field, 2011 ; Hodoul, 2019).

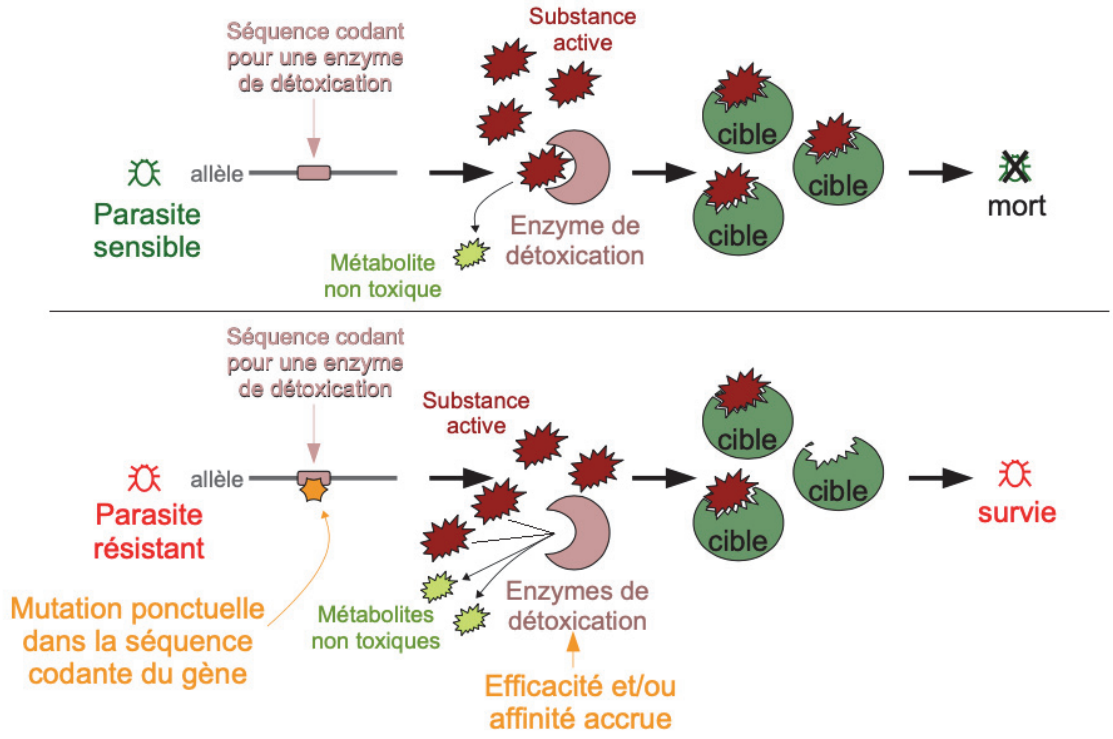


Figure 98 : Principe de la résistance métabolique par mutation ponctuelle d'un gène codant pour une enzyme de détoxication. Ce mécanisme génétique est plus rare pour la résistance métabolique mais c'est le principal pour la résistance liée à la cible. En comparant les individus résistants (bas) avec les individus sensibles (haut), on remarque encore une fois que la quantité molécules antiparasitaires se fixant sur leurs cibles moléculaires est diminuée, permettant la survie du parasite. Cette mutation provoque une augmentation de l'efficacité de l'enzyme ou de l'affinité pour les xénobiotiques (Nauen et al., 2022).

iii) Méthodes pour l'étude de ce mécanisme

Il existe plusieurs méthodes d'étude pouvant se combiner pour incriminer la détoxication exacerbée en cas de résistance d'une population de parasites à un antiparasitaire donné, permettre d'identifier les gènes responsables et d'étudier leur activité. La plus utilisée est celle des tests bio-synergistes, qui permettent de déterminer l'implication d'une famille d'enzymes particulière dans la résistance en comparant la mortalité dans une population résistance exposée à un antiparasitaire seul puis à un mélange entre l'antiparasitaire et un

synergiste. Les synergistes sont des composés capables d'inhiber certaines enzymes de détoxication, comme le pipéronyl butoxide (PBO) qui inhibe les cytochromes P450 ou le diéthyl maléate (DEM) qui bloque l'activité des glutathion-S-transférases (OMS, 2018 ; Perry et al., 2011). Si une augmentation de la mortalité est observée lors de l'utilisation des synergistes, cela suggère l'implication des enzymes inhibées dans la résistance et des statistiques précises permettent d'unifier les résultats et de définir avec quelle certitude le mécanisme étudié est impliqué ou non dans la résistance (OMS, 2018). D'autres méthodes permettent d'aller plus loin et d'identifier les gènes et les enzymes impliqués, comme la comparaison des niveaux d'expression des gènes de détoxication entre des souches sensibles et des souches résistantes à l'aide d'outils comme la PCR ou les microarrays. Les résultats peuvent être confrontés à ceux d'analyses complémentaires comme des études fonctionnelles in vivo, des analyses de cartographie génétique ou encore l'utilisation d'ARN interférence (ARNi) pour confirmer le rôle des gènes dans la résistance (Perry et al., 2011).

iv) Zoom sur les trois enzymes principales

Grâce à leurs activités cataboliques distinctes, les trois principales enzymes de détoxication permettent de métaboliser un large éventail de molécules antiparasitaires chez de nombreux parasites et sont donc largement responsables de phénomènes de résistance lorsqu'au moins l'un des mécanismes génétiques cités précédemment entre en jeu (Bantz, 2020 ; Siddiqui, 2023). La résistance métabolique est d'ailleurs l'un des meilleurs exemples de combinaison de résistances croisées et de résistances multiples du fait de la large gamme d'antiparasitaires métabolisée par chacune de ces enzymes, ce qui rend sa gestion difficile (Siegwart, 2021).

Les UGT et d'autres enzymes de détoxication comme la thiorédoxine, présente chez les helminthes, ont également été identifiées dans certains cas de résistance (James et al., 2009 ; Siegwart, 2021) mais dans une proportion bien moindre, leur rôle reste donc encore peu documenté et nous ne nous concentrerons dans cette thèse que sur les trois enzymes principales que sont les cytochromes P450 et les carboxylestérases, présentes dans la phase I, ainsi que les glutathion-S-transférases, actives dans la phase II.

1. Les cytochromes P450

a. Introduction et rôle dans le métabolisme

Les cytochromes P450 (CYP) forment une superfamille d'enzymes monooxygénases multigéniques et diversifiées, impliquées dans de nombreux processus biologiques à travers les réactions de détoxication de molécules endogènes (hormones, acides gras) ou exogènes (antiparasitaires, polluants) de la phase I chez les parasites (Siegwart, 2021). Ces enzymes jouent un rôle prépondérant dans le métabolisme de nombreux organismes comme les insectes et les acariens, mais aussi chez de nombreuses espèces de vertébrés, de plantes et de bactéries chez qui elles sont essentielles (Bergé et al., 1998 ; Yu, 2008). D'autres organismes, comme les helminthes, possèdent une expression beaucoup plus faible des CYP surtout chez les adultes, ce qui explique qu'ils soient moins touchés par la résistance médiée par les CYP (James et al., 2009).

Découverts en 1958 dans les microsomes de foie de rat, les cytochromes P450 tirent leur nom de la capacité de leurs hèmes à absorber une longueur d'onde de 450nm lorsqu'ils sont complexés avec du monoxyde de carbone. Le "P" fait alors référence au mot "pigment" (Louat, 2013 ; Siegwart, 2021). Depuis, de très nombreux CYP ont été identifiés et caractérisés, les génomes des arthropodes comprenant généralement entre 60 et 100 gènes *Cyp* différents mais pouvant aller jusqu'à plus de 200 pour certaines espèces comme les tiques et les moustiques (Nauen et al., 2022). Cette grande diversité a justifié la nécessité de mettre en place une nomenclature universelle, proposée en 1996 par Nelson et al. Tous les membres de cette superfamille sont depuis désignés par le préfixe CYP (en italique si l'on parle du gène *Cyp*), suivi d'un chiffre indiquant la famille, d'une lettre correspondant à la sous-famille et d'un autre chiffre pour le gène individuel (par exemple, CYP6G1 est le gène 1 du cytochrome P450 appartenant à la sous-famille G au sein de la famille 6), (Nelson et al., 1996). Les séquences protéiques partagent alors plus de 40% d'identité au sein d'une même famille et plus de 55 % au sein d'une sous-famille (Bergé et al., 1998).

b. Localisation et structure-fonction

Les CYP sont des hémoprotéines principalement localisées dans la membrane du réticulum endoplasmique et plus rarement dans celle des mitochondries (Nauen et al., 2022 ; Yu, 2008). Chez les insectes, elles subissent d'importantes variations spatio-temporelles : elles sont fortement exprimées dans des tissus impliqués dans la détoxication des xénobiotiques comme le tube digestif, les tubules de Malpighi et les corps gras et leur expression varie selon le stade de développement du parasite et les pressions environnementales (Nauen et al., 2022).

Les CYP possèdent une structure tertiaire complexe, comprenant un domaine hydrophobe N-terminal transmembranaire et un site actif enfoui dans l'enzyme, centré sur une protoporphyrine IX de fer qui forme un noyau hème relié à l'enzyme par un résidu cystéine. Cet hème et son ion ferrique jouent un rôle primordial dans l'activité catalytique des CYP (Louat, 2013 ; Nauen et al., 2021 ; Siegwart, 2021). Ces enzymes possèdent également six régions de reconnaissance du substrat (SRS), dont les régions SRS2 et SRS3 forment un canal d'accès au site actif pour les substrats et les régions SRS1 et SRS4 à SRS6 forment le site catalytique. Ce seront principalement ces régions ou des régions voisines qui seront impliquées dans la résistance par mutation de la séquence codante (Liu et al., 2015 ; Nauen et al., 2022).

Leur activité enzymatique consiste en une oxydation de leurs substrats à travers différents processus mais principalement par incorporation d'un atome d'oxygène (hydroxylation), selon l'équation suivante (Yu, 2008) :

$$\text{R-H} + \text{NADPH,H}^+ + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{Cytochrome P450}} \text{R-OH} + \text{NADP} + \text{H}_2\text{O}$$

Figure 99 : Équation générale de la monooxygénation d'un xénobiotique (R-H) en son métabolite hydroxylé (R-OH), catalysée par les cytochromes P450. Parmi les deux atomes d'oxygènes (O_2) intervenant comme substrat dans cette réaction, l'un forme un groupe hydroxyle au niveau du xénobiotique et l'autre est réduit en eau (H_2O) grâce à un donneur d'électrons ($NADPH,H^+$). Le mécanisme exact est décrit dans

Cette activité dépend d'un système de monooxygénases comprenant des cofacteurs donneurs d'électrons (le NADPH ou, dans certains cas, le NADH), des transporteurs d'électrons (comme la cytochrome P450 réductase, qui porte les coenzymes redox FAD et FMN et/ou le cytochrome b5) et un phospholipide comme la phosphatidylcholine. Ce système enzymatique fonctionne via une chaîne de transport d'électrons dans la membrane, où le cytochrome P450 agit comme accepteur final d'électrons transférés depuis le NADPH par l'intermédiaire de la cytochrome P450 réductase. Cette chaîne débute par la liaison du substrat (une molécule d'antiparasitaire dans notre cas) au cytochrome P450 dont l'atome de fer de l'hème est sous sa forme oxydée (Fe^{3+}), ce qui provoque un changement de conformation de l'enzyme augmentant son affinité pour l'oxygène. L'oxydation d'une molécule de $NADPH,H^+$ permet le transfert de deux électrons à travers la cytochrome P450 réductase, grâce à ses coenzymes redox. Le premier électron participe à la réduction de l'ion ferrique (Fe^{3+}) de l'hème en ion ferreux (Fe^{2+}), qui se lie à une molécule d'oxygène (O_2) pour former un complexe oxygéné. Le deuxième électron active alors la molécule d'oxygène pour former une espèce réactive de l'oxygène instable : l'un des deux atomes d'oxygène va capter deux ions H^+ pour être réduit en eau H_2O qui est libérée, tandis que le deuxième sera capté par le substrat pour former son métabolite hydroxylé (Kvesitadze et al., 2004 ; Louat, 2013 ; Siegwart, 2021 ; Yu, 2008).

c. Implication dans la résistance et exemples

Les CYP sont des acteurs majeurs de la résistance métabolique des insectes et acariens aux insecticides et acaricides, en raison de leur grande diversité génétique, de leur faible spécificité de substrat et de leur capacité à catalyser des réactions d'oxydation variées (Siddiqui, 2023). Ces enzymes sont en effet capables de métaboliser une très grande diversité d'antiparasitaires, dont les carbamates, les organophosphorés, les cyclodiènes, les phénylpyrazoles, les pyréthrinoïdes, les néonicotinoïdes, le spinosad et les avermectines, soit respectivement les groupes 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 4A, 5 et 6 de la classification des modes d'action de l'IRAC (cf. Annexe I), mais aussi les récepteurs hormonaux des régulateurs de croissance (groupes 7 et 18) ou encore les toxines de Bacillus (groupe 11), (CNEV, 2014 ; Li et al., 2007).

Bien que de nombreux CYP impliqués dans la résistance semblent appartenir à la famille CYP6, les trois mécanismes génétiques principaux (amplification, surexpression et mutation dans la séquence codante) peuvent a priori toucher n'importe quelle famille, et majoritairement les gènes *Cyp4*, *Cyp6*, *Cyp9* et *Cyp12* (Louat, 2013 ; Lu et al., 2021). Une différence semble en revanche avoir été observée entre les parasites d'importance agricoles et certains parasites d'importance vétérinaire (principalement des moustiques) : il semblerait qu'une grande variété de CYP soit à l'origine des phénomènes de résistance chez plusieurs espèces de moustiques dans plusieurs zones géographiques, alors que la diversité des CYP à l'origine de résistances en agriculture est plus limitée, c'est à dire que les mêmes CYP mutés sont sélectionnés dans des contextes et des zones géographiques différentes (Nauen et al., 2022).

Il est difficile voire impossible d'être exhaustif compte tenu du nombre de résistances liées aux CYP ayant été identifiées chez de nombreuses espèces et à de nombreuses molécules, nous allons cependant essayer d'illustrer à travers le tableau suivant les quelques cas les plus étudiés ou les plus parlants et qui sont la conséquence de plusieurs mécanismes génétiques différents.

Espèces	Domaine	Molécules ciblées	Mécanisme génétique	Description de la résistance	Références
Anopheles gambiae	Vétérinaire et santé publique	Perméthrine / Deltaméthrine	Surexpression de *Cyp6m2* et *Cyp6p3*	Le mécanisme exact n'est pas connu mais cette résistance met en danger les programmes de contrôle du paludisme dans plusieurs régions du monde.	Lu et al., 2021
Drosophila melanogaster	Agriculture	DDT	Surexpression de *Cyp6g1* par cis-régulation	Cette surexpression est due à une insertion d'éléments transposables *Accord* et *HMS-beagle* en amont du gène, à l'extrémité 5', qui apportent probablement une séquence *enhancer* supplémentaire. Peut fonctionner en synergie avec le mécanisme d'amplification suivant.	Nauen et al., 2022
			Duplication de *Cyp6g1*	Il existe deux copies *Cyp6g1a* et *Cyp6g1b*. La duplication pourrait avoir été favorisée par les éléments transposables. Peut fonctionner en synergie avec le mécanisme de surexpression précédent.	Schmidt et al., 2010
			Mutation dans la séquence codante de *Cyp6a2*	L'enzyme mutée, CYP6A2vSVL, présente trois substitutions (Arg335Ser, Leu336Val et Val476Leu) situées en périphérie du site actif et augmentant l'efficacité de l'enzyme.	(Amichot et al., 2004)
		DDT / malathion	Surexpression de Cyp6a2 et Cyp6a8 par trans-régulation	Ces gènes, situés sur le chromosome II, sont surexprimés chez la souche résistante 91-R. Des mutations dans les éléments régulateurs présents sur le chromosome III seraient à l'origine de cette surexpression.	Maitra et al., 2000

Musca domestica	Vétérinaire	Pyréthrinoïdes / Diazinon	Surexpression de *Cyp6a1* et *Cyp6d1* par trans-régulation / Uniquement *Cyp6a1* pour le Diazinon	Ces gènes sont situés sur les chromosomes V et I respectivement. Leur surexpression est due au moins en partie à une mutation perte de fonction dans un ou plusieurs régulateurs négatifs dont les loci sont situés sur le chromosome II.	Li et al., 2007
Myzus persicae	Agriculture	Néonicotinoïdes	Amplification de *Cyp6cy3*	De 2 à 18 copies de ce gène sont retrouvées dans une souche résistante en Grèce.	Bass et Field, 2011
Nilaparvata lugens	Agriculture	Imidaclopride	Surexpression de Cyp6er1, Cyp6ay1 et Cyp6cw1	Le mécanisme exact n'est pas connu.	Zhang et al., 2016c
			Mutation de *Cyp6er1*	Des mutations dans la séquence codante d'un gène *Cyp6er1* surexprimé en Asie a donné naissance à sept variants dont deux (*Cyp6er1va* et *Cyp6er1vb*) entraînent une efficacité augmentée. Ces deux gènes partagent une même mutation (Thr318Ser) dans la SRS4. D'autres mutations comme des délétions sont également responsables de ce remaniement.	Zimmer et al., 2018
Rhipicephalus microplus	Vétérinaire	Pyréthrinoïdes (deltaméthrine)	Surexpression de *Cyp41* et *Cyp3006g8*	Le mécanisme exact n'est pas connu.	Nagar et al., 2021
Sarcoptes scabiei	Vétérinaire	Perméthrine	Haute concentration de CYP	Bien que le mécanisme ne soit pas connu, l'utilisation de trois synergistes différents (et principalement PBO) a diminué la concentration de CYP	Pasay et al., 2009
Varroa destructor	Agriculture Vétérinaire	Coumaphos	Sous-expression de *Cyp4ep4* et *Cyp3012a6*	Cela empêche la bioactivation du pro-acaricide par ces cytochromes et donc sa toxicité.	Vlogiannitis et al., 2021

Tableau 13 : Quelques cas de résistance métabolique par détoxication liée aux cytochromes P450.
Arg = Arginine ; Cyp = Cytochrome P450 ; Leu = Leucine ; PBO = Pipéronyl butoxide ; Ser = Sérine ; SRS = Régions de reconnaissance du substrat ; Thr = Thréonine ; Val = Valine

2. Les carboxylestérases (COE)

a. Introduction et rôle dans le métabolisme

Les carboxylestérases (COE) sont des enzymes ubiquistes appartenant à la famille des estérases, un groupe d'hydrolases, et participant à la phase I du métabolisme où elles jouent un rôle moins important que les CYP mais tout de même essentiel en hydrolysant de nombreux composés endogènes et exogènes, dont les antiparasitaires, selon l'équation de la figure 100 (Khan et al., 2020 ; Siddiqui, 2023). Chez les insectes, elles sont impliquées dans de nombreux processus biologiques comme le métabolisme des hormones, la digestion, la reproduction et la neuro-transmission, grâce à leur faible spécificité de substrat qui leur permet de métaboliser un large éventail de molécules (Haubruge et Amichot, 1998). Elles sont également impliquées dans l'activation de certains pro-insecticides comme l'indoxacarbe et l'acéquinocyle (Pandian et Ramesh, 2020).

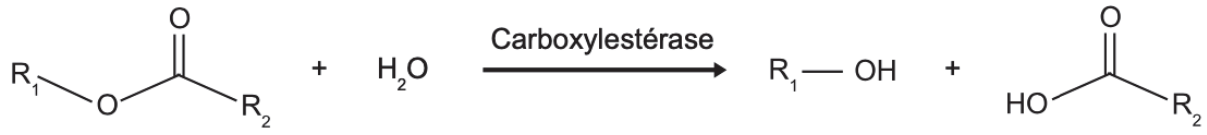


Figure 100 : Équation générale de la réaction d'hydrolyse des xénobiotiques (R_1OOR_2) par les carboxylestérases. Un alcool (R_1OH) et un acide carboxylique (R_2OOH) sont produits, les détails de cette réaction sont donnés dans le paragraphe II.3.e.iv.2.b.

Bien que moins nombreux que les *Cyp*, il existe beaucoup de gènes codant pour des estérases et recensés dans la base de données ESTHER, dont plus de 300 correspondent à des COE (Wheelock et al., 2005). On peut les classer en trois grandes classes fonctionnelles : celles impliquée dans la détoxication des xénobiotiques et des aliments (clades A-C), qu'on appelle les α-estérases, celles impliquées dans le traitement des phéromones et les hormones (clades D-H) dont les estérases de la clade E s'appellent les β-estérases et enfin les estérases impliquées dans les fonctions neurodéveloppementales (clades I-N), dont fait partie l'acétylcholinestérase (AchE), (Cruse et al., 2023). Proportionnellement, les parasites possèdent moins de COE que de CYP, avec plus de trente gènes chez les insectes, et par exemple 76 gènes codant pour des COE chez *Bombyx mori* (Cui et al., 2015).

b. Localisation et structure-fonction

De la même manière que les CYP, les COE sont majoritairement localisées dans des tissus exposés aux xénobiotiques et jouant un rôle clé dans le métabolisme et la détoxication, comme le tube digestif, les tubules de Malpighi et les corps gras, et plus précisément dans le cytoplasme cellulaire et dans les membranes des réticulum endoplasmiques (Bai et al., 2019 ; Haubruge et Amichot, 1998).

Les COE sont des monomères appartenant à la super-famille des hydrolases à repliement α/β et leur structure tertiaire se compose de huit feuillets β majoritairement parallèles entourés de six hélices α. La forme tridimensionnelle de ces enzymes rapproche des séquences très conservées responsables de l'activité catalytique des enzymes, que l'on appelle triade catalytique, comprenant un résidu nucléophile (aspartate, cystéine ou sérine), un résidu histidine et un résidu acide (aspartate ou glutamate), (Montella et al., 2012).

La fonction principale des COE est d'hydrolyser une grande variété d'esters carboxyliques (comme dans les pyrethrinoïdes) mais aussi des esters carbamiques (dont les carbamates) ou des phosphoesters (comme dans les organophosphorés), (Khan et al., 2020 ; Montella et al., 2012). Cette hydrolyse a lieu en deux étapes distinctes, décrites ici dans le cas de l'hydrolyse d'un ester carboxylique et produisant un alcool et un acide (Cruse et al., 2023 ; Montella et al., 2012 ; Siddiqui, 2023 ; Wheelock et al., 2005 ; Zhang et al., 2014) :

- Formation de l'intermédiaire acyl-enzyme : la réaction débute par une attaque nucléophile du groupe hydroxyle du résidu nucléophile de la triade catalytique (la sérine généralement) sur le carbone du groupe carboxyle, ce qui libère un alcool OR'. Un intermédiaire acyl-enzyme (EA), stabilisé par des résidus glycines formant un trou oxyanion, est alors formé où l'ester et le substrat sont toujours liés de façon covalente.
- Hydrolyse de l'acyl-enzyme : une molécule d'eau réalise à son tour une attaque nucléophile sur le carbone du groupe carbonyle ce qui libère un produit acide et régénère la sérine de la triade.

c. Implication dans la résistance et exemples

Les COE jouent un rôle important dans la résistance métabolique de nombreux parasites à tout un éventail de molécules antiparasitaires, principalement les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinoïdes qui contiennent des liaisons ester comme vu précédemment. Cette fonction est permise par la faible spécificité de substrat de ces enzymes, attribuée principalement à une poche catalytique ou site actif très variable parmi les COE et flexible, permettant d'hydrolyse de nombreuses molécules (Khan et al., 2020 ; Li et al., 2007 ; Pandian et Ramesh, 2020). Les principales carboxylestérases impliquées dans la résistance sont les α-estérases et les β-estérases, qui sont souvent retrouvées en quantité augmentée grâce à des phénomènes d'amplification génique et de surexpression génique. Ces COE peuvent intervenir dans la résistance de deux manières différentes : par augmentation de l'hydrolyse des composés ou par séquestration de ces composés, où elles agissent alors comme "éponges enzymatiques" (ce dernier mécanisme concerne principalement des β-estérases ayant subi un phénomène d'amplification et se rapprochent du mécanisme de résistance décrit dans la partie II.4.d). Ces estérases peuvent également subir des mutations ponctuelles de leurs séquences codantes pouvant modifier leurs propriétés enzymatiques en augmentant leur affinité pour certains substrats ou leur efficacité catalytique (Cruse et al., 2023 ; Hemingway, 2000 ; Li et al., 2007 ; Montella et al., 2012).

Tout comme pour les CYP, à défaut de pouvoir être exhaustifs dans nos exemples, nous allons, à travers le tableau suivant, illustrer cette résistance par des cas mettant en avant les différents mécanismes génétiques possibles.

Espèces	Domaines	Molécules ciblées	Mécanisme génétique	Description de la résistance	Références
Culex Pipiens	Vétérinaire et santé publique	Organophosphorés	Amplification génique de plusieurs gènes possible, principalement *estα2-estβ2* situés sur le chromosome II	Le mécanisme exact d'amplification n'est pas connu mais a été observé au moins cinq fois dans des populations de *C. pipiens* différentes, ainsi que chez d'autres espèces de *Culex*.	Bass et Field., 2011
Fasciola hepatica	Vétérinaire	Triclabendazole (TCBZ)	Mutations ponctuelles dans le gène carboxylestérase type B *CestB* (Arg147Lys, Glu215Lys et Arg263Lys)	Modification de la conformation du site de liaison au TCBZ, permettant à CestB de fixer directement l'anthelminthique plutôt que son métabolite actif. Les mutations réorganisent également le site catalytique et modifient l'activité enzymatique spécifique de l'enzyme.	Miranda-Miranda et al., 2023
Lucilia cuprina	Vétérinaire	Diazinon	Mutation ponctuelle Gly137Asp sur *LcαE7*	Perte d'activité carboxylestérase couplée à une augmentation de l'activité hydrolase. Cette perte de fonction serait due à un changement de l'orientation de la sérine Ser200 de la triade catalytique (induite par la substitution Gly137Asp dans le site actif) ce qui faciliterait l'hydrolyse du diazinon.	Newcomb et al., 1997
		Malathion	Mutation ponctuelle Trp251Leu sur *LcαE7*	Cette mutation provoque un changement de conformation qui agrandit le site de liaison de l'acyle ce qui permet de mieux hydrolyser le malathion qui a des groupements acyles volumineux.	Campbell et al., 1998
Musca domestica	Vétérinaire	Diazinon	Mutation ponctuelle Gly137Asp sur *MdαE7*	L'effet est similaire à la mutation du *LcαE7* chez Lucilia cuprina (voir plus haut).	Claudianos et al., 1999
		Malathion	Sept mutations ponctuelles (Ser250Thr, Trp251Ser, Met303Ile, Leu354Phe, Ser357Leu, Trp378Arg et Ser383Thr) sur *MdαE7*	Ces mutations provoquent un changement de conformation qui améliore l'affinité de MdαE7 avec le malathion. On remarque que l'une des mutations (Trp251Ser) touche le même résidu que lors de la résistance de *L. cuprina* au malathion.	Zhang et al., 2018
Myzus persicae	Agriculture	Organophosphorés Carbamates Pyréthrinoïdes Autres	Amplification génique par duplication de E4 et/ou FE4	La surproduction de ces enzymes est responsable d'une augmentation de la détoxication et de la séquestration d'un grand nombre d'insecticides. L'amplification de E4 est liée à une translocation autosomique 1,3 alors que celle de FE4 implique plusieurs mécanismes variés.	Li et al., 2007

			Surexpression par méthylation ou sous-expression par déméthylation des gènes *E4* amplifiés	Ce sont les dinucléotides CpG au sein des gènes *E4* qui sont concernés par ces phénomènes de (dé)méthylation. Ces changements sont réversibles et dépendent de la présence ou non d'un insecticide et de la pression de sélection.	Field., 2000 ; Li et al., 2007

Tableau 14 : Quelques cas de résistance métabolique par détoxication liée aux carboxylestérases.
Asp = Acide aspartique ; Arg = Arginine ; E = est = estérase ; Glu = Acide glutamique ; Gly = Glycine ; Ile = Isoleucine ; Leu = Leucine ; Lys = Lysine ; Met = Méthionine ; Ser = Sérine ; TCBZ = Triclabendazole ; Thr = Thréonine ; Trp = Tryptophane

3. Les glutathion-S-transférases (GST)

a. Introduction et rôle dans le métabolisme

Les glutathion-S-transférases (GST) forment une superfamille d'enzymes multifonctionnelles retrouvée chez les procaryotes comme les eucaryotes et notamment chez les insectes, acariens et helminthes parasites des plantes et des animaux (Enayati et al., 2005 ; Koirala B K et al., 2022). Elles ont un rôle central dans la détoxication de nombreux composés endogènes et exogènes en participant à la phase II du métabolisme à travers des réactions de conjugaison des métabolites obtenus après la phase I ou de composés électrophiles avec un tripeptide, le glutathion réduit (GSH). Cette conjugaison permet l'obtention de métabolites moins toxiques, plus hydrophiles et facilement excrétables lors de la phase III, selon l'équation de la figure 101 (Bantz, 2020 ; Pavlidi et al., 2018). La détoxication par conjugaison n'est cependant pas le seul rôle des GST qui participent à d'autres fonctions métaboliques comme la biosynthèse d'hormones, le transport intracellulaire et la neutralisation de radicaux libres comme les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Elles participent également à des réactions spécifiques comme la détoxication par déhydrochlorination des organochlorés comme le DDT et peuvent également séquestrer des molécules (Enayati et al., 2005 ; Khan et al., 2020 ; Pavlidi et al., 2018).

Figure 101 : Équation générale des réactions de conjugaison de la Glutathion-S-transférase.

Comme pour les autres enzymes de détoxication, il existe de nombreux gènes codant pour les GST. Il semble y avoir chez les insectes la même proportion de gènes codant pour les GST que pour les COE, avec par exemple chez *Drosophila melanogaster* 39 gènes codant pour les GST, 35 pour les COE et 89 pour les CYP (Perry et al., 2011). Les GST des insectes sont classées en fonction de leur localisation cellulaire et de leurs propriétés structurales et fonctionnelles et sont généralement désignées par des lettres grecques, comme chez les mammifères. On retrouve dans cette classification (Enayati et al., 2005 ; Khan et al., 2020 ; Koirala B K et al., 2022) :

- Les GST cytosoliques, qui sont majoritaires chez les insectes et sont divisées en plusieurs classes avec d'un côté les GST delta et epsilon, spécifiques des insectes et fortement impliquées dans la résistance, et d'un autre côté sigma, thêta, zêta et

oméga, présentes chez de nombreux métazoaires et jouant un rôle dans le métabolisme général et la régulation cellulaire.
- Les GST microsomales, également appelées protéines MAPEG, qui sont des protéines membranaires impliquées dans le métabolisme lipidique et la réponse au stress oxydatif et sont peu nombreuses chez les insectes.
- Les GST mitochondriales (kappa), présentes dans les tissus à haute activité métabolique, qui sont absentes chez un grand nombre de parasites et ne nous intéressent pas pour ce travail.

La nomenclature de ces GST est unifiée : elles sont désignées par les initiales du nom de l'espèce chez laquelle elles sont identifiées, suivies de l'acronyme GST, d'une lettre majuscule représentant la classe (D pour delta par exemple) et d'un chiffre pour identifier le gène spécifique (Li et al., 2007). Par exemple, chez *D. melanogaster*, *DmGSTD1* représente le gène codant pour une GST de la classe delta, qui porte le chiffre 1.

b. Localisation et structure-fonction

Comme pour les autres enzymes de détoxication, on retrouve principalement les GST des insectes dans les tissus impliqués dans le métabolisme et l'excrétion des xénobiotiques, comme le corps gras, où elles jouent un rôle clé dans la détoxication et le stockage des lipides, les intestins moyens et les tubules de Malpighi. Ces localisations leur permettent de neutraliser efficacement les xénobiotiques comme les antiparasitaires dès leur entrée dans l'organisme pour les empêcher d'atteindre leurs cibles (Enayati et al., 2005 : Haubruge et Amichot, 1998).

Nous ne nous concentrerons ici que sur la structure et la fonction des GST cytosoliques, qui sont majoritaires chez les parasites et sont les plus étudiées et les plus impliquées dans les phénomènes de résistance. Ce sont des enzymes dimériques composées de deux monomères identiques (homo-) ou différentes (hétérodimères) de taille moyenne et composés chacun de deux domaines principaux (Enayati et al., 2005 ; Koirala B K et al., 2022) :
- Un domaine N-terminal, qui possède dans sa structure quatre feuillets β et trois hélices α formant un motif conservé de type thiorédoxine (βαβαββα) impliqué dans l'activité de l'enzyme. Ce domaine porte l'un des deux sites actifs de l'enzyme, le site G, le plus conservé et le plus hydrophile des deux, responsable de la liaison au GSH et qui prépare le groupe thiol (-SH) pour une attaque nucléophile sur le substrat électrophile.
- Un domaine C-terminal, composé de quatre à huit hélices α, qui porte le site H, un site hydrophobe impliqué dans la liaison des substrats électrophiles, dont la séquence est moins conservée ce qui explique la variabilité de substrats et détermine la spécificité de l'enzyme.

Le site catalytique des GST est alors situé à l'interface entre ces deux domaines qui sont adjacents dans la structure tertiaire des monomères, ce qui leur permet de rapprocher les deux substrats et de réaliser la réaction de conjugaison. Ce processus se déroule en deux étapes (Enayati et al., 2005 ; Pavlidi et al., 2018) :
- L'activation du GSH, où le groupe thiol du glutathion réduit est déprotoné et activé au sein du site G ;
- L'attaque nucléophile et la formation du conjugué, où le groupe thiolate attaque le centre électrophile du xénobiotique situé dans le site H, formant un conjugué entre

les deux substrats et neutralisant les sites nucléophiles hautement réactifs des xénobiotiques.

Cette réaction de conjugaison permet de diminuer la toxicité des xénobiotiques ou des métabolites de la phase I et de protéger les composants cellulaires d'une "attaque électrophile", tout en améliorant leur solubilité, ce qui facilitera leur excrétion (Pavlidi et al., 2018).

c. Implication dans la résistance et exemples

Les GST sont des enzymes polyvalentes qui jouent un rôle central dans la résistance métabolique des parasites, tout particulièrement des arthropodes, envers toutes les classeurs majeures d'antiparasitaires (dont les organophosphorés, les organochlorés et les pyréthrinoïdes) et ce grâce à leur capacité à conjuguer, déhydrochlorer ou séquestrer les insecticides et réduire les péroxydes toxiques générés par le stress oxydatif induit par ces molécules, comme schématisé dans la figure 102 (Enayati et al., 2005 ; Li et al., 2007 ; Pavlidi et al., 2018). En effet, la réaction de conjugaison au GSH détaillée précédemment n'est pas le seul mécanisme et il existe en réalité quatre mécanismes distincts ayant été identifiés à l'origine de phénomènes de résistance impliquant les GST (Enayati et al., 2005 ; Pavlidi et al., 2018) :

- La conjugaison avec le glutathion : ce mécanisme a été documenté pour de nombreuses classes d'insecticides dont les organophosphorés, les pyréthrinoïdes et certains acaricides spécifiques.
- La déhydrochlorination des organochlorés : certaines GST sont capables de catalyser la déhydrochlorination de composés organochlorés comme le DDT afin de former un métabolite non toxique, le DDE (Dichlorodiphényldichloroéthylène). Ce mécanisme repose sur d'utilisation du GSH comme cofacteur qui agit comme une base qui capte un proton du DDT qui élimine alors un atome de chlore pour former le DDE. Ce mécanisme a été beaucoup décrit dans la résistance au DDT chez de nombreuses espèces.
- La réduction des composés peroxydes toxiques : les GST possèdent une activité peroxydase et permettent une réduction sélénium-dépendante des hydroperoxydes lipidiques, qui sont des sous-produits toxiques générés par le stress oxydatif induit par les antiparasitaires. Ce mécanisme de résistance indirect a pour effet de limiter les dégâts causés par le stress oxydatif et a été observé plusieurs fois et ne doit par conséquent pas être négligé.
- La séquestration : certaines GST ont une activité non catalytique et se lient passivement aux insecticides en limitant leur interaction avec leurs cibles. Ce mécanisme a notamment été décrit dans la résistance aux pyréthrinoïdes.

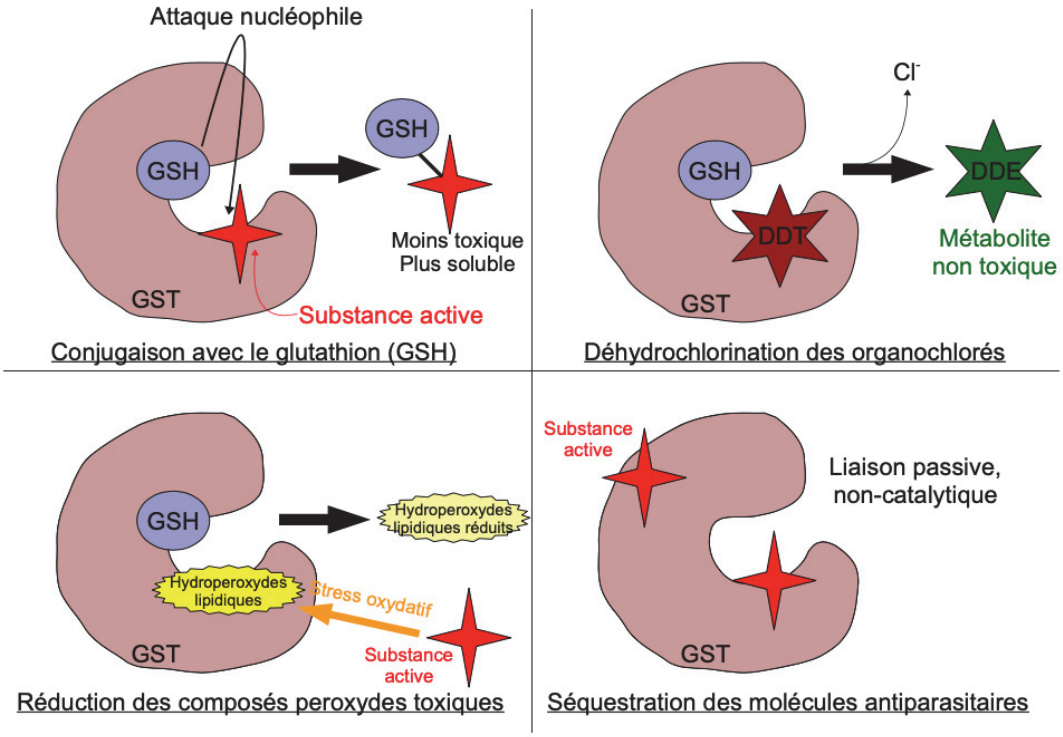


Figure 102 : Les quatre fonctions de la Glutathion-S-transférase impliquées dans la résistance métabolique.

Tout comme pour les autres enzymes de détoxication, les trois mécanismes génétiques que sont l'amplification génique, la surexpression génique et les mutations de la séquence codante sont impliqués dans ces phénomènes de résistance. Dans une étude de 2007, Li et al. ont décrit sept gènes codant pour des GST impliqués de manière inégale dans la résistance aux antiparasitaires, avec deux ayant subi une amplification et cinq ayant été surexprimés. Depuis, plus de gènes ont été observés dans des phénomènes de résistance. Les mutations ponctuelles touchant les séquences codantes, qui sont plus rares, pourraient a priori survenir sur n'importe lequel de ces gènes (Enayati et al., 2005 ; Li et al., 2007 ; Louat, 2013 ; Yu, 2008 ; Pavlidi et al., 2018).

Le tableau suivant illustre ces différents mécanismes par des exemples de résistance impliquant les GST.

Espèces	Domaines	Molécules ciblées	Mécanisme génétique	Description de la résistance	Références
Aedes aegypti	Vétérinaire et santé publique	DDT Perméthrine	Surexpression de AaGSTE2	AaGSTE2 semble avoir une activité peroxydase et une activité DDT-déhydrochlorinase qui sont augmentées lors de sa surexpression. Le mécanisme de surexpression n'est pas connu.	Lumjuan et al., 2005
		DDT	Surexpression de AaGST-2 par trans-régulation	Cette surexpression est due à une mutation perte de fonction dans un facteur régulateur négatif situé sur un autre chromosome (non identifié) et qui diminue la	Grant et Hammock., 1992

				transcription en ARNm ou sa stabilité.	
Anopheles funestus	Vétérinaire et santé publique	DDT	Mutation ponctuelle dans le gène *AfGSTe2* (Leu119Phe)	Cette mutation entraîne une augmentation de l'activité DDT-déhydrochlorinase de l'enzyme.	Riveron et al., 2014
Anopheles gambiae	Vétérinaire et santé publique	DDT	Surexpression de AgGSTE2	L'activité DDT-déhydrochlorinase a été mesurée 350 fois supérieure à celle d'autres GST dans une souche résistante au DDT.	Li et al., 2007
Drosophila melanogaster	Agriculture	DDT	Surexpression de DmGSTD1	Le mécanisme exact n'est pas connu mais cette enzyme possède une activité DDT-déhydrochlorinase.	Tang et Tu, 1994
Musca domestica	Vétérinaire	Organophosphorés (méthylparathion, diazinon, lindane)	Amplification de MdGSTD3	Le mécanisme exact n'est pas connu mais cette enzyme est capable de métaboliser les organophosphorés, probablement par conjugaison avec du glutathion.	Li et al., 2007
Nilaparvata lugens	Agriculture	Pyréthrinoïdes	Amplification de NlGSTD1	Cette enzyme possède une activité peroxydase et son amplification est à l'origine d'une détoxification accrue produits de peroxydation lipidique induits par les pyréthrinoïdes.	Vontas et al., 2002
Plutella xylostella	Agriculture	Organophosphorés Benzoylphénylurées	Surexpression de PxGSTE1	GSTE1 est responsable de la détoxification de ces molécules par conjugaison avec le GSH. La surexpression de cette enzyme, dont l'origine n'est pas connue, entraîne donc une détoxification accrue.	Sonoda & Tsumuki, 2005
Tetranychus cinnabarinus	Agriculture	Cyflumétofène	Surexpression de TcGSTm02	Cette enzyme catalyse la conjugaison du cyflumétofène avec le GSH et sa surexpression, dont le mécanisme n'est pas connu, entraîne une détoxification accrue.	Feng et al., 2019

Tableau 15 : Quelques cas de résistance métabolique impliquant les GST. DDT = Dichlorodiphényltrichloroéthane ; GSH = Glutathion réduit ; GST = Glutathion-S-Transférase ; Leu = Leucine ; Phe = Phénylalanine

f. Résistance liée à la cible

i) Définition

La résistance liée à la cible est le dernier des mécanismes de résistance que nous allons décrire dans cette section et l'un des plus fréquents. Il existe en réalité deux mécanismes distincts aboutissant à une résistance liée à la cible, schématisés dans la figure 103 : soit

une modification du nombre de cibles (par amplification ou sous-expression), soit une modification de la structure de celle-ci (R4P, 2020).

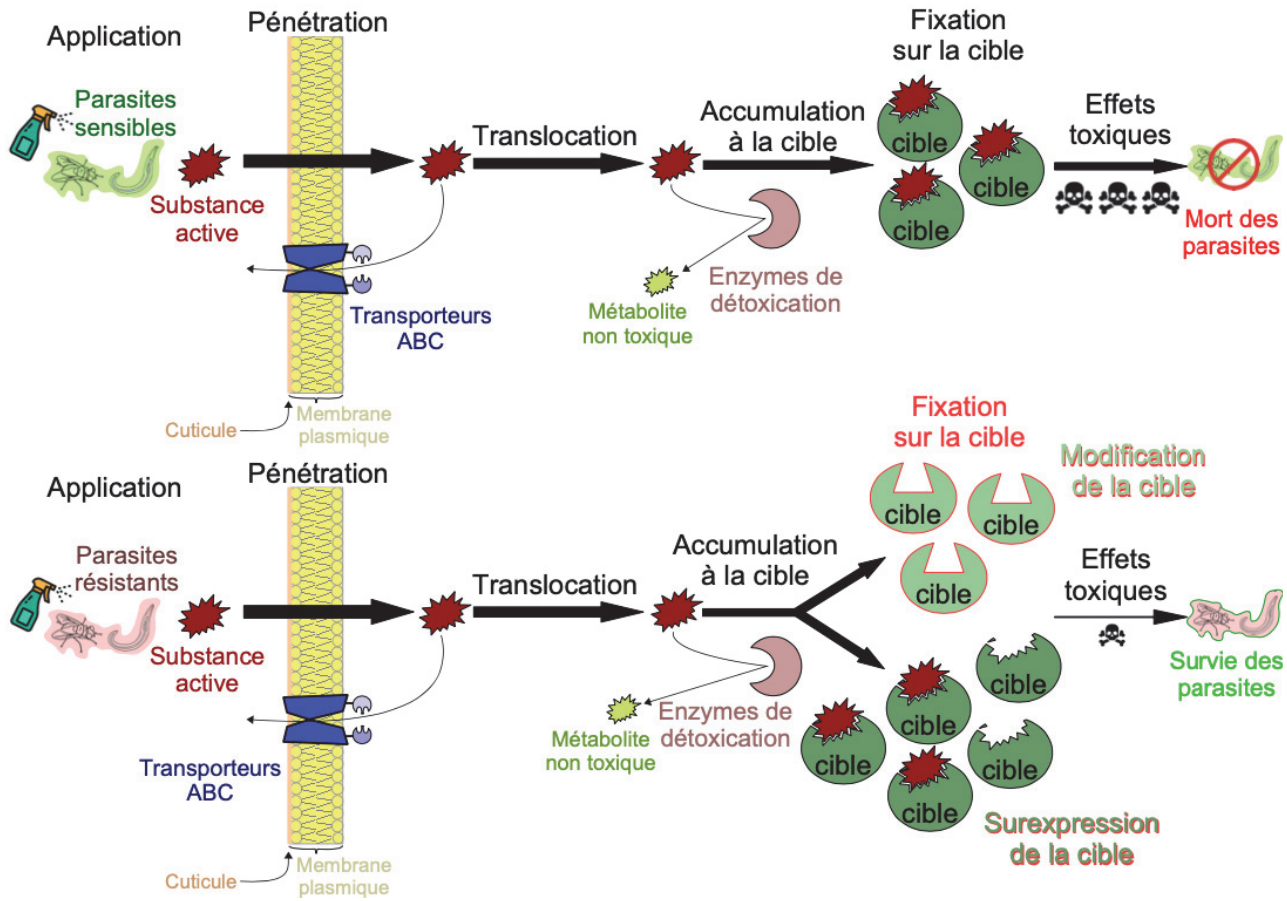


Figure 103 : Effets de la résistance liée à la cible sur le métabolisme d'une substance active, en comparaison avec des individus sensibles. La modification de la cible, qui empêche la fixation des molécules, est plus courante que son amplification ou surexpression, qui permet de conserver des cibles non saturées au fonctionnement normal. Les deux phénomènes mènent à une diminution des effets toxiques et à une éventuelle survie des parasites (d'après R4P, 2020).

L'amplification de la cible est assez rare et peu d'informations sont disponibles dans la littérature. L'augmentation de la quantité de cibles dans l'organisme permet de diminuer l'effet du traitement car une plus grande quantité d'antiparasitaires est nécessaire à la fixation sur toutes les cibles : en effet, à une dose normale, certaines cibles restent fonctionnelles et permettent au parasite de survivre (R4P, 2020). On peut notamment citer le cas de la duplication du gène de l'acétylcholinestérase *ace-1* en 8-10 exemplaires dans des souches de *Tetranychus evansi* résistantes aux organophosphorés (Carvalho et al., 2012). On retrouve également parfois une résistance due à la sous-expression de la cible, comme c'est le cas de la sous-expression de *Nlα8* chez *Nilaparvata lugens* qui lui confère une résistance à l'imidaclopride, qui pourrait s'expliquer par le caractère non essentiel de *Nlα8* (ffrench-Constant et al., 2016).

Cette partie se concentrera donc principalement sur la résistance liée à la modification de la cible, qui est un phénomène observé aussi bien dans le domaine agricole qu'en médecine vétérinaire et qui concerne plusieurs familles de substances actives et donc plusieurs cibles moléculaires. Il repose sur des mutations altérant la séquence du gène codant pour la protéine cible, qui modifient sa structure de manière à ce qu'elle soit toujours capable de remplir sa fonction dans l'organisme mais que l'affinité avec les molécules

d'antiparasitaires soit diminuée. En conséquence, l'antiparasitaire devient inefficace car il n'arrive plus à interférer avec la fonction biologique qu'il vise. Ce phénomène est particulièrement bien documenté pour plusieurs des cibles majeures comme l'acétylcholinestérase (AChE), le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR), le canal sodique voltage-dépendant (avec les mutations *kdr* et *super-kdr*), les canaux chlorure GABA-dépendants (avec les mutations *Rdl*), ou encore la β-tubuline chez les helminthes (van Leeuwen et Dermauw, 2016 ; Haubruge et Amichot, 1998 ; James et al., 2009 ; R4P, 2020).

En théorie, tous les sites d'action décrits dans la partie I.4. de ce travail pourraient être sujets à des mutations modifiant leur affinité pour les différentes molécules d'antiparasitaires. Dans la pratique, il n'existe qu'un nombre défini de mutations recensées qui provoquent des résistances aux agents chimiques : cela peut être dû à plusieurs facteurs, dont principalement une pression de sélection non uniforme pour toutes les cibles, un coût évolutif lié à ces résistances et la nécessité de conserver la fonction biologique de base des cibles, mais aussi le fait que certaines mutations peuvent être neutres ou même augmenter l'affinité pour la substance active (Labbé et al., 2017). En revanche, ces mutations confèrent très souvent une forte résistance croisée à plusieurs antiparasitaires qui possèdent la même cible, mais parfois elles ne provoquent qu'une résistance partielle ou même une hypersensibilité à d'autres substances, ce qui illustre la complexité des interactions entre les cibles et les substances actives (R4P, 2020).

L'une des difficultés dans l'étude des mutations de cibles est la diversité des numérotations des résidus dans la séquence d'enzymes standard de chaque espèce, qui rend le travail de comparaison entre espèces difficile. À travers nos exemples, nous essayerons au maximum d'utiliser les équivalents en numérotation de référence basée sur *Torpedo californica*. Nous nous baserons en partie sur l'excellent travail de l'IRAC (IRAC, 2020b) qui recense un grand nombre de mutations de cibles. Il est intéressant de garder en tête que les mutations décrites ci-après apparaissent aléatoirement dans une population donnée sous des conditions et pressions de sélection précises et ne veulent pas dire que toutes les populations possèdent cette résistance. En revanche, leur présence dans une population peut alarmer sur la possibilité soit d'une propagation à des populations voisines par migration des parasites, soit à la possibilité d'une telle sélection et émergence dans une autre population. De plus, si une mutation est associée à une résistance dans une espèce, cela ne veut pas dire que la même mutation sera associée à une résistance dans une espèce différente, il n'est donc pas possible de généraliser les connaissances obtenues sur une population donnée (James et al., 2007).

ii) Mode d'étude de cette résistance

L'identification des résistances par modification de la cible repose à la fois sur des approches biochimiques et des approches moléculaires, comme on a pu le voir dans la partie II.2.c.ii. Une première approche biochimique consiste à déterminer l'effet de la substance active sur l'activité de la cible grâce à des essais enzymatiques, en mesurant par exemple la concentration inhibitrice 50 % (CI50) qui, lorsqu'elle augmente, indique une diminution de la sensibilité à l'antiparasitaire (R4P, 2016). Si au contraire une mutation a été identifiée par séquençage mais qu'on cherche à déterminer son rôle précis, on peut utiliser des méthodes qui consistent à exprimer la cible mutée de manière recombinante et à tester son interaction avec la substance active par des tests biochimiques ou des techniques comme l'électrophysiologie en voltage-clamp (Riga et al., 2017). Pour explorer le rôle des mutations *in vivo* et leur impact sur la sensibilité au pesticide, on peut également

utiliser des techniques comme l'édition génomique (CRISPR-Cas9) qui permet d'introduire précisément une mutation dans un organisme modèle et d'en étudier les conséquences (Riga et al., 2017).

iii) Zoom sur les modifications de cibles les plus courantes

Il existe de nombreux cas de résistance par modification de la cible, sur de nombreuses cibles moléculaires, mais n'ont allons développer que les modifications des cinq cibles principales précédemment citées.

1. Modifications de l'acétylcholinestérase (AChE)

Comme nous l'avons vu dans la partie I.4.a.i.3, l'acétylcholinestérase (AChE) joue un rôle majeur dans le fonctionnement cholinergique de nombreux insectes d'importance agricole et vétérinaire et quelques nématodes d'importance agricole. Les antiparasitaires organophosphorés (OP) et carbamates (MC) inhibent cette enzyme et provoquent une accumulation d'acétylcholine menant à la mort des parasites. Cependant, l'apparition de mutations dans le gène codant pour l'AChE peut réduire la sensibilité de l'enzyme pour ces antiparasitaires, permettant à la dégradation de l'acétylcholine de se faire même en présence de ces molécules.

Ces mutations, dont les principales sont représentées sur la figure 104, affectent des résidus clés de l'enzyme, modifiant sa structure tridimensionnelle et réduisant les capacités des substances actives à s'y fixer. Selon les cas, elles peuvent notamment (Russell et al., 2004) :

- Altérer l'affinité du site actif pour les inhibiteurs. La mutation implique généralement des résidus présents dans le site anionique de l'enzyme et empêche probablement la stabilisation de la substance active. On peut citer la mutation Gly119Ser chez plusieurs insectes dont *Culex pipiens* et *Anopheles gambiae*. On appelle ce type de mutation le "motif I", qui est efficace surtout sur les MC (Feng et al., 2015 ; Russell et al., 2004).
- Modifier la structure de la gorge enzymatique permettant d'accéder au site actif, limitant ainsi l'accès des antiparasitaires. La mutation implique généralement un résidu plus volumineux qui fait obstacle aux molécules qui arrivent à proximité de l'enzyme ou manquent de les guider. C'est le cas par exemple de la mutation Phe331Trp chez *Tetranychus urticae* ou *Culex tritaeniorhynchus*. On appelle ce type de mutation le "motif II", elle est aussi efficace sur les OP que les MC (Russell et al., 2004).

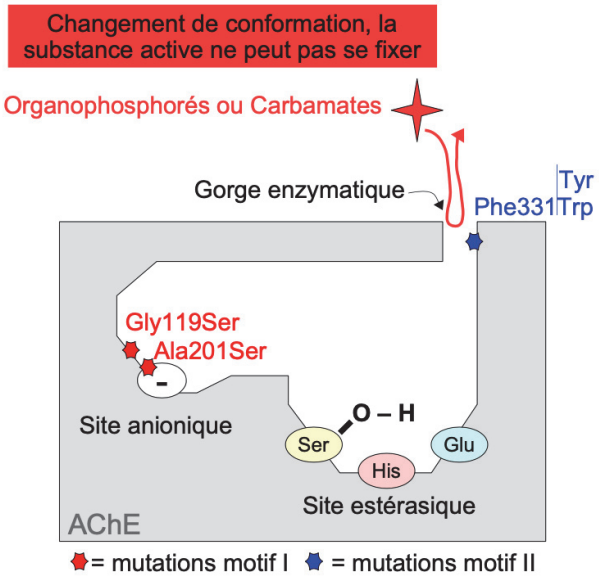


Figure 104 : Résistance aux organophosphorés et aux carbamates, liée à des modifications de l'acétylcholinestérase. AChE = Acétylcholinestérase ; Ala = Alanine ; Glu = Acide glutamique ; Gly = Glycine ; His = Histidine ; Phe = Phénylalanine ; Ser = Sérine ; Trp = Tryptophane ; Tyr = Tyrosine.

Il existe diverses mutations touchant l'AChE et, bien que leur apparition soit majoritairement indépendante et aléatoire entre deux espèces distinctes, il existe des mutations communes entre certaines espèces d'importance vétérinaire et agricole, montrant une convergence évolutive entre des espèces différentes, faisant face à des pressions de sélection similaires. Le tableau suivant, loin d'être exhaustif, permet d'illustrer les mutations analogues ou au contraire les différences entre espèces et de donner un aperçu plus grand de ce type de résistance.

Mutation	Espèce	Domaine	Commentaire	Références
Gly119Ser (motif I)	*Anopheles gambiae*	Vétérinaire / Santé publique	Présente sur ace-1 dans le site anionique.	Feng et al., 2015
	Culex pipiens	Vétérinaire / Santé publique	Présente sur *ace-1*, dans le site anionique.	Labbé et al., 2017
	Rhipicephalus (Boophilus) microplus	Vétérinaire	Présente *in vitro* sur rBmAChE1, résistance multipliée par 1000 aux OP.	Temeyer, 2018
	Tetranychus urticae	Agriculture	Peut être associée à d'autres mutations de l'AChE.	van Leeuwen et Dermauw, 2016
Phe331Trp (motif II)	*Culex tritaeniorhynchus*	Vétérinaire / Santé publique	/	Labbé et al., 2017
	Tetranychus urticae	Agriculture	Peut être associée à d'autres mutations de l'AChE.	Riga et al., 2017 ; Feyereisen et al., 2015
Phe331Tyr	*Cimex lectularius et C. hemipterus*	Vétérinaire	Phe348Tyr en numérotation standard. Dans la gorge	Komagata et al., 2021

(motif II et peut aussi jouer un rôle dans l'affinité du site estérasique pour les OP et MC)			enzymatique. Résistance au propoxur et au fénitrothion.	
	Lepeophtheirus salmonis	Vétérinaire	Phe363Tyr en numérotation standard. Peut jouer un rôle dans l'affinité du site, l'accès par la gorge enzymatique ou les deux.	Kaur et al., 2015
	Leptinotarsa decemlineata	Agriculture	Phe402Tyr en numérotation standard.	Margus et al., 2021
	Spodoptera exigua	Agriculture	Phe443Tyr en numérotation standard. Souvent associée à d'autres mutations.	Teng et al., 2022
	T. urticae	Agriculture	/	van Leeuwen et Dermauw, 2016
Ala201Ser (motif I)	*Spodoptera frugiperda*	Agriculture	Plutôt à basse fréquence en association avec d'autres mutations.	Carvalho et al., 2013
	T. urticae	Agriculture	/	van Leeuwen et Dermauw, 2016
	Apolygus lucorum	Agriculture	Ala261Ser en numérotation standard. L'Ala261 forme un coude nucléophile qui oriente la sérine de la triade dans le bon sens pour la catalyse. La mutation modifie cette conformation.	Wu et al., 2015

Tableau 16 : Quelques modifications de l'acétylcholinestérase conférant une résistance aux carbamates et aux organophosphorés. Mise en évidence de la convergence évolutive entre espèces et ce même dans des domaines différents (agricole et vétérinaire). Ala = Alanine, Gly = Glycine, Phe = Phénylalanine, Ser = Serine, Trp = Tryptophan, Tyr = Tyrosine.

2. Modifications du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR)

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) est une cible essentielle pour de nombreuses classes d'insecticides et d'anthelminthiques, dont les néonicotinoïdes, le spinosad et le lévamisole. Ces molécules se fixent dans différents sites d'action sur le nAChR comme nous l'avons vu dans la partie I.4.a.i.2, et des mutations de ces sites peuvent provoquer des résistances aux différentes familles. Ces mutations de la cible, moins fréquentes que les résistances métaboliques, sont principalement observées chez les arthropodes phytophages et les nématodes parasites des animaux (Ihara et al., 2017).

Les mutations sont principalement de trois types :

- Les mutations ponctuelles : elles ont été identifiées dans plusieurs sites du nAChR et représentent les principales mutations conférant une résistance aux néonicotinoïdes, en altérant leur affinité avec le site orthostérique. On peut par exemple citer la mutation Arg81Thr de la boucle D de la sous-unité β1, observée à la fois chez *Myzus persicae* et *Aphis gossypii*, qui altère l'affinité du site orthostérique pour l'imidaclopride (Bass et al., 2011 ; Koo et al., 2014), ou la mutation Tyr151Ser dans les sous-unités Nlα1 et Nlα3 de *Nilaparvata lugens*, qui diminue la spécificité

de fixation de l'imidaclopride, observée en utilisant des molécules d'imidaclopride radiomarquées (Liu et al., 2005). Ce type de mutation peut aussi conférer une résistance au spinosad.

- Les mutations délétion ou les mutations perte de fonction : elles sont surtout responsables d'une résistance au spinosad. On peut notamment citer la délétion du gène *Dα6* chez *Drosophila melanogaster* qui confère une résistance très élevée au spinosad (Perry et al., 2007), ou la mutation Gly275Glu dans l'intron 9 du gène *Pxα6* de *Plutella xylostella* qui entraîne un épissage anormal de la protéine qui est tronquée et incapable d'interagir avec le spinosad (Baxter et al., 2010).

Les principales mutations perte de fonction et mutations ponctuelles altérant l'affinité des substances actives sont représentées dans la figure 105.

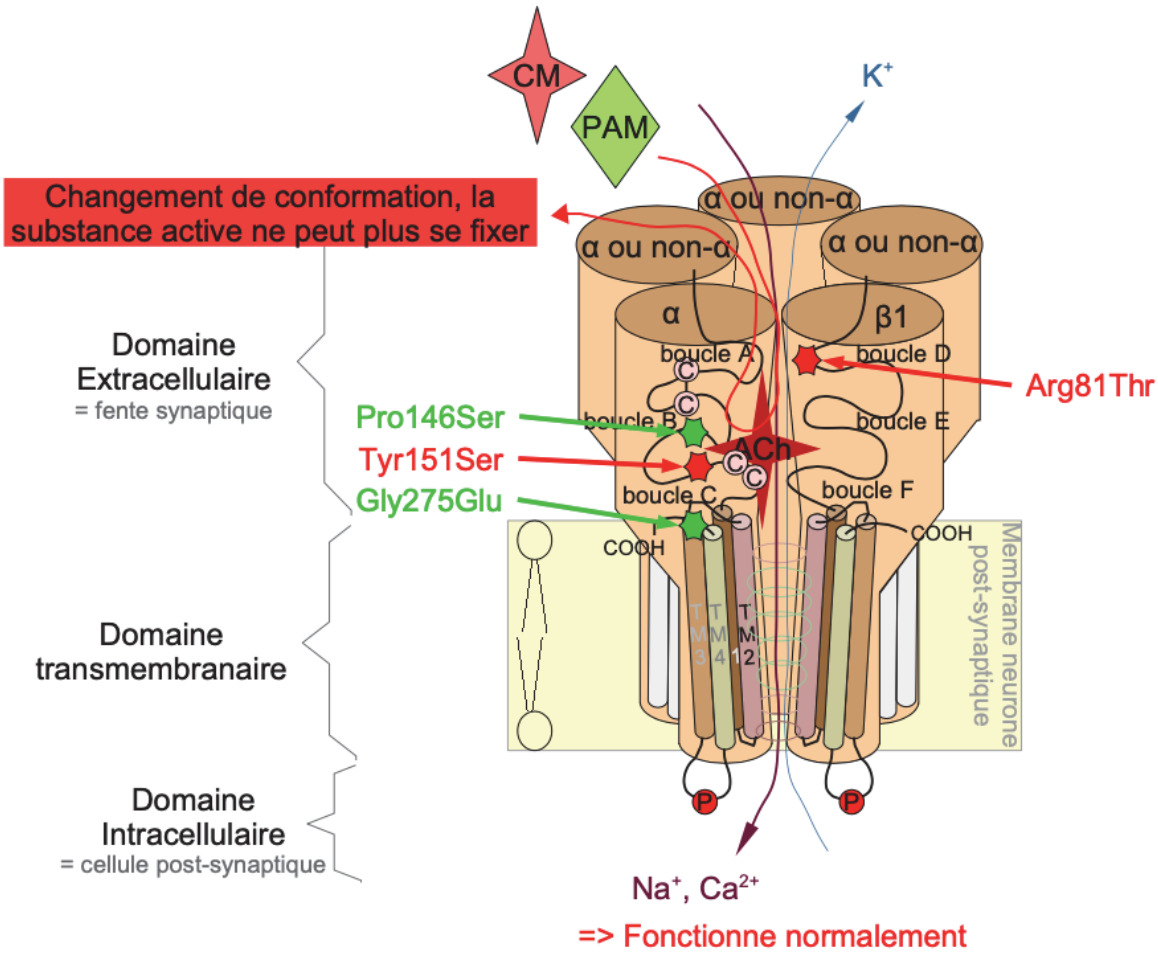


Figure 105 : Résistance aux néonicotinoïdes et au spinosad liée à des modifications du récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR). Les mutations vertes sont à l'origine d'une résistance au spinosad (un modulateur allostérique positif, PAM) tandis que les mutations rouges sont responsables d'une résistance aux néonicotinoïdes (un modulateur compétitif, CM). Les délétions ne sont pas représentées sur ce schéma. Les molécules ne pouvant plus interagir avec le récepteur qui fonctionne normalement, le parasite est alors résistant à ces molécules. Arg = Arginine, Glu = Acide glutamique, Gly = Glycine, Pro = Proline, Ser = Sérine, Thr = Thréonine ; TM1 àTM4 = Domaines transmembranaires 1 à 4 ; Tyr = Tyrosine.

Le tableau suivant illustre de manière non exhaustive la convergence évolutive des résistances par modification de la cible entre les différentes espèces, tout en mettant en avant la diversité de ces mutations.

Mutation	Espèce	Domaine	Commentaire	Référence
Arg81Thr (sous-unité β1)	*Aphis gossypii*	Agriculture	Résistance à l'imidaclopride.	Bass et al., 2011
	Myzus persicae	Agriculture	Résistance à l'imidaclopride.	Koo et al., 2014
Tyr151Ser (sous-unités Nlα1 et Nlα3)	*Nilaparvata lugens*	Agriculture	Résistance à l'imidaclopride.	Liu et al., 2005
Gly275Glu (exon 9 du récepteur α6)	*Frankliniella occidentalis*	Agriculture	Résistance au spinosad. Mutation au sommet du TM3 d'α6, sûrement impliquée dans la liaison au spinosad au site allostérique.	Puinean et al., 2013
	Thrips palmi	Agriculture	Résistance au spinosad.	Puinean et al., 2013
	Tuta absoluta	Agriculture	Résistance au spinosad.	Ihara et al., 2017
Pro146Ser	*Drosophila melanogaster*	Agriculture	Résistance au spinosad. Ne semble pas directement dans le site allostérique.	Somers et al., 2015
Délétion *Dα6*		Agriculture	Résistance très élevée au spinosad.	Perry et al., 2007
Mutation perte de fonction *Pxα6*	*Plutella xylostella*	Agriculture	Résistance au spinosad par formation d'une protéine tronquée incapable d'interagir avec la substance active.	Baxter et al., 2010
Sous-expression de *Nlα8*	*Nilaparvata lugens*	Agriculture	Résistance aux néonicotinoïdes, Nlα8 s'assemble généralement avec Nlβ2 pour former le site orthostérique à l'interface entre les deux.	ffrench-Constant et al., 2016
Insertion de 135pb dans *Hco-des-2H* (gène de la sous-famille DEG-3)	*Haemonchus contortus*	Vétérinaire	Résistance au monépantel. Perte de sensibilité par décalage des cadres de lecture.	Rufener et al., 2009
Mutation de la sous-unité UNC-38			In vitro, résistance au lévamisole possible par comparaison avec *Caenorhabditis elegans.*	Sloan et al., 2016

Tableau 17 : Quelques modifications du récepteur nicotinique à l'acétylcholine conférant une résistance aux néonicotinoïdes, au spinosad et certains anthelminthiques. Mise en évidence de la convergence évolutive entre espèces et de la diversité des mutations possibles. Arg = Arginine, Glu = Acide Glutamique, Gly = Glycine, Pro = Proline, Ser = Sérine, The = Thréonine, Tyr = Tyrosine.

3. Modifications du canal sodique voltage-dépendant

Les canaux sodiques voltage-dépendants ont un rôle majeur dans la lutte contre de nombreux insectes d'importance agricole et vétérinaire puisqu'ils sont la cible des

insecticides de la famille des pyréthrinoïdes et des organochlorés comme le DDT. Comme vu dans la partie I.4.ii, ces insecticides maintiennent les canaux sodiques ouverts, provoquant une hyperexcitation nerveuse conduisant à la mort des insectes. Cependant, de nombreuses espèces nuisibles des domaines agricoles et vétérinaires ont développé une résistance par modification de la cible.

Ces mutations sont généralement récessives ou semi-récessives, influençant leur niveau d'expression dans la population. Il existe plusieurs types de mutations ponctuelles conférant des niveaux de résistance variés, représentées dans la figure 106 :

- La résistance *kdr* (*knockdown resistance*), qui est due à la mutation ponctuelle d'une leucine en phénylalanine à la position 1014 (Leu1014Phe) dans le segment transmembranaire S6 du domaine II (IIS6) du canal sodique, confère une résistance modérée aux insectes. Cette mutation n'est pas directement située dans le site actif des pyréthrinoïdes et du DDT mais diminue plutôt leur fixation par une réduction de la sensibilité du canal à la dépolarisation membranaire, diminuant sa fréquence d'ouverture et donc la fixation des substance actives qui se fait préférentiellement dans l'état "ouvert" (ffrench-Constant et al., 2016 ; O'Reilly et al., 2006).
- La résistance *kdr-his*, une variante de *kdr* qui remplace cette fois-ci la leucine par une histidine (Leu1014His), est moins fréquente et confère une résistance encore plus modérée aux insectes (Roca-Avecedo et al., 2023).
- La résistance *super-kdr*, qui correspond à une résistance bien plus marquée, est due à une combinaison de Leu1014Phe et de la substitution méthionine-thréonine Met918Thr, et parfois de la substitution thréonine-isoleucine Thr929Ile aussi. Ces deux nouvelles mutations sont situées dans la boucle S4-S5 du domaine II du canal et sur IIS5 respectivement et modifient la conformation du site actif, réduisant les interactions polaires avec les pyréthrinoïdes et donc leur stabilité. Elles favorisent également l'état "fermé" du canal et la dissociation des molécules si elles parviennent à se fixer (O'Reilly et al., 2006 ; Siegwart, 2021).
- D'autres mutations comme Leu925Ile, la substitution thréonine-valine Thr929Val, Phe1538Ile, la substitution glycine-acide aspartique Gly1535Asp et d'autres peuvent être observées (IRAC, 2020b). On peut aussi citer les mutations Met918Thr et Thr929Ile du *super-kdr* qui ont déjà été observées seules, isolées des autres mutations (Haddi et al., 2012).

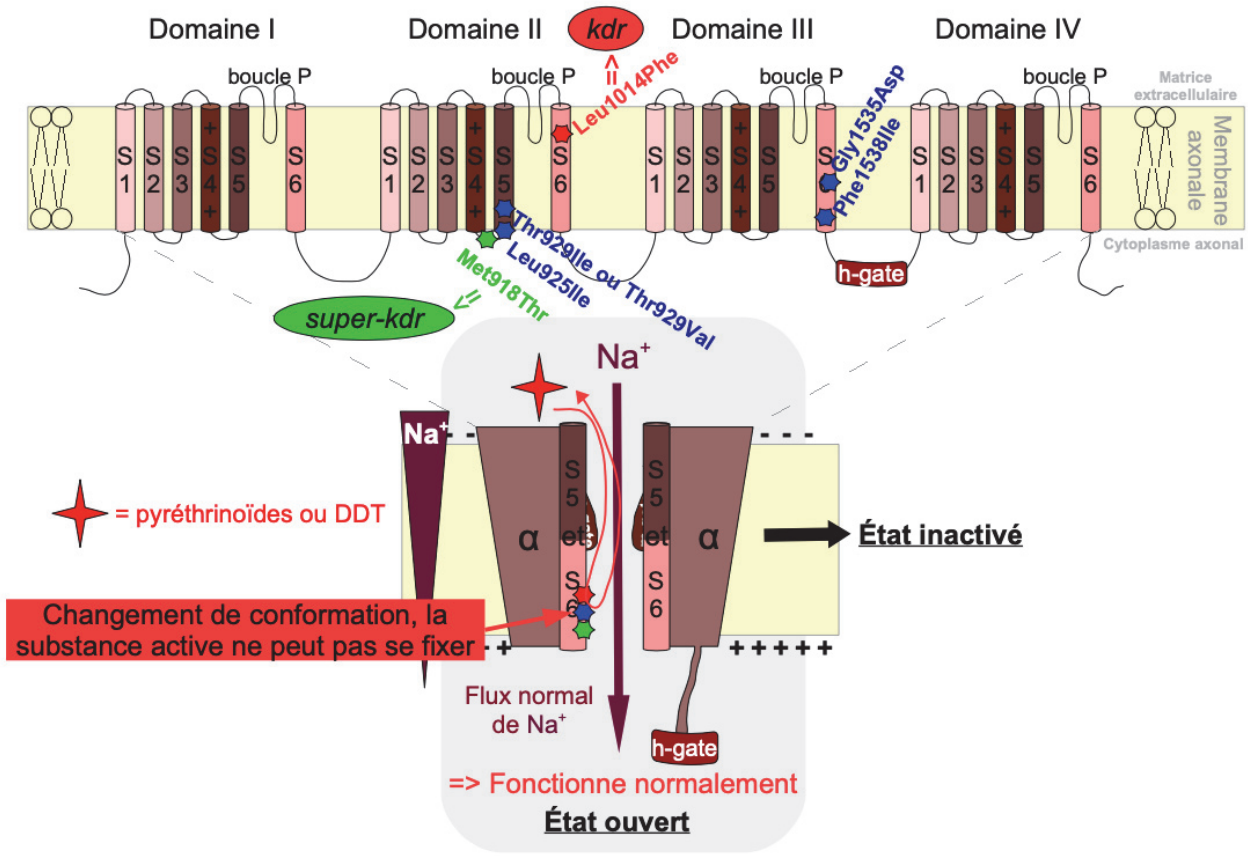


Figure 106 : Résistance aux pyréthrinoïdes et au DDT liée à une modification du canal sodique voltage-dépendant. Les substances actives (représentées par l'étoile rouge à 4 branches) ne peuvent plus se fixer dans le canal ouvert à cause d'un changement de conformation lié à une ou plusieurs mutations représentées en rouge (donnant la résistance *kdr*), en vert *(super-kdr)* et en bleu. Le canal fonctionne donc normalement et les parasites possédant ces mutations sont résistants à ces molécules. Asp = Acide aspartique ; DDT = Dichlorodiphényltrichloroéthane ; Gly = Glycine ; Ile = Isoleucine ; *Kdr* = *Knockdown resistance* ; Leu = Leucine ; Met = Méthionine ; Phe = Phénylalanine ; S1 à S6 = hélices transmembranaires 1 à 6 ; Thr = Thréonine ; Val = Valine (d'après O'Reilly et al., 2006).

La plupart de ces molécules peuvent être observées dans les deux domaines agricole et vétérinaire, pour un grand nombre d'insectes et d'acariens chez qui ces résistances ont été sélectionnées séparément en fonction des pressions de sélection exercées par l'utilisation intensive des pyréthrinoïdes. Le tableau suivant, non exhaustif, permet encore une fois de rendre compte de la diversité des mutations et de la convergence évolutive entre les deux domaines.

Mutation et domaine	**Espèce**	**Domaine**	**Commentaire**	**Référence**
Leu1014Phe (*kdr*) IIS6	*Anopheles gambiae*	Vétérinaire et Santé Publique	Haut niveau de résistance au DDT mais modéré pour la perméthrine.	Hanson et al., 2000
	Aphis gossypii	Agriculture	Haut degré de résistance, alors que devrait être modéré.	Marshall et al., 2012
	Musca domestica	Vétérinaire et Santé Publique	Combinée avec une résistance métabolique par augmentation de P450.	Rinkevich et al., 2006

	Myzus persicae	Agriculture	Combiné avec une résistance métabolique par amplification des estérases.	Martinez-Torres et al., 2002
	Plutella xylostella	Agriculture	Plus haut degré de résistance des pyréthrinoïdes de type II comparé à ceux de type I.	Schuler et al., 1998
Met918Thr + Thr929Ile + Leu1014Phe (*super-kdr*) IIS4-IIS5	*Thrips tabaci*	Agriculture	Héritabilité complètement ou modérément récessive.	Toda et Morishita, 2009
	Tuta absoluta	Agriculture	Haute fréquence allélique dans la population étudiée.	Haddi et al., 2012
Leu925Ile Boucle IIS4-IIS5	*Bernisa tabaci*	Agriculture	Proche des sites de mutation du *super kdr*. En association avec Val918Ile sur un autre allèle.	Morin et al., 2002
	Cimex lectularius	Vétérinaire	Résistance à la deltaméthrine. En association avec Val419Leu sur IS6.	Yoon et al., 2008
Thr929Val IIS4-IIS6	*Bernisa tabaci*	Agriculture	Combinée avec Leu925Ile dans la résistance aux pyréthrinoïdes.	Roditakis et al., 2006
	Ctenocephalides felis	Vétérinaire	Souvent combinée à la mutation *kdr* ce qui augmente son niveau de résistance.	Bass et al., 2004a
Phe1538Ile IIIS6	*Panonychus citri*	Agriculture	Influence la fermeture de la porte h-gate, le canal devient donc insensible aux pyréthrinoïdes	Ding et al., 2015
	Rhipicephalus microplus	Vétérinaire		He et al., 1999
	Tetranychus urticae	Agriculture		Ilias et al., 2004
Gly1535Asp IIIS6	*Sarcoptes scabiei*	Vétérinaire	Résistance aux pyréthrinoïdes (perméthrine). La proximité avec la mutation suivante laisse penser qu'ils ont le même effet sur la h-gate.	Pasay et al., 2008

Tableau 18 : Quelques modifications du canal sodique voltage-dépendant conférant une résistance aux pyréthrinoïdes et au DDT. Mise en évidence de la convergence évolutive entre espèces et de la grande diversité des mutations possibles, notamment les résistances *kdr* (*knockdown resistance*) et *super-kdr*. Asp = Acide Aspartique, Glu = Acide Glutamique, Gly = Glycine, Ile = Isoleucine, Leu = Leucine, Met = Méthionine, Phe = Phénylalanine, Ser = Serine, The = Threonine, Val = Valine.

À ces mutations s'ajoutent également d'autres modifications du canal sodique voltage-dépendant, mais cette fois-ci sur le domaine transmembranaire S6 du domaine IV (IVS6),

qui confèrent une résistance aux antiparasitaires dits “bloqueurs du canal sodique”, l’indoxacarbe et la métaflumizone. Ces molécules sont plus récentes que les pyréthrinoïdes, mais il existe pour le moment deux mutations référencées chez des parasites phytophages, la substitution Phe1845Tyr et la substitution Val1848Ile, qui sont situées proches des acides aminés impliqués dans la fixation de ces deux molécules, comme vu dans la partie I.4.a.ii.2 et reprécisé sur la figure 107. Ces mutations provoquent un changement de conformation au sein du site de fixation dans le pore ionique et diminue donc l'efficacité de ces molécules et permet aux ions Na^+ de continuer à circuler (Roditakis et al., 2017 ; Wang et al., 2016b).

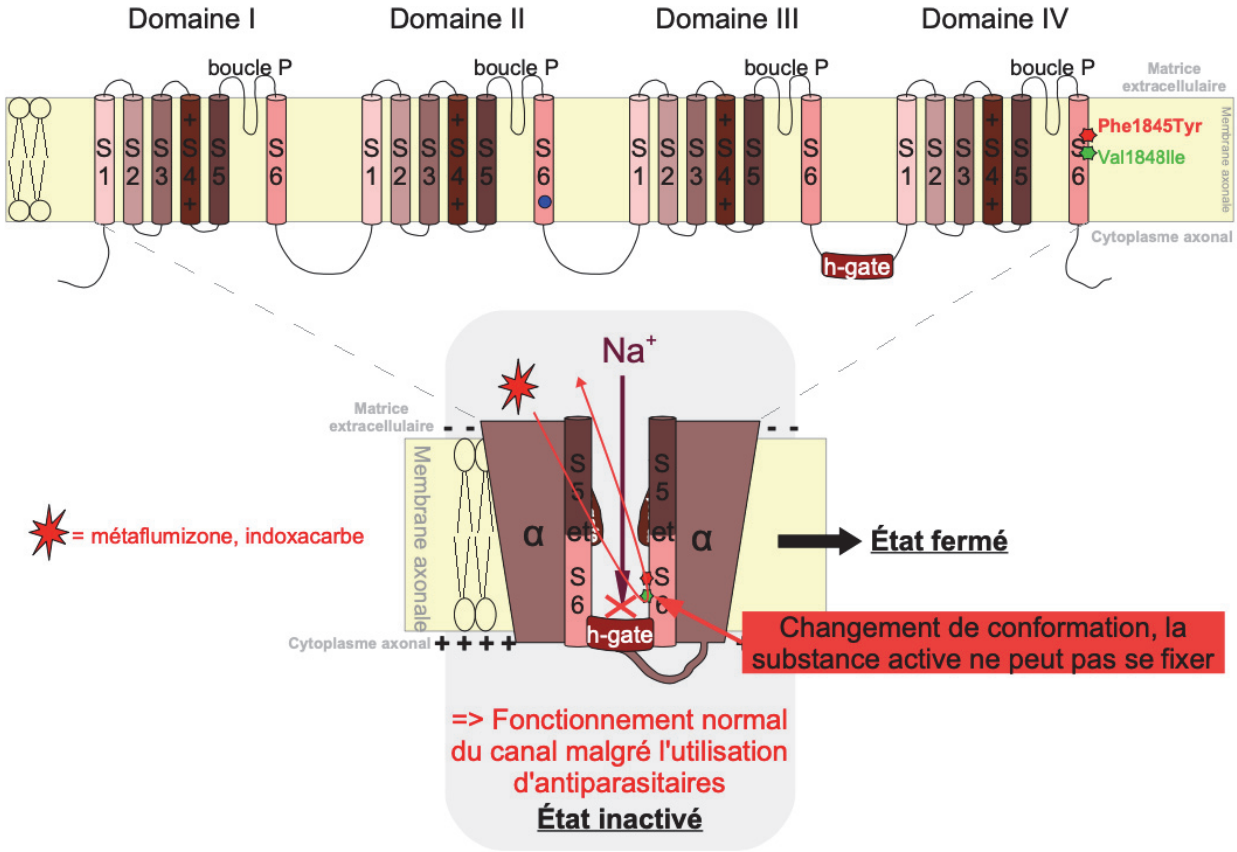


Figure 107 : Résistance à la métaflumizone et à l’indoxacarbe par modification du canal sodique voltage-dépendant. Les substances actives (représentées par l’étoile rouge à 8 branches) ne peuvent plus se fixer dans le canal inactivé à cause d’un changement de conformation provoqué par des mutations et le courant sodique est alors normal, les parasites ne sont pas pseudoparalysés et présentent une résistance à ces molécules. Les mutations impliquées dans cette résistance sont représentées en vert (Val1848Ile) et en rouge (Phe1845Tyr) sur le schéma. Ile = Isoleucine ; Phe = Phénylalanine ; S1 à S6 = hélices transmembranaires 1 à 6 ; Tyr = Tyrosine ; Val = Valine (d’après Li et al., 2022 ; Wang et al., 2016b).

Le tableau suivant regroupe les mutations répertoriées chez seulement quatre insectes depuis une dizaine d’années, qui peuvent toutes être associées à des résistances métaboliques. À la connaissance de l’auteur, il n’y a pas de cas de résistance liée à une mutation de la cible chez les espèces d’importance vétérinaire.

Mutation et domaine	Espèce	Commentaire	Référence
Phe1845Tyr + Val1848Ile IVS6	*Plutella xylostella*	Niveau de résistance faible à modéré. Phe1845Tyr confère un plus grand niveau de résistance à la métaflumizone que l'autre mutation. La résistance conférée par Val1848Ile est co-dominante pour l'indoxacarbe.	Wang et al., 2016b
	Tuta absoluta	Résistance surtout à l'indoxacarbe mais une augmentation du nombre d'individus résistants homozygotes a été observée après utilisation de métaflumizone.	Roditakis et al., 2017
Val1848Ile IVS6	*Liriomyza trifolii*	10 à 15 % des allèles qui portent cette mutation sont homozygotes dans les populations de l'étude.	Li et al., 2022
	Spodoptera exigua	Dominance incomplète de la mutation, mutation autosomale. L'étude ne porte que sur l'indoxacarbe.	Zhang et al., 2024c

Tableau 19 : Modifications du canal sodique voltage-dépendant conférant une résistance à l'indoxacarbe et à la métaflumizone. Seules deux mutations ont été observées jusque-là et uniquement sur des espèces d'importance agricole. Elles touchent toutes les deux la séquence S6 du domaine IV du canal sodique voltage dépendant. Des études sur la fréquence et la dominance de ces mutations ont été faites et sont à prendre en compte pour la mise en place des plans de lutte intégrée et de gestion de la résistance. Ile = Isoleucine, Phe = Phénylalanine, Tyr = Tyrosine, Val = Valine.

4. Modifications du canal chlorure GABA-dépendant

Les canaux chlorure GABA-dépendants sont la cible des cyclodiènes et des phénylpyrazoles, deux antiparasitaires qui se fixent sur le domaine transmembranaire TM2 et bloquent le flux entrant d'ions chlorures, comme vu dans la partie I.4.a.iii.1. À la suite de l'utilisation massive de ces molécules, des résistances se sont développées dans de nombreuses populations de parasites et parmi elles certaines reposent sur une modification de séquence de la cible, bien que le nombre de mutations soit plus faible que pour le canal sodique ou l'acétylcholinestérase, par exemple (Labbé et al., 2007 ; van Leeuwen et Dermauw, 2016).

Parmi ces mutations, la plus fréquente et la mieux étudiée est la substitution Ala302Ser, qui provoque une résistance élevée aussi bien aux cyclodiènes qu'aux phénylpyrazoles comme le fipronil. Cette substitution touche le résidu Ala302 du domaine transmembranaire TM2 sur l'allèle *Rdl* (*Resistant to DieLdrin*), qui est l'un des résidus participant à la fixation les substances actives, ce qui résulte en une baisse d'affinité du site actif. De plus, le résidu Ser participe aussi à la stabilisation du canal en position ouverte, ce qui prolonge le flux d'ions et diminue l'activité nerveuse (Labbé et al., 2007). Cette mutation s'accompagne d'un coût physiologique assez élevé qui peut être diminué par l'association avec d'autres mutations comme Thr350Met chez *Anopheles gambiae* (Taylor Wells et al., 2015) ou *Drosophila simulans* (Le Goff et al., 2005). Malgré ce coût physiologique élevé, la mutation semble être conservée dans les populations d'*A. gambiae* ne possédant que la Ala302Ser qui ne sont plus traitées par ces antiparasitaires, l'une des explications pourrait être la forte utilisation des mêmes molécules en agriculture qui maintient une certaine pression de sélection dans la population (Taylor Wells et al., 2015).

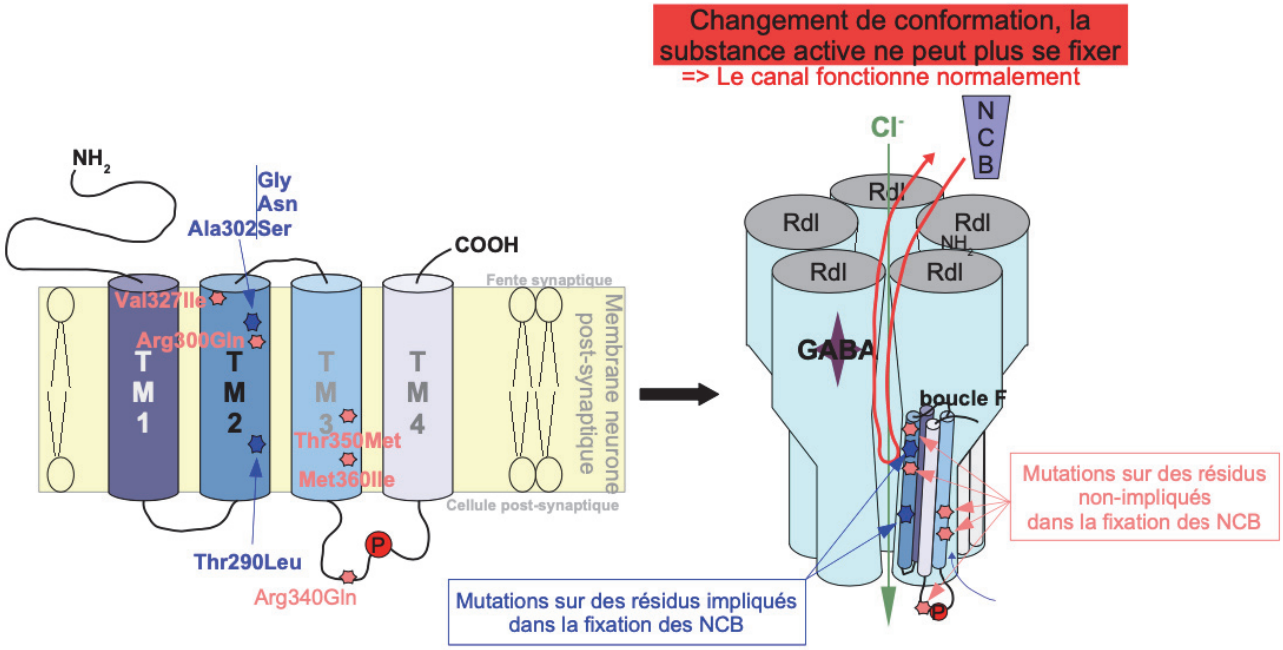


Figure 108 : Résistance aux cyclodiènes et aux phénylpyrazoles par modification du canal chlorure GABA-dépendant. Les substances actives (représentées en violet avec les initiales NCB pour *non-competitive blocker*) ne peuvent plus se fixer dans le canal à cause d'un changement de conformation provoqué par des mutations des résidus impliqués dans la fixation des NCB (en bleu) ou non (en rose) et le courant chlorure est alors normal, les parasites sont résistants. Arg = Arginine, Asn = Asparagine, Gly = Glycine, Gln = Glutamine, Ile = Isoleucine ; Met = Méthionine, Ser = Sérine, Thr = Thréonine, TM1 à TM4 = domaines transmembranaires 1 à 4 ; Val = Valine.

Il existe plusieurs autres mutations (représentées dans la figure 108) qui confèrent des niveaux de résistance variés et sont souvent présentes sous forme de combinaisons, notamment avec Ala302Ser, chez les individus qui les possèdent. Le tableau suivant reprend les mutations qui ont déjà été observées et rend de nouveau compte d'une convergence évolutive entre les espèces, mais aussi de l'intérêt des associations de mutations. Les mutations sont dans la mesure du possible données en numérotation de référence pour pouvoir les comparer entre espèces.

Mutation et domaine	Espèce	Domaine	Commentaire	Référence
Ala302Ser + Ala302Gly (TM2)	*Plutella xylostella*	Agriculture	Ala282Ser/Gly en numérotation standard. Résistance au fipronil. Les deux mutations ont le même effet.	Wang et al., 2016a

Ala302Gly (TM2) **+** **Thr350Met** (TM3)	*Anopheles gambiae*	Vétérinaire et Santé publique	Ala296Gly et Thr345Met en numérotation standard. Résistance à la dieldrine et au fipronil. La mutation Thr354Met seule n'a pas d'effet sur la sensibilité des insectes au fipronil et ne renforce pas la réduction de sensibilité conférée par Ala302Gly. Thr354Met est donc considérée comme étant impliquée dans la réduction du coût physiologique de Ala302Ser, notamment en compensant les perturbations structurales que celle-ci engendre.	Taylor-Wells et al., 2015
	Drosophila simulans	Agriculture	Ala301Gly en numérotation standard. Contrairement à l'exemple précédent, Thr350Met seule permet une réduction de la sensibilité au fipronil. La combinaison des deux mutations dans la population offre la plus grande résistance.	Le Goff et al., 2005
Ala302Ser (TM2) **+** **Arg300Gln** (TM2)	*Nilaparvata lugens*	Agriculture	Ala302Ser seule confère un niveau de résistance basse au fipronil chez cette espèce. Arg300Gln seule n'existe pas, sûrement à cause d'un coût physiologique élevé. Lorsque les deux sont combinées, le niveau de résistance est élevé et il semble que Ala302Ser compense le coût de l'autre mutation.	Zhang et al., 2016d
Ala302Asn (TM2) **+** **Arg340Gln** (boucle cytoplasmique TM3-TM4)	*Sogatella furcifera*	Agriculture	Arg340Gln est en numérotation standard. Ala302Asn seule présente un plus haut niveau de résistance que Ala302Ser/Gly. De plus, en association avec Arg340Gln, ce niveau de résistance est encore plus élevé.	Nakao et al., 2011
Ala302Ser (TM2) **+** **Val327Ile** (TM2)	*Anopheles funestus*	Vétérinaire et Santé publique	Ala296Ser en numérotation standard. Val327Ile n'est pas retrouvée seule chez les individus, sa fréquence est moins importante que l'autre mutation.	Wondji et al., 2011
Ala302Ser (TM2) **+** **Val327Ile** (TM2)	*Rhipicephalus microplus*	Vétérinaire	Ala286Ser et Val317Ile en numérotation standard. D'autres combinaisons d'Ala286Ser ont aussi été observées dans cette étude, à savoir Ser281Thr et Thr328Ala. Ala302Leu a également été observée seule.	Janer et al., 2019
Thr290Leu (TM2)	*Rhipicephalus microplus*	Vétérinaire	Substitution due à une mutation de deux paires de base ayant provoqué un changement de codon. Thr290 correspond en numérotation de référence au résidu Thr6' du TM2, un autre résidu impliqué dans la fixation des cyclodiènes et du fipronil, on peut en déduire que cette mutation affecte l'affinité pour ces molécules.	Hope et al., 2010

Ala302Ser (TM2)	*Ctenocephalides felis*	Vétérinaire	Haute fréquence de mutation dans des populations de laboratoire sans utilisation de substances actives, probablement à cause de la conservation de la résistance depuis leur capture due soit à un coût physiologique faible (non habituel), soit à l'absence d'environnement qui exprime ce coût en laboratoire. Haute fréquence sur le terrain également et pourtant peu de perte d'efficacité observée, sauf éventuellement en fin de traitement.	Bass et al., 2004b
Duplication *Rdl* + Ala302Ser (TM2) **+ Met360Ile** (TM3)	*Drosophila melanogaster*	Agriculture	L'allèle *Rdl* a été dupliqué et l'une des deux copies contient les mutations Ala302Ser et Met360Ile. Ces deux copies sont retrouvées en même proportion dans la population ce qui permet de maintenir une homozygotie permanente et de conserver la résistance tout en contournant le problème du coût physiologique.	Remnant et al., 2013

Tableau 20 : Quelques modifications du canal chlorure GABA-dépendant conférant une résistance aux cyclodiènes et aux phénylpyrazoles. Ces exemples reflètent bien l'intérêt des associations de plusieurs mutations qui permettent de réduire ou de contourner le coût physiologique. Le résidu Ala302 impliqué dans la fixation des substances actives est celui qui est le plus souvent substitué à travers ces exemples. Ala = Alanine, Arg = Arginine, Asn = Asparagine, Gln = Glutamine, Gly = Glycine, Ile = Isoleucine, Leu = Leucine, Met = Méthionine, Ser = Serine, Thr = Thréonine, TM = domaine transmembranaire, Val = Valine.

Il est intéressant de rappeler que les canaux chlorures GABA-dépendants sont aussi la cible d'antiparasitaires plus récents, les isoxazolines et les méta-diamides (comme vu dans la partie I.4.a.iii.2). Il n'existe à la connaissance de l'auteur aucune résistance par mutation de la cible trouvées dans de vraies conditions (sur le terrain) et il est donc tout à fait possible d'utiliser ces molécules sur des insectes résistants aux cyclodiènes et aux phénylpyrazoles, dans un plan de gestion de la résistance. Plusieurs études se sont penchées sur l'effet de certaines mutations créées *in vitro* sur la sensibilité des insectes aux isoxazolines et aux méta-diamides et ont obtenu au maximum des niveaux de résistance faibles à modérés (Ozoe et al., 2024 ; Zhang et al., 2023). Néanmoins, la seule mise en évidence d'une diminution de la sensibilité renforce d'autant plus la nécessité d'utiliser ces insecticides de manière raisonnée et de mettre en place des mesures préventives, parmi celles exposées dans la partie III.

5. Modifications des β-tubulines

Les β-tubulines sont des protéines essentielles à la polymérisation des microtubules et sur lesquelles se lient les benzimidazoles, des anthelminthiques largement utilisés en médecine vétérinaire pour contrôler les nématodes parasites. Cette interaction perturbe le fonctionnement normal du cytosquelette cellulaire en provoquant une dépolymérisation des microtubules et conduisant *in fine* à la mort des helminthes, comme vu dans la partie I.4.f. Cependant, face à l'utilisation massive de ces molécules en élevage, et tout particulièrement chez les petits ruminants, la résistance aux benzimidazoles a rapidement émergé dans de nombreuses populations de parasites d'espèces différentes, mais principalement chez *Haemonchus contortus* (James et al., 2009). Quelques cas de résistance aux

benzimidazoles ont également été déclarés chez les carnivores domestiques (Accard, 2023 ; Leutenegger et al., 2023).

Ces phénomènes de résistance semblent être en grande partie liés à des mécanismes de modification de la cible et plus précisément des modifications de l'isotype 1 de la β-tubuline, bien que certaines altérations de l'isotype 2 aient été observées (Accard, 2023 ; Collignon et Colliot, 2021). Ces mutations ponctuelles affectent principalement le cluster d'acides aminés responsables dans la liaison des benzimidazoles à la β-tubuline (Phe200, Glu198 et Phe167), empêchant leur fixation ce qui rend les helminthes insensibles au traitement, comme illustré par la figure 109. Les trois mutations les plus couramment retrouvées, seules ou en association, sont :

- La substitution Phénylalanine-Tyrosine Phe200Tyr : c'est la mutation la plus fréquemment rapportée dans de nombreuses espèces, elle est particulièrement présente chez *Haemonchus contortus* et confère un haut niveau de résistance, lorsqu'elle est homozygote principalement (Tan et al., 2020);
- La substitution Acide glutamique-Alanine Glu198Ala : observée notamment chez *Haemonchus contortus*, cette mutation est généralement seule et nécessite également d'être homozygote (Ghisi et al., 2007);
- La substitution Phénylalanine-Tyrosine Phe167Tyr : elle est moins fréquente que les autres mais peut conférer une résistance même lorsque les individus sont hétérozygotes, comme chez *Teladorsagia circumcincta* (Silvestre et Cabaret, 2002).

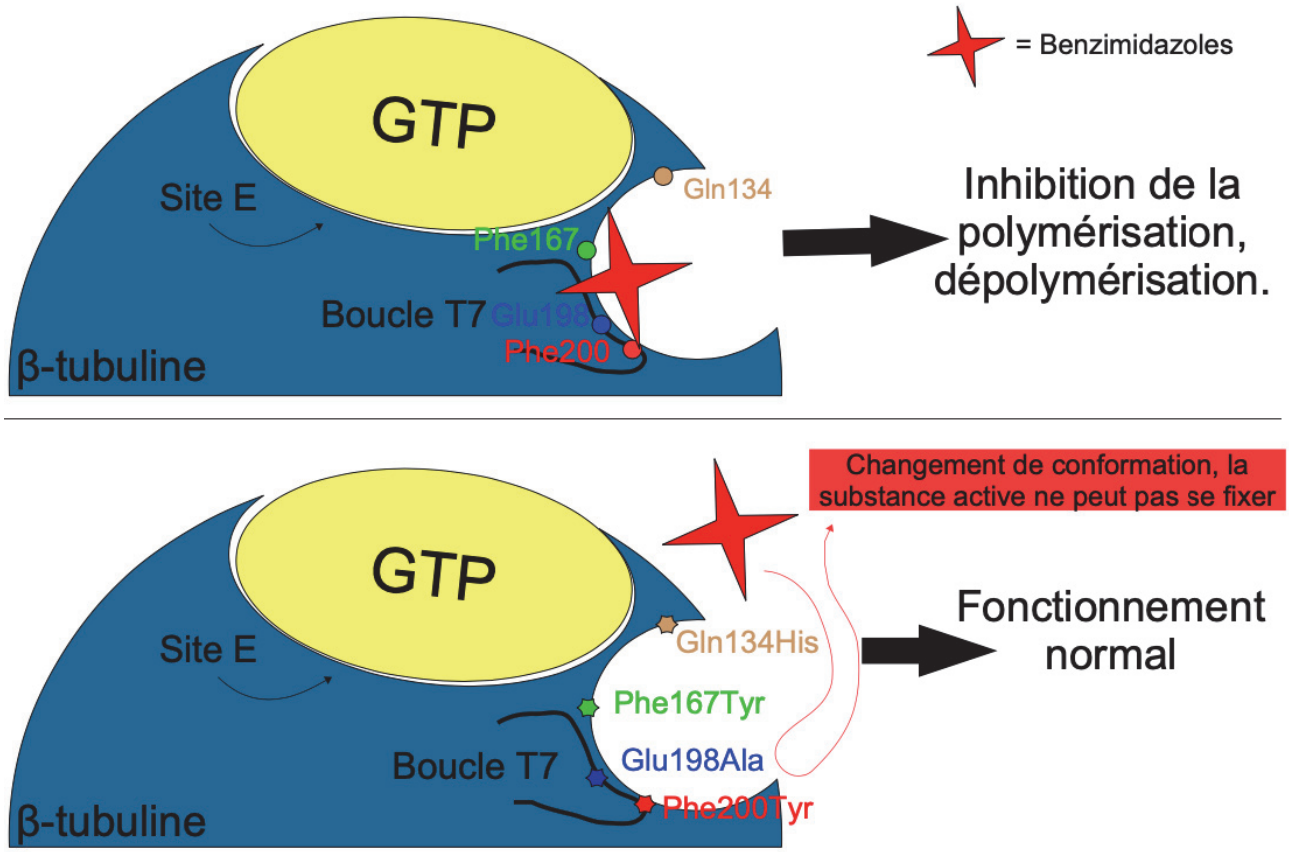


Figure 109 : Résistance aux benzimidazoles par modification de la β-tubuline. Le schéma du haut rappelle le fonctionnement des benzimidazoles et l'importance des différents acides aminé dont la mutation confère une résistance aux benzimidazoles (schéma du bas). Ala = Alanine ; Gln = Glutamine ; GTP = Guanosine triphosphate ; Glu = Acide glutamique ; His = Histidine ; Phe = phénylalanine ; Tyr = Tyrosine.

Une autre mutation, Gln134His, a récemment été découverte dans des populations de lévriers aux États-Unis (Venkatesan et al., 2023). Toutes ces mutations ne concernent que des espèces d'intérêt vétérinaire puisque le benzimidazole n'est pas utilisé pour les nématodes phytopathogènes. Le tableau suivant reprend les espèces connues possédant ces mutations.

Mutation	Espèces	Commentaire	Références
Phe200Tyr	*Ancylostoma caninum, Cooperia oncophora, Cylicocylus nassatus Haemonchus contortus, Teladorsagia circumcincta, Trichostrongylus colubriformis,*	Mutation la plus fréquente, retrouvée chez des espèces pathogènes des petits ruminants, des bovins, des chevaux et même des carnivores domestiques. Quasi-systématiquement homozygote.	James et al., 2009 ; Leutenegger et al., 2023 ; Tan et al., 2019
Glu198Ala	*Haemonchus contortus*	Dans l'étude de Ghisi et al., cette mutation n'est jamais trouvée en même temps que Phe200Tyr. Elle est d'ailleurs beaucoup moins fréquente que cette dernière, sauf dans quelques régions comme en Chine.	Baltrusis et al., 2007 Ghisi et al., 2007
Phe167Tyr	*Ancylostoma caninum Haemonchus contortus Teladorsagia circumcincta*	Mutation très fréquente dans les populations de *A. caninum*. Souvent en association avec Phe200Tyr.	Leutenegger et al., 2023 Silvestre et Cabaret, 2002
Gln134His	*Ancylostoma caninum*	Découverte récente de cette mutation, en association avec Phe167Tyr. Elle agit en créant un encombrement stérique diminuant l'affinité des β-tubulines pour les benzimidazoles.	Venkatesan et al., 2012

Tableau 21 : Quelques modifications des β-tubulines conférant une résistance aux benzimidazoles chez les nématodes d'importance vétérinaire. Il existe assez peu de mutations différentes mais on les retrouve chez de nombreuses espèces, particulièrement pour Phe200Tyr, et elles jouent un grand rôle dans la résistance aux benzimidazoles, notamment en élevage et chez les chevaux. Ala = Alanine, Gln = Glutamine, Glu = Acide glutamique, His = Histidine, Phe = Phénylalanine, Tyr = Tyrosine.

5. Synthèse

L'ensemble des sections de cette partie II ont permis de mettre en lumière les similitudes et les différences des phénomènes de résistance en médecine vétérinaire et en agriculture.

En effet, ce processus repose fondamentalement sur les mêmes bases pour les parasites des animaux et des végétaux : ils découlent de modifications génétiques aléatoires qui, au gré de pressions de sélection imposées par les différents antiparasites et influencées par divers facteurs génétiques, biologiques et anthropiques, vont émerger et se propager au sein d'une population, provoquant une baisse d'efficacité du traitement. Ces modifications génétiques, selon leur emplacement dans le génome, peuvent se traduire par différents mécanismes de résistance : la résistance comportementale, la résistance par diminution de la pénétration de l'antiparasitaire, la résistance par efflux accru, la résistance par

séquestration moléculaire, la résistance par détoxication exacerbée, ou encore la résistance par modification de la cible.

Cependant, les phénomènes de résistance divergent parmi les espèces et entre les domaines agricoles et vétérinaires, du fait notamment des facteurs de sélection qui dépendent largement de la biologie du parasite, de sa fécondité, de sa fertilité et de son cycle de vie, mais aussi de son environnement et des pratiques culturales et d'élevage qui sont très différentes. Pour autant, nous avons vu à travers les différents tableaux des dernières sections que, malgré ces différences, de nombreuses mutations convergent entre espèces et entre domaines, en grande partie du fait de la similarité des cibles moléculaires des antiparasitaires entre les différents parasites.

Il est intéressant de remarquer que, bien que les tableaux n'en rendent pas forcément compte car l'auteur a choisi de représenter un nombre assez similaire d'espèces vétérinaires et d'espèces agricoles pour les comparer, les arthropodes d'importance agricole présentent beaucoup plus de phénomènes de résistance que les arthropodes d'importance vétérinaire, même s'il n'existe pas, toujours à la connaissance de l'auteur, de publication qui compare l'importance de la résistance dans ces deux domaines.

Il existe en revanche une publication de Silvestre et Cabaret (2004) qui explique pourquoi les nématodes parasites des animaux sont plus sujets à la résistance que ceux des plantes, qui n'ont pas encore développé de résistance sur le terrain, malgré l'utilisation des mêmes cibles moléculaires que les arthropodes et malgré des essais fructueux de sélection de la résistance en laboratoire. Cette publication cite principalement deux types de différences entre ces nématodes qui pourraient expliquer ce phénomène :

- D'un côté, ils présentent des modes de vie différents, avec une variabilité dans leur biologie (comme schématisé dans la figure 110) et leur environnement principalement. En effet, les nématodes phytoparasites ont une fécondité faible à modérée alors que les nématodes vétérinaires ont généralement une forte fécondité, ils pondent donc moins d'œufs par année, avec environ 1000 œufs/femelle/ANNÉE chez *Heterodera sp.*, contre plusieurs milliers d'œufs/femelle/JOUR pendant plusieurs semaines et plusieurs fois par an chez *Trychostrongylus spp.*, parasite des animaux. De plus, les nématodes phytoparasites ont souvent recours à des stratégies de reproduction qui limitent la diversité génétique, comme la parthénogenèse, ce qui permettrait d'amplifier plus rapidement les génomes sensibles qui constituent la population refuge. Globalement, les nématodes phytoparasites ont un cycle de vie plus long, les générations sont donc moins nombreuses et la sélection, l'émergence et la propagation des résistances en sont réduites.
- D'un autre côté, ils ne sont pas soumis aux mêmes pratiques (entre culture et élevage principalement) et la pression de sélection est moins efficace chez les nématodes phytoparasites que chez les nématodes des animaux. Ces pratiques peuvent concerner le choix des molécules, la fréquence d'utilisation, la gestion de l'environnement ou encore l'utilisation de méthodes alternatives, qui diffèrent forcément selon les spécificités des deux domaines et ne sont pas applicables de la même manière. Ces méthodes, intégrées à des plans de lutte contre les parasites et des stratégies de gestion des résistances, sont relativement efficaces en agriculture et permettent de réduire la pression de sélection, là où des contraintes peuvent empêcher leur mise en place en élevage (comme l'incapacité de transformer un troupeau de moutons en troupeau de vaches pour effectuer une rotation entre hôtes ne répondant pas de la même manière aux nématodes, exemple de l'article). Ce point fera l'objet de la partie III de ce travail de thèse.

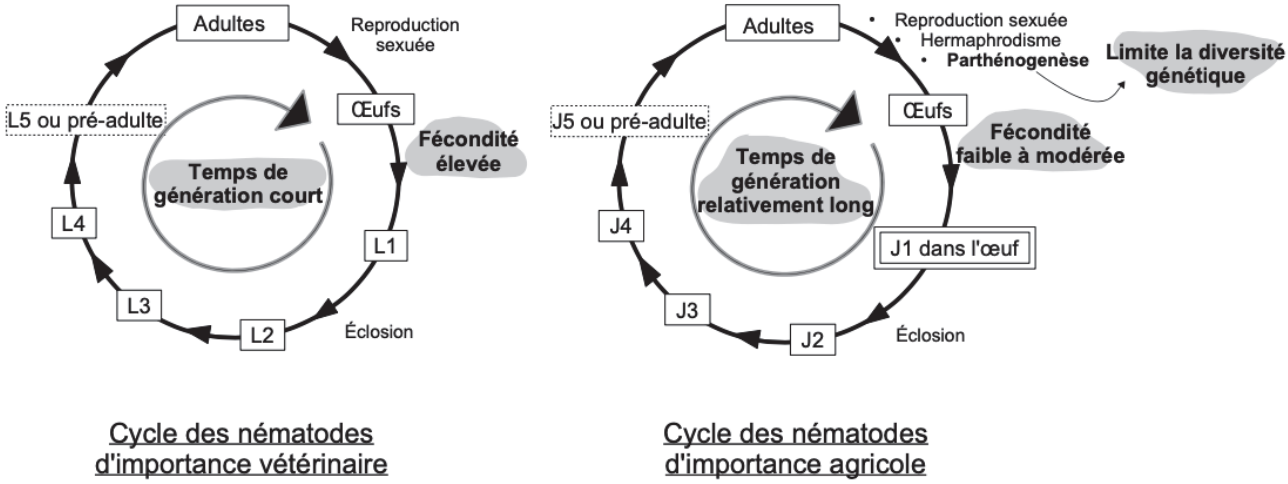


Figure 110 : Principales différences biologiques entre les nématodes d'importance vétérinaire et agricole, influençant l'apparition de résistances. J1 à J5 = stades juvéniles 1 à 5 ; L1 à L5 = Stades larvaires 1 à 5 (D'après Silvestre et Cabaret, 2004).

On imagine facilement que les mêmes facteurs peuvent expliquer la prévalence des résistances chez les arthropodes d'importance agricole, à l'inverse cette fois-ci. Bien que les temps de génération et le nombre de générations par an soient très variables (cf I.1.a) il semblerait que les générations se succèdent plus rapidement chez les parasites d'importance agricole. De plus, les populations d'arthropodes d'importance agricole sont souvent plus étendues et subissent plus de phénomènes migratoires, ce qui facilite l'apparition et la propagation de résistances (INRAE, 2025). Enfin, la pression de sélection est généralement plus élevée en agriculture que pour les ectoparasites d'importance vétérinaire. En effet, celle-ci est conditionnée par les pratiques agricoles qui seront explorées dans la partie III : les traitements sont souvent plus fréquents, moins ciblés, moins réglementés, les dosages moins précis et certaines stratégies de lutte intégrée comme la gestion de l'environnement pour réduire les infestations parasitaires dans le milieu sont souvent moins applicables en agriculture, la pression de sélection est alors plus forte et la probabilité d'émergence de résistances s'en trouve élevée.

Partie III - Les stratégies disponibles dans la lutte contre les parasites et la gestion des résistances

1. Enjeux et objectifs des stratégies de gestion

La gestion de la résistance aux antiparasitaires représente un enjeu majeur aussi bien dans le domaine agricole que vétérinaire et est essentielle pour garantir une préservation de la santé alimentaire, animale et publique. Le développement et la mise en place de stratégies efficaces de gestion s'inscrivent dans le contexte global annoncé par les parties I et II de ce travail, où l'usage intensif d'antiparasitaires favorise l'émergence et la propagation de résistances dans les populations de parasites, compromettant l'efficacité des traitements et le contrôle des parasites, ce qui entraîne des répercussions économiques, sanitaires et écologiques importantes.

L'objectif fondamental des stratégies de gestion est d'anticiper et de ralentir l'apparition de résistances en conservant un pourcentage élevé d'allèles sensibles, tout en maintenant une efficacité durable des molécules disponibles. En effet, plus il y a d'allèles sensibles dans la population, plus les allèles transmis à la descendance seront sensibles et plus les allèles résistants seront dilués, ralentissant l'évolution de la résistance (von Samson-Himmelstjerna et al., 2021). Pour cela, il est important d'utiliser des approches diversifiées combinant prévention, monitoring, gestion proactive et mesures pour limiter la propagation des résistances déjà installées, en s'alignant avec les idées de la lutte intégrée (ou *Integrated Pest Management*, IPM) et de l'un de ses points phares : la gestion intégrée de la résistance (ou *Resistance Management Plan*, RMP), (FAO, 2012 ; Richard, 2017 ; Thia et al., 2023).

Ces approches impliquent une nécessité de compréhension approfondie des différents parasites, des antiparasitaires et modes d'action disponibles, ainsi que de l'origine et de la diversité des mécanismes de résistance (Nikodym, 2021). Elles nécessitent également une coopération entre les différents acteurs concernés (chercheurs, décideurs politiques, agriculteurs, vétérinaires, éleveurs et éventuellement propriétaires) et une réflexion stratégique à plusieurs échelles (Kerbrat, 2021). Ces stratégies, bien qu'élaborées de manière indépendante dans les domaines agricole et vétérinaire, présentent de nombreux points communs, tout en reflétant les spécificités liées aux hôtes et aux pratiques agricoles, aux conduites d'élevage ou à l'exercice de la médecine vétérinaire.

2. Approches globales : les notions d'IPM et d'RMP

Les grandes lignes directrices permettant de limiter l'émergence et la propagation des résistances tout en assurant un contrôle efficace des parasites sont retrouvées dans les notions de lutte intégrée (IPM) et de gestion de la résistance (RMP), (BASF, 2021 ; FAO, 2012). Ces concepts, qui seront définis et détaillés dans les sections suivantes, facilitent la transmission des stratégies disponibles aux différents acteurs impliqués, ainsi que leur compréhension. Des programmes de surveillance et de monitoring viennent compléter et renforcer ces approches en fournissant des données essentielles pour guider les stratégies de gestion (IRAC, 2022a).

a. La lutte intégrée

La lutte intégrée (IPM) a pour vocation d'être une approche globale et durable de la gestion des parasites, qui se base sur des objectifs économiques, écologiques et sociaux. Initialement développée dans les années 1950 pour promouvoir une utilisation unifiée des

méthodes de lutte contre les parasites en agriculture (Zhu et al., 2016), cette notion s'est depuis beaucoup développée et élargie aux domaines de santé publique et médecine vétérinaire. Elle s'appuie désormais sur des connaissances pointues des cycles de vie des parasites et de leurs interactions avec l'environnement, pour mettre au point une combinaison de pratiques visant à limiter les impacts des parasites sur les productions animales et végétales tout en limitant l'usage d'antiparasitaires et en réduisant les effets négatifs sur l'environnement, la santé humaine et la santé animale (BASF, 2021 ; EPA, 2024).

Il existe de nombreuses stratégies pour parvenir aux mêmes résultats, qui dépendent énormément des parasites ainsi que des cultures ou animaux concernés, mais aussi des moyens pratiques et financiers que sont prêts à déployer les différents acteurs. L'IPM permet alors de structurer la démarche en plusieurs points clés afin de guider les utilisateurs (EPA, 2024 ; IRAC, 2022b) :

- Dans un premier temps, un seuil d'intervention doit être établi, au-dessus duquel les dommages économiques et sanitaires ou ceux sur le bien-être animal deviennent significatifs. Ce n'est qu'à partir de ce seuil, qui est propre à chaque système de production, que des actions sont entreprises pour lutter contre les parasites, ce qui évite les traitements inutiles et limite la pression de sélection sur les parasites (EPA, 2024 ; FAO, 2012 ; Gallagher, 2021).
- En parallèle, une identification précise des parasites posant un problème, de leurs stades de développement et éventuellement de leurs ennemis naturels est nécessaire, grâce à un système de surveillance. Ce point permet à la fois de mettre en place des mesures préventives efficaces mais aussi de justifier de l'utilisation d'un antiparasitaire précis et d'en éviter une utilisation abusive (EPA, 2024 ; IRAC, 2022b).
- Une fois le seuil d'intervention établi et les parasites identifiés, il est important de mettre en place des mesures environnementales et opérationnelles de prévention pour limiter les opportunités d'infestation par ces parasites. Ces mesures seront décrites dans les sections suivantes, on compte parmi elles la rotation des cultures, la gestion des pâtures ou encore les pratiques d'hygiène (EPA, 2024 ; FAO, 2012).
- Enfin, si la surveillance révèle que les seuils d'intervention sont atteints malgré les mesures préventives mises en place, l'ajout de mesures curatives est nécessaire. Celles-ci regroupent des solutions dites "à faible risque" comme des pièges à insectes ou l'utilisation de méthodes alternatives non chimiques, mais également l'utilisation ciblée d'antiparasitaires (EPA, 2024 ; IRAC, 2022b ; Grettenberger, 2018).

Dans la pratique, face aux contraintes économiques de sa mise en place et la sensibilisation insuffisante des différents acteurs, l'ordre de cette démarche n'est pas toujours respecté et l'IPM se traduit le plus souvent par une combinaison de techniques complémentaires incluant des pratiques culturelles ou de conduite de troupeau, des interventions mécaniques ou physiques, des méthodes biologiques et des méthodes chimiques, ces dernières restant encore majoritaires (IRAC, 2022b). En réduisant l'utilisation des antiparasitaires et en combinant toutes ces techniques, l'IPM permet de réduire la pression de sélection exercée sur les populations de parasites et constitue donc une base solide pour la mise en place de plans de gestion de la résistance (RMP) (Grettenberger, 2018 ; Sangster, 2001).

b. La gestion de la résistance

Les plans de gestion de la résistance (RMP) et la gestion de la résistance aux insecticides (ou *Insecticide Resistance Management*, IRM) sont des termes plutôt reliés au domaine

agricole, mais qui peuvent en grande majorité s'appliquer en médecine vétérinaire où l'on parle plus simplement de gestion de la résistance. Ce sont des approches qui visent à retarder ou à limiter l'évolution des résistances dans les populations de parasites, et parfois même à y rétablir la sensibilité, principalement en réduisant la pression de sélection (Gallagher, 2021 ; Sparks et Nauen, 2015 ; Sparks et al., 2020). La gestion de la résistance est intégrée à la notion d'IPM et repose sur tous les points clés et méthodes évoquées dans la section précédente qui, lorsqu'ils sont correctement mis en œuvre, permettent de limiter l'établissement et la propagation des résistances (Nikodym, 2021). Parallèlement, la gestion de la résistance est l'un des piliers de l'IPM puisqu'elle met en œuvre des stratégies pour maintenir l'efficacité des antiparasitaires, ce qui permet de ne pas en abuser lors de leur utilisation ciblée (Grettenberger, 2018).

Théoriquement, ce but peut être atteint de deux manières différentes, souvent utilisées conjointement (Jambagi et al., 2023 ; Madgwick et Kanitz, 2024) :

- Soit en augmentant la probabilité de survie des homozygotes sensibles (SS), grâce à des stratégies comme l'utilisation de refuges, l'absence ou la diminution de la fréquence des traitements, l'utilisation d'antiparasitaires avec une faible rémanence, le tout en respectant les seuils d'intervention, ces techniques sont regroupées sous le nom de principe de "modération" ;
- Soit en réduisant la probabilité de survie des individus résistants (RS) et (RR), grâce à des techniques comme les mélanges ou l'alternance d'antiparasitaires efficaces, ou encore la création de nouvelles substances actives, qui sont regroupées dans le principe "d'attaque multiple" ou de "redondance", ou grâce à l'utilisation de doses élevées et de synergistes, techniques plus efficaces en début d'évolution lorsque la plupart des allèles sont encore rares et sous formes hétérozygotes, et qui font partie du principe de "saturation".

Afin d'aider les différents acteurs à mettre en place ces programmes de gestion de la résistance, l'IRAC propose dans le cadre des insectes ravageurs de cultures cinq étapes décisives, dont les quatre premières sont représentées sur la figure 111 (FAO, 2012 ; IRAC, 2022b) :

- Construction d'un calendrier phénologique des cultures : cette première étape consiste à détailler les principaux stades de croissance de la plante cultivée et leurs durées approximatives, en commençant souvent par la date de semis et en terminant par la récolte. Ce calendrier est généralement différent selon les cultures, mais peut également varier pour une même plante selon les conditions environnementales et climatiques. Cette première étape a pour but d'identifier quelles sont les périodes critiques et donc quels sont les besoins réels de protection des cultures.
- Intégration des informations sur les parasites : cette deuxième étape permet de rajouter au calendrier les périodes d'apparition et les stades des parasites, afin de choisir des traitements adaptés et de les appliquer aux périodes les plus adéquates en tenant compte de tous les insectes présents.
- Création de fenêtres d'application : c'est l'une des étapes les plus importantes à comprendre. Les fenêtres d'application correspondent à des périodes spécifiques où des insecticides partageant un même mode d'action peuvent être utilisés. Lorsqu'on change de fenêtre, le mode d'action suivant ne doit pas être similaire. La durée de ces fenêtres doit correspondre soit au temps de génération, en utilisant le plus court ou plusieurs types de fenêtres en cas de présence de plusieurs parasites aux temps de générations différents au même moment sur la culture ou non, soit au temps de rémanence de l'antiparasitaire, si celui-ci dépasse le temps de génération. Le plus souvent, les fenêtres sont de 30 jours pour les insectes à cycle long ou de 15 jours pour les insectes à cycle court, mais elles peuvent varier énormément et parfois

englober tout le calendrier phénologique. Les fenêtres permettent de s'assurer que deux générations successives ne sont pas exposées au même mode d'action, afin de réduire la pression de sélection. Il est important d'avoir une approche plus large prenant en compte les traitements précédents et les traitements d'autres cultures voisines ou appliquées dans une zone géographique délimitée, à cause de la capacité de migration de certains parasites.

- Sélection des solutions de contrôle appropriées : une fois les trois étapes précédentes terminées, il faut choisir quel antiparasitaire utiliser. Le choix doit prendre en compte le mode d'action de la substance active et la sensibilité du parasite à celui-ci et doit cibler son stade spécifique, le tout en se basant sur le seuil d'intervention. Une description plus détaillée de la méthode regroupant les étapes 3 et 4, appelée alternance, sera donnée dans la partie III.3.c.i.
- Incorporation de techniques alternatives : cette cinquième et dernière étape s'aligne avec les principes de l'IPM et limitent l'impact des parasites sur les cultures en réduisant et diversifiant la pression de sélection exercée sur les populations. Ces techniques alternatives seront elles aussi décrites dans la partie III.4. Elles peuvent être couplées à des mesures d'hygiène qui seront détaillées dans la partie III.3.d.

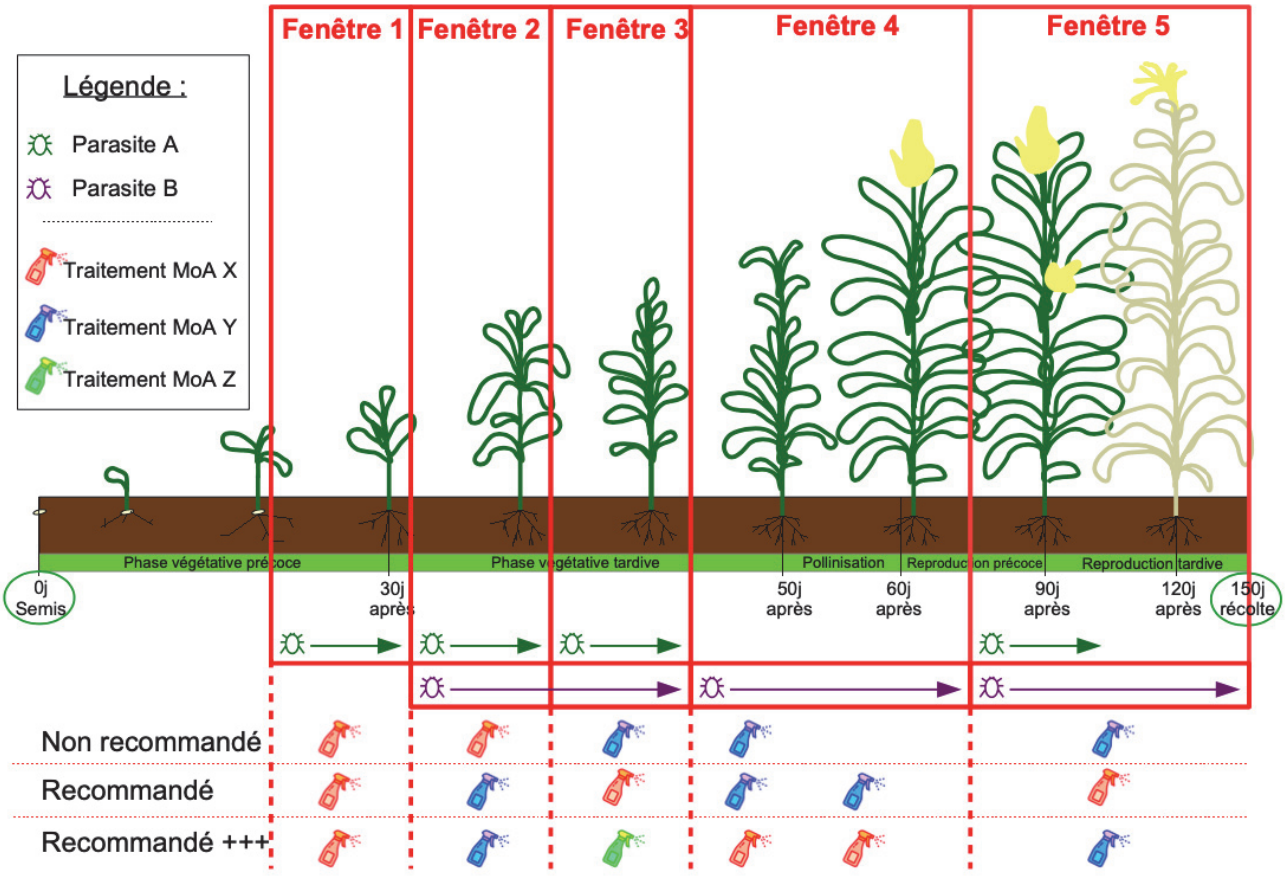


Figure 111 : Mis en place d'un programme de gestion de la résistance en agriculture. La 1ère étape consiste en la réalisation d'un calendrier phénologique des cultures, ici représenté par les différents stades de croissance des plantes, les dates de semis et de récolte ainsi que les étapes marquantes de leur cycle évolutif. La 2ème étape consiste en l'ajout des informations sur les parasites identifiés, ici les parasites A et B dont les temps de génération sont représentés par des flèches vertes et violettes respectivement, lorsqu'ils posent un risque d'infestation. La 3ème étape est la plus complexe, il s'agit de créer des fenêtres d'application (ici en encadrés rouges) en se basant sur les temps de génération des parasites. Lorsqu'il y en a plusieurs qui se chevauchent, on utilise le temps de génération le plus court (comme ici fenêtres 2 et 3 qui correspondent aux temps de génération du parasite A alors que celui du parasite B est deux fois plus long). Les fenêtres peuvent avoir des longueurs différentes, comme les fenêtres 4 et 5 qui sont plus longues que 1, 2 et 3. La 4ème étape consiste en l'utilisation de ces fenêtres pour appliquer des antiparasitaires : deux fenêtres successives ne doivent pas recevoir le même mode d'action, en revanche il est possible d'utiliser deux fois la même molécule

ou deux molécules différentes au sein d'une même fenêtre. Plus on utilise de modes d'actions différents, moins la résistance sera sélectionnée rapidement, ainsi on préfèrera la 3ème ligne de traitement et on interdira la 1ère (qui utilise les mêmes modes d'action dans deux fenêtres successives. MoA = mode d'action (d'après IRAC, 2022b).

Assez étonnamment, bien que les notions de seuil d'intervention existent aussi en médecine vétérinaire et que certaines stratégies d'alternance des antiparasitaires et d'utilisation de méthodes alternatives soient similaires (FAO, 2004 ; Leathwick, 2013), notamment pour la gestion des résistances aux anthelminthiques, il n'existe pas de programme aussi précis et détaillé pour unifier les pratiques. Il existe en revanche des recommandations régulièrement révisées qui relèvent plutôt de la lutte intégrée mais jouent un rôle dans la gestion de la résistance, comme les recommandations de l'ESCCAP (*European Scientific Counsel Companion Animal Parasites*) pour les animaux de compagnie en Europe ou les recommandations de la FAO en élevage (FAO, 2012 ; Giannelli et al., 2024).

Cependant, pour les strongles digestifs en élevage, il est possible de créer une démarche assez similaire dans le fond mais beaucoup plus complexe en pratique à cause de la diversité des systèmes de pâturages et de l'organisation générale de l'élevage (Camuset et al., 2020). En utilisant les recommandations du programme de recherche CASDAR (Compte d'affectation spéciale développement agricole et rural) sur la maîtrise du risque parasitaire et les méthodes de lutte intégrée, couplées aux recommandations habituelles de gestion du parasitisme et de la résistance et aux connaissances de l'influence du pâturage sur le risque parasitaire, on pourrait envisager une démarche comme celle-ci, éventuellement appuyée d'un audit d'élevage comme proposé par le Dr Camuset dans sa clientèle (Camuset et al., 2020 ; Ravinet et al., 2015 ; Ravinet et al., 2019) :

- On peut remplacer le calendrier phénologique des cultures par un calendrier de pâturage, qui commence généralement par la mise à l'herbe et se termine à la rentrée en bâtiment, et doit renseigner sur l'âge des animaux et leur nombre de saisons de pâturage.
- Il faut ensuite intégrer à ce calendrier les données sur les cycles parasitaires de tous les parasites présents dans l'élevage et qui se succèdent pendant la saison de pâturage, en s'appuyant sur la clinique des animaux, une identification des parasites par coproscopie ou lors de saisies d'abattoir et en utilisant les périodes pré-patentes qui nous permettent indirectement d'estimer combien de générations peuvent être produites pendant la saison et donc l'intensité de la pression parasitaire sur la parcelle, en fonction de la conduite de pâturage et du nombre de parcelles utilisées (pâturage continu ou rotation).
- Les outils de modélisation comme Parasit'Sim (IDELE, 221), couplés à des connaissances épidémiologiques peuvent nous aider à visualiser les risques parasitaires liés aux pratiques de pâturage, aux conditions climatiques et à l'historique des parasites sur l'exploitation. Cette modélisation permet notamment de calculer le temps de contact effectif (TCE) qui nous renseigne entre autres sur le développement de l'immunité des animaux.
- Une fois le risque et la sensibilité des individus évalués, il convient de créer des fenêtres d'application se basant dessus et de choisir les animaux qui seront traités grâce à des tests diagnostiques.
- Vient ensuite le choix de la méthode de lutte, qui dépend des risques parasitaires et de l'historique des traitements : les mélanges anthelminthiques sont en général préconisés et une alternance de modes d'action est également recommandée. Ces antiparasitaires doivent être appliqués avec soin selon plusieurs recommandations permettant d'améliorer la biodisponibilité du médicament.

- Des méthodes alternatives peuvent aussi être mises en place pour diminuer la quantité d'anthelminthiques utilisés, couplées à une gestion de l'environnement comprenant des mesures d'hygiène renforcées et une rotation des pâtures si possible.

Même s'ils apparaissent en théorie relativement simple, du moins en agriculture, les principes de gestion de la résistance sont en pratique beaucoup plus complexes à appliquer, à cause, entre autres, du nombre de résistances déjà établies, du manque d'adhésion et de coordination entre les acteurs, du coût financier et de l'hétérogénéité des environnements. Ces stratégies restent pourtant indispensables pour prolonger l'efficacité des antiparasitaires disponibles et préserver la sécurité alimentaire et sanitaire (Jambagi et al., 2023 ; Phillips et al., 1989). L'un des points cruciaux pour réussir à appliquer une bonne gestion de la résistance est de se baser sur des études de surveillance et de monitoring pour obtenir les données de résistance les plus récentes et de modifier les pratiques en conséquence (FAO, 2012). La section suivante explore cette notion.

c. Surveillance et monitoring

La surveillance et le monitoring jouent un rôle fondamental dans la gestion durable des résistances aux antiparasitaires, que ce soit en agriculture ou en médecine vétérinaire. Leur objectif principal est de détecter le plus tôt possible les premiers signes d'apparition et d'évolution des résistances dans les populations de parasites. Cette détection précoce permet de réagir rapidement en adaptant les stratégies de gestion et d'ainsi limiter l'accumulation de résistances dans la population (Denholme et Devine, 2013 ; FAO, 2012). Ces programmes de surveillance et de monitoring permettent également de rassembler des informations importantes sur la biologie des parasites et les facteurs qui sélectionnent les résistances, mais aussi sur l'efficacité des pratiques déjà appliquées, permettant de mettre en place des méthodes de lutte intégrée et de gestion des résistances efficaces (IRAC, 2022a).

Il existe deux types de programmes de surveillance :

- La surveillance proactive des parasites qui mènent à des pertes économiques est essentielle pour détecter les premières modifications dans leur sensibilité à un antiparasitaire donné. Ce type de surveillance repose sur deux principes différents : il faut dans un premier temps établir la sensibilité initiale d'une population cible avant l'introduction d'un antiparasitaire et dans un second temps mettre en place un monitoring et faire des suivis réguliers afin de comparer les niveaux de sensibilité avec la sensibilité initiale et ainsi détecter les variations qui pourraient révéler l'apparition d'une résistance (FAO, 2012 ; IRAC, 2022a).
- Au contraire, la surveillance réactive est déclenchée par des signalements d'inefficacité sur le terrain réalisés par des agriculteurs, des éleveurs ou des vétérinaires, notamment par des déclarations de pharmacovigilance qu'il est vivement recommandé de faire aux vétérinaires. Les populations suspectes sont ensuite soumises à des tests parmi ceux présentés dans la partie II.2.c.ii. pour confirmer ou infirmer la présence de résistance et, si possible, la caractériser. Si la résistance est confirmée, les stratégies de gestion sont modifiées en conséquence pour limiter sa progression (EMA, 2016 ; FAO, 2012 ; IRAC, 2022a ; Richard, 2017).

Dans les deux cas, les programmes de surveillance peuvent être menés à plusieurs échelles, individuelle, collective ou régionale, qui sont toutes importantes pour la mise en place des méthodes de gestion de la résistance. Par exemple, le test de réduction de

l'excrétion fécale des œufs (FECRT) permet une surveillance plutôt locale chez les animaux, soit individuelle soit de troupeau, alors que des outils moléculaires comme la PCR permettent d'évaluer la prévalence d'allèles de résistance à des échelles plus vastes, au-delà du troupeau ou du champ (Accard, 2023 ; IRAC, 2022a). Des modèles prédictifs, construits à partir des données recueillies et intégrant les facteurs écologiques, génétiques et économiques, viennent compléter ces programmes de surveillance en identifiant des zones, des pratiques ou des populations à risque (Karlsson Green et al., 2020 ; Nikodym, 2021).

Ces programmes de surveillance, comme le reste des stratégies de lutte intégrée et de gestion de la résistance, nécessitent une harmonisation des pratiques et une coordination des différents acteurs pour être réellement efficaces (Karlsson Green et al., 2020). C'est sans compter sur une coordination interdisciplinaire, entre les secteurs agricole et vétérinaire, qui permettrait d'augmenter encore le niveau de surveillance, notamment dans des zones où cultures et élevages sont à proximité et où l'application d'antiparasitaires d'un côté pourrait sélectionner des résistances de l'autre côté étant donné que les classes chimiques sont souvent les mêmes. C'est une notion très peu voire jamais évoquée à la connaissance de l'auteur, alors que le parallèle a déjà été fait entre les domaines agricoles et de santé publique, avec l'apparition d'une baisse de sensibilité chez des vecteurs du paludisme *Anopheles gambiae* dont les larves étaient exposées aux pesticides utilisés sur les cultures (Urio et al., 2022).

3. Stratégies de gestion basées sur les bonnes pratiques

Les sections suivantes apportent une vision synthétique des méthodes de gestion de la résistance disponibles dans les domaines agricole et vétérinaire. Certaines sont similaires dans les deux domaines et d'autres ne sont applicables que dans l'une ou l'autre des configurations, principalement du fait de la variabilité biologique des hôtes, mais aussi à cause du contexte environnemental et des différences opérationnelles entre les pratiques culturelles, les conduites d'élevage ou la médecine vétérinaire appliquée aux animaux de compagnie. Un bon nombre des méthodes présentées ont déjà été évoquées dans la partie II.2.b qui porte sur la sélection des mutations, ce qui prouve que les stratégies mises en place répondent à une observation réelle des facteurs influençant le développement des résistances.

a. Identification des parasites et choix des molécules et des modes d'application appropriés

Cette première section rappelle l'importance d'identifier clairement le parasite impliqué et son stade de vie, une des notions clés de la mise en place de la lutte intégrée et des plans de gestion de la résistance (EPA, 2024 ; IRAC, 2022b). C'est cette identification qui permet d'orienter toutes les autres méthodes dans la bonne direction et qui, en cas d'utilisation d'un agent de contrôle chimique, permet de choisir un antiparasitaire approprié.

i) Identifier les parasites et leurs stades de vie

L'identification de la ou des espèces responsables du parasitisme et des baisses de production agricole ou animale est cruciale avant de mettre en place des stratégies, afin de garantir un traitement ciblé et efficace.

Elle passe dans un premier temps par l'observation de leur présence dans la culture ou chez l'animal ou le troupeau pris en compte : cela peut passer par la capture d'individus au champ et l'observation grâce à une loupe ou un microscope, ou par un examen direct ou indirect de l'animal ou de la plante (par exemple : présence de tiques sur l'animal, présence de crottes de puces au brossage, présence d'œufs au cours d'une coproscopie en clinique ou en laboratoire, prélèvement et visualisation d'agents de gale au microscope, présence de larves ou d'adultes sur une plante, visualisation et identification d'œufs d'arthropodes sous les feuilles, etc.), (Jutsum et al., 1998 ; PES, s.d.). Cette identification peut demander d'utiliser des outils supplémentaires comme des kits ELISA pour différencier plusieurs types d'œufs d'arthropodes (comme les kits Lepton ELISA qui permettent de différencier directement dans le champ les œufs d'*Helicoverpa punctigera* de ceux de *Helicoverpa armigera*, qui sont deux parasites ne possédant pas les mêmes résistances), ou parfois même des formations pour pouvoir reconnaître les différents parasites (Jutsum et al., 1998).

Il faut dans un second temps réussir à confirmer que les dégâts sur une plante ou les signes cliniques chez un animal sont bien causés par le parasite identifié. En effet, sa présence dans un champ ou dans des prélèvements ne veut pas nécessairement dire qu'il est incriminé, certains dégâts sur les cultures peuvent être dus à des conditions météorologiques, à des animaux ou tout simplement à d'autres parasites (PES, s.d.).

Lorsque le rôle du parasite identifié dans les dégâts visualisés ou la baisse de production est confirmé, il est important d'étudier le mode de vie de ce parasite, son cycle biologique, sa sensibilité aux différents antiparasitaires, mais aussi ses interactions avec l'environnement et notamment ses habitudes migratoires, afin de connaître son rôle dans la possible émergence de résistances mais aussi d'optimiser le choix des méthodes ou des antiparasitaires, leur mode d'application et le moment du traitement. Le cycle biologique du parasite est particulièrement important car il permet de connaître sa période pré-patente, son temps de génération et quels sont les stades pathogènes, afin de choisir l'antiparasitaire en conséquence (ovicide, larvicide, adulticide) et de l'appliquer au bon moment, comme nous le reverrons dans les parties suivantes (von Samson-Himmelstjerna et al., 2021).

ii) L'importance du choix de la molécule

Lorsqu'un antiparasitaire est utilisé, celui-ci doit être choisi judicieusement : il doit non seulement être efficace contre le parasite, c'est à dire l'atteindre et que celui-ci y soit sensible (cf. figure 112), mais aussi contribuer à la gestion des résistances en évitant qu'il ne sélectionne des résistances ou ne participe à leur propagation.

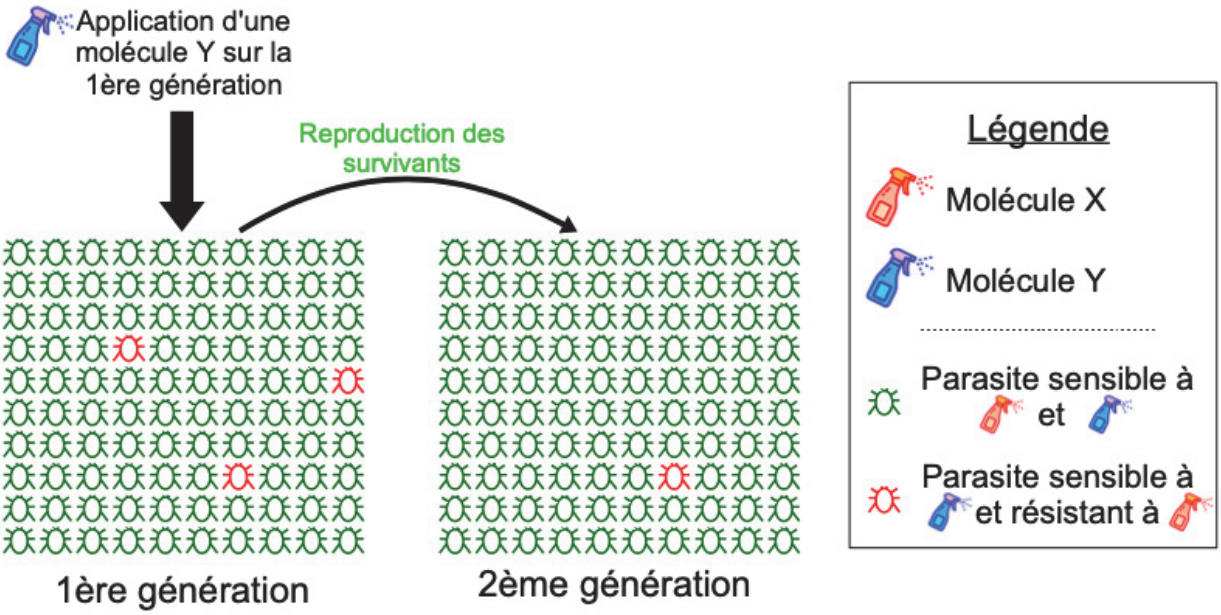


Figure 112 : L'utilisation d'une molécule à laquelle la population est sensible est l'une des recommandations fondamentales pour éviter de sélectionner des résistances, voire diluer les résistances acquises à d'autres produits.

Tout d'abord, le mode d'action est l'un des principaux critères de choix d'un antiparasitaire. Comme évoqué dans la partie I.3., les molécules partageant le même mode d'action ont plus de risque de développer des résistances croisées. Il est alors recommandé de ne pas appliquer deux antiparasitaires partageant le même mode d'action sur des générations successives ce qui augmente la pression de sélection, mais plutôt d'utiliser des stratégies comme l'alternance ou la rotation, en se basant sur la classification détaillée dans la partie I.4 (IRAC, 2024b ; Sparks et al., 2021). En agriculture, le mode d'action basé sur la classification de l'IRAC doit être écrit de manière visible en noir et encadré sur les emballages des produits, ce qui a le double effet de sensibiliser les utilisateurs et de les aider dans leur choix (IRAC, 2022c).

Ensuite, le spectre d'action d'une molécule, qui correspond à sa capacité à cibler une ou plusieurs espèces de parasites, peut orienter notre choix et est étroitement lié à son mode d'action : si le mode d'action est peu spécifique et touche une protéine cible communément présente chez un grand nombre de parasites, le spectre sera plus large que dans le cas d'un mode d'action très spécifique. Les produits à large spectre peuvent sembler avantageux pour traiter des infestations multi-espèces, mais ils présentent aussi un risque augmenté d'atteindre les populations non-cibles, comme les pollinisateurs ou les auxiliaires biologiques, et ainsi favoriser indirectement la sélection de résistances. L'utilisation de produits à spectres étroits semble alors plus intéressante dans la lutte contre la résistance car en conservant les auxiliaires comme les prédateurs naturels des parasites, ceux-ci vont aider à la régulation des populations et permettre de diminuer la fréquence des traitements. Cependant, ces antiparasitaires à spectre étroit sont assez rares et coûteux et ne sont donc que rarement utilisés, surtout dans des contextes où le parasitisme est rarement lié à une seule espèce. Il pourrait néanmoins être intéressant de développer davantage d'antiparasitaires à spectre étroit qui seraient préférables lorsque le contexte le permet (IRAC, 2022b ; Roush, 1989).

Le stade de vie ciblé par l'antiparasitaire peut également influencer son choix. En effet, dans certains cas, des stades peuvent être plus sensibles que d'autres ou au contraire plus résistants. C'est le cas de certains insectes comme *Spodoptera littoralis* dont les larves ont

de meilleures défenses métaboliques que les œufs ou les adultes et chez qui il est recommandé d'utiliser des antiparasitaires adulticides ou éventuellement ovicides (FAO, 2012 ; Roush, 1989).

La galénique et le mode d'application peuvent également être importants dans le choix de l'antiparasitaire, non seulement en termes de praticité pour les utilisateurs, mais aussi en termes d'efficacité de couverture qui doit être optimale et minimiser les pertes (Giannelli et al., 2024). En effet, un défaut de matériel comme des buses endommagées ou mal orientées en agriculture, ou un défaut d'application comme une pipette d'antiparasitaires déposée sur le poil et non au contact de la peau en médecine vétérinaire, peuvent conduire à une exposition à des doses plus faibles et donc à une sélection de la résistance (FAO, 2012). On peut également citer une baisse de la biodisponibilité due au non-respect du moment optimal d'administration de certains médicaments vétérinaires, comme le Milbemax ND qui doit être pris pendant ou après un repas (Elanco, 2024).

Enfin, il convient ici de rappeler que lors du choix d'un antiparasitaire, il est important de respecter les recommandations sur leur utilisation, notamment celles qui figurent sur les étiquettes et qui, en agriculture, donnent des consignes spécifiques sur la gestion de la résistance, les rotations et les doses à appliquer (Jutsum et al., 1998). Pour les médicaments vétérinaires, ces mentions figurent dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), par exemple dans le RCP du Milbemax ND, des mises en garde sur l'apparition de résistances en cas d'applications répétées ou de sous-dosage sont faites, il est rappelé qu'une utilisation non raisonnée peut conduire à l'augmentation de la pression de sélection et que chaque traitement doit faire l'objet d'une identification du parasite ou d'une évaluation du risque. Il est même fait mention des espèces ayant déjà montré des résistances à chaque molécule, ce qui peut aiguiller le vétérinaire dans son choix d'antiparasitaire (Elanco, 2024).

b. Utilisation rationnelle des antiparasitaires

Une fois les parasites identifiés et les antiparasitaires choisis, il est important d'en faire une utilisation rationnelle en respectant quelques règles touchant à la notion de refuge, au choix des animaux et cultures traités, à la fréquence des traitements et à la dose qui doit être employée. Ces règles, qui sont expliquées dans les sections suivantes, ont pour but de diminuer la pression de sélection et de limiter la propagation d'allèles résistants.

i) La notion de refuge

La notion de refuge est l'une des plus importantes dans la gestion de la résistance. Elle correspond à la partie des parasites non traitée au sein d'une population, qui échappe donc à la pression de sélection exercée par les traitements et conserve une majorité d'allèles sensibles (Sangster, 2001 ; von Samson-Himmelstjerna et al., 2021). Ces refuges favorisent le croisement entre les individus sensibles qui les composent et des individus résistants provenant de la partie de la population traitée, ce qui entraîne la dilution des allèles de résistance dans la génération suivante (EMA, 2016 ; Wolstenholme, 2004). Plus la proportion de la population refuge est élevée, plus la sélection de résistances est ralentie (comme montré sur la figure 113), mais il n'y a pas de formule pour calculer la proportion adéquate qui est dépendante de nombreux facteurs comme l'environnement, le taux de

migration des parasites, la nature des hôtes et le degré de résistance déjà présent dans la population, ainsi que les pratiques locales, entre autres (Trinder, 2023).

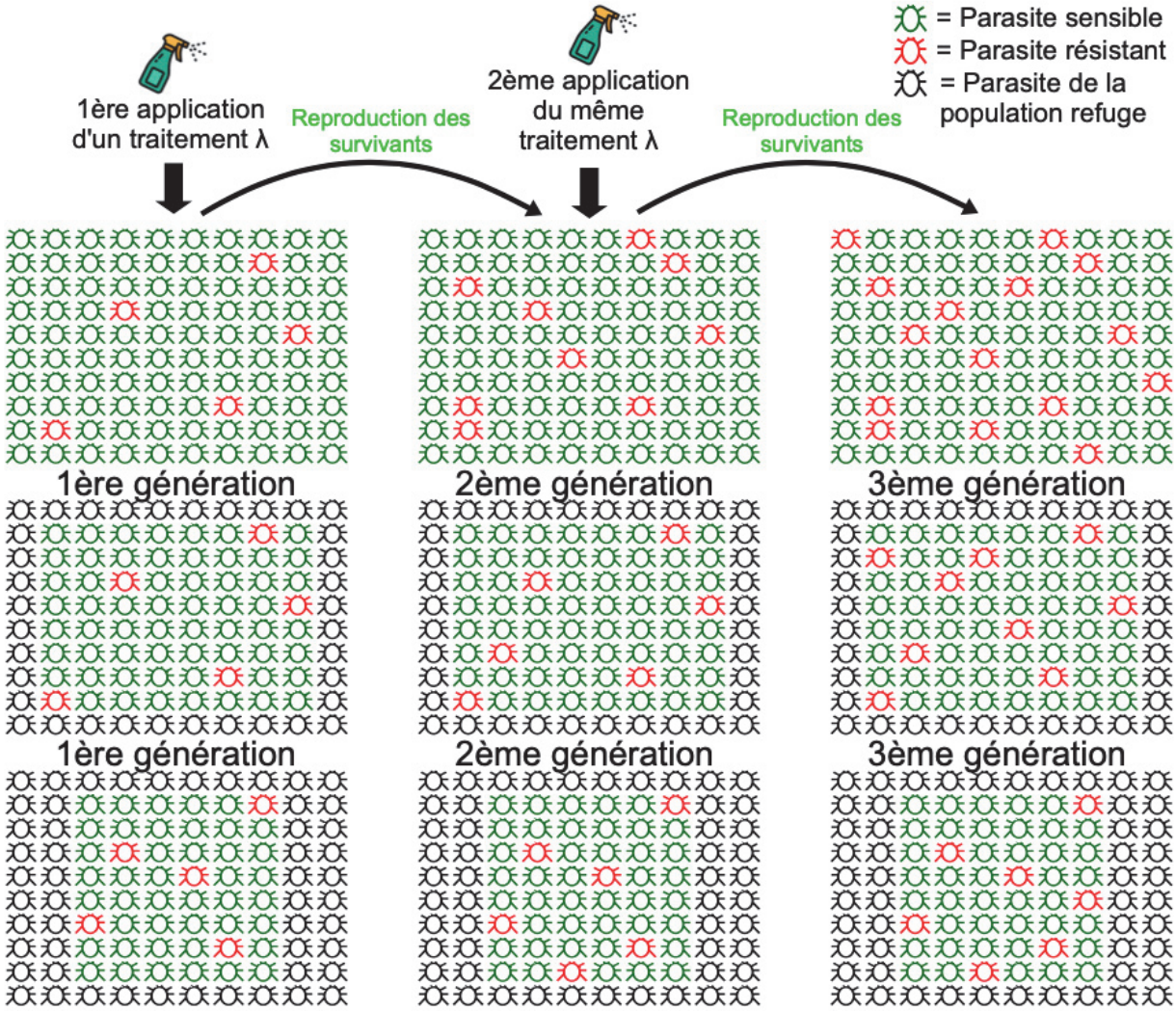


Figure 113 : La notion de population refuge. Les individus en noir représentent des individus sensibles faisant partie de la population refuge et ne recevant pas de traitement. L'auteur a choisi ici de ne représenter que des individus sensibles, mais certains possèdent des allèles résistants. Ces individus échappent à la pression de sélection mais participent toujours à la reproduction, transmettant une majorité d'allèles sensibles à leur descendance. Plus la proportion d'individus dans la population refuge est importante, plus la sélection des résistances est lente, car il n'y a pas de nouvelle sélection chez les individus du refuge et que la probabilité qu'un individu résistant (ayant été soumis à la pression de sélection) se reproduise est diminuée dans la population.

Concrètement, cette notion de refuge se traduit en agriculture par des parcelles qui restent non traitées à proximité des zones traitées, ou encore des bordures non traitées ou des zones dites de "hot spot" non traitées à l'intérieur des parcelles traitées (Jambagi et al., 2023). En cas d'utilisation de plantes génétiquement modifiées pour être résistantes à certains parasites, des zones contenant des plantes non modifiées permettent d'abriter des populations refuges pour éviter l'apparition de phénomènes de résistance à cette méthode alternative (Tangtrakulwanich et Reddy, 2014).

Dans le domaine vétérinaire, les refuges jouent un rôle particulièrement clé dans la gestion des résistances aux anthelminthiques chez les ruminants. Ces refuges incluent les parasites présents chez les animaux non traités, les formes libres dans l'environnement comme les œufs et les larves dans les pâtures, ainsi que certains stades de parasites qui

échappent aux traitements en raison de leur localisation, de leur biologie, ou tout simplement parce qu'ils ne sont pas ciblés par l'antiparasitaire utilisé. On peut également inclure les stades en hypobiose qui sont insensibles aux antiparasitaires (EMA, 2016 ; Trinder, 2023 ; von Samson-Himmelstjerna et al., 2021 ; Wolstenholme, 2004). La création de ces refuges peut passer par la mise en œuvre de traitements dits "ciblés-sélectifs" qui permettent de ne traiter qu'une partie du troupeau et qui reposent sur une sélection judicieuse des animaux appartenant aux deux groupes traités et non-traités, comme nous le verrons dans la section III.b.ii. Une autre méthode de création de refuges est celle du pâturage raisonné, qui sera développée dans la partie III.3.d.ii.1 et qui permet de maintenir des individus sensibles parmi les stades libres dans l'environnement (Accard, 2023).

Bien que les cas de résistance soient beaucoup moins fréquents chez les animaux de compagnie, il peut être important de créer des refuges pour prévenir la sélection et l'émergence de résistances (Mota-Sanchez et Wide, 2025). Chez les animaux de compagnie et notamment chez les chiens vivant en communauté ou dans des élevages clos, la création de refuge est plus complexe à cause des traitements administrés systématiquement sur l'ensemble de la population et l'absence de flux entrant d'allèles sensibles à cause du cloisonnement de ces animaux. Pour les autres animaux ayant accès à l'extérieur, les animaux non traités et les stades libres dans l'environnement constituent la majorité des refuges. On peut d'ailleurs évoquer les populations sauvages de chats et de chiens non traitées ou encore la faune sauvage qui portent des individus sensibles et participent au maintien des refuges (Accard, 2023 ; von Samson-Himmelstjerna et al., 2021).

La création et le maintien de populations refuges est une stratégie très prometteuse mais difficile à appliquer uniformément à cause des nombreux facteurs évoqués précédemment dont elles dépendent (Accard, 2023). De plus, en médecine vétérinaire, il est difficile d'entendre que certains animaux doivent rester non-traités en présence par exemple de vecteurs de maladies qui peuvent être mortelles, comme certains phlébotomes ou tiques qui peuvent transmettre la leishmaniose ou la borréliose, respectivement. C'est pourquoi le choix des individus qui reçoivent un traitement est important.

ii) Le choix des individus à traiter

La nécessité de créer des populations refuges et d'utiliser les antiparasitaires de manière raisonnée entraîne la question du choix des individus ou des zones à traiter. En effet, en ne traitant qu'une partie des animaux ou des cultures, la quantité d'antiparasitaires utilisée ainsi que la pression de sélection sont réduites, permettant de ralentir le développement des résistances grâce à un nombre de parasites sensibles restant assez élevé dans la population pour se reproduire et qu'ils transmettent leurs allèles (Richard, 2017). Plusieurs méthodes et critères permettent d'orienter ce choix à plusieurs échelles, souvent basés sur des seuils d'intervention, le but commun étant de "traiter aussi souvent que nécessaire mais aussi peu que possible" (Camuset et al., 2020).

1. En médecine vétérinaire (l'exemple des animaux de rente)

Chez les animaux de rente, la gestion du parasitisme externe est souvent préventive et systématique, basée sur les connaissances environnementales et climatiques (par exemple en prévention de la saison des tiques) et en estimant les pertes économiques qu'une

infestation engendrerait. Il existe néanmoins des seuils d'action qui peuvent être établis par les éleveurs, comme le nombre de mouches par tête ou le nombre de tiques femelles gorgées par animal par exemple, qui permettent de savoir quand mettre en place un traitement dans le troupeau et d'ainsi limiter les traitements inutiles (FAO, 2004). En ce qui concerne la gestion du parasitisme interne chez les animaux vivant en troupeau, les stratégies modernes privilégient le traitement sélectif à un traitement de tous les animaux, en ne traitant que les individus les plus parasités/excréteurs ou les plus vulnérables. Ces approches permettent à la fois de réduire la charge parasitaire dans l'environnement et dans le troupeau, mais aussi de maintenir un équilibre entre la santé des animaux et la préservation des parasites sensibles, le tout en diminuant l'utilisation des anthelminthiques (Accard, 2023 ; Camuset et al., 2020). Il est important de comprendre qu'en médecine vétérinaire la gestion du parasitisme doit s'appuyer sur un contrôle continu car les mêmes animaux sont infestés plusieurs fois au cours de leurs vies et au fil des générations et qu'il existe un véritable recyclage des parasites par les animaux.

a. Les animaux fortement excréteurs

Les individus fortement excréteurs représentent une priorité pour les traitements car ils contribuent majoritairement à la contamination des pâtures. Des estimations ont en effet montré que 20 % des animaux hébergeaient 80 % des parasites d'un troupeau (Camuset et al., 2020). Le niveau d'excrétion d'un animal peut être un caractère en partie héritable mais dépend également du degré d'immunité des animaux, qui est largement influencé par leur stade physiologique et la conduite du troupeau. Souvent, ces individus sont aussi résilients et leur niveau de parasitisme ne se détecte pas ni dans leur état corporel, ni dans leur production. Une coproscopie individuelle quantitative se révèle alors être l'outil principal pour détecter ces animaux, en quantifiant le nombre d'œufs par gramme (opg), (Camuset et al., 2020 ; Richard, 2017 ; Sangster, 2001). Pour le praticien, cette coproscopie permet de valider son conseil auprès de l'éleveur et de lui faire comprendre que le traitement systématique n'est pas intéressant, mais elle est aussi source de frais importants pour l'éleveur et donc parfois difficile à mettre en place, bien qu'elle reste obligatoire en élevage biologique pour la prescription d'antiparasitaires internes (Halfon, 2019).

b. Les jeunes animaux ou animaux naïfs : exemple des génisses et d'*Ostertagia ostertagi*

En ce qui concerne les jeunes animaux, il faut réussir à faire un compromis entre l'acquisition d'une immunité protectrice et les conséquences du parasitisme (symptômes, gain moyen quotidien (GMQ) diminué, bien-être animal, excrétion dans l'environnement). Pour satisfaire ce compromis, il faut donc que les animaux naïfs soient exposés aux parasites lorsque la pression parasitaire est faible, mais qu'ils soient spécifiquement traités lors de périodes à risques pour éviter les conséquences (Camuset et al., 2020 ; Ravinet et al., 2015).

La figure 114 suivante constitue un rappel sur le cycle d'*Ostertagia ostertagi* utilisé dans cet exemple.

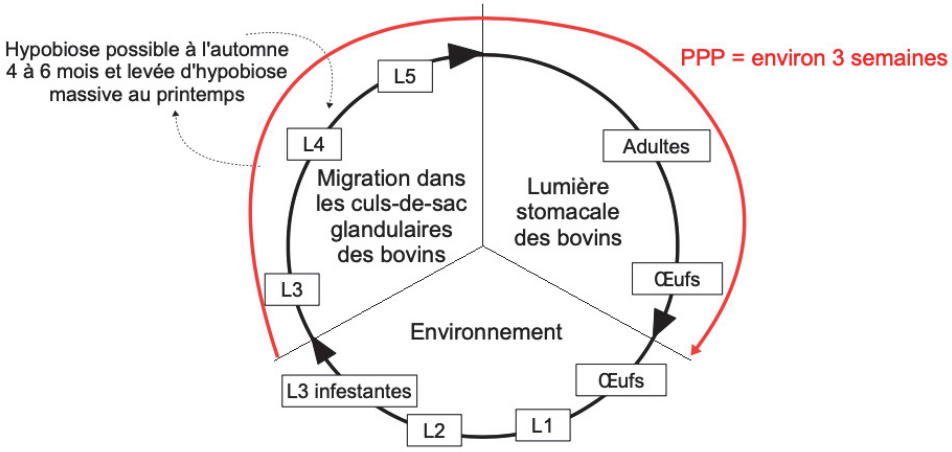


Figure 114 : Rappel du cycle de vie d'*Ostertagia* ostertagi. L1 à L5 = stades larvaires 1 à 5 ; PPP = période pré-patente.

En effet, les jeunes animaux qui n'ont pas encore été exposés à des parasites assez longtemps sont considérés comme non-immuns ou "naïfs" : il s'agit principalement des jeunes bovins en première et deuxième saison de pâturage, l'immunité étant plus faible et plus lente chez les ovins et les caprins (Ravinet et al., 2017). Cette immunité s'acquiert lors d'un contact prolongé de plusieurs mois avec des larves L3 infestantes (6 à 8 mois pour *Ostertagia ostertagi* par exemple) et protège naturellement les animaux d'une réinfestation parasitaire, permettant de réduire l'excrétion d'œufs dans les pâtures et l'utilisation d'antiparasitaires. Elle peut être estimée grâce au temps de contact effectif TCE, qui correspond au temps de pâturage (période de contact avec les L3) auquel on soustrait les moments où le contact a été diminué (traitement rémanent, sécheresse, etc.) et qui est un indicateur aidant à évaluer l'intérêt de traiter les génisses contre les strongles gastro-intestinaux, selon si l'immunité acquises est suffisante pour les protéger ou non (Camuset et al., 2020 ; Ravinet et al., 2015).

Pour connaître la charge parasitaire réelle des jeunes bovins et savoir si un traitement est nécessaire, on dose le taux de pepsinogène sérique, qui est un marqueur des lésions de la caillette (Camuset et al., 2020 ; Ravinet et al., 2015 ; Richard, 2017). Ce dosage s'effectue grâce à des prises de sang individuelles sur au moins 5 à 10 jeunes bovins du même lot et les normes, qui demandent de calculer la moyenne des résultats, sont dépendantes du laboratoire mais toujours non interprétables chez l'adulte. Il existe trois périodes à risque chez les génisses qui nécessitent de faire ce dosage (Camuset et al., 2020 ; Ravinet et al., 2015) :

- En fin d'été ou début d'automne, lorsqu'elles sont toujours au pâturage et qu'elles présentent des troubles digestifs et que l'on veut confirmer ou infirmer une strongylose digestive clinique, notamment une ostertagiose de type I ;
- En fin de première saison de pâturage, quand le TCE est encore trop bas et que l'immunisation des génisses risque de ne pas être complète : elles présentent alors un risque parasitaire non négligeable, même si elles ne présentent pas de signes. Le résultat permet de quantifier la charge parasitaire et de déterminer si un traitement est nécessaire, mais aussi d'évaluer rétrospectivement l'exposition aux parasites et donc le degré d'immunisation acquis au cours de la saison de pâturage ;
- À la fin de l'hiver ou au début du printemps lorsqu'elles présentent une diarrhée sévère d'apparition brutale et que l'on veut confirmer ou infirmer une ostertagiose de type II (les signes sont dus à la sortie d'hypobiose des L4).

L'interprétation dépend du moment du prélèvement. En prenant les normes des dosages de l'INRA, on peut identifier plusieurs catégories de résultats (Camuset et al., 2020 ; Ravinet et al., 2015) :

- La valeur moyenne obtenue est entre 300 et 600 mUTyr (mU de Tyrosine) : c'est une valeur physiologique. Si cette valeur est obtenue en fin de pâturage, ça peut être le signe que le contact avec les parasites nécessaire à l'obtention d'une immunité n'a pas été suffisant, probablement à cause d'une trop grande utilisation d'anthelminthiques. Il faut revoir les pratiques pour la saison de pâturage suivante.
- Autour de 1000 - 1200 mUTyr : c'est le signe d'une faible charge parasitaire. C'est la valeur recherchée qui signe le compromis entre acquisition d'une immunité et absence de conséquence zootechnique ou sanitaire. Aucun traitement n'est nécessaire à la rentrée en stabulation.
- Autour de 1500 - 1700 mUTyr à la rentrée en stabulation : la charge parasitaire est élevée alors que la majorité des larves L4 sont en hypobiose, enkystées dans la muqueuse et participent moins aux lésions de la caillette. Il y a donc un gros risque zootechnique d'ostertagiose de type II au printemps suivant, même si les animaux ne présentent pas de signes pour le moment. Dans ce cas de figure, un traitement est préconisé dès la rentrée en bâtiment.
- Autour de 2000 - 2500 mUTyr ou plus en fin d'été ou début d'automne : la charge parasitaire est très élevée et la strongylose digestive clinique est confirmée. Un traitement rapide est recommandé ainsi qu'un changement de pâture si possible car la charge parasitaire est trop importante. Attention cependant à ne pas changer de parcelle juste après le traitement au risque de réensemencer la nouvelle parcelle avec une majorité de parasites résistants.
- Entre 2000 et 4000 mUTyr en fin d'hiver ou début de printemps : confirmation d'une ostertagiose de type II. Un traitement rapide est conseillé mais il n'est pas nécessaire de changer de parcelle ou de bâtiment puisque les signes sont dus au réveil des L4 qui étaient en hypobiose et non pas à une infestation du milieu.

c. Les adultes : exemple des vaches laitières et d'*Ostertagia ostertagi*

Pour les vaches productrices, on veut principalement savoir si un traitement améliorerait la production laitière en diminuant le parasitisme, notamment à la rentrée en stabulation où les charges parasitaires sont censées être maximales. Pour cela, il est nécessaire de comparer le TCE avec un nouvel indicateur, le ratio de densité optique (RDO), qui donne le niveau d'anticorps anti-Ostertagia dans le lait de tank et qui est un marqueur de l'exposition aux strongles gastro-intestinaux chez les vaches en lactation. Les animaux fortement exposés et dont l'immunité est incomplètement développée (ie. RDO > 0,7-0,8 et TCE < 8 mois) présentent un risque élevé, il est alors intéressant de traiter certains individus, notamment les vaches primipares qui sont les moins immunisées, et de préférence en début de lactation. Il faut tout de même noter que la corrélation entre le parasitisme et la baisse de production (ou bien entre le traitement et la hausse de production) n'est pas toujours évidente et que le traitement ne mène pas toujours à une augmentation de la production (Camuset et al., 2020 ; Ravinet et al., 2015).

2. En médecine vétérinaire (l'exemple des animaux de compagnie)

En médecine des animaux de compagnie, l'approche est différente : c'est une approche individuelle, basée non plus sur un besoin de maintenir un bon niveau de production mais

plutôt sur une nécessité de protéger la santé de l'animal et des Hommes, tout en apportant un niveau de confort ou de bien-être acceptable à l'animal. Pour ce faire, la gestion des parasites repose sur une approche combinant prévention et traitements ciblés, qui est adaptée au mode de vie de l'animal et aux risques parasitaires associés, ce qui favorise une utilisation raisonnée des antiparasitaires et une réduction de la pression de sélection (Accard, 2023 ; Giannelli et al., 2024).

Cette approche repose sur des recommandations de différents conseils scientifiques à travers le monde comme l'ESCCAP en Europe, qui a déterminé plusieurs schémas de prévention de l'infestation par des parasites externes ou internes, basés sur les facteurs individuels (âge, état de santé), l'exposition aux parasites selon le mode de vie (accès à l'extérieur, contact avec d'autres animaux, ingestion de proies ou d'aliments crus) et la proximité avec des personnes vulnérables qui nécessite une diminution du risque zoonotique (jeunes enfants, personnes âgées, personnes immunodéprimées). Ces facteurs ont permis de créer des groupes de risques déterminant la fréquence à laquelle les individus doivent recevoir un traitement préventif selon leur risque d'infestation parasitaire (Accard, 2023 ; ESCCAP France, s.d. 1 et 2).

À ces recommandations préventives viennent s'ajouter les traitements plus circonstanciels basés principalement sur des facteurs géographiques et épidémiologiques, comme la nécessité de vermifuger les animaux qui transitent dans certains pays (traitement à base de praziquantel contre *Echinococcus spp* obligatoirement consigné sur le passeport pour voyager au Royaume-Uni, par exemple) ou la nécessité de mettre en place un traitement prophylactique dans certaines zones endémiques (traitement mensuel à base de lactones macrocycliques pour protéger les chiens contre les larves de D. immitis durant toute la saison d'activité des moustiques dans le pourtour méditerrannéen par exemple). Il existe également des recommandations basées sur des évènements plus ponctuels comme la gestation, l'allaitement, ou encore des déplacements dans des regroupements d'animaux (pension ou concours par exemple), (ESCCAP France, s.d. 1 et 2).

3. Choix des individus en agriculture

En agriculture, les problématiques sont différentes de celles du domaine vétérinaire car les cultures sont pour la plupart annuelles ou pluriannuelles et le but est souvent de protéger une seule génération de plantes qui sera récoltée à la fin de la saison : le choix des cultures et des parasites à traiter repose alors principalement sur un seuil d'action économique prédéterminé par l'agriculteur, sans se soucier de l'immunité acquise des plantes. Ce seuil économique, qui permet de déterminer à partir de quel niveau d'infestation une intervention devient économiquement justifiée (souvent les coûts associés aux pertes sont plus importants que ceux associés à la mise en place d'un traitement), est établi en fonction de la densité de parasites, du type de culture et du stade de développement des plantes (Saskatchewan, s.d. ; Wilen et al., 2025).

Les dégâts sur les plantes reflètent le niveau d'infestation et aident à savoir où on se situe par rapport au seuil d'action. Ils sont généralement visualisés lorsqu'il y a une diminution de la croissance, un flétrissement ou une mortalité des plantes, mais ils peuvent être repérés avant d'atteindre ce degré de dégâts et dépendent du mode d'alimentation des parasites : les insectes broyeurs causent des dégâts observables à l'œil nu comme des feuilles déchiquetées, des trous dans les tiges ou des racines perforées alors que les insectes piqueurs-suceurs sont plus discrets et ne laissent que des petits points de perforation, des suintements de sève ou des zones de tissus nécrosé (Saskatchewan, s.d.). Une infestation

par des nématodes donne des symptômes assez peu spécifiques et demande un diagnostic plus précis (Singh et al., 2015).

La répartition des parasites dans un champ cultivé est rarement uniforme et dépend des conditions locales (humidité, structure du terrain, sol) et des habitudes de déplacement des ravageurs (migration depuis les bordures, concentration en foyers, etc.) : lorsque le seuil d'action est atteint, c'est cette répartition qui nous indique quelle portion de la culture est à traiter, sans oublier de laisser des populations refuges (Saskatchewan, s.d.). Si l'infestation est localisée, une intervention ciblée peut suffire, avec une pulvérisation sur les foyers de concentration ou le traitement des rangées périphériques uniquement en cas de migration depuis l'extérieur (Jambagi et al., 2023 ; Saskatchewan, s.d.). Ces approches permettent de laisser une majorité du champ non traité, dont les parasites s'y trouvant forment les populations refuges. En revanche, si l'infestation dépasse les seuils d'intervention sur l'ensemble du champ, un traitement plus large est nécessaire et des populations refuges devront être créées artificiellement. Il n'y a pas vraiment de consensus sur la taille de ces refuges, qui varie selon la culture, les parasites, leurs habitudes migratoires et les conditions environnementales, mais plus ils sont grands et plus ils sont efficaces et des modélisations peuvent permettre de vérifier que ces refuges sont assez grands (Sudo et al., 2017 ; Cerda et Wright, 2004). Ces refuges doivent être à proximité des zones traitées et il en existe plusieurs morphologies ou emplacement possibles qui n'ont pas la même efficacité : une modélisation de l'effet de différents types de refuges sur la résistance des insectes à des cultures transgéniques Bt (*Bacillus thuringiensis*) a montré que les refuges situés sur les bordures engendraient la plus faible propagation des allèles résistants, suivi des refuges situés au centre du champ, puis des refuges divisés en plusieurs zones équidistantes et enfin les refuges divisés situés aléatoirement sur la parcelle (Cerda et Wright, 2004).

iii) La fréquence des traitements

Il est important de rappeler que la fréquence des traitements est l'un des principaux facteurs de propagation des résistances, comme vu dans la partie II.2.b.iii., car plus la fréquence d'application d'un traitement est élevée, plus la pression de sélection est élevée, entraînant la disparition des individus sensibles au profit des individus résistants (Natarajan et al., 2024). Les recommandations de fréquence de traitement découlent en réalité directement des parties précédentes : pour traiter le moins souvent il faut ne traiter que lorsque c'est nécessaire, c'est-à-dire quand les seuils d'intervention sont atteints, et en faisant des traitements ciblés-sélectifs (Accard, 2023).

On peut aussi citer le cas particulier des animaux de compagnie dont les traitements sont majoritairement préventifs mais basés sur un calendrier précis dépendant du niveau de risque d'infestation parasitaire et suivis par un grand nombre de vétérinaires. Pour les jeunes animaux, la fréquence de vermifugation est élevée : à partir de l'âge de deux semaines pour les chiots et trois semaines pour les chatons, on vermifuge toutes les deux semaines jusqu'à deux semaines après le sevrage, puis on passe à un traitement mensuel jusqu'aux six mois d'âge. La fréquence de vermifugation à l'âge adulte dépend ensuite du mode de vie de l'animal. Si on prend l'exemple des chiens, un chien vivant en intérieur n'ayant aucun contact avec d'autres chiens, des hôtes intermédiaires (limaces et escargots par exemple), des zones de haute concentration de parasites ou de la viande crue ne pourra être traité que deux fois par an car le risque est faible. Un chien ayant accès à l'extérieur sous surveillance et étant en contact avec des congénères et des zones de forte concentration de parasites mais ne chassant pas et ne mangeant ni viande crue ni hôtes intermédiaires présente un risque moyen et doit recevoir un traitement prophylactique

quatre fois par an (tous les trois mois). Si dans les mêmes conditions environnementales un chien est laissé sans surveillance, chasse, ingère des hôtes intermédiaires ou mange de la viande crue, le risque est plus élevé, une analyse de risque spécifique de l'animal sera à effectuer et il sera vermifugé entre quatre et douze fois par an. D'autres facteurs peuvent influencer le nombre et le type de traitement à administrer comme le lieu de vie (en zone d'endozootie d'*Echinoccocus spp* il convient de traiter quatre à douze fois par an si l'animal chasse des proies, en zone d'endozootie de *Dirofilaria immitis* un traitement prophylactique à base de lactones macrocycliques est recommandé pendant toute la saison d'activité des moustiques,...), la présence d'enfants en bas âge ou de personnes immunodéprimées (vermifugation mensuelle recommandée), ou encore lors d'une gestation ou d'un allaitement (pour réduire le risque de transmission aux chiots). Pour les chats, l'évaluation du risque est plus facile : on différencie les chats ayant accès à l'extérieur, qui présentent un risque élevé d'infestation et sont traités au moins quatre fois par an, et les chats vivant en intérieur strict, qui présentent un risque faible d'infestation et ne sont traités de manière prophylactique qu'une à deux fois par an (ESCCAP France, s.d. 1 et 2).

Ces traitements devraient dans l'idéal être appuyés ou évités par la réalisation de coproscopies, ce qui permettrait de limiter l'usage excessif d'anthelminthiques en cas de coproscopie négative. Elles sont néanmoins rarement utilisées en routine chez les animaux de compagnie en France à cause de contraintes pratiques du propriétaire et/ou du vétérinaire mais surtout économiques. En effet, l'achat d'un vermifuge revient entre deux et dix fois moins cher que la réalisation d'une coproscopie en cabinet vétérinaire ou en laboratoire privé pour un chien moyen de 20 kg, sans compter le prix ajouté d'un vermifuge si la coproscopie est positive et la nécessité de retourner chez le vétérinaire l'acheter (Accard, 2023 ; von Samson-Himmelstjerna et al., 2021).

Malgré les nombreuses recommandations, les traitements restent encore trop fréquents, notamment en agriculture et en élevage, et participent largement à l'émergence de résistances (Accard, 2023 ; Natarajan et al., 2024). Face à cette problématique, il est essentiel d'ajouter des leviers complémentaires à nos stratégies, comme une gestion optimisée de l'environnement et de l'hygiène et l'amélioration des pratiques sanitaires qui permettent de réduire les sources de contamination et de diminuer la charge parasitaire et donc le risque de dépasser les seuils d'action et de devoir traiter. Des méthodes comme l'alternance de modes d'actions différents dans le temps et l'espace permettent également de diminuer la fréquence d'utilisation d'un même mode d'action. Enfin l'utilisation de méthodes alternatives non chimiques permet également de baisser la pression de sélection tout en conservant une bonne gestion des parasites. Toutes ces stratégies seront détaillées dans les sections III.3.c. et suivantes.

iv) Le choix du dosage

Le respect des doses d'antiparasitaires est un autre levier essentiel pour ralentir l'émergence et la propagation des résistances, tant en agriculture qu'en médecine vétérinaire. En effet, nous avons vu dans la partie II.2.b.iii. qu'un sous-dosage favorise la survie des parasites hétérozygotes résistants capables de transmettre leurs allèles résistants à leur descendance, contribuant ainsi à la sélection progressive d'une population résistante. À l'inverse, un surdosage peut être responsable d'une pression sélective trop forte qui accélère la sélection des mutations résistantes au sein des populations traitées (cf. figure 115). Le respect strict des doses recommandées sur les flacons ou dans les notices des produits est donc primordial pour limiter l'apparition et la sélection des résistances (Grettenberger et al., 2018 ; Jambagi et al., 2023 ; Trinder, 2023).

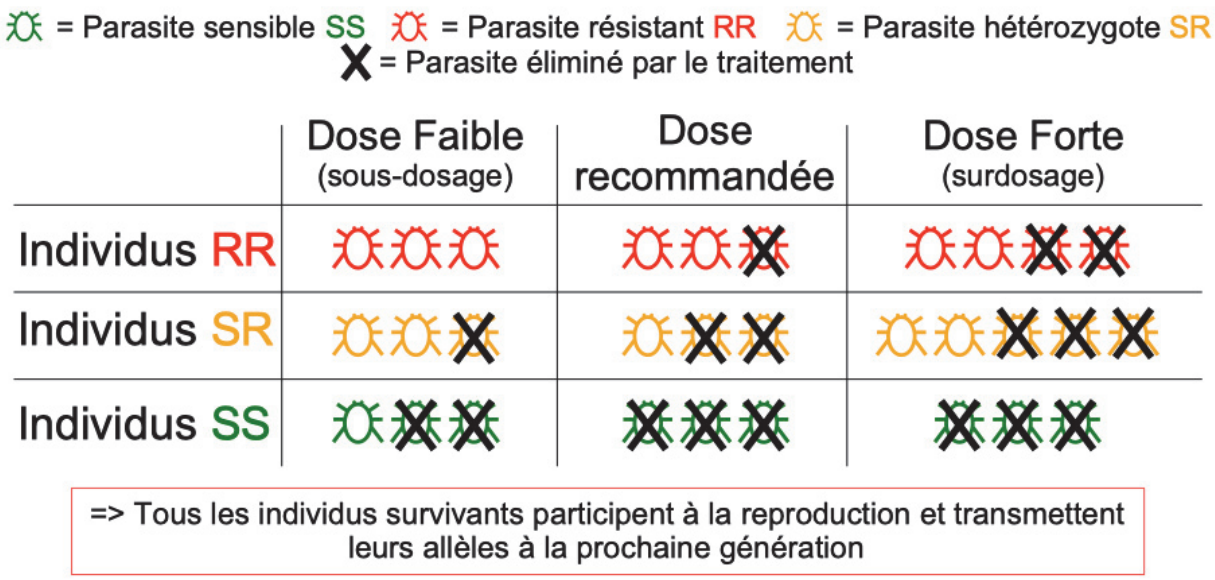


Figure 115 : L'importance du respect de la dose recommandée. Alors qu'un sous-dosage a tendance à favoriser la survie des parasites hétérozygotes et homozygotes résistants (en plus de ne pas atteindre l'efficacité maximale sur les individus sensibles), un surdosage peut accélérer la sélection des mutations résistantes à cause d'une pression de sélection trop élevée. Dans les deux cas, la fréquence des individus résistants va augmenter et il est recommandé d'utiliser la dose inscrite sur les étiquettes ou dans les notices.

En agriculture, l'approche dite *high dose*, qui consiste à appliquer une dose suffisamment élevée pour éliminer à la fois les individus sensibles (SS) et ceux possédant une résistance partielle (SR), correspond en réalité à l'utilisation de la dose la plus haute permise qui est la dose recommandée, généralement donnée sur les flacons. Cette stratégie vise à limiter la transmission des gènes de résistance des individus (SR) à leur descendance et est particulièrement efficace lorsqu'elle est couplée à des zones de refuges non traitées qui préservent des individus sensibles (SS) avec lesquels ils peuvent se reproduire afin de diluer les allèles résistants (Helps et al., 2017 ; Muniz-Junior et al., 2023 ; Sudo et al., 2018 ; Tangtrakulwanich et Reddy, 2014). Cette méthode n'est toutefois pas toujours applicable et perd en efficacité pour certaines espèces haploïdes ou à reproduction clonale (Helps et al., 2017). À l'inverse, l'approche dite *low dose*, qui peut être envisagée pour limiter l'impact environnemental et préserver la biodiversité, est souvent décriée car elle peut paradoxalement accélérer la résistance, dans le cas où elle serait plus faible que la dose efficace et permettrait la survie et la reproduction d'individus résistants (RR) et (SR). Elle peut cependant être utilisée dans le cas de pesticides possédant un fort potentiel mutagène pour lesquels une dose plus faible peut, dans certains contextes, ralentir l'apparition de nouvelles mutations *de novo* résistantes (Muniz-Junior et al., 2023 ; Natarajan et al., 2024).

En médecine vétérinaire, un sous-dosage est souvent lié à une estimation incorrecte (trop basse) du poids des animaux ou à un mauvais calibrage du matériel d'administration (comme les pistolets-drogueurs), (Eichstadt, 2017 ; Fissiha et Kinde, 2021). Pour les animaux vivant en troupeaux, il est recommandé de prendre la posologie de l'animal le plus lourd et pour les animaux de compagnie il faut prendre un poids récent. Pour certains anthelminthiques, un jeûne de 12 heures avant administration est recommandé car il améliore leur biodisponibilité et donc la dose réelle qui atteint la cible, alors que pour d'autres, c'est au contraire l'administration pendant un repas qui l'améliore. Le respect des conditions de stockage et des dates de péremption est également un point indispensable pour garantir une efficacité maximale des traitements. Toutes ces recommandations peuvent se trouver sur les flacons ou sur les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des différents médicaments (Eichstadt, 2017 ; Elanco, 2024).

c. L'utilisation de plusieurs molécules dans l'espace et dans le temps

L'utilisation rationnelle des antiparasitaires dont nous venons de parler peut s'associer (et c'est d'ailleurs recommandé) à d'autres stratégies pour limiter l'émergence et la propagation des résistances, notamment l'association dans le temps ou dans l'espace de molécules possédant des modes d'action différents (Réseau REX, 2013). Ces stratégies s'inscrivent dans le principe "d'attaque multiple" visant à réduire la probabilité de survie des individus résistants hétérozygotes (RS) et homozygotes (RR), (Jambagi et al., 2023). Elles sont réalisables grâce au large arsenal d'antiparasitaires disponibles sur le marché, possédant des modes d'action différents très bien référencés en agriculture par l'IRAC dans sa classification des modes d'action (IRAC, 2024b). La première partie de ce travail de thèse référence les divers modes d'action sur lesquels il est possible de jouer, aussi bien en agriculture que dans le domaine vétérinaire, même s'ils sont moins nombreux dans ce dernier.

Quatre principales stratégies, la séquence, la mosaïque, l'alternance et le mélange, dont les deux dernières sont les plus utilisées, ont été mises au point dans ce but (Madgwick et Kanitz, 2024 ; Réseau REX, 2013) :

- La séquence : cette méthode consiste à utiliser un unique antiparasitaire ou mode d'action jusqu'à ce qu'il perde son efficacité à cause de l'émergence de résistances, puis à le remplacer par une autre molécule active.
- La mosaïque : cette méthode repose sur une répartition spatiale des traitements, différentes substances étant appliquées simultanément dans des zones distinctes, ce qui réduit la pression de sélection sur l'ensemble de la population.
- L'alternance, ou rotation : cette méthode repose sur un changement régulier de mode d'action en fonction d'un calendrier temporel défini (cf partie III.2.b), permettant de ne pas exposer successivement les populations à des modes d'actions similaires.
- Le mélange : cette méthode repose sur l'association de plusieurs substances actives dans un même traitement (au même moment) et permet à la fois d'augmenter l'efficacité du traitement mais aussi de limiter les résistances par effet de redondance.

L'efficacité de ces stratégies, qui seront détaillées dans les sections suivantes, dépend de nombreux facteurs, notamment de la biologie des parasites (temps de génération, présence sur les hôtes, capacité de dispersion, présence ou non d'un coût de la résistance s'ils présentent déjà une résistance) mais aussi des conditions d'application des traitements (Réseau REX, 2013).

Dans la pratique, les stratégies de séquence et de mosaïque sont très peu utilisées et ne seront pas décrites plus en détail. Certaines études montrent que les mélanges d'antiparasitaires sont souvent plus efficaces pour retarder l'apparition de résistances que les rotations, mais que ces dernières ont l'avantage d'utiliser moins d'antiparasitaires (en quantité) et offrent donc un compromis intéressant dans la lutte contre les résistances. Il est donc important d'envisager ces stratégies de manière complémentaire afin d'adapter au mieux les stratégies aux contextes d'application et aux parasites ciblés et d'offrir une meilleure gestion de la résistance et de la lutte contre les parasites (Madgwick et Kanitz, 2024 ; Sparks et Nauen, 2015).

i) La méthode d'alternance ou rotation

L'alternance repose sur l'idée que les parasites résistants à une molécule donnée seront éliminés par une autre molécule à laquelle ils sont sensibles et inversement, comme illustré dans la figure 116 (Jambagi et al., 2023 ; Réseau REX, 2013). Les termes alternance et rotation sont souvent interchangeables dans la littérature et seront ici utilisés pour désigner la même méthode.

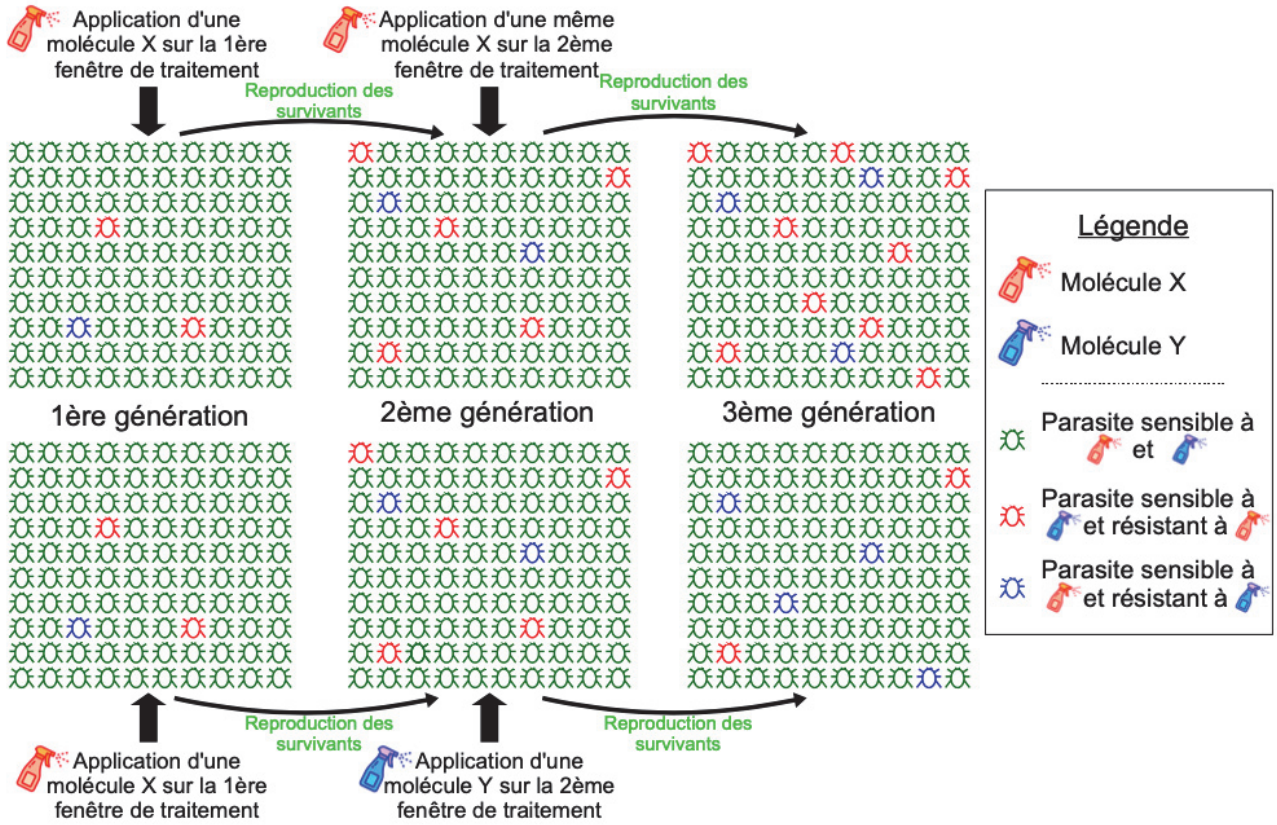


Figure 116 : La méthode d'alternance de molécules. Les molécules X et Y possèdent des modes d'actions différents et aucun phénomène de résistance croisée ou multiple n'a été identifié entre les deux. En cas d'absence d'alternance des molécules, la fréquence de parasites résistants à la molécule utilisée X (en rouge) augmente progressivement au fur et à mesure des générations à cause de la pression de sélection (ligne du haut). Pendant ce temps, la fréquence des parasites résistants à l'autre molécule Y non-utilisée (en bleu) évolue aléatoirement au gré des mutations et de la reproduction, et peuvent être éliminés par le traitement X. En cas d'alternance des molécules (ligne du bas), les individus résistants à l'une des molécules sont éliminés par l'utilisation de l'autre molécule, leur proportion augmente donc moins rapidement dans la population (d'après IRAC, 2020a).

Quelques critères doivent être respectés pour envisager cette stratégie et qu'elle soit efficace :

- Les antiparasitaires utilisés dans des fenêtres d'application successives doivent appartenir à des familles chimiques distinctes sans résistance croisée et donc le plus souvent posséder des modes d'actions distincts (FAO, 2012 ; Sparks et al., 2020 ; IRAC, 2022b). Cela peut être difficile dans certaines filières de production animale où la diversité des molécules disponibles est plus faible (Trinder, 2023) ;
- Ils doivent être efficaces à la dose recommandée (FAO, 2012 ; Jambagi et al., 2023) ;
- L'intervalle entre deux traitements doit être suffisamment long pour permettre une réduction de la fréquence des parasites résistants avant une nouvelle exposition (FAO, 2012). Ce dernier critère, recommandé par la FAO, est peu retrouvé dans la

littérature et le temps entre deux administrations dépend généralement du temps de génération des insectes ou de la durée d'action de l'insecticide en agriculture et de la clinique des animaux ou du calendrier des périodes à risque en élevage. Pourtant, une alternance trop rapide sans retour à une population sensible pourrait favoriser l'émergence de résistances multiples (Monthioux, 2016).

Cette stratégie repose sur plusieurs fondements :

- La "suppression redondante" ou *redundant kill* : elle est souvent intergénérationnelle en agriculture et fait référence aux descendants des parasites résistants à un premier antiparasitaire qui peuvent être éliminés par le suivant, réduisant l'accumulation de résistances (Madgwick et Kanitz, 2024). Elle peut ne pas être intergénérationnelle, notamment en médecine vétérinaire, lorsque les fenêtres d'application ne correspondent pas au temps de génération et que les deux molécules s'appliquent sur les mêmes parasites ;
- La contre-sélection des résistances : si la résistance possède un coût, lorsqu'un antiparasitaire n'est plus utilisé les individus résistants peuvent être désavantagés et ainsi moins se reproduire, ce qui mène à une diminution de la fréquence de l'allèle de résistance dans la population et pourrait même permettre une réversion de la résistance (Leathwick, 2013 ; Madgwick et Kanitz, 2024) ;
- La diminution ou "relaxation" de la pression de sélection : en alternant les molécules on réduit la pression de sélection de chaque mode d'action, ce qui diminue l'accumulation de résistances (Madgwick et Kanitz, 2024 ; Nikodym, 2021).

Toutes ces caractéristiques font de l'alternance l'une des méthodes les plus efficaces dans la gestion de la résistance pour prolonger l'efficacité des antiparasitaires, pour peu qu'elle soit appliquée avec rigueur (Madgwick et Kanitz, 2024). Dans le domaine agricole, l'alternance des molécules suit un schéma très précis, déjà décrit dans la partie III.2.b. et la figure 111 et basé sur l'utilisation de fenêtres d'application (IRAC, 2022b). Un même mode d'action ne doit pas être utilisé dans deux fenêtres successives, en revanche il est possible d'utiliser plusieurs fois le même mode d'action au sein d'une même fenêtre, ou même plusieurs modes d'action au sein d'une même fenêtre, tant que leur temps de rémanence ne dépasse pas celui de la fenêtre d'application et que les recommandations des produits sont respectées. L'alternance est relativement rapide car les fenêtres d'application sont courtes (souvent 15 ou 30 jours), (IRAC, 2022b ; Sparks et al., 2020). Au contraire, en élevage, il est recommandé de réaliser une alternance lente des antiparasitaires, en utilisant un même principe actif sur l'année (voire plus) puis un autre l'année d'après. Cette façon de faire est valable lorsque les traitements sont suffisamment éloignés pour permettre un retour à la sensibilité des individus par dilution des allèles de résistance en l'absence de pression de sélection. Une alternance plus rapide peut cependant être mise en place dans le cas de parasites possédant des temps de génération plus courts, la méthode consiste dans ce cas à alterner les molécules à chaque traitement, permettant de réduire l'accumulation de résistances sur une échelle de temps plus courte (Monthioux, 2016). Pour les carnivores domestiques, il n'existe pas de réelle recommandation d'alternance des molécules et il arrive au contraire qu'un même médicament soit donné tout au long de la vie de l'animal. On peut pourtant penser qu'une rotation des molécules serait tout aussi bénéfique chez nos animaux de compagnie.

L'alternance fonctionne particulièrement bien lorsque les recommandations sur les refuges, les doses et les fréquences précédemment évoquées sont respectées. Elle est également très intéressante lorsqu'elle est couplée à l'utilisation de mélanges d'antiparasitaires (Madgwick et Kanitz, 2024).

ii) La méthode des mélanges et l'utilisation de synergistes

L'utilisation de mélanges de plusieurs substances actives est une stratégie clé dans la gestion de la résistance, largement utilisée en agriculture comme en médecine vétérinaire (EMA, 2016 ; FAO, 2012 ; Jambagi et al., 2023). Elle repose elle aussi sur le principe du *redundant kill*, mais les parasites résistants à une molécule sont cette fois-ci éliminés par l'autre molécule à laquelle ils sont sensibles sur une même fenêtre temporelle, contrairement à l'alternance, comme illustré dans la figure 117 (IRAC, 2023 ; Madgwick et Kanitz, 2024).

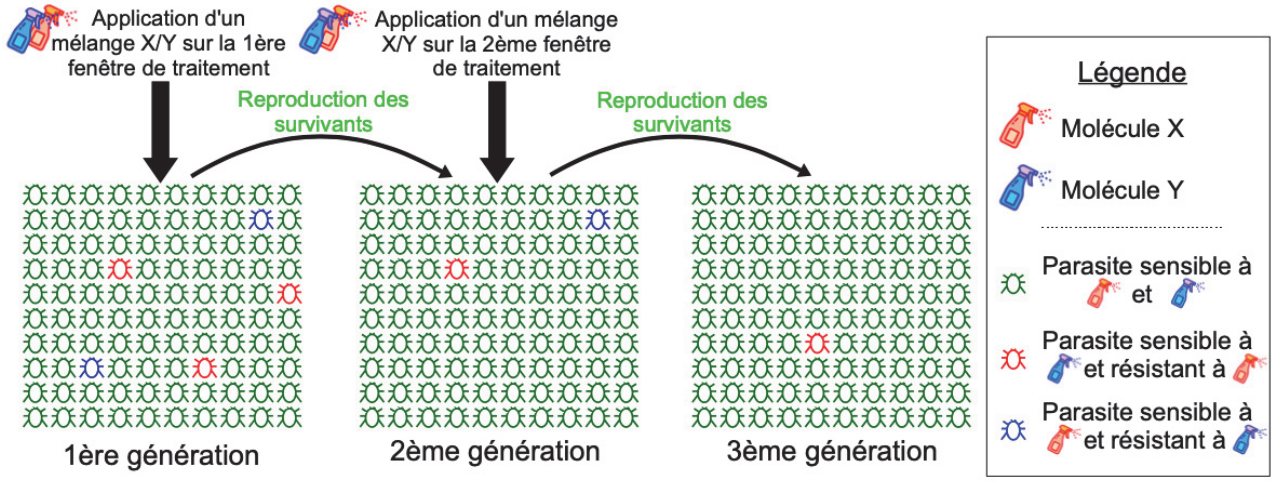


Figure 117 : La méthode des mélanges de molécules. Les molécules X et Y possèdent des modes d'actions différents et aucun phénomène de résistance croisée ou multiple n'a été identifié entre les deux. Les deux molécules sont appliquées sur la même fenêtre de traitement, X élimine les individus bleus pendant que Y élimine les individus rouges, ce qui permet de diminuer le nombre d'individus résistants participant à la reproduction et donc diminuer leur proportion dans la génération suivante. Sur ce schéma, la sensibilité pour la molécule Y est même rétablie à la génération 3.

Comme pour la rotation, quelques critères sont à respecter afin que cette stratégie soit efficace :

- Il ne doit pas y avoir de résistance pré-existante pour aucune des molécules du mélange. Si un faible taux de résistance est noté, cette méthode peut tout de même être intéressante dans la gestion de la résistance mais sera moins efficace (IRAC, 2023 ; Sparks, 2024).
- Il ne doit pas y avoir de résistance croisée entre les différentes substances actives. Pour cela les molécules choisies appartiennent principalement à des groupes de modes d'action différents pour garantir a minima l'absence de résistance liée à la cible (FAO, 2012 ; IRAC, 2023 ; Jambagi et al., 2023 ; Sparks, 2024).
- Les substances actives utilisées dans le mélange doivent toutes êtres hautement efficaces individuellement contre les parasites mais également lorsqu'elles sont combinées. Elles doivent être utilisées selon la dose recommandée par les laboratoires de production, qui est souvent la *high dose* qui empêche la survie des individus hétérozygotes (IRAC, 2023 ; Réseau REX, 2013).
- Les molécules doivent avoir une persistance similaire dans l'organisme et dans l'environnement afin d'éviter qu'une des molécules se dégrade, laissant l'autre comme seule source de pression de sélection (FAO, 2012 ; IRAC, 2023 ; Sparks, 2024). Ce point était auparavant considéré comme crucial mais il semblerait aujourd'hui que la méthode soit tout de même assez efficace sur le temps où les deux substances actives sont présentes (Sparks, 2024).

- Le coût de la résistance est également à prendre en compte dans le choix de cette méthode. En effet, contrairement à l'alternance, il n'y a pas de période sans pression de sélection pour une molécule donnée et les individus porteurs de mutations gardent toujours un avantage comparé aux individus sensibles, empêchant les allèles résistants d'être dilués après reproduction (Réseau REX, 2013 ; Sparks, 2024).

Cette méthode a longtemps été décriée pour son risque de sélection de résistance à de multiples molécules en même temps (EMA, 2016 ; Nikodym, 2021). Pourtant, aujourd'hui elle est considérée comme l'une des principales méthodes de gestion de la résistance, car elle est souvent combinée avec d'autres méthodes, comme l'utilisation de populations refuges qui fournissent des individus sensibles ou encore la rotation (Madgwick et Kanitz, 2024 ; Sparks, 2024).

Un cas particulier de combinaison entre méthode des mélanges et autre technique de gestion de la résistance est le mélange d'un antiparasitaire et d'un synergiste, illustrée dans la figure 118 Les synergistes inhibent les enzymes de détoxication des parasites (cf partie II.4.e.iii), empêchant la dégradation des antiparasitaires (FAO, 2012 ; Jambagi et al., 2023 ; Sparks, 2024). Cela permet de rétablir une vulnérabilité temporaire chez les parasites présentant des résistances métaboliques pour les autres molécules du mélange, ou bien d'empêcher l'installation de la résistance si la méthode est utilisée en prévention (Jambagi et al., 2023). Le "synergisme temporel", qui consiste à appliquer le synergiste quelques heures avant les antiparasitaires soit grâce à une application séparée soit grâce à un relargage plus tardif de la substance active à activité antiparasitaire, est particulièrement intéressant. Cela lui permet d'être absorbé et d'atteindre les enzymes métaboliques avant l'utilisation des antiparasitaires, ou bien l'application directe en mélange avec la substance active (Jambagi et al., 2023).

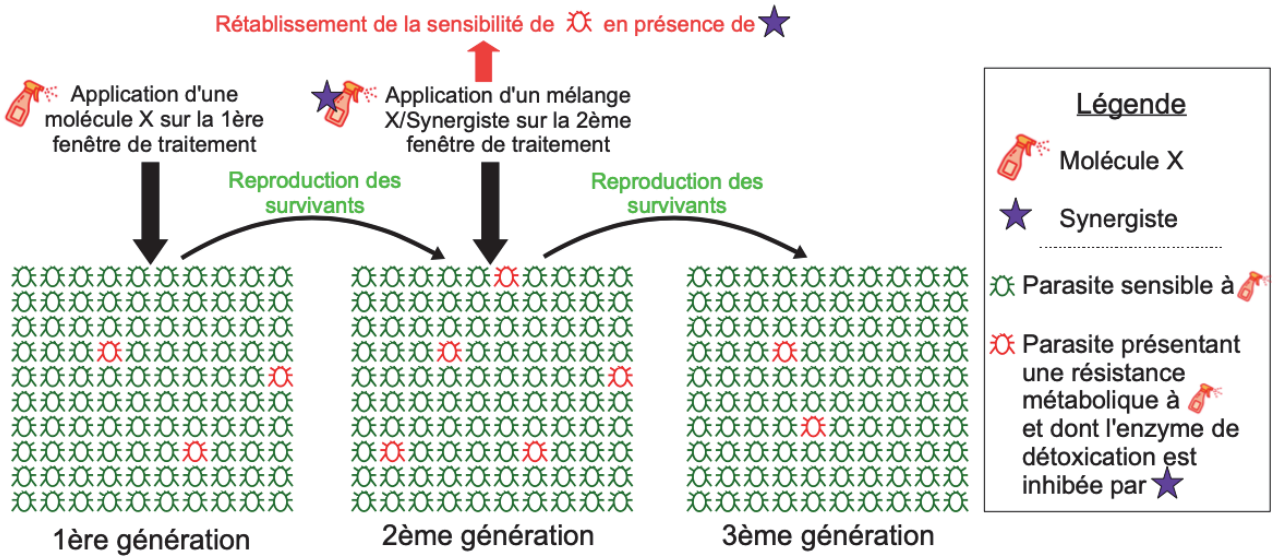


Figure 118 : Utilisation de synergistes en mélange avec les antiparasitaires. Ce schéma se décompose en deux temps pour comprendre l'intérêt du synergiste : dans la première génération, 3% de la population est résistante à la molécule X (en rouge) et le mécanisme de résistance identifié est celui par détoxication exacerbée. L'enzyme impliquée dans cette détoxication est inhibée par le synergiste représenté par l'étoile violette (exemple : le PBO inhibe les cytochromes P450). Lorsque la génération 1 est traitée uniquement avec la molécule X, la proportion d'individus résistants augmente à 5% dans la génération suivante. Cette deuxième génération est alors traitée avec un mélange entre la molécule X et le synergiste : les individus résistants retrouvent une sensibilité temporaire pour la molécule car les enzymes de détoxication sont inhibées, la proportion d'individus résistants redescend à 2% dans la génération 3. L'application d'un synergiste peut être réalisée soit quelques heures avant, soit en même temps que la molécule X.

En médecine vétérinaire, les mélanges sont très largement utilisés chez les carnivores domestiques dans le but d'en élargir le spectre et pourraient potentiellement expliquer le peu de cas de résistances chez ces animaux (von Samson-Himmelstjerna, 2021). Ils sont également utilisés en élevage mais, comme pour l'alternance, la méthode est limitée par le peu de diversité des molécules disponibles, surtout pour les petits ruminants (Trinder, 2023). Dans le domaine agricole, les mélanges font partie intégrante des programmes d'IRM et sont donc également largement utilisés, qu'ils soient pré-mélangés ou mélangés directement dans le réservoir ou la cuve de l'exploitation (Jambagi et al., 2023 ; FAO, 2012). La première option est la plus sécuritaire car les doses ont été préformulées par des laboratoires, mais la deuxième option offre plus de flexibilité dans le choix des antiparasitaires (FAO, 2012).

d. La gestion de l'environnement : au cœur de la lutte contre la résistance

L'environnement et les pratiques d'hygiène jouent un rôle fondamental dans la gestion de la résistance aux antiparasitaires en modulant la pression parasitaire qui s'exerce sur les plantes ou les animaux, et donc la réponse chimique qui en découle. Une bonne gestion de l'environnement permet d'augmenter les temps d'atteinte des seuils d'action et donc de diminuer la fréquence d'application des antiparasitaires. Cette notion est retrouvée principalement en médecine vétérinaire mais a aussi son importance en agriculture.

i) En agriculture

En agriculture, la gestion de l'environnement joue un rôle non négligeable dans la lutte contre la résistance aux agents de contrôle et est pourtant assez peu développée dans la littérature. En adoptant des pratiques culturales adaptées, il est en effet possible de limiter la pression de sélection qui s'exerce sur les populations de parasites et donc de ralentir la sélection de résistances. On peut notamment évoquer deux pratiques principales (FAO, 2012 ; IRAC, 2022b) :

- L'assainissement des cultures, qui se fait généralement par une élimination rapide des déchets de culture après la récolte, permet à la fois d'éliminer les parasites résistants encore présents dans ces déchets, mais aussi d'éliminer potentiellement les résidus d'antiparasitaires continuant à exercer une pression de sélection sur la parcelle ;
- L'alternance des cultures et l'évitement des monocultures continues sur l'année, qui permettent de perturber les cycles biologiques des parasites spécifiques d'une culture, ce qui diminue leur nombre et peut ralentir le dépassement des seuils d'action.

ii) En médecine vétérinaire

1. Chez les animaux de production

Chez les animaux de production, l'environnement joue un rôle central dans la dynamique des infestations parasitaires et donc dans l'évolution des résistances aux antiparasitaires. La gestion raisonnée de l'environnement et de l'hygiène permet de diminuer le recours aux antiparasitaires et donc la pression de sélection exercée sur les parasites et l'émergence de populations résistantes, le tout grâce à plusieurs stratégies complémentaires visant à

réduire la contamination des pâturages et à contrôler la densité des hôtes tout en maintenant une population sensible dans les refuges. Ces stratégies peuvent être regroupées en plusieurs principes décrits pour la première fois en 1985 par Michel : la prévention, l'évasion et la dilution (Michel, 1985).

a. Principe de prévention : limiter l'introduction et l'installation des parasites

L'objectif des stratégies préventives est de limiter la contamination de l'environnement afin de mettre à disposition des pâtures ou zones d'alimentation à faible charge parasitaire pour les animaux. Pour cela, diverses méthodes peuvent être utilisées et se combiner, comme l'exploitation de parcelles saines ou jamais pâturées, l'alternance d'espèces animales différentes ou d'âges différents sur une même pâture, la mise en place de règles d'hygiène et de gestion physique des zones à fort risque d'infestation, la gestion de l'introduction de nouveaux animaux dans le troupeau ou encore la stratégie du "zéro-pâturage" (Collignon et Colliot, 2021 ; Schoenian et Nelson, 2019).

i. Utilisation de pâturages sains

L'une des méthodes les plus courantes dans la prévention de l'infestation consiste à faire pâturer les animaux sur des parcelles saines, c'est-à-dire possédant une infestation minimale en larves. Ces parcelles saines peuvent être soit des parcelles vierges jamais pâturées au préalable, soit des parcelles ayant subi un assainissement (Doumenc, 2003). On parle d'assainissement par mise au repos lorsque la parcelle reste inutilisée pendant une période assez longue pour éliminer la majorité des larves dans l'environnement (repos d'environ 6 à 12 mois en conditions tempérées, dépendant du parasite concerné). On peut aussi utiliser des pratiques culturales pour assainir les pâtures, principalement le labour qui accélère la destruction des parasites dans le sol, mais aussi l'implantation de cultures fourragères comme le foin ou autres fourrages qui permet d'exploiter la parcelle pendant son repos et diminue le nombre de larves dans l'environnement (Collignon et Colliot, 2021 ; Doumenc, 2003 ; Michel, 1985).

Ces parcelles saines sont principalement utilisées en début de pâturage pour des animaux naïfs n'ayant pas encore acquis une immunité contre les parasites, ce qui leur permet de n'être exposés qu'à de faibles pressions parasitaires. Cependant, malgré le réel intérêt de la méthode, elle pose des difficultés pratiques dans sa mise en œuvre, notamment au vu des temps de repos particulièrement longs et de la perte de productivité de la parcelle au repos, lorsqu'il n'est pas possible de la cultiver (Collignon et Colliot, 2021 ; Trinder, 2023).

ii. Alternance d'espèces sur les parcelles

Une autre manière de prévenir l'infestation parasitaire en conservant une pression parasitaire basse dans les pâtures est le pâturage alterné entre différentes espèces animales. Cette méthode est basée sur la spécificité des parasites qui n'infestent qu'un seul hôte intermédiaire ou définitif, les autres espèces jouant le rôle de "cul-de-sac épidémiologique", comme c'est le cas des bovins pour certains strongles des ovins. En ingérant les larves dans la pâture, les bovins diminuent la pression parasitaire de l'environnement car les larves ne peuvent pas terminer leur cycle et se développer chez les

bovins, d'où la notion de cul-de-sac, et ne sont plus disponibles dans l'environnement (Camuset et al., 2020 ; Collignon et Colliot, 2021 ; FAO, 2004 ; Michel, 1985).

En pratique, cette approche de pâturage alterné se fait généralement sur des périodes de 2 à 6 mois et des études ont montré que la diminution de la charge parasitaire pouvait atteindre les 70 % chez les ovins par exemple, ce qui représente un beau levier dans la gestion de la résistance car ces animaux nécessitent moins de traitements par la suite (Camuset et al., 2020 ; Collignon et Colliot, 2021).

iii. Éviter les sources d'infestation et de réinfestation : pratiques hygiéniques et gestion physique des zones à risque

Afin de réduire la charge parasitaire en limitant la recontamination des pâtures et le recyclage parasitaire, la gestion des excréments est essentielle. C'est une pratique qui peut être mise en place chez les chevaux et les ânes pour qui il est facile de ramasser les crottins, mais le ramassage des fèces est rarement réalisable chez les bovins et les petits ruminants (Camuset et al., 2020 ; EMA, 2016).

Il est également intéressant de mettre en place une gestion des zones où les parasites se reproduisent et se maintiennent dans l'environnement sous forme libre, afin de réduire drastiquement la charge parasitaire de la pâture ou l'accès à ces parasites. C'est une méthode particulièrement efficace contre les trématodes tels que *Fasciola hepatica*, dont les hôtes intermédiaires (les limnées) se développent dans des zones humides comme rappelé sur la figure 119. Dans ce cas-là, il est alors recommandé soit de créer des barrières physiques autour des points d'eau afin d'empêcher les bovins de brouter dans la zone et d'avaler des limnées contenant des cercaires, soit de tarir les sources en drainant les pâtures et en asséchant les zones humides (Camuset et al., 2020 ; EMA, 2016). Ces mesures doivent être mises en œuvre avec précaution car elles peuvent entraîner des modifications importantes de l'environnement parfois incompatibles avec les notions de biodiversité ou les recommandations environnementales (Camuset et al., 2020).

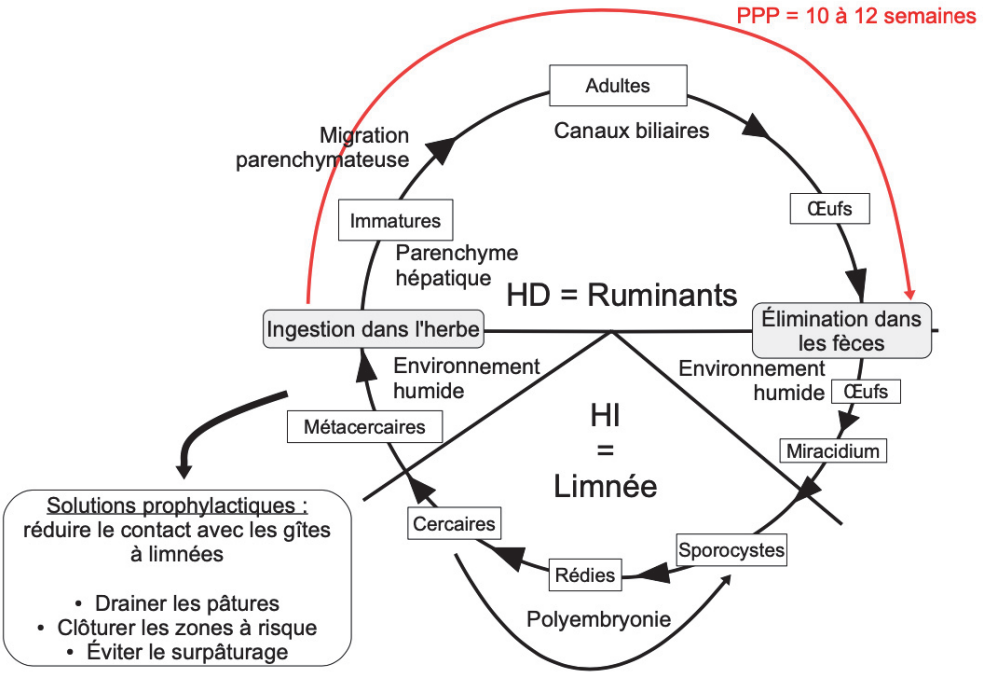


Figure 119 : Rappel du cycle de *Fasciola hepatica* et exemple de mesures prophylactiques à mettre en place. Ces mesures se basent sur le mode de vie du parasite et la présence des hôtes intermédiaires (HI) et des métacercaires dans un environnement humide, comme les bords de cours d'eau ou même les flaques d'eau ou les débordements d'abreuvoirs. HD = Hôte définitif ; PPP = Période pré-patente.

iv. Introduction de nouveaux animaux : la mise en quarantaine

La mise en quarantaine de nouveaux animaux avant leur introduction dans le troupeau est également une mesure préventive essentielle pour éviter l'introduction de parasites résistants au sein de l'élevage. Il est recommandé d'isoler ces nouveaux animaux dans un espace dédié, le plus souvent sur sol sec afin de nettoyer facilement l'enclos et limiter la contamination par les fèces. Il est également recommandé de leur administrer un traitement antiparasitaire combinant plusieurs classes d'anthelminthiques pendant leur mise en quarantaine afin de maximiser l'élimination des parasites même si certains présentent des résistances. Afin d'augmenter la biodisponibilité des molécules, un jeûne de 24 heures doit être observé avant l'administration des antiparasitaires. Un monitoring rigoureux est nécessaire pour juger de l'efficacité du traitement et de la capacité des nouveaux arrivants à rejoindre le troupeau : une analyse de selles doit être réalisée environ deux semaines plus tard pour mesurer le FECRT et un taux supérieur à 95 % est recherché. Si ce taux est dépassé, les animaux peuvent alors être intégrés au reste du troupeau, mais il est déconseillé de les introduire sur des pâtures non contaminées dans l'éventualité où des parasites résistants auraient survécu (Shalaby, 2013 ; UCVM, s.d.).

v. Le zéro-pâturage : une solution envisageable ?

Le zéro-pâturage est une stratégie de prévention poussée à l'extrême car elle vise à réduire l'exposition des animaux aux parasites gastro-intestinaux présents dans l'herbe en les maintenant en stabulation permanente. Ces animaux ne pâturent donc pas l'herbe des prairies mais sont nourris exclusivement avec du foin ou de l'ensilage, ce qui limite considérablement le risque d'infestation ou de réinfestation qui est majoritairement dû à l'ingestion de larves sur les pâtures, bien que certains parasites puissent tout de même être retrouvés dans les selles. Cette méthode est particulièrement bénéfique pour les individus

vulnérables comme les agneaux ou les femelles autour de l'agnelage, des espèces chez qui l'acquisition de l'immunité par exposition aux parasites est moins importante (Kumar et al., 2012 ; Schoenian et Nelson, 2019).

Une hygiène très stricte doit être appliquée pour cette méthode, avec une distribution de l'aliment dans des mangeoires surélevées, un maintien des abreuvoirs propres sans trace de contamination fécale et une bonne connaissance de la provenance des fourrages qui ne doivent pas être contaminés (Kumar et al., 2012 ; Schoenian et Nelson, 2019). Le zéro-pâturage présente donc des contraintes qui ont un coût non négligeables : une main d'œuvre plus importante, un matériel adapté, une stabulation bien agencée mais aussi des infrastructures de stockage assez grandes pour assurer l'approvisionnement en aliment toute l'année (Trinder, 2023). De plus, cette méthode soulève des questions liées au bien-être animal, notamment parce qu'elle constitue une entrave à la liberté d'expression du comportement normal de l'espèce qu'est le broutage (MASA, 2023).

b. Le principe d'évasion : éviter l'exposition excessive aux parasites

L'évasion repose sur des stratégies permettant d'éviter l'exposition des animaux à une forte charge parasitaire, et notamment aux larves infestantes, en jouant sur le temps de pâturage et la gestion des déplacements des troupeaux (Doumenc, 2003).

i. Sortie des pâtures avant infestation critique : pâturage continu vs pâturage rotatif

Le pâturage rotatif, ou pâturage tournant, repose sur une alternance des parcelles afin de limiter l'exposition des animaux aux parasites présents sur les pâtures, en exploitant la mortalité naturelle des larves (FAO, 2004 ; Ravinet et al., 2019 ; Sands et al., 2024). Pour comprendre ce système, il faut d'abord comprendre le système de pâturage continu auquel il s'oppose et qui est schématisé dans la figure 120. Lors d'un pâturage continu, les animaux restent sur une même parcelle pendant toute la saison, favorisant l'accumulation des larves infestantes L3 dans l'herbe, pour la plupart des strongles gastro-intestinaux par exemple. En effet, le développement de ces parasites est relativement court et l'apparition des larves infestantes sur les pâtures se fait environ trois semaines après l'excrétion des œufs dans les fèces. Dans un système de pâturage continu, les animaux sont alors exposés à une charge parasitaire croissante tout au long de la saison avec des cycles parasitaires qui se succèdent dans la même pâture, augmentant le risque d'infestation et la probabilité d'atteindre le seuil d'action et donc d'utiliser un traitement antiparasitaire de manière fréquente (Ravinet et al., 2019).

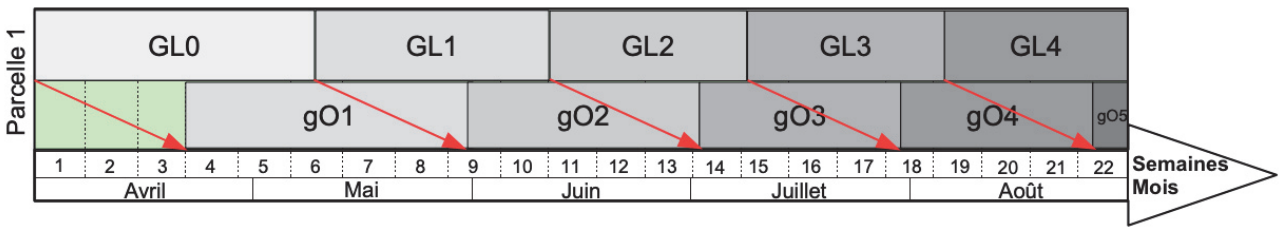


Figure 120 : Le pâturage continu : une pratique à éviter. Dans cet exemple, les animaux pâturent sur une seule parcelle d'avril à fin août. Soit GL les générations larvaires L3 et gO les générations d'œufs. Les animaux s'infestent avec les GL0 transhivernantes et 3 semaines plus tard (durée de la période pré-patente, représentée par une flèche rouge), la première génération d'œufs gO1 est émise dans l'environnement. Le

temps de développement du stade L3 infestant est dépendant des conditions environnementales et diminue lorsque la température augmente. En restant sur la même parcelle, les animaux se réinfestent avec les prochaines générations larvaires et ainsi de suite, ils sont alors exposés à une charge parasitaire croissante et sur cet exemple on atteint la 5ème génération d'œufs à la fin de la saison de pâturage (d'après Ravinet et al., 2019).

Au contraire, un système de rotation permet de décaler la présence des animaux par rapport au développement des larves infestantes. Le choix de la rotation doit permettre de quitter une parcelle a minima avant que les larves L3 n'atteignent leur maturité et deviennent infestantes, voire plus tôt encore selon le nombre de parcelles disponibles : c'est le concept de fuite en avant (Camuset et al., 2020). La figure 121 schématise un exemple de rotation avec 4 parcelles sur des périodes de 10 jours, d'avril à fin août.

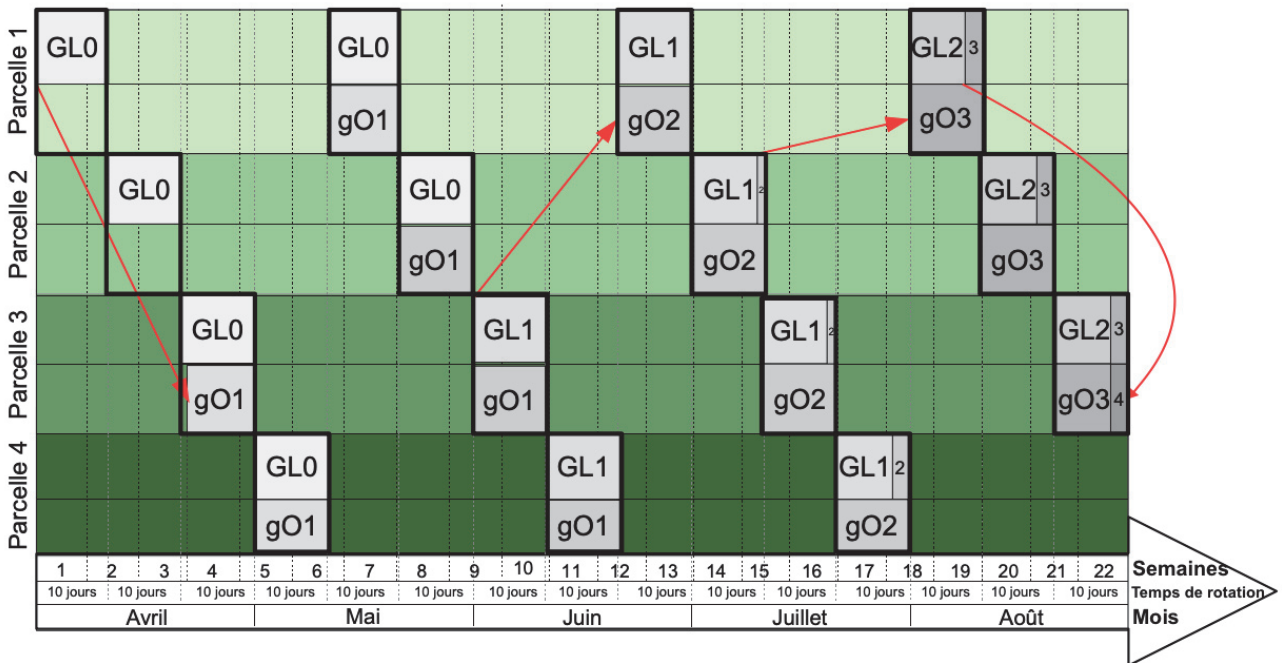


Figure 121 : Le pâturage rotatif : une méthode clé du principe d'évasion. Dans cet exemple, les animaux pâturent sur quatre parcelles 1 à 4 (représentées par les différentes teintes de vert) avec une rotation tous les 10 jours d'avril à fin août. Pour faciliter la compréhension, on admet que tous les mois comportent 30 jours. Soit GL les générations larvaires L3 et gO les générations d'œufs. Les animaux s'infestent sur la parcelle 1 avec les GL0 transhivernantes et 3 semaines plus tard (durée de la période pré-patente, représentée par une flèche rouge), la première génération d'œufs gO1 est émise dans l'environnement sur la parcelle 3. De retour sur la parcelle 1 pour débuter la 5ème rotation, les animaux y déposent les gO1, mais ne se réinfeste qu'avec des GL0. Ce n'est que de retour sur la parcelle 3 pour leur deuxième passage que les animaux s'infestent avec des L3 de la génération GL1 dans l'environnement, et ainsi de suite. Le temps de développement de L3 à partir de l'œuf est dépendant des conditions climatiques et diminue avec l'augmentation de la température. À la fin de la saison de pâturage, on n'atteint que la 4ème gO, la pression d'infestation augmente donc moins rapidement lors du pâturage rotatif que du pâturage continu.

Lors de la mise à l'herbe en début de saison, les pâtures sont considérées comme saines et ne contiennent que peu de larves transhivernantes avec lesquelles les animaux s'infestent. Ce n'est que trois semaines plus tard que des œufs de première génération commencent à être excrétés, lorsque les animaux ont déjà changé de pâture un certain nombre de fois : les premières parcelles sont donc encore indemnes d'œufs et le développement de larves L3 de la nouvelle génération n'y a pas encore débuté. Lors de leur deuxième passage sur les premières parcelles, ils y déposent des œufs mais il n'y a donc pas de recyclage parasitaire et la charge parasitaire reste encore basse. Ce n'est que lorsque les animaux repassent sur les parcelles qui avaient été infestées par des œufs ayant évolué en L3 depuis le dernier passage qu'ils entrent en contact avec les premières larves

issues du recyclage parasitaire. Finalement, on s'aperçoit que la pression d'infestation augmente moins rapidement dans les systèmes rotatifs que les systèmes continus, avec un décalage de plus d'un mois dès la troisième génération de larves sur un système à quatre parcelles en rotation tous les dix jours, par rapport à un système ne possédant qu'une seule parcelle.

L'efficacité de cette stratégie dépend de nombreux facteurs qui peuvent tous être liés et impacter le recyclage parasitaire dans son ensemble. Il est donc difficile de cibler précisément leur rôle, mais on peut admettre que l'efficacité dépend :

- Du nombre de parcelles : pour un même temps passé par parcelle, plus il y a de parcelles dans le système de pâturage rotatif, plus la durée d'exposition au risque (les larves infestantes) diminue et donc plus la stratégie est efficace. Il faut cependant garder en tête qu'un système possédant de trop nombreuses parcelles devient trop difficile à organiser (Doumenc, 2003 ; Ravinet et al., 2019).
- Du temps de présence : le temps de présence optimal est difficile à calculer. En effet, un temps trop long sur les pâtures peut permettre la réalisation de plusieurs cycles parasitaires par parcelle ce qui s'approche trop du pâturage continu et est à proscrire, mais un temps de pâturage par parcelle trop court peut entraîner un temps de retour trop rapide équivalent au temps de développement des œufs en larves, ce qui provoque aussi une réinfestation dans à la même rapidité que le pâturage continu (Ravinet et al., 2019).
- Des conditions climatiques : dans un climat tempéré les larves peuvent survivre très longtemps (de huit à douze mois) et une rotation rapide ne permet pas un temps de repos bénéfique pour l'assainissement des pâtures, alors qu'en climat tropical la mortalité des larves est accélérée et peut atteindre les 30-60 jours, on a donc une diminution des populations de parasites sur les parcelles entre deux utilisations, ce qui augmente l'efficacité de la rotation (Camuset et al., 2020 ; FAO, 2004 ; Ravinet et al., 2019).

Des logiciels de modélisation, tels que Parasit'Sim ou EVA3P, permettent de visualiser les périodes à risques dans l'élevage et de modéliser plusieurs systèmes de pâturage différents en fonction des facteurs opérationnels et climatiques, afin de choisir celui qui semble le plus adapté, en gardant à l'idée que tout modèle théorique doit être validé sur le terrain avant d'être appliqué à grande échelle (Idele, 2021 ; Trinder, 2023).

ii. Le "dose and move" : une pratique à abandonner ?

Lorsque le seuil d'action est dépassé et qu'il faut traiter les animaux, il faut choisir le bon moment par rapport à la rotation de parcelles. Pendant longtemps, un protocole appelé "*dose and move*", qui consiste à administrer un antiparasitaire aux animaux avant de les déplacer sur une nouvelle parcelle, a été présenté comme la meilleure stratégie pour éviter de contaminer la parcelle suivante. Cependant, de nouvelles études montrent que cette méthode pose un risque très important de sélection de résistances, en n'introduisant que des parasites résistants (ayant survécu au traitement) dans la nouvelle parcelle, augmentant donc la fréquence de l'allèle de résistance dans la population globale (Camuset et al., 2020 ; FAO, 2004).

Plusieurs alternatives à cette stratégie ont été proposées, comme le "*delayed dose and move*", qui consiste à laisser les animaux sur leur parcelle actuelle contaminée quelques jours après le traitement afin de permettre une faible réinfestation des animaux par des parasites sensibles qui seront eux aussi introduits dans la nouvelle parcelle. Une autre

stratégie, le “*move then dose*”, préconise de déplacer les animaux sur une nouvelle parcelle dans un premier temps, pour qu'ils puissent excréter des individus sensibles dans l'environnement, avant de recevoir l'antiparasitaire. Le temps d'attente entre l'arrivée sur la nouvelle parcelle et l'administration du traitement doit être basé sur un FECRT, comparant l'excrétion fécale avant et après le déplacement (SCOPS, s.d. ; Eichstadt, 2017).

c. Le principe de dilution : réduire la pression parasitaire

L'objectif des stratégies de dilution est de limiter le contact entre les animaux et les parasites afin de réduire le risque d'infestation et le recours aux antiparasitaires. Cela passe principalement par la réduction de la densité d'animaux sur les parcelles, mais aussi par le pâturage mixte entre plusieurs espèces ou plusieurs classes d'âge d'une même espèce, afin de diminuer la charge parasitaire dans l'environnement (Doumenc, 2003 ; Michel, 1985). Ces pratiques sont d'autant plus efficaces lorsqu'elles sont combinées aux autres pratiques vues précédemment, bien que l'organisation en devienne encore plus compliquée.

i. Réduction de la densité animale et du surpâturage

La densité d'animaux sur les parcelles est un facteur important dans la transmission des helminthes gastro-intestinaux chez les animaux de rente et plusieurs études ont montré qu'il existait une corrélation directe entre densité animale et taux d'infestation parasitaire chez les ruminants (Torres-Acosta et Hoste, 2008). Cette constatation peut s'expliquer de deux manières : d'une part, plus il y a d'animaux et plus le recyclage parasitaire est marqué, avec un nombre de fèces augmenté sur la parcelle et donc une excrétion d'œufs augmentée, et d'autre part plus la charge animale est élevée plus les ressources fourragères sont épuisées rapidement, ce qui oblige les animaux à brouter plus proche du sol et plus proche des déjections, ingérant plus de larves infestantes (Collignon et Colliot, 2021 ; Doumenc, 2003). En effet, après l'éclosion des œufs dans les fèces, les larves se développent et migrent de manière horizontale et verticale. Ainsi, les larves infestantes se retrouvent majoritairement dans les dizaines de centimètres autour des excréments dans la pâture, bien que cette migration horizontale soit dépendante de la disponibilité en eau libre et donc des conditions climatiques (Ruiz-Huidobro, 2018). De plus, la migration verticale des larves L3 sur les brins d'herbe suit une répartition en courbe de Gauss où la plupart des larves sont situées sur les 20 premiers millimètres à la base des brins d'herbe (Sagot et al., 2018).

Pour limiter l'exposition des animaux aux larves infestantes, plusieurs stratégies peuvent être mises en place. Une de ces approches consiste à diviser les pâtures en plusieurs sous-unités parcellaires appelées “cellules” et à déplacer les animaux régulièrement (toutes les 12 à 72 heures) entre ces parcelles : c'est le pâturage cellulaire, schématisé par la figure 122. Cette rotation rapide permet une repousse rapide de l'herbe et limite l'impact environnemental du piétinement, et d'un point de vue parasitaire elle présente deux intérêts majeurs (FAO, 2004 ; Ruiz-Huidobro, 2018) :

- Dans un premier temps, elle permet une réduction du recyclage parasitaire par réinfestation immédiate en déplaçant les animaux hors de la cellule avant que les larves issues des œufs excrétés ne se développent en L3 infestantes.
- Dans un second temps, elle permet de jouer sur la mort naturelle des larves entre deux séquences de pâturage (et donc deux passages sur une même parcelle) grâce à un temps de repos long pendant lequel une partie des L3 libres ne survivent pas,

bien que cela dépende encore une fois des conditions climatiques et de l'époque de l'année.

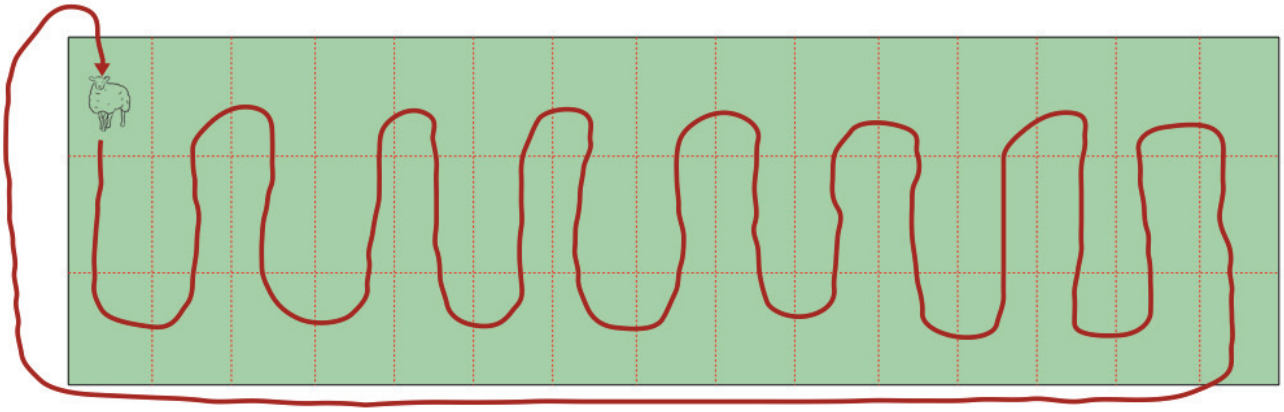


Figure 122 : Représentation schématique du pâturage cellulaire. Dans cet exemple, la parcelle est divisée en 45 cellules. Les animaux sont déplacés sur les différentes cellules (flèche rouge) à l'aide de barrières électriques (pointillés rouges) toutes les 12 à 72h, ce qui permet de réduire le recyclage parasitaire à la fois en déplaçant les animaux avec les mêmes avantages que le pâturage rotatif mais aussi en prévenant le surpâturage et l'ingestion de l'herbe au ras du sol, là où sont concentrées le plus de L3 infestantes. De plus, avec un grand nombre de parcelles comme dans l'exemple, le temps de repos de la parcelle initiale avant le retour des animaux est généralement assez long pour permettre la mort naturelle des L3 dans l'environnement. Cette stratégie permet donc de diluer la pression parasitaire présente sur la pâture ou chez les hôtes.

En pratique, cette stratégie implique une grande organisation, beaucoup de main d'œuvre et un coût non négligeable à l'achat du matériel (FAO, 2004). Elle demande de diviser les pâtures en un grand nombre de cellules grâce à des clôtures électriques qui pourront être déplacées à chaque changement de cellule (FAO, 2004 ; Ruiz-Huidobro, 2018). La taille et donc le nombre de cellules dépendent de la taille globale de pâtures disponibles, mais aussi du nombre d'animaux, de la qualité de l'herbe et de son temps de repousse. On utilise pour cela un herbomètre pour mesurer la hauteur de l'herbe et on objective les refus (quantité d'herbe restante à la sortie de la parcelle) afin d'ajuster au mieux la prochaine rotation. La durée de séjour et la durée de repos sont des facteurs importants et interdépendants : la rotation est rapide car les animaux doivent être déplacés avant qu'ils ne consomment l'herbe trop bas et le temps de repos (qui dépend aussi du temps de pâturage et du nombre de cellules) doit être assez long pour permettre une diminution de la charge parasitaire (Ruiz-Huidobro, 2018 ; Torres-Acosta et Hoste, 2008).

Le pâturage cellulaire présente néanmoins plusieurs limites. Il est intéressant de noter qu'il est recommandé de mettre une très forte densité d'animaux sur une cellule petite afin de limiter les refus, mais cela constitue également une limite du fait de l'augmentation temporaire de la contamination fécale et par conséquent de la charge parasitaire. De plus, ce système a su faire ses preuves en climat tropical et subtropical où les temps de survie des parasites libres sont plus courts, mais il est plus difficile de le mettre en place en climat tempéré où les larves peuvent survivre plusieurs mois et donc persister en grand nombre lors du retour des animaux dans une cellule. Enfin, bien que cette méthode puisse s'appliquer toute l'année sans nécessité de rentrer en bâtiments, il peut être judicieux d'interrompre le pâturage sur des périodes prolongées pour que les différentes cellules se régénèrent en l'absence d'hôtes et que l'assainissement spontané des sols puisse avoir lieu (Ruiz-Huidobro, 2018).

ii. Le pâturage mixte : un outil pour la dilution parasitaire

Une autre stratégie de dilution repose sur le pâturage mixte, qui correspond à l'association de différentes espèces animales ou de différentes catégories d'âge d'une espèce sur une même parcelle, dans le but de limiter la pression parasitaire.

Le pâturage mixte entre plusieurs espèces, schématisé dans la figure 123, est lui aussi basé sur la notion de "cul-de-sac épidémiologique", comme l'alternance entre espèces (cf partie III.3.d.ii.1.a.ii), mais cette fois-ci les deux espèces, souvent les ovins et les bovins, sont réunies au même moment sur la pâture. Cette méthode permet de diluer rapidement la population de parasites en les empêchant de terminer leur cycle lorsqu'ils sont ingérés par une espèce qui n'est pas leur hôte habituel, ce qui "nettoie" les pâtures. Pour les bovins et les ovins, on utilise généralement un ratio de 1 bovin adulte pour 4 à 5 brebis afin que cette stratégie soit efficace et on observe une réduction importante de l'excrétion fécale d'environ 30 à 60 % chez les ovins, ce qui reste moins efficace que l'alternance qui elle aussi peut s'intégrer au principe de dilution en plus du principe de prévention. Contrairement au pâturage cellulaire, cette technique a fait ses preuves dans de nombreux climats, dont les zones tempérées froides, les zones méditerranéennes et les zones tropicales, ce qui la rend plus accessible, en revanche les effets sont principalement visibles pour les parasites des petits ruminants et peu pour ceux des bovins (Camuset et al., 2020 ; Eichstadt, 2017 ; Hoste et al., 2003).

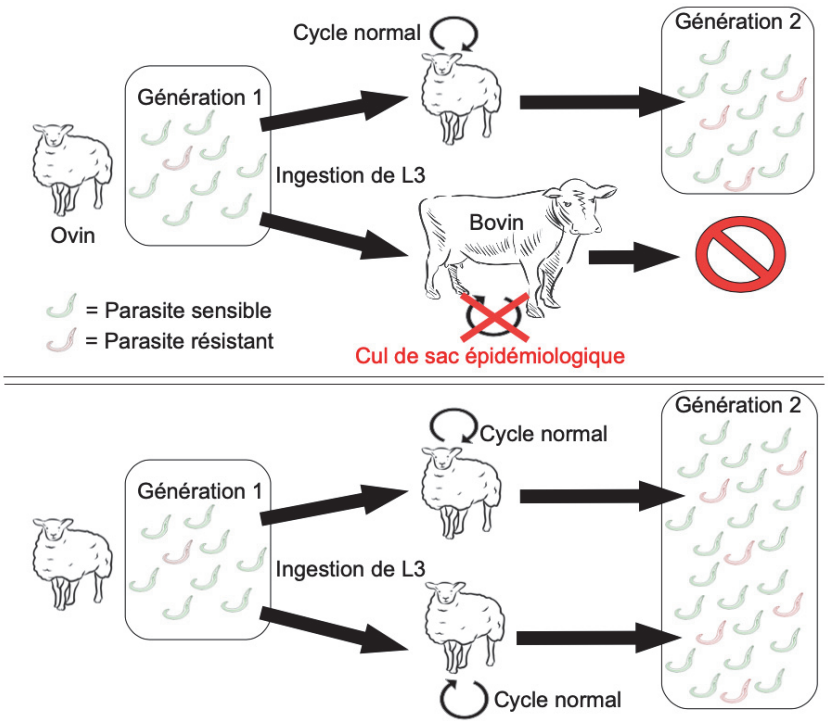


Figure 123 : Principe du pâturage mixte entre espèces différentes (ici ovins et bovins). La partie haute du schéma représente le pâturage mixte, où les bovins sont des culs-de-sac épidémiologiques pour les parasites des ovins. Si l'on compare la génération 2 à celle de la partie du bas qui représente un pâturage mono-espèce, on voit que les parasites sont dilués par le pâturage mixte et la pression parasitaire plus faible.

Le pâturage mixte entre classes d'âge représente une autre approche de dilution et consiste à associer des animaux adultes immunisés et des animaux sensibles ou naïfs d'une même espèce afin de réduire la pression parasitaire sur une parcelle. L'un des exemples principaux est le pâturage mixte mère/veau entre des vaches adultes et des

jeunes de première ou deuxième année. Les vaches adultes, qui ont déjà réalisé plusieurs saisons de pâturage, ont acquis une immunité partielle contre les parasites et leur ingestion de larves L3 sur la pâture ne mène pas à une excrétion d'œufs aussi forte que chez les jeunes animaux, ce qui permet de limiter la recontamination du milieu et de diluer la charge parasitaire pour les veaux, comparée à un pâturage de jeunes seuls : il a été montré que pour un même nombre d'animaux dans la pâture, l'excrétion d'œufs était divisée par cinq en pâturage mère/veau (Camuset et al., 2020 ; Doumenc, 2003 ; Eichstadt, 2017). Il faut cependant veiller à ce que la charge parasitaire soit suffisante pour induire une bonne immunité chez les veaux, sous peine de les rendre plus sensibles qu'ils ne l'auraient été les années suivantes (Ravinet et al., 2019). Une autre limite est celle des variations de taux d'excrétion d'œufs par les adultes, comme c'est le cas autour de la parturition chez la brebis qui devient plus excrétrice et ne peut plus jouer le rôle de tampon dans la parcelle. Le choix des adultes participant à ce pâturage mixte est donc important (Eichstadt, 2017).

iii. Des plantes ligneuses contre le surpâturage ?

L'intégration de haies et d'arbustes sur les parcelles contribue à réduire la pression parasitaire en diversifiant l'alimentation des animaux. En effet, les larves infestantes L3 ont une capacité limitée à migrer verticalement sur les plantes ligneuses, ce qui permet de réduire le risque d'ingestion lorsque les animaux, principalement les petits ruminants, broutent des feuilles plutôt que de l'herbe. De plus, en répartissant leur prise alimentaire entre les deux, il y a moins de risque de surpâturage et que l'herbe ne devienne rase et donc fortement contaminée. Cette stratégie peut donc très bien être mise en place en complément des autres techniques décrites (Chauvin et al., 2015 ; Torres-Acosta et Hoste, 2008).

2. Chez les animaux de compagnie

Chez les animaux de compagnie, la gestion de l'environnement et les mesures d'hygiène pour limiter les infestations par des helminthes passent principalement par le ramassage des selles dans l'environnement, qui doit se faire le plus rapidement possible pour éviter une contamination du milieu lorsque les œufs évoluent en larves et migrent dans le milieu lorsque les conditions sont favorables. Un nettoyage et une désinfection réguliers sont également recommandés dans les environnements adéquats (sol dur, chenils par exemple) et notamment après un traitement pour éliminer les parasites excrétés qui auraient survécu. Ce nettoyage n'est pas possible dans des sols difficilement nettoyables comme les jardins, les sols sableux ou les sols terreux et le risque parasitaire est donc augmenté par la persistance des helminthes. Les recommandations se basent alors sur l'évitement de certaines zones à risques (parcs à chiens, bacs à sable, etc.) pour limiter les risques d'infestation et donc le recours à un traitement (Accard, 2023 ; Kerbrat, 2021). Lorsqu'une charge parasitaire importante est suspectée dans ces zones, il peut être recommandé d'entreprendre des mesures de décontamination comme le bétonnage des lieux destinés à accueillir de nombreux animaux (refuges, pensions, etc.) ou encore le retrait ou le changement de sable ou de terre dans des lieux à risques (ESCCAP France, 2021).

4. Méthodes alternatives

Face à l'augmentation des résistances aux agents de contrôle, les stratégies d'utilisation rationnelle des antiparasitaires, les stratégies de répartition des molécules dans le temps et l'espace et les stratégies basées sur la gestion de l'environnement et de l'hygiène peuvent ne pas s'avérer suffisantes. La mise en place de méthodes alternatives devient alors importante pour garantir le contrôle des parasites et réduire la dépendance aux antiparasitaires, que ce soit en agriculture ou en médecine vétérinaire. Ces méthodes comprennent principalement les agents de biocontrôle, la sélection génétique et la modulation de l'immunité, stratégies qui reposent sur une bonne compréhension des mécanismes biologiques et écologiques des parasites. Les prochaines sections explorent les différentes alternatives aux traitements chimiques qui sont disponibles en agriculture ou en médecine vétérinaire. Nous verrons que certaines pratiques peuvent être communes ou reposer sur les mêmes fondements mais que leur application n'est pas nécessairement la même, compte tenu des spécificités des deux domaines.

a. Le biocontrôle

Le biocontrôle représente une approche alternative aux antiparasitaires et repose sur l'utilisation de mécanismes biologiques pour limiter les populations de parasites et établir un équilibre écologique : ils favorisent une gestion durable des parasites en diminuant la nécessité d'appliquer des antiparasitaires, réduisant ainsi l'impact sur l'environnement et le risque d'apparition de résistances (Heidelberger, 2017). Ces agents peuvent facilement être intégrés dans des plans de lutte intégrée ou de gestion de la résistance et se combiner aux méthodes précédemment décrites (INRA SMaCH, 2014).

On retrouve quatre grandes catégories d'agents de biocontrôle qui seront détaillées dans les sections suivantes : les macro-organismes auxiliaires (prédateurs, parasitoïdes, nématodes entomopathogènes), les micro-organismes (bactéries, virus, champignons), les substances naturelles (d'origine animale, végétale ou minérale) et les médiateurs chimiques tels que les phéromones utilisées pour perturber l'accouplement des insectes. Leur utilisation en médecine vétérinaire ou en agriculture est dépendante du contexte (type de production, type de parasite, etc.) et de la disponibilité des auxiliaires biologiques à la vente (Heidelberger, 2017). Ces agents peuvent être intégrés à plusieurs approches variées comme la lutte biologique de conservation, qui cherche à préserver les prédateurs naturels des parasites, la lutte biologique augmentative, qui a pour but d'augmenter le nombre de prédateurs naturels ou de pathogènes des parasites ou encore la lutte biologique classique, qui repose sur l'introduction d'espèces exotiques pour lutter contre les parasites (Deiss, 2022). En agriculture, il existe un outil de recherche en ligne qui permet de référencer les agents de biocontrôle disponibles en fonction du pays, de la culture et du ravageur posant un problème, disponible à l'adresse https://bioprotectionportal.com/fr/ (CABI, 2025).

Bien que l'utilisation de ces méthodes soit plus durable que celle des différents agents chimiques et permette de ralentir l'émergence de la résistance aux antiparasitaires, il ne faut pas oublier qu'ils ne sont pas exempts eux-mêmes du risque de développement de résistances chez les parasites, en suivant des mécanismes de sélection similaires à ceux des antiparasitaires : il est important de mettre en place dès le début de leur utilisation des méthodes pour conserver leur efficacité plus longtemps, qui peuvent être similaires à celles pour les antiparasitaires (Mota-Sanchez et Wise, 2025 ; Sparks et al., 2020).

i) Les macro-organismes auxiliaires

Les macro-organismes auxiliaires, qui comprennent insectes, acariens et nématodes, jouent un rôle important dans la lutte durable contre les parasites, principalement en agriculture mais aussi en médecine vétérinaire, dans une moindre mesure. Leur fonction est d'attaquer et d'éliminer les parasites afin de réguler les populations. On distingue trois principaux types de macro-organismes : les parasitoïdes, les prédateurs et les nématodes entomopathogènes.

Les parasitoïdes se développent à l'intérieur de leurs hôtes ce qui provoque leur mort (Heidelberger, 2017). En médecine vétérinaire, ils se sont montrés particulièrement efficaces dans les élevages pour contrôler les populations de mouches domestiques et des mouches de cornes : ce sont principalement des micro-hyménoptères comme *Spalangia cameroni* et *Muscidifurax sp*, qui pondent leurs œufs dans les pupes des mouches et s'y développent. Ils sont disponibles à la vente sous forme de pupes de mouches infestées à disperser dans les bâtiments sur les zones de reproduction des mouches et selon un protocole précisé par le vendeur avec un lâcher toutes les deux à six semaines généralement pour une efficacité optimale (BESTICO, s.d. ; Kegler, 2021 ; Sands et al., 2024). En agriculture, on retrouve notamment les trichogrammes (*Trichogramma brassicae*) qui représentent une méthode efficace de lutte contre la pyrale du maïs : disponibles sous forme de diffuseurs ou de capsules, ils sont fixés aux plans de maïs selon un protocole bien précis et libèrent des œufs sur la parcelle. Une fois développés en adultes, ces parasitoïdes pondent leurs œufs dans ceux des pyrales où ils se développent jusqu'au stade adulte en se nourrissant des tissus dans l'œuf (Heidelberger, 2017).

Les prédateurs agissent en éliminant leurs proies par prédation (Heidelberger, 2017). En médecine vétérinaire, on retiendra les exemples de *Macrocheles sp*, un acarien qui consomme les œufs et les jeunes larves de nombreuses mouches et moucherons, et de *Ophyra aenescens*, dont la larve est prédatrice d'autres larves de mouches (BESTICO, s.d). En agriculture, ils sont beaucoup utilisés et notamment sur les cultures de tomates ou de concombres. Il existe des prédateurs des thrips, des pucerons et des acariens de ces cultures sur lesquels les différents prédateurs disponibles ont une efficacité variable (Heidelberger, 2017).

Les nématodes entomopathogènes libèrent des bactéries entomophages après avoir infesté les parasites, puis se nourrissent des tissus morts et se multiplient ce qui entraîne la mort des cibles. Ils sont principalement utilisés en agriculture contre des parasites dont une partie des stades de vie est présente dans le sol où ils sont libérés : on peut évoquer *Heterorhabditis bacteriophora* utilisé contre les larves du charançon noir, *Heterorhabditis megidis* ou *Steinernema kraussei* utilisés contre les larves d'otiorhynques ou encore *Steinernema carpocapsae* qui cible plusieurs types d'insectes dont les carpocapses, les vers gris ou *Duponchelia fovealis* (CABI, 2017 ; Heidelberger, 2017).

ii) Les micro-organismes

Les micro-organismes, comprenant des virus, des bactéries et des champignons, sont également largement utilisés dans le biocontrôle des parasites agricoles et quelques agents sont disponibles en élevage d'animaux de production.

Parmi les agents utilisés en agriculture, on retrouve les bactéries du genre *Bacillus thuringiensis* et les Baculovirus dont nous avions développé le mécanisme dans les parties I.4.d.i. et I.4.d.ii., respectivement, et sur lesquels nous ne reviendrons pas. L'utilisation des champignons est également très intéressante car ils agissent de manière durable et efficace : si l'on prend l'exemple de *Metarhizium anisopliae*, efficace contre les criquets pèlerins *Schistocerca gregaria*, on observe une mortalité allant jusqu'à 90% en trois semaines. Cet agent est pulvérisé sur les criquets et se développe à l'intérieur comme à l'extérieur de l'organisme, les affaiblissant et en faisant des proies faciles. Un des grands avantages de ce champignon est sa propagation de criquets infectés à des criquets sains et sa grande persistance dans l'environnement qui réduit le besoin de renouveler les applications (CABI, 2017).

Dans le domaine vétérinaire, ce sont surtout les champignons pathogènes qui sont utilisés, mais la méthode reste peu répandue. On peut différencier ceux qui sont utilisés contre les nématodes sur les pâtures, et ceux utilisés contre certains arthropodes d'importance vétérinaire :

- L'utilisation de champignons pathogènes pour réduire les populations de nématodes est une stratégie de plus en plus explorée et prometteuse mais difficile à appliquer correctement car son efficacité dépend beaucoup des conditions météorologiques et demande une administration quotidienne, sans compter que l'impact écologique de l'introduction de champignons non endémiques n'a pas encore été approfondi. On peut citer l'exemple de *Duddingtonia flagrans*, qui est administré par voie orale aux animaux, traverse le système digestif sans infliger de dommages et germe dans leurs excréments, ce qui lui permet de capturer les larves infestantes de nématodes gastro-intestinaux dans les pâtures grâce à son réseau d'hyphes et de les empêcher de migrer (FAO, 2004 ; Kerbrat, 2021 ; Trinder, 2023).
- Il existe également des champignons entomopathogènes comme *Metarhizium anisopliae* (le même champignon utilisé en agriculture) ou *Beauveria bassiana* qui ont déjà fait leurs preuves en agriculture et donnent également de très bons (mais variables) résultats sur des parasites tels que *Psoroptes ovis* ou les tiques des bovins (jusqu'à 100 % de mortalité) et des résultats un peu moins bons sur *Dermanyssus gallinae* en conditions réelles (30-40% de mortalité contre 80 à 90 % *in vitro*). *B. bassiana* peut également provoquer jusqu'à 100% de mortalité chez les puces de chat *in vitro*, mais son application *in vivo* est incertaine. L'efficacité variable de ces champignons nécessite de les utiliser en combinaison avec d'autres méthodes de lutte afin de garantir un bon contrôle des parasites, mais leur utilisation pour les parasites d'importance vétérinaire est encore très peu développée et étudiée, des solutions pour améliorer leur efficacité pourraient donc être trouvées (Kegler, 2021 ; McNair, 2015 ; Rust, 2020).

iii) Les substances naturelles

Les substances naturelles représentent une technique prometteuse de contrôle des parasites, qui peuvent être complémentaires ou une alternative aux antiparasitaires, et pourraient permettre à terme de réduire leur utilisation et donc l'apparition de résistances. Ces substances peuvent être extraites de composés d'origine minérale, végétale ou animale et on retrouve principalement les huiles essentielles et les extraits de plantes, obtenues respectivement par distillation de plantes ou techniques d'extraction comme la macération ou l'enfleurage. Elles ont été largement étudiées pour leur action sur les ectoparasites des

animaux tels que les tiques et les moustiques, mais sont également utilisées en agriculture (Heidelberger, 2017 ; Kegler, 2021).

Parmi ces substances, on retrouve l'huile essentielle de neem (*Azadirachta indica*) dont le composé actif, l'azadirachtine, perturbe l'alimentation, la croissance et la reproduction (stérilisant, agent anti-oviposition) d'arthropodes nuisibles d'importance agricole et vétérinaire. Bien qu'elle soit utilisée en agriculture avec succès depuis plusieurs décennies sur divers arthropodes dont les locustes (en Inde par exemple) et qu'il existe plusieurs produits commercialisés à base d'azadirachtine, l'application de cette huile essentielle reste compliquée car la substance active est peu stable, peu rémanente dans l'environnement et a une action lente contre les parasites. De plus, la composition des produits est très variable en fonction des conditions environnementales et des techniques d'extraction, ce qui rend son utilisation durable encore plus compliquée. Les mêmes problématiques s'appliquent pour les arthropodes d'importance vétérinaire, chez qui certaines études ont montré leur efficacité (chez les tiques et acariens aviaires notamment) mais dont l'application reste à approfondir (Campos et al., 2016 ; McNair, 2015). De plus, l'encadrement réglementaire de l'usage de ces substances naturelles (extraits et huiles essentielles) constitue un défi supplémentaire à sa mise en place en médecine vétérinaire puisqu'elles sont considérées comme des médicaments vétérinaires en raison de leurs propriétés thérapeutiques et nécessitent donc une autorisation de mise sur le marché (AMM) et l'établissement de limites maximales de résidus (LMR) pour leur utilisation chez les animaux de production (Kerbrat, 2021).

Une alternative qui permet d'éviter cet encadrement réglementaire est l'utilisation de plantes fourragères en médecine vétérinaire et notamment l'utilisation de tanins et de plantes riches en tanins appelées fourrages bio-actifs, principalement celles des familles de fabacées et d'astéracées, qui possèdent une activité anthelminthique dans le tube digestif des animaux. En effet, les tanins, qui sont des composés phénoliques hydrosolubles, perturbent le cycle biologique des nématodes et leur reproduction et inhibent la ponte et l'éclosion des œufs des helminthes. De plus, les plantes elles-mêmes sont ligneuses et riches en protéines, elles permettent à la fois de renforcer l'immunité des animaux mais aussi de diversifier l'alimentation (comme décrit dans la partie III.3.d.ii.1.c.iii). Les plantes riches en tanins peuvent soit être ajoutées directement à la pâture, soit distribuées aux animaux sous forme de granulés de sainfoin par exemple, le sainfoin étant la plante nutraceutique la plus disponible et facilement cultivable en Europe (Camuset et al., 2020 ; Kerbrat, 2021 ; Trinder, 2023).

iv) Les médiateurs chimiques

Les médiateurs chimiques, aussi appelés substances sémio-chimiques, sont des composés naturels ou synthétiques ayant un impact sur le comportement des arthropodes. Ils se divisent en deux grandes catégories (Deiss, 2023 ; Heidelberger, 2017 ; MASA, 2013) :

- Les phéromones, qui assurent la communication entre individus de la même espèce, peuvent signaler la présence d'un partenaire sexuel (phéromones sexuelles), indiquer un site de nourriture ou d'accouplement (phéromones d'agrégation) ou encore guider le déplacement de ces insectes (phéromones de sentier) ;
- Les substances allélochimiques, qui peuvent être reconnues entre différentes espèces et sont généralement émises par les plantes, peuvent avoir soit un effet attractif (kairomones) soit un effet répulsif et de défense (allomones).

En agriculture, les médiateurs chimiques sont généralement diffusés via des distributeurs spécifiques (capsules, tubes en caoutchouc, flacons, sachets, etc.) qui les libèrent lentement dans l'environnement, et leur efficacité dépend du nombre de dispositifs utilisés et de leur répartition. Ils peuvent être utilisés de trois manières différentes en fonction de leur nature (Deiss, 2023 ; MASA, 2013) :

- Attraction et piégeage : les substances sémio-chimiques agissent comme des leurres en attirant les ravageurs vers des pièges et permettant leur capture. Ce sont généralement les kairomones et les phéromones qui sont utilisées dans ce but et elles permettent à la fois de diminuer la charge parasitaire du milieu, mais aussi d'utiliser les insectes piégés à des fins de surveillance et de monitoring. On peut citer par exemple le Pherodis ND, phéromone sexuelle qui attire les mâles de la mineuse de la tomate vers des pièges ou le Bio Broca ND, kairomone qui imite une odeur de fruits mûrs de caféier et qui, si elle est associée à un piège, permet de capturer la femelle *Hypothenemus hampei* ;
- Perturbation sexuelle : c'est une technique très répandue notamment en arboriculture et en viticulture où des phéromones sexuelles sont diffusées dans les cultures pour désorienter les mâles et empêcher leur accouplement, permettant à la fois de limiter la prolifération des ravageurs mais aussi la propagation d'allèles résistants si elles sont utilisées sur des populations présentant déjà une résistance à certains pesticides. On peut citer en exemple le Phérogène Spray FAW ND qui désoriente les mâles de la légionnaire d'automne et empêche leur reproduction avec les femelles.
- Répulsion : c'est une méthode basée principalement sur l'utilisation d'allomones qui permet d'éloigner les parasites des cultures.

En médecine vétérinaire, l'utilisation de médiateurs chimiques est très peu développée. Cependant, une étude datant de début 2024 a montré que les tiques *Ixodes scapularis* étaient repoussées par des substances sémio-chémiques sécrétées par les fourmis *Formica oreas*, ce qui pouvait en faire un répulsif intéressant pour les humains, en les combinant à des huiles essentielles par exemple ou vaporisées dans l'environnement (Gooding et al., 2024). Ces résultats sont prometteurs et laissent envisager une éventuelle future exploitation des médiateurs chimiques en médecine vétérinaire.

b. Stratégies et manipulations génétiques des hôtes

L'amélioration génétique des hôtes des parasites, qu'il s'agisse d'animaux ou de plantes, constitue une approche clé pour limiter l'impact des parasites et donc la dépendance aux traitements chimiques et leur pression de sélection. Chez les animaux, cette stratégie passe principalement par la sélection génétique d'individus résistants qui contaminent moins l'environnement ou présentent une meilleure résilience face aux infestations. En agriculture, les plantes résistantes aux ravageurs jouent également un rôle essentiel dans la gestion de la résistance en permettant la réduction de l'usage de pesticides tout en assurant de bons rendements. Elles peuvent être sélectionnées de manière conventionnelle ou faire l'objet de modifications génétiques. Enfin, des techniques d'insectes stériles peuvent perturber la reproduction des insectes et diminuer leurs populations. Ces techniques ont fait leurs preuves principalement en agriculture mais sont aussi efficaces pour la gestion du parasitisme des animaux (Smith et Clément, 2012 ; Torres-Acosta et Hoste, 2008).

i) La sélection d'hôtes génétiquement résistants

L'amélioration génétique des plantes et des animaux constitue un levier majeur dans la lutte contre les parasites et la gestion de la résistance aux antiparasitaires. En sélectionnant des variétés végétales et des lignées animales capables de mieux tolérer ou de résister aux parasites, l'usage d'antiparasitaires en sera réduit, limitant la pression de sélection qui favorise l'émergence de résistances. Cette approche s'intègre pleinement dans les stratégies de lutte intégrée et peut être combinée à d'autres méthodes afin de garantir un contrôle plus durable et écologique des parasites.

1. En agriculture : sélection de variétés résistantes

L'utilisation de variétés de plantes résistantes constitue une stratégie essentielle dans la lutte contre les parasites et la gestion de la résistance largement implémentée dans le monde agricole. Ces plantes résistantes peuvent fonctionner selon plusieurs mécanismes, qui peuvent agir seuls ou être combinés (Smith et Clément, 2012 ; Smith, 2021) :

- L'antibiose, qui affecte directement la biologie des ravageurs en réduisant leur croissance, leur fertilité ou leur survie, est observée dans plus de 90 % des cas étudiés ;
- L'antixénose, qui modifie le comportement des insectes en rendant la plante moins attractive comme source alimentaire ou zone de ponte, grâce à l'émission de composés chimiques naturels répulsifs ou la présence de barrières physiques comme une cuticule épaisse ou des trichomes ;
- La tolérance, qui permet à la plante de maintenir sa croissance, son développement et sa production malgré les dommages causés par les parasites et sans pour autant exercer de pression sélective sur les parasites (contrairement aux plantes résistantes). Elle ne représente que 10 % des cas.

En plus de ces mécanismes directs, certaines plantes développent également des défenses indirectes en libérant des composés volatils lorsqu'elles sont attaquées, qui attirent les prédateurs naturels des parasites ou des parasitoïdes, renforçant la lutte contre ces parasites (Smith et Clément, 2012).

Ces adaptations naturelles sont ciblées par la sélection variétale afin d'améliorer la résilience des cultures aux bioagresseurs. Cette stratégie a déjà fait ses preuves sur des cultures importantes comme le maïs, le riz et le blé, contribuant à une réduction de l'utilisation des pesticides sans perte de rendement (Smith, 2012). Il est important de l'intégrer aux autres méthodes de lutte intégrée afin d'éviter de sélectionner une résistance à ces différents mécanismes par les parasites sur le long terme (Smith et Clément, 2012 ; Smith, 2021).

2. En médecine vétérinaire : sélection des animaux qui requièrent le moins de traitements

Dans le même ordre d'idée, la sélection génétique d'animaux naturellement résistants ou résilients aux parasites représente une stratégie importante pour limiter la dépendance aux traitements chimiques tout en réduisant la contamination des pâturages. Cette approche, qui a déjà été mise en place en élevages bovins et ovins et est notamment recommandée

en élevage biologique, repose sur l'identification et la sélection (par la reproduction) des individus capables de réduire l'installation, le développement et la fécondité des parasites et sa sélection dans les programmes de reproduction (FAO, 2004 ; Kerbrat, 2021 ; Trinder, 2023).

Deux principaux profils d'animaux peuvent être sélectionnés (FAO, 2004 ; Torres-Acosta et Hoste, 2008 ; Trinder, 2023) :

- Les animaux résistants : ils sont capables de limiter l'établissement des parasites sur eux-mêmes (hôtes), les parasites excrètent alors moins d'œufs dans l'environnement, ce qui contribue à une diminution du nombre d'individus dans la population et sur une parcelle.
- Les animaux résilients : ils tolèrent l'infestation parasitaire sans atteinte majeure de leur production (croissance, reproduction, lactation), le seuil d'action est alors plus long à dépasser et l'utilisation d'antiparasitaires est diminuée. Il faut faire attention à ces animaux résilients car une absence de symptômes ne signifie pas qu'ils ne sont pas fortement parasités et excréteurs, ils peuvent donc largement participer à la contamination de la pâture et sont moins utilisés que les animaux résistants.

Le choix de ces organismes repose sur des programmes de sélection, qui sont plus ou moins développés selon les pays et le sont notamment en Europe et en Australie. Elle repose sur différents points (FAO, 2004 ; Kerbrat, 2021 ; Torres-Acosta et Hoste, 2008) :

- Des mesures de charge parasitaire par comptage du FECRT pour identifier les individus faiblement excréteurs et au contraire écarter de la sélection les individus fortement excréteurs ;
- L'évaluation des marqueurs immunitaires, certains individus montrant une réponse immunitaire plus efficace que d'autres, visible grâce à un niveau élevé d'anticorps anti-strongles circulants ;
- L'utilisation de mâles reproducteurs sélectionnés qui vont rapidement permettre une transmission des caractères génétiques favorables au sein du troupeau.

Après plusieurs générations, ces programmes de sélection aboutissent à une réduction significative de la contamination des pâturages, contribuant ainsi à une lutte durable contre les nématodes gastro-intestinaux en diminuant l'utilisation d'antiparasitaires et donc l'apparition ou la sélection de résistances. Cette stratégie est donc très importante dans la lutte contre les résistances bien qu'elle nécessite une surveillance accrue et d'adapter les schémas de reproduction pour sélectionner cette résistance sans perdre les traits importants à la production et à la reproduction (FAO, 2004 ; Torres-Acosta et Hoste, 2008).

ii) Modifications génétiques : les OGM en agriculture

Un autre pilier de la gestion de la résistance et de la lutte intégrée en agriculture est l'utilisation de plantes génétiquement modifiées résistantes aux parasites. Parmi ces plantes, ce sont celles exprimant des protéines issues de *Bacillus thuringiensis* (Bt) qui se sont imposées sur le marché. L'utilisation des cultures Bt permet d'exposer les parasites à une concentration stable du toxique, ce qui permet de ne pas avoir de sélection de résistances en fin d'efficacité de produits quand la dose diminue comme pour les pesticides, et sans avoir besoin de renouveler de traitement, ce qui permet de réduire considérablement l'utilisation de pesticides tout en assurant une protection efficace des cultures (FAO, 2004 ; INRA SMaCH, 2014). Ces plantes Bt sont massivement utilisées et représentaient par exemple 52 % de tous les plans de cotons aux États-Unis en 2005, après une

implémentation en 1996. Sur cette décennie, ils ont contribué à une baisse d'environ 101,5 millions de kilogrammes d'insecticides par an (Brooks et Barefoot, 2006 ; Nikodym, 2021).

Introduites dans les années 1990, les premières variétés de cultures Bt ont suscité des inquiétudes quant à l'émergence rapide de résistances, étant donné le caractère "rémanent" des toxines et les cas de résistance déjà observés à l'encontre des toxines Bt utilisées en spray. En réalité, bien qu'une résistance à ces plantes se soit réellement développée, elle est apparue beaucoup plus lentement que prévu et à une fréquence encore faible dans les populations, grâce à des plans de gestion de la résistance mis en place préventivement et qui promulguent l'utilisation d'autres méthodes complémentaires dans la lutte contre les parasites, mais aussi grâce à l'implémentation de refuges (culture conjointe de plantes Bt et non-Bt) combinée à une dose élevée de toxines dans les plantes et à un coût de la résistance élevé (FAO, 2004 ; FAO, 2012 ; Smith et Clément, 2012 ; Sudo et al., 2018). La non-application stricte des refuges et/ou l'expression insuffisante des toxines dans certaines variétés de maïs Bt ont en revanche accéléré ce phénomène (Nikodym, 2021).

Ainsi, bien que ces plantes génétiquement modifiées résistantes aux parasites offrent un levier efficace dans la lutte contre les ravageurs, les cas de résistance liés à une mauvaise application des plans de gestion de la résistance montrent que leur gestion doit être rigoureuse pour conserver leur efficacité. Cette méthode se doit donc d'être intégrée à des stratégies plus globales de lutte intégrée en combinant notamment des pratiques agronomiques et le recours aux agents de biocontrôle, tout en appliquant une surveillance et un monitoring attentif des populations de parasites (Smith et Clément, 2012). Cette modification génétique des hôtes n'est pas applicable en médecine vétérinaire où l'utilisation d'OGM est décriée et éthiquement peu envisageable.

iii) L'utilisation d'insectes stériles – méthode autocide

Une autre approche génétique dans la gestion de la résistance est l'utilisation de la technique de l'insecte stérile (TIS), qui est une méthode de lutte biologique dite "autocide" qui consiste à introduire de grandes quantités de mâles stériles dans une population cible afin de réduire progressivement sa taille. Elle nécessite d'être intégrée à des plans de lutte plus larges pour être le plus efficace possible (Jambagi et al., 2023 ; Kegler, 2021 ; Nikodym, 2021). Cette technique a prouvé son efficacité dans la gestion des parasites agricoles et des vecteurs de maladies humaines, mais reste encore peu utilisée en médecine vétérinaire bien qu'elle soit applicable aux diptères et aux tiques (Kegler, 2021).

Les mâles, qui doivent rester compétitifs, sont rendus stériles par exposition à des rayonnements ionisants ou par modification génétique, ce qui garantit qu'ils ne puissent pas avoir de descendance après l'accouplement. Des lâchers répétés et massifs de ces mâles stériles sur de longues périodes et suivant un calendrier précis permettent de perturber la reproduction et d'entraîner un déclin de la population, limitant le recours aux antiparasitaires. Cette technique est particulièrement adaptée et efficace sur des espèces où les femelles ne s'accouplent qu'une seule fois, garantissant l'absence totale de descendance pour cette femelle et donc la diminution rapide de la population. Les limites de cette technique touchent principalement au coût financier de la stérilisation des mâles, qui a de plus une efficacité variable, et aux contraintes de relargage fréquent de mâles (Jambagi et al., 2023 ; Kegler, 2021 ; Nikodym, 2021).

c. Vaccination et modulation de l'immunité

Nous avons déjà vu à travers les différentes sections précédentes à quel point l'immunité de l'hôte était importante dans la lutte intégrée et la gestion de la résistance. La dernière stratégie que nous allons explorer dans cette section repose sur le renforcement de cette immunité qui rend les seuils d'intervention plus difficilement atteignables, permettant la diminution de l'utilisation d'agents de contrôle chimiques et retardant par conséquent l'émergence de résistances.

i) La vaccination des animaux

Les vaccins représentent une alternative prometteuse aux antiparasitaires pour la gestion des parasites en médecine vétérinaire en stimulant le système immunitaire de l'hôte pour cibler spécifiquement les parasites et réduire leur charge à la fois sur l'hôte mais aussi dans l'environnement. Les seuils d'action sont donc moins fréquemment dépassés, réduisant l'utilisation d'antiparasitaires et donc l'émergence de résistances.

Une des avancées notables dans la lutte contre les ectoparasites a été le développement et la commercialisation de vaccins contre certaines tiques du genre *Rhipicephalus spp.*, comme TickGARD Plus ND en Australie (plus sur le marché) ou Gavac ND à Cuba et en Amérique Latine (FAO, 2004). Cependant, la difficulté à les mettre en place, les doser et les conserver ainsi que le manque de communication entre les différents acteurs ne permet pas encore d'utiliser ces vaccins à une échelle globale. Ces deux vaccins utilisent des antigènes Bm86/Bm95 provenant de protéines de l'intestin de tique *Rhipicephalus microplus* qui, lorsqu'ils sont inoculés, stimulent la production d'anticorps chez l'hôte. D'autres protéines peuvent être utilisées pour faire des antigènes, comme la subolésine, impliquée dans de nombreuses fonctions cellulaires (Kabi et al., 2024). Une fois l'animal immunisé, la tique ingère ces anticorps lors d'un repas sanguin, ce qui perturbe son fonctionnement intestinal et la ponte des œufs. La mortalité n'est pas immédiate mais le vaccin entraîne une réduction progressive des populations parasitaires en diminuant leur fertilité et leur taux de survie (FAO, 2004 ; Kegler, 2021). La mise au point de vaccins conférant une immunité contre d'autres parasites comme *Psoroptes ovis* et *Sarcoptes scabiei* semble possible mais la difficulté réside dans la recherche des bons antigènes pour induire une immunité convenable (Kegler, 2021).

Dans le cas des parasites internes, la recherche s'est majoritairement concentrée sur le développement de vaccins utilisant des parasites entiers vivants ou atténués. On peut citer par exemple le Bovilis Huskvac ND, non accessible en France, qui permet de protéger les bovins contre *Dictyocaulus viviparus* et qui contient des larves L3 infestantes irradiées, ce qui permet de stimuler une réponse immunitaire sans risque d'infection et de réduire significativement, mais pas totalement, l'infestation et le recours aux anthelminthiques (FAO, 2004 ; Kerbrat, 2021). Des recherches récentes ont également mis en évidence le potentiel des "produits excréto-sécrétoires" comme cibles vaccinales chez *Haemonchus contortus*, dont la protéine Hc8 qui semble être un inhibiteur de l'interleukine-2 chez la chèvre, modulant se réponse immunitaire. Ces études ont utilisé une version recombinante de Hc8 et ont montré une réduction de 70 % de l'excrétion des œufs et de 55 % de la charge parasitaire, d'où l'intérêt de Hc8 dans la réalisation d'un vaccin (Tian et al., 2022).

L'un des principaux avantages de ces vaccins contre les parasites est leur impact durable sur la réduction des populations parasitaires, sans les inconvénients liés aux traitements

chimiques. Cependant, leur efficacité est souvent partielle et leur coût peut être important avec la mise en place de primo-vaccinations et les rappels à chaque saison. L'amélioration de ces vaccins repose principalement sur une meilleure compréhension des interactions immunitaires entre l'hôte et les parasites et la découverte de nouvelles cibles antigéniques. Dans l'état actuel des choses, une combinaison des vaccins avec d'autres méthodes de lutte intégrée est essentielle pour garantir un bon contrôle des parasites et une diminution de l'utilisation des antiparasitaires (FAO, 2004 ; Kegler, 2021 ; Tian et al., 2022).

ii) Utilisation de la résistance induite (IR) chez les plantes

En agriculture, il n'y a pas de vaccin à proprement parler mais on peut jouer sur la résistance induite (IR) des plantes. Contrairement aux pesticides et de manière similaire aux vaccins des animaux, l'IR permet aux plantes d'activer leurs propres défenses en réponse aux insectes ou à des stimulateurs des défenses naturelles (SDN). L'un des principaux avantages de l'IR est sa capacité à protéger les plantes contre un large spectre d'insectes, réduisant la dépendance aux pesticides et limitant la sélection de populations résistances. De plus, cette technique peut être appliquée dans des stratégies de lutte intégrée avec les méthodes précédemment décrites. L'adoption de l'IR à grande échelle reste cependant limitée en raison de la variabilité de son efficacité selon les conditions environnementales, des coûts énergétiques pour la plante et de la nécessité d'une meilleure compréhension des mécanismes impliqués (Flors et al., 2024 ; Karban et Chen, 2007).

La résistance induite consiste à exposer les plantes à des insectes peu pathogènes ou à des SDN afin de renforcer la réponse immunitaire de la plante de manière préventive. Ce mécanisme est médié par des voies de signalisation complexes, comme celles impliquant l'acide salicylique (SA) ou l'acide jasmonique (JA), des phytohormones qui régulent l'activation des défenses dans l'ensemble de la plante. Deux voies de réponses sont généralement déclenchées : physique et biochimique. Parmi les mécanismes physiques, on trouve l'autodestruction des cellules infectées ou le renforcement des parois cellulaires. Parmi les mécanismes biochimiques, on trouve la production de protéines PR comme la glucanase et la chitinase qui dégradent les parois des parasites (Karban et Chen, 2007 ; Syngenta, 2015).

DISCUSSION

Le parasitisme, un problème commun aux domaines agricoles et vétérinaires, mêlant impact économique et sanitaire

Les parasites métazoaires, représentés par les insectes, les acariens et les helminthes, impactent considérablement les domaines agricoles et vétérinaires. En effet, leur présence dans les cultures ou chez les animaux d'élevage, si elle n'est pas contrôlée, peut générer une baisse de production et/ou des dégâts physiques et entraîner des pertes économiques importantes, de l'ordre de plusieurs milliards d'euros annuels. Malgré ces conséquences communes, les enjeux ne sont pas exactement les mêmes dans les deux domaines.

En agriculture, les phytoparasites comprennent une grande diversité d'insectes, d'acariens et de nématodes phytopathogènes possédant des cycles de vie, des spécificités d'hôtes et des modes d'alimentation très variés (INRAE, 2025). Ceux-ci sont responsables de pertes agricoles importantes dues à la fois à des dégâts physiques, comme des défoliations, des déformations, des perforations des tiges ou des fruits par exemple, mais aussi à un affaiblissement général des plantes et une diminution de leur croissance à cause des dommages causés aux racines par certaines espèces, ou de la succion de la sève. De plus, ils peuvent créer des dégâts indirects en transmettant des virus ou des bactéries pathogènes, comme nous l'avons vu dans la première partie. L'ensemble de ces dégâts causés aux plantes provoque un ralentissement de la production et parfois une non-valeur économique des produits finaux, diminuant ainsi les revenus des agriculteurs et la quantité de denrées alimentaires disponibles pour les populations humaines et animales.

En médecine vétérinaire, les parasites sont également représentés par les insectes, les acariens et les nématodes, mais deux autres classes viennent s'ajouter : les cestodes et les trématodes, des plathelminthes d'importance non négligeable, principalement chez les animaux de production (Bowman, 2021 ; Taylor et al., 2015 ; Wall et Shearer, 1997). Ces parasites sont également responsables de pertes de production importantes, en impactant la croissance des animaux de rente (plus l'animal est parasité, plus un retard de croissance chez les jeunes peu immunisés est susceptible d'être observé, se traduisant par une diminution du gain moyen quotidien) ou leur production (en lait, en laine, etc.). Ces parasites peuvent également être à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité accrues et parfois d'une immunosuppression qui seront plus vulnérables à d'autres maladies ou agents infectieux, diminuant encore la production. Ce dernier point nous permet également de faire la transition vers d'autres enjeux du parasitisme : ceux de santé animale et de bien-être animal. Le parasitisme peut être à l'origine de troubles impactant le bien-être animal, principalement digestifs, respiratoires ou dermatologiques, et certains parasites sont également vecteurs d'agents pathogènes à l'origine de maladies graves : le parasitisme pose donc un véritable problème éthique et sanitaire.

Le parasitisme peut également porter atteinte à la santé humaine quel que soit le domaine, d'une part car certains parasites sont à l'origine de zoonoses ou d'une contamination des denrées alimentaires, végétales ou animales, mettant en péril la sécurité sanitaire des Hommes, et d'autre part car une baisse de production peut créer une insécurité alimentaire dans une population grandissante où les besoins sont de plus en plus importants (Ranganathan et al., 2018).

Une solution commune : les agents de contrôle chimiques

Pour lutter contre ces parasites et réduire leur impact dans les domaines agricole et vétérinaire, l'une des stratégies les plus largement utilisées repose sur l'utilisation d'agents de contrôle chimiques ciblant des processus biologiques essentiels comme la transmission nerveuse et musculaire, la croissance ou encore le métabolisme de l'énergie (IRAC, 2019). Les cibles moléculaires liées à ces processus étant pour la plupart communes entre les parasites d'importance vétérinaire et agricole, de nombreuses familles chimiques identiques sont utilisées dans les deux domaines, comme par exemple les pyréthrinoïdes qui ciblent les canaux sodiques voltage-dépendants, ou les néonicotinoïdes qui ciblent des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (nAChR), ce qui doit être pris en compte lors de l'application de traitements sur des parcelles culturales adjacentes à des élevages, qui risquerait d'augmenter la pression de sélection. Il existe malgré tout des spécificités entre les deux domaines, notamment avec les anthelminthiques vétérinaires qui n'ont pas d'équivalent en agriculture, ou bien la diversité et le nombre d'insecticides et acaricides beaucoup plus importants en agriculture que pour les animaux, visible dans l'annexe 1. Cette variété d'options permet une meilleure gestion de la résistance grâce à une alternance de modes d'actions en agriculture, alors que le domaine vétérinaire souffre d'un manque d'alternatives, notamment contre les helminthes.

Une résistance omniprésente, affectant différemment les deux domaines

Au fil des années, des phénomènes de résistance à ces agents chimiques sont apparus et constituent aujourd'hui un problème global qui touche différemment les types de parasites concernés : en agriculture, les insectes et les acariens ont développé des phénomènes de résistance massifs, alors que chez les animaux de production, les helminthes sont les principaux parasites à développer des résistances. Les animaux de compagnie sont moins concernés par ces phénomènes de résistance car les traitements sont plus ciblés dans ce système individuel et la pression de sélection est généralement moins importante, bien qu'il existe tout de même des résistances, apparaissant notamment dans des contextes de collectivité. Ces différences peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment les facteurs biologiques souvent différents entre les parasites d'importance agricole et vétérinaire, ou encore les facteurs anthropiques qui sont majoritairement liés aux pratiques culturales ou à la conduite de troupeau, qui sont évidemment différentes entre les deux domaines (Silvestre et Cabaret, 2004).

Convergence et divergence des mécanismes de résistance

À travers ce travail de thèse, nous avons mis en évidence une convergence des mécanismes de résistance dans les deux domaines, qui sont principalement de six types : résistance comportementale, modification des barrières physiques, efflux accru, séquestration moléculaire, résistance métabolique ou détoxication, et enfin résistance par modification de la cible.

Malgré ces bases communes, des divergences existent, principalement car l'apparition de ces résistances repose sur un processus aléatoire. De plus, les résistances sont considérées comme spécifiques d'un système hôte-parasite car il n'y a aucun échange de gènes interspécifiques : il n'y a donc aucun moyen de transmettre une résistance entre des parasites d'importance agricole et d'importance vétérinaire, ou inversement. En revanche, nous avons vu précédemment que les cibles moléculaires étaient souvent communes, tout

comme d'autres protéines essentielles au métabolisme des antiparasitaires, dont les enzymes de détoxication ou les transporteurs ABC (IRAC, 2024b). Parmi toutes les mutations aléatoires qui peuvent apparaître dans le génome des parasites, ce sont celles qui concernent ces cibles (en augmentant leur nombre, leur expression ou en modifiant leur efficacité ou leur affinité pour les substances actives) qui peuvent être responsables de résistances, il arrive donc que les mutations soient les mêmes entre plusieurs espèces, et même entre les deux domaines.

De plus, la sélection et l'émergence de ces mutations aléatoires dépend de facteurs variables entre les deux domaines (Georghiou et Taylor, 1977). Dans les deux cas, c'est une pression de sélection trop importante, liée par exemple à une trop forte utilisation ou une utilisation inadaptée des antiparasitaires, qui pousse les individus résistants à survivre, puis à dominer la population au bout de quelques générations, et ce malgré le coût sélectif de la mutation. Ces facteurs anthropiques viennent renforcer des facteurs intrinsèques propres aux parasites, notamment des facteurs biologiques comme la durée de leurs cycles évolutifs, le nombre de générations par année, leur prolificité, leurs modes de reproduction, mais aussi la taille des populations qui peut influencer la diversité génétique et donc la rapidité à fixer des mutations. La spécificité d'hôte joue également un rôle dans la rapidité d'apparition des parasites, puisqu'un parasite très spécifique sera constamment soumis aux antiparasitaires appliqués sur un champ ou un animal, renforçant la pression de sélection, tandis que les parasites peu spécifiques peuvent échapper aux antiparasitaires lorsqu'ils sont sur d'autres hôtes non traités. De plus, la pathogénicité de chaque parasite détermine également le besoin de traiter et la fréquence de traitement, modulant ainsi la pression de sélection. Enfin, la mobilité et les capacités migratoires de chaque parasite jouent aussi sur la dispersion des allèles de résistance localement mais aussi plus globalement avec la mobilité des hôtes en médecine vétérinaire (transport d'animaux de rente ou voyages de carnivores domestiques avec leurs propriétaires par exemple).

Implication dans la gestion de la résistance

Il est important pour gérer cette résistance et le parasitisme en général de jouer sur les facteurs de résistance anthropiques, les seuls réellement modulables par l'Homme. Ainsi, les modalités de gestion sont vouées à être différentes selon les domaines puisque les pratiques agricoles et vétérinaires ne sont pas les mêmes. Pourtant, elles doivent reposer dans les deux cas sur des directives claires et un cadre réglementaire solide afin d'uniformiser les pratiques et d'éviter des pratiques inadaptées (BASF, 2021 ; FAO, 2012). Cela passe par l'adoption de stratégies comme le principe de lutte intégrée ou les stratégies de gestion de la résistance, qui consistent à combiner différentes méthodes de lutte pour minimiser la dépendance aux antiparasitaires chimiques. Ces deux grands principes reposent sur un système de surveillance et de monitoring de l'évolution des résistances (IRAC, 2022a), qui permet d'adapter les stratégies de contrôle en temps réel, grâce à un suivi des niveaux d'infestation, des tests de sensibilité aux antiparasitaires et des tests diagnostiques pour confirmer la présence d'une résistance et explorer son mécanisme, le tout afin d'identifier rapidement des cas de résistance émergents et d'agir au plus vite pour prévenir sa propagation voire contre-sélectionner les mutations responsables.

Une fois les cadres directifs et les modes de surveillance mis en place, l'optimisation des traitements devient une priorité pour éviter l'apparition et la propagation de résistances aux antiparasitaires, en se basant sur l'idée centrale de "traiter mieux pour traiter moins" (Hoste et al., 2003). Cette approche repose sur une sélection des individus à traiter lorsque les seuils d'intervention sont dépassés et sur le maintien d'une population refuge non soumise

à la pression de sélection et capable de transmettre ses gènes sensibles à la prochaine génération. Pour les animaux, il est recommandé de ne traiter qu'une partie des individus, présentant un plus fort risque d'infestation ou d'excrétion ou étant plus vulnérables, sans compromettre l'acquisition d'une immunité suffisante, alors que pour les plantes, ce choix se base principalement sur une répartition spatiale des parasites et donc des traitements ou de la population refuge.

Identifier les individus à traiter grâce à l'implémentation de seuils d'action entraîne aussi une réduction de la fréquence des traitements : en médecine vétérinaire comme en agriculture, il faut trouver un équilibre entre une fréquence de traitement permettant d'assurer un contrôle efficace des infestations parasitaires et pression de sélection assez faible dans le temps pour limiter la sélection de résistances.

Lors de l'utilisation d'agents de contrôle, il est important de respecter les conditions d'utilisation des produits, notamment les doses qui peuvent influencer la survie des parasites si elles sont trop faibles ou bien sélectionner plus rapidement les résistances si elles sont trop élevées et éliminent tous les individus possédant encore certains allèles sensibles. Le respect de ces doses est généralement aisé pour les carnivores domestiques, mais devient plus difficile pour les animaux de rente dont le poids est souvent estimé ou en agriculture où l'application est plus compliquée (Eichstadt, 2017 ; Jambagi et al., 2023). D'autres recommandations d'utilisation sont à respecter, notamment le mode d'application, qui peut mener à une mauvaise répartition du produit ou une mauvaise absorption pouvant altérer son efficacité et favoriser la résistance des parasites. Il faut bien évidemment s'assurer que la substance active envisagée cible bien le parasite visé et le stade de vie dans lequel il se trouve.

Globalement, nous avons vu à travers ce travail de thèse que les recommandations pour une utilisation rationnelle des antiparasitaires dans le cadre de la gestion de la résistance et la lutte contre les parasites sont similaires dans les deux domaines, à quelques différences près. L'une des principales différences entre les systèmes agricole et vétérinaire réside dans la temporalité de la production, et donc du parasitisme. En agriculture, les plantes sont généralement des cultures annuelles ou pluriannuelles qui sont récoltées à la fin de la saison (à l'exception de certaines cultures comme les fruitiers) et donc retirées du système, interrompant le cycle parasitaire, alors qu'en médecine vétérinaire, une partie des animaux participe à la production d'une saison sur l'autre, ce qui implique non seulement une exposition répétée des animaux aux parasites et des parasites aux antiparasitaires, mais aussi une réintroduction constante des parasites via le recyclage parasitaire et l'accumulation de parasites dans l'hôte et dans l'environnement, nécessitant une gestion à long terme de l'environnement et des traitements antiparasitaires, sous peine de voir se développer rapidement des résistances (Ravinet et al., 2019).

À cette utilisation rationnelle s'ajoutent des stratégies complémentaires comme l'alternance ou le mélange de substances actives, qui permettent de diminuer la pression de sélection. Bien que le principe soit le même en agriculture et en médecine vétérinaire, la mise en œuvre de ces méthodes dépend du mode de culture ou d'élevage, des molécules disponibles, de la fréquence de traitement et des facteurs biologiques des parasites à contrôler.

La gestion de l'environnement est également un principe important pour diminuer la pression parasitaire et donc l'utilisation d'antiparasitaires et le risque d'apparition de résistances. Bien qu'elle ait son importance dans les deux domaines, elle est largement plus impactante en médecine vétérinaire, du fait du recyclage parasitaire et de la conduite de

troupeau. En effet, alors qu'en agriculture la gestion de l'environnement repose principalement sur l'assainissement des cultures, l'élimination des déchets et l'alternance des espèces cultivées (IRAC, 2022b), elle est beaucoup plus poussée en médecine vétérinaire et repose sur des principes (Michel, 1985) :

- De prévention, afin de limiter l'introduction et l'installation des parasites grâce à l'utilisation de pâturages sains, l'alternance d'espèces sur les parcelles, la mise en quarantaine des nouveaux animaux, une sécurisation des zones à risque et une élimination des selles contenant les parasites) ;
- D'évasion, afin d'éviter une exposition excessive des animaux aux parasites, grâce au pâturage rotatif et à une application à des moments adéquats sur la saison ;
- De dilution, afin de réduire la pression parasitaire une fois qu'elle est présente, en évitant le surpâturage, en réduisant la densité animale ou en utilisant un pâturage mixte avec des culs-de-sac épidémiologiques.

Chez les animaux de compagnie, cette notion de gestion de l'environnement repose principalement sur le ramassage des fèces et la gestion de l'accès à des zones à risques (Accard, 2023).

Enfin, l'utilisation de méthodes alternatives aux agents chimiques est de plus en plus étudiée dans les deux domaines, notamment dans les cas où les résistances rendent les substances actives inefficaces et qu'une impasse thérapeutique est rencontrée : elles ne remplacent pas encore totalement les agents chimiques mais peuvent constituer un outil essentiel dans la diversification des stratégies de lutte, limitant ainsi la pression de sélection exercée sur les parasites. Cependant, leur application diffère là encore entre les deux domaines, principalement à cause de la nature des hôtes. En effet, en agriculture les hôtes sont immobiles et différents à chaque saison de culture, ce qui permet une manipulation génétique et une sélection variétale relativement aisée, alors que les animaux sont des organismes mobiles subissant plusieurs saisons de production, qui nécessitent des approches différentes, comme la vaccination ou la sélection de traits de résistance par la reproduction. De plus, l'environnement contrôlé des champs facilite l'application de méthodes alternatives comme les OGM, les lâchers d'insectes stériles, et la mise en place de méthodes de biocontrôles (utilisation de micro et macroorganismes notamment), alors que la mobilité des hôtes, les changements fréquents de parcelles et la dynamique parasitaire des animaux d'élevage peut rendre certaines techniques moins efficaces et moins faciles à mettre en œuvre.

Perspectives : un besoin de collaboration interdisciplinaire ?

Pour contrer la résistance, plusieurs pistes peuvent encore être explorées, à commencer par le développement de nouvelles molécules aux modes d'actions inédits, qui ne seraient utilisées qu'avec rationalité dès le début, en mettant en place les méthodes de lutte intégrée dont nous venons de parler, afin de limiter l'apparition de résistances. L'utilisation de modes d'actions ou de molécules présents dans l'un ou l'autre des domaines mais encore non-étudiés dans l'autre domaine, grâce à une mutualisation des études, devrait également être envisagée afin d'élargir le panel de molécules disponibles.

Il semble de plus essentiel de travailler dans une approche "One Health" et de mettre en place une collaboration interdisciplinaire entre les domaines agricoles et vétérinaires, pour optimiser la gestion du parasitisme et de la résistance et donc assurer une sécurité sanitaire et alimentaire, tout en conservant un bien-être animal et en limitant l'impact écologique grâce à la diminution des antiparasitaires. En effet, toutes les similarités mises en évidence au cours de ce travail de thèse laissent penser qu'un partage des connaissances, que ce soit dans le monitoring et la surveillance, la compréhension des mécanismes de résistance

ou sur toutes les méthodes chimiques ou alternatives de gestion du parasitisme, serait bénéfique à la mise en place de directives communes et à la conception de protocoles de traitements optimisés tenant compte des spécificités de chaque domaine, tout en diminuant la pression de sélection sur l'ensemble des parasites.

On peut notamment citer l'exemple du monitoring et de la surveillance, qui constituent selon l'auteur l'un des axes les plus facilement mutualisables. En effet, en cas d'apparition locale d'un phénomène de résistance à une substance active donnée, il est probable que les autres systèmes de production locaux (cultures ou élevages) subissent également une pression de sélection à cause de la dispersion ou de la contamination de l'environnement, comme cela a été déjà étudié pour les moustiques vecteurs du paludisme à proximité de champs agricoles (Urio et al., 2022). En regroupant les observations faites localement dans les deux domaines, il est probable que nous nous apercevions de cas de résistances aux mêmes familles chimiques dans une même région. Ainsi, le partage de ces connaissances et l'harmonisation des protocoles de surveillance permettrait d'éviter d'utiliser des molécules susceptibles de faire apparaître des résistances croisées dans les mêmes régions, ce qui bénéficierait à la fois aux agriculteurs et aux éleveurs. Il existe pourtant très peu de communication à ce sujet et d'après les connaissances de l'auteur, seule une base de données (l'APRD) regroupe les cas de résistances agricoles et vétérinaires existants, sans pouvoir réellement comparer localement leur émergence ou leurs mécanismes (Mota-Sanchez et Wise, 2025).

Le monitoring n'est pas le seul axe qui bénéficierait d'une collaboration interdisciplinaire : les bonnes pratiques développées dans un domaine pourraient être adaptées à l'autre, en tenant compte des spécificités différentes, et le développement de nouvelles méthodes alternatives pourrait être réalisé en commun et testé dans les deux domaines. Ce type de coopération est essentiel pour optimiser l'utilisation des antiparasitaires, réduire la pression de sélection et préserver l'efficacité des traitements en limitant l'apparition de résistances, tout en minimisant les impacts économiques, sanitaires et environnementaux.

CONCLUSION

Le parasitisme représente un enjeu majeur, aussi bien en agriculture qu'en médecine vétérinaire. L'omniprésence des parasites et leur impact sur la productivité agricole, la santé et le bien-être animal, et par conséquent la sécurité alimentaire et sanitaire des Hommes, nécessitent la mise en place de méthodes pour les contrôler. Dans ce contexte, les agents de contrôle chimiques constituent depuis plus de huit décennies un outil clé au cœur des stratégies de lutte contre les parasites. Cependant, l'usage parfois excessif ou inapproprié de ces antiparasitaires a favorisé l'émergence et la propagation de résistances chez de nombreux parasites, compliquant considérablement leur contrôle et menaçant la durabilité des systèmes agricoles et vétérinaires.

Pendant des années, la réponse à l'apparition de résistances s'est limitée au développement de nouvelles substances actives pour remplacer celles devenues moins efficaces. Bien que cette stratégie ait permis des avancées scientifiques notables et réussi à maintenir un certain contrôle sur les populations de parasites pendant quelques années, elle ne suffit plus à faire face à l'accélération des phénomènes de résistance et à la complexité de leurs mécanismes, avec l'apparition de nombreux parasites multirésistants. Il est aujourd'hui évident qu'une réflexion plus globale est nécessaire au maintien de l'efficacité des outils existants et à la limitation des résistances, notamment grâce à la mise en place de pratiques plus raisonnées et de méthodes de contrôle alternatives.

Ces stratégies devraient inclure des directives strictes et clairement communiquées à l'ensemble des partis impliqués, dictant une utilisation plus responsable des antiparasitaires passant par l'identification précise des parasites problématiques et de leurs stades de vie, la limitation du recours fréquent et systématique aux traitements et, le cas échéant, l'ajustement du dosage et des conditions d'application. En parallèle, la gestion de l'environnement, comme l'amélioration des conditions d'hygiène et le pâturage raisonné, et l'utilisation d'antiparasitaires aux modes d'action diversifiés dans le temps et dans l'espace, comme les mélanges ou les rotations, permettent de diminuer la pression de sélection sur les populations de parasites. Par ailleurs, des méthodes alternatives telles que le biocontrôle, le développement de vaccins ou la sélection d'hôtes génétiquement résistants, offrent des solutions intéressantes pour diversifier les outils de lutte, bien qu'elles ne soient pas applicables dans la même mesure en agriculture et en médecine vétérinaire du fait de la spécificité des hôtes et des pratiques.

La pérennité des productions agricoles et animales et l'avenir des pratiques de gestion des résistances demeurent incertains à ce jour. Ils reposent principalement sur la mise en œuvre de ces stratégies et leur succès à long terme, qui reste pour l'instant complexe à cause des contraintes économiques, du manque de sensibilisation et d'adhésion des différents acteurs (comme les chercheurs, les décideurs politiques, les agriculteurs, les vétérinaires ou tout autre utilisateur d'antiparasitaires) et des divergences dans les réglementations entre régions et pays, malgré la mise en place de certaines directives internationales comme dans l'Union Européenne. Une observation marquante est le cloisonnement et le manque de collaboration entre les secteurs agricoles et vétérinaires dans la lutte contre les résistances, malgré des objectifs, des antiparasitaires et des mécanismes de résistance souvent similaires dans les deux domaines, qui ont mené à la mise en place de stratégies équivalentes des deux côtés. Le partage des connaissances et des innovations permettrait pourtant de créer une approche commune plus cohérente et des stratégies plus efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

ABONGWA, Melanie, MARJANOVIC, Djordje S., TIPTON, James G., ZHENG, Fudan, MARTIN, Richard J., TRAILOVIC, Sasa M. et ROBERTSON, Alan P. (2017a). Monepantel is a non-competitive antagonist of nicotinic acetylcholine receptors from *Ascaris suum* and *Oesophagostomum dentatum*. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 8, pp. 36. DOI 10.1016/j.ijpddr.2017.12.001.

ABONGWA, Melanie, MARTIN, Richard J. et ROBERTSON, Alan P. (2017b). A brief review on the mode of action of antinematodal drugs. *Acta Veterinaria*, 67, pp. 137-152. DOI 10.1515/acve-2017-0013.

ACCARD, Adrien (2023). *La résistance aux anthelminthiques chez les nématodes et cestodes parasites digestifs du chien* [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Nantes : Oniris, 85p. [Consulté le 16 janvier 2025]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04356212

ALBUQUERQUE, E.X., PEREIRA, E.F.R., ALKONDON, M., ROGERS, S.W. (2009). Mammalian Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Structure to Function. Physiological Reviews, 89, pp. 73–120. DOI 10.1152/physrev.00015.2008

ALUSHIN, Gregory M., LANDER, Gabriel C., KELLOGG, Elizabeth H., ZHANG, Rui, BAKER, David et NOGALES, Eva (2014). High resolution microtubule structures reveal the structural transitions in αβ–tubulin upon GTP hydrolysis. *Cell*, 157, pp. 1117. DOI 10.1016/j.cell.2014.03.053.

ALZAHRANI, Saad M. et EBERT, Paul R. (2023). Pesticidal Toxicity of Phosphine and Its Interaction with Other Pest Control Treatments. *Current Issues in Molecular Biology*, 45, pp. 2461. DOI 10.3390/cimb45030161.

AMICHOT, Marcel, TARÈS, Sophie, BRUN-BARALE, Alexandra, ARTHAUD, Laury, BRIDE, Jean-Marc et BERGÉ, Jean-Baptiste (2004). Point mutations associated with insecticide resistance in the *Drosophila* cytochrome P450 *Cyp6a2* enable DDT metabolism. *European Journal of Biochemistry*, 271, pp. 1250-1257. DOI 10.1111/j.1432-1033.2004.04025.x.

ANDREWS, M. C., CALLAGHAN, A., FIELD, L. M., WILLIAMSON, M. S. et MOORES, G. D. (2004). Identification of mutations conferring insecticide-insensitive AChE in the cotton-melon aphid, *Aphis gossypi*i Glover. *Insect Molecular Biology*, 13, pp. 555-561. DOI 10.1111/j.0962-1075.2004.00517.x.

ARAVIND KUMAR, J., KRITHIGA, T., SATHISH, S., RENITA, A. Annam, PRABU, D., LOKESH, S., et al. (2022). Persistent organic pollutants in water resources: Fate, occurrence, characterization and risk analysis. *Science of The Total Environment*, 831. DOI 10.1016/j.scitotenv.2022.154808.

ARIAS, H. (1997). Topology of ligand binding sites on the nicotinic acetylcholine receptor. Brain Research Reviews, 25, pp.133-191. DOI 10.1016/s0165-0173(97)00020-9

ARIAS, H.R. (1998). Binding sites for exogenous and endogenous non-competitive inhibitors of the nicotinic acetylcholine receptor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes*, 1376, pp. 173–220. DOI 10.1016/S0304-4157(98)00004-5

Arrêté du 24 avril 2007 relatif à la surveillance sanitaire et aux soins régulièrement confiés au vétérinaire pris en application de l'article L. 5143-2 du code de la santé publique (J.O. du 6 mai 2007). Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000276062

ASAHI, Miho, KOBAYASHI, Masaki, KAGAMI, Takahiro, NAKAHIRA, Kunimitsu, FURUKAWA, Yuki et OZOE, Yoshihisa (2018). Fluxametamide: A novel isoxazoline insecticide that acts via distinctive antagonism of insect ligand-gated chloride channels. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 151, pp. 67-72. DOI 10.1016/j.pestbp.2018.02.002.

ASHBY, Jamie A., MCGONIGLE, Ian V., PRICE, Kerry L., COHEN, Netta, COMITANI, Federico, DOUGHERTY, Dennis A., et al. (2012). GABA Binding to an Insect GABA Receptor: A Molecular Dynamics and Mutagenesis Study. *Biophysical Journal*, 103, pp. 2071-2081. DOI 10.1016/j.bpj.2012.10.016.

BAI, Li-sha, ZHAO, Cai-xia, XU, Jing-jing, FENG, Chuan, LI, Yong-qiang, DONG, Yan-ling et MA, Zhi-qing (2019). Identification and biochemical characterization of carboxylesterase 001G associated with insecticide detoxification in *Helicoverpa armigera*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 157, pp. 69-79. DOI 10.1016/j.pestbp.2019.03.009.

BAJDA, Sabina, DERMAUW, Wannes, PANTELERI, Rafaela, SUGIMOTO, Naoya, DOURIS, Vassilis, TIRRY, Luc, et al. (2017). A mutation in the PSST homologue of complex I (NADH:ubiquinone oxidoreductase) from *Tetranychus urticae* is associated with resistance to METI acaricides. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 80, pp. 79-90. DOI 10.1016/j.ibmb.2016.11.010.

BALABANIDOU, Vasileia, GRIGORAKI, Linda et VONTAS, John (2018). Insect cuticle: a critical determinant of insecticide resistance. *Current Opinion in Insect Science*, 27, pp. 68-74. DOI 10.1016/j.cois.2018.03.001.

BALTRUŠIS, Paulius, HALVARSSON, Peter et HÖGLUND, Johan (2018). Exploring benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* by next generation sequencing and droplet digital PCR. *International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance*, 8, pp. 411-419. DOI 10.1016/j.ijpddr.2018.09.003.

BANTZ, Alexandre (2020). *Une exposition subchronique à une dose sublétale d'Imidaclopride peut-elle entrainer une modification des récepteurs nicotiniques chez la blatte* Periplaneta americana *?* [en ligne]. Thèse de Doctorat, Angers : Université d'Angers, 240p. [Consulté le 5 décembre 2024]. Disponible sur : https://theses.hal.science/tel-03252444

BARRETT, J. (1997). Helminth detoxification mechanisms. *Journal of Helminthology*, 71, pp. 85-89. DOI 10.1017/s0022149x0001573x.

BASF. *2021 Insect Resistance Management (IRM) Guide*. In : *agriculture.basf.com* [en ligne]. 2021. [Consulté le 23 janvier 2025]. Disponible sur : https://agriculture.basf.com/global/en

BASS, Chris, SCHROEDER, Iris, TURBERG, Andreas, M FIELD, Linda et S WILLIAMSON, Martin (2004a). Identification of mutations associated with pyrethroid resistance in the *para*-type sodium channel of the cat flea, *Ctenocephalides felis*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 34, pp. 1305-1313. DOI 10.1016/j.ibmb.2004.09.002.

BASS, Chris, SCHROEDER, Iris, TURBERG, Andreas, FIELD, Linda M et WILLIAMSON, Martin S (2004b). Identification of the *Rdl* mutation in laboratory and field strains of the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Pest Management Science*, 60, pp. 1157-1162. DOI 10.1002/ps.937.

BASS, Chris et FIELD, Linda M. (2011). Gene amplification and insecticide resistance. *Pest Management Science*, 67, pp. 886-890. DOI 10.1002/ps.2189.

BASS, Chris, PUINEAN, Alin M., ANDREWS, Melanie, CUTLER, Penny, DANIELS, Miriam, ELIAS, Jan, et al. (2011). Mutation of a nicotinic acetylcholine receptor β subunit is associated with resistance to neonicotinoid insecticides in the aphid *Myzus persicae*. *BMC Neuroscience*, 12, pp. 51. DOI 10.1186/1471-2202-12-51.

BAXTER, Simon W., CHEN, Mao, DAWSON, Anna, ZHAO, Jian-Zhou, VOGEL, Heiko, SHELTON, Anthony M., HECKEL, David G. et JIGGINS, Chris D. (2010). Mis-Spliced Transcripts of Nicotinic Acetylcholine Receptor α6 Are Associated with Field Evolved Spinosad Resistance in *Plutella xylostella* (L.). *PLOS Genetics*, 6. DOI 10.1371/journal.pgen.1000802.

BEL, Yolanda, WIESNER, Petra et KAYSER, Hartmut (2000). Candidate target mechanisms of the growth inhibitor cyromazine: Studies of phenylalanine hydroxylase, puparial amino acids, and dihydrofolate reductase in dipteran insects. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 45, pp. 69-78. DOI 10.1002/1520-6327(200010)45:2<69::AID-ARCH3>3.0.CO;2-3.

BERGÉ, J B, FEYEREISEN, R et AMICHOT, M (1998). Cytochrome P450 monooxygenases and insecticide resistance in insects. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 353, pp. 1701-1705. DOI 10.1098/rstb.1998.0321.

BERNAYS, Elizabeth A. Chapter 201 - Phytophagous Insects. In : RESH, Vincent H. et CARDÉ, Ring T. (2009). *Encyclopedia of Insects (Second Edition)* [en ligne]. San Diego : Academic Press. pp. 798-800. [Consulté le 9 janvier 2025]. ISBN 978-0-12-374144-8. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123741448002101

BESTICO. La lutte biologique contre les nuisibles en élevage. In : *bestico.fr/solutions* [en ligne]. Sans date. [Consulté le 5 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.bestico.fr/solutions

BETHKE, JA, DREISTADT, SH et VARELA, LG. *Thrips Management Guidelines* [en ligne]. *In : https://ipm.ucanr.edu/*. University of California Statewide Integrated Pest Management Program. Mai 2014. [Consulté le 3 janvier 2025]. Disponible sur : https://ipm.ucanr.edu/PMG/PESTNOTES/pn7429.html

BINI., K. K. N, KOUAKOU, M, OCHOU, O. G., TEHIA, K. E. et CENTRE NATIONAL DE RECHERCHE AGRONOMIQUE - CNRA (2014). *La résistance des insectes aux insecticides : atelier de formation des responsables du conseil agricole des sociétés*

cotonnières [en ligne]. *Korhogo*. 2014. [Consulté le 15 janvier 2025]. Disponible à l'adresse : http://koha.cnra.ci:8000/bib/1381

BLOOMQUIST, Jeffrey R. (2003). Chloride channels as tools for developing selective insecticides. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 54, pp. 145-156. DOI 10.1002/arch.10112.

BLOOMQUIST, J.R., COQUEREL, Q.R.R., HULBERT, D. et NORRIS, E.R. (2023). Neurophysiological action of centrally-acting spider toxin polypeptides derived from *Hadronyche versuta* and *Tegenaria agrestis* venoms. *Pesticide Biochemistry and Physiologyk,* 192, art. 105416. DOI 10.1016/j.pestbp.2023.105416.

BODEREAU Béatrice (2011). Récepteurs nicotiniques neuronaux d'insectes et insecticides : caractérisation de facteurs cellulaires impliqués dans la modulation de l'efficacité des néonicotinoïdes. Thèse de Doctorat, Angers : Université d'Angers, 196p. Disponible sur :https://theses.hal.science/tel-00679695/.

BOOGAARD, Bob, ORTEGA MURILLO, Fabiola D., SMINIA, Alexander L., THEILMANN, David A., VAN LENT, Jan W. M. et VAN OERS, Monique M. (2020). The C-termini of the baculovirus *per os* infectivity factors 1 and 2 mediate ODV oral infectivity by facilitating the binding of PIF0 and PIF8 to the core of the entry complex. *The Journal of General Virology*, 101, pp. 553-564. DOI 10.1099/jgv.0.001404.

BOURDOISEAU, Gilles (2015). La résistance aux antiparasitaires : risques, prévention. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. Volume 168, pp. 297-302. DOI 10.4267/2042/58196.

BOWMAN, Dwight D. 4 - Helminths. In : BOWMAN, Dwight D. (2021), *Georgis' Parasitology for Veterinarians (Eleventh Edition)* [en ligne]. St. Louis, MO : W.B. Saunders, pp. 135-260. [Consulté le 18 janvier 2025]. ISBN 978-0-323-54396-5. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323543965000131

BOYER, P. D. (1993). The binding change mechanism for ATP synthase - some probabilities and possibilities. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1140, pp. 215-250. DOI 10.1016/0005-2728(93)90063-l.

BOYER, Sébastien (2006). *Résistance Métabolique des Larves de Moustiques aux Insecticides : Conséquences Environnementales* [en ligne]. Thèse de Doctorat. Grenoble : Université Joseph-Fourier - Grenoble I. [Consulté le 26 décembre 2024]. Disponible sur : https://theses.hal.science/tel-00571172

BRAVO, Alejandra, GILL, Sarjeet S. et SOBERÓN, Mario (2006). Mode of action of *Bacillus thuringiensis* Cry and Cyt toxins and their potential for insect control. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 49, p.. 423. DOI 10.1016/j.toxicon.2006.11.022.

BRIAR, Shabeg, WICHMAN, David et REDDY, Gadi. Plant-Parasitic Nematode Problems in Organic Agriculture. In : NANDAWANI, Dilip (2016), *Organic Farming for Sustainable Agriculture*. Dordrecht : Springer International Publishing, pp. 107-122. ISBN 978-3-319-26801-9.

BRISCHIGLIARO, Michele, CABRERA-OREFICE, Alfredo, ARNOLD, Susanne, VISCOMI, Carlo, ZEVIANI, Massimo et FERNÁNDEZ-VIZARRA, Erika (2023). Structural rather than catalytic role for mitochondrial respiratory chain supercomplexes. *eLife*, 12. DOI 10.7554/eLife.88084.

BROOKES, G. et BARFOOT, P. (2006). GM Crops: The First Ten Years - Global Socio-Economic and Environmental Impacts [en ligne]. AgBioForum, 8, pp. 187-196. [Consulté le 7 février 2025]. Disponible sur : https://www.semanticscholar.org/paper/GM-Crops%3A-The-First-Ten-Years-Global-Socio-Economic-Brookes-Barfoot/395fb9a02546671bb372fd0aa2cede12c34f7a44

BUCKINGHAM, S. D. et SATTELLE, D. B. 5.4 - GABA Receptors of Insects. In : GILBERT, Lawrence I. (2005), *Comprehensive Molecular Insect Science* [en ligne]. Amsterdam : Elsevier. pp. 107-142. [Consulté le 15 octobre 2024]. ISBN 978-0-444-51924-5. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0444519246000958

BUCKINGHAM, Steven David, BIGGIN, Philip Charles, SATTELLE, Benedict Mark, BROWN, Laurence Andrew et SATTELLE, David Barry (2005). Insect GABA receptors: splicing, editing, and targeting by antiparasitics and insecticides. *Molecular Pharmacology*, 68, pp. 942-951. DOI 10.1124/mol.105.015313.

BUHLER, Wayne. Introduction to Insecticide Resistance [en ligne]. In : *Pesticide Environmental Stewardship*. Sans date. [Consulté le 12 janvier 2025]. Disponible sur : https://pesticidestewardship.org/resistance/insecticide-resistance/

BUSS, D. S. et CALLAGHAN, A. (2008). Interaction of pesticides with p-glycoprotein and other ABC proteins: A survey of the possible importance to insecticide, herbicide and fungicide resistance. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 90, pp. 141-153. DOI 10.1016/j.pestbp.2007.12.001.

BUXTON, S. K., NEVEU, C., CHARVET, C. L., ROBERTSON, A. P. et MARTIN, R. J. (2011). On the mode of action of emodepside: slow effects on membrane potential and voltage-activated currents in *Ascaris suum*. *British Journal of Pharmacology*, 164, p. 453. DOI 10.1111/j.1476-5381.2011.01428.x.

CAI, Hailin, YANG, Liu, ZUO, Zhiping, LIAO, Wenyu et YANG, Zhongxi (2021). Resistance status of *Myzus persicae* to pesticide and its relationship with enzymes. *Agronomy Journal*, 113, pp. 806-819. DOI 10.1002/agj2.20490.

CAI, Ping, ZHANG, Yuanyuan, YANG, Mu, ZHANG, Chenghao, LI, Mingxia, XIAO, Wei, et al. (2023). Target identification and acaricidal activity difference of amitraz and its metabolite DPMF in *Tetranychus cinnabarinus* (Boisduval). *Pest Management Science*, 79, pp. 3211-3217. DOI 10.1002/ps.7500.

CAI, Tong, WANG, Xuejun, LIU, Baorui, ZHAO, Haizheng, LIU, Caixia, ZHANG, Xiancui, et al. (2024). A cuticular protein, BgCPLCP1, contributes to insecticide resistance by thickening the cockroach endocuticle. *International Journal of Biological Macromolecules*, 254. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2023.127642.

CALATAYUD, P-A et LE RU, Bruno. Les pièces buccales et l'alimentation des insectes. In : Sauvion, N, Calatayud, PA, Thiéry, D, Marion-Poll, F. (2013). *Interactions Insectes-Plantes*. Versailles : IRD & Quae. pp. 107-113. ISBN 978-2-7099-1746-9.

CALATAYUD, Paul-André et RAHBÉ, Yvan. Le tube digestif des insectes. In : CALATAYUD, Paul-André, MARION-POLL, Frédéric, SAUVION, Nicolas et THIÉRY, Denis (2013) *Interactions insectes-plantes* [en ligne]. Versailles : Librairie Quae - IRD Editions, pp. 115-125. [Consulté le 6 novembre 2024]. Disponible à l'adresse : https://hal.inrae.fr/hal-02811279

CAMPBELL, Peter M, NEWCOMB, Richard D, RUSSELL, Robyn J et OAKESHOTT, John G (1998). Two different amino acid substitutions in the ali-esterase, E3, confer alternative types of organophosphorus insecticide resistance in the sheep blowfly, *Lucilia cuprina*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 28, pp. 139-150. DOI 10.1016/S0965-1748(97)00109-4.

CAMPOS, Estefânia V. R., OLIVEIRA, Jhones L. de, PASCOLI, Mônica, LIMA, Renata de et FRACETO, Leonardo F. (2016). Neem Oil and Crop Protection: From Now to the Future. *Frontiers in Plant Science*, 7, art. 1494. DOI 10.3389/fpls.2016.01494.

CAMUSET, Philippe, BARBIER-BOURGEOIS, Anne, BOURSANGE, Sabine, DODELIN, Chrisitine, QUENECH'DU, Sophie, PORET, Florence, et al. (2020). *Référentiel de gestion raisonnée et durable du parasitisme bovin au pâturage en zones humides*. *3ème Plan national d'action en faveur des zones humides [Rapport]*. Paris : Ministère de la Transition écologique et

CARRASQUEL-URSULAEZ, Willy, CASTILLO, Juan Pablo, MILESI, Verónica, NEELY, Alan, ALVAREZ, Osvaldo, FERREIRA, Gonzalo, et al. (2013). A BK (Slo1) channel journey from molecule to physiology. *Channels*, 7, pp. 442. DOI 10.4161/chan.26242.

CARTEREAU, A. (2018). *Caractérisation des sous-types de récepteurs nicotiniques neuronaux d'insectes et étude de la modulation de leurs profils pharmacologiques par les insecticides néonicotinoïdes*. Thèse de Doctorat. Orléans : Université d'Orléans. 190 p. Disponible sur : https://theses.hal.science/tel-02102664/.

CARVALHO, Renato, YANG, Yihua, FIELD, Linda M., GORMAN, Kevin, MOORES, Graham, WILLIAMSON, Martin S. et BASS, Chris (2012). Chlorpyrifos resistance is associated with mutation and amplification of the acetylcholinesterase-1 gene in the tomato red spider mite, *Tetranychus evansi*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104, pp. 143-149. DOI 10.1016/j.pestbp.2012.05.009.

CARVALHO, Renato A., OMOTO, Celso, FIELD, Linda M., WILLIAMSON, Martin S. et BASS, Chris (2013). Investigating the Molecular Mechanisms of Organophosphate and Pyrethroid Resistance in the Fall Armyworm *Spodoptera frugiperda*. *PLOS ONE*, 8. DOI 10.1371/journal.pone.0062268.

CASH, F., VERNON, S.W., PHELAN, P., GOODCHILD, J. et BAINES, R.A. (2016). Central cholinergic synaptic vesicle loading obeys the set-point model in Drosophila. *Journal of Neurophysiology,* 115, pp. 843–850. DOI 10.1152/jn.01053.2015.

CASIDA, J.E. et DURKIN, K.A. (2013). Anticholinesterase insecticide retrospective. *Chemical and Biological Interactactions*, 203, pp. 221–225. DOI 10.1016/j.cbi.2012.08.002.

CASSAR, Valentin (2020). *Le Fluralaner comme traitement antiparasitaire chez 6 espèces carnivores en parc zoologique – Étude bibliographique et mise en place d'une*

étude pilote. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard - Lyon I, 266 p.

CASTRO JANER, E., KLAFKE, G. M., FONTES, F., CAPURRO, M. L. et SCHUMAKER, T. S. S. (2019). Mutations in *Rhipicephalus microplus* GABA gated chloride channel gene associated with fipronil resistance. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 10, pp. 761-765. DOI 10.1016/j.ttbdis.2019.03.009.

CENTRE FOR AGRICULTURAL BIOSCIENCE INTERNATIONAL - CABI (2025). Portail CABI BioProtection - Accueil. *BioProtection Portal* [en ligne]. Sans Date. [Consulté le 6 janvier 2025]. Disponible sur : https://bioprotectionportal.com/fr/

CENTRE NATIONAL D'EXPERTISE SUR LES VECTEURS - CNEV (2014). *Utilisation des insecticides et gestion de la résistance* [Rapport technique, en ligne]. Montpellier : CNEV. [Consulté le 26 novembre 2024]. Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/system/files/CNEV-Ft-Fev2014-Rapport_Utilisation_insecticides_gestion_resistance.pdf

CERDA, H et WRIGHT, D. J (2004). Modeling the spatial and temporal location of refugia to manage resistance in *Bt* transgenic crops. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 102, pp. 163-174. DOI 10.1016/j.agee.2003.08.004.

CERE, Floriane (2021). *Perception des risques de l'utilisation des antiparasitaires externes par les propriétaires de carnivores domestiques, les vétérinaires et les étudiants en médecine vétérinaire - étude RAPE.* Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : École Nationale Vétérinaire de Toulouse. 131p. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04529703.

CHAMBERS, C., CUTLER, P., HUANG, Y.-H., GOODCHILD, J.A., BLYTHE, J., WANG, C.K., et al. (2019). Insecticidal spider toxins are high affinity positive allosteric modulators of the nicotinic acetylcholine receptor. *FEBS Letters*, 593, pp. 1336–1350. DOI 10.1002/1873-3468.13435

CHANELLE PHARMACEUTICALS MANUFACTURING LIMITED (2021). Vermiscan ® - Résumé des Caractéristiques du Produit. *Med'Vet* [en ligne]. Loughrea : Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Limited. [Consulté le 6 novembre 2024]. Disponible sur: https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VERMISCAN+CHIENS+100+MG

CHANG, Ya-Wen, WANG, Yu-Cheng, YAN, Yu-Qing, WU, Cheng-Dong, XIE, Hong-Fang, GONG, Wei-Rong et DU, Yu-Zhou (2022). Insect hormones affect the toxicity of the insecticidal growth regulator cyromazine in *Liriomyza trifolii* (Diptera: Agromyzidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 188. DOI 10.1016/j.pestbp.2022.105263.

Chapman, R. (2013). The Insects: Structure and Function. 5e édition. Cambridge : Cambridge University Press. 959 p. ISBN 978-0521113892.

CHAUVIN, Alain, RAVINET, Nadine et CHARTIER, Christophe (2015). Le contrôle des helminthoses de pâtures chez les bovins : les bases biologiques. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire. Elevages et Santé*, 8, pp. 14-20.

CHEN, Ligong, DURKIN, Kathleen A. et CASIDA, John E. (2006). Structural model for gamma-aminobutyric acid receptor noncompetitive antagonist binding: widely diverse structures fit the same site. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, pp. 5185-5190. DOI 10.1073/pnas.0600370103.

CHEN, Li-Ping, WANG, Pan, SUN, Ying-Jian et WU, Yi-Jun (2016). Direct interaction of avermectin with epidermal growth factor receptor mediates the penetration resistance in *Drosophila* larvae. *Open Biology*, 6, art.150231. DOI 10.1098/rsob.150231.

CHEN, Nan, PEI, Xiao-Jin, LI, Sheng, FAN, Yong-Liang et LIU, Tong-Xian (2020). Involvement of integument-rich CYP4G19 in hydrocarbon biosynthesis and cuticular penetration resistance in *Blattella germanica* (L.). *Pest Management Science*, 76, pp. 215-226. DOI 10.1002/ps.5499.

CHEN, Wei, CAO, Peng, LIU, Yuansheng, YU, Ailing, WANG, Dong, CHEN, Lei, SUNDARRAJ, Rajamanikandan, YUCHI, Zhiguang, GONG, Yong, MERZENDORFER, Hans et YANG, Qing (2022). Structural basis for directional chitin biosynthesis. *Nature*, 610, pp. 402-408. DOI 10.1038/s41586-022-05244-5.

CHEN, Ruting, ZHUANG, Yutong, WANG, Meiling, YU, Jia et CHI, Defu (2024a). Transcriptomic Analysis of the Response of the *Dioryctria abietella* Larva Midgut to *Bacillus thuringiensis* 2913 Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 25, art. 10921. DOI 10.3390/ijms252010921.

CHEN, Xiaofeng, LEI, Yibo, LIANG, Changhao, LEI, Quan, WANG, JinJun et JIANG, Hongbo (2024b). Odorant Binding Protein Expressed in Legs Enhances Malathion Tolerance in *Bactrocera dorsalis* (Hendel). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 72, pp. 4376-4383. DOI 10.1021/acs.jafc.3c08458.

CHONG, Juang-Horng, KINGEMAN, Bill et HALE, Frank. *The Insecticide and Miticide Mode of Action Field Guide - A Resource to Assist in Managing Arthropod Pests of Turfgrass and Ornamental Plants*. In : utia.tennessee.edu [en ligne], art. W 415. Sans date. Disponible sur : https://utia.tennessee.edu/publications/wp-content/uploads/sites/269/2023/10/W415.pdf

CLAUDIANOS, C., RUSSELL, R. J. et OAKESHOTT, J. G. (1999). The same amino acid substitution in orthologous esterases confers organophosphate resistance on the house fly and a blowfly. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 29, pp. 675-686. DOI 10.1016/s0965-1748(99)00035-1.

COLLIGNON, Marie-Pierre et COLLIOT, François (2021). *Dynamique des résistances aux anthelminthiques chez les strongles gastro-intestinaux dans deux estives ovines pyrénéennes* [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul-Sabatier de Toulouse, 163p. [Consulté le 2 janvier 2025]. Disponible à l'adresse : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04529859

CONTRERAS, Gustavo F., CASTILLO, Karen, ENRIQUE, Nicolás, CARRASQUEL-URSULAEZ, Willy, CASTILLO, Juan Pablo, MILESI, Verónica, et al. (2013). A BK (Slo1) channel journey from molecule to physiology. *Channels*, 7, pp. 442. DOI 10.4161/chan.26242

CORDOVA, D., BENNER, E.A., SCHROEDER, M.E., HOLYOKE, C.W., ZHANG, W., PAHUTSKI, T.F., et al. (2016). Mode of action of triflumezopyrim: A novel mesoionic insecticide which inhibits the nicotinic acetylcholine receptor. *Insect Biochemistry and Molecular Biology,* 74, pp. 32–41. DOI 10.1016/j.ibmb.2016.04.008

CRISFORD, Anna, EBBINGHAUS-KINTSCHER, Ulrich, SCHOENHENSE, Eva, HARDER, Achim, RAMING, Klaus, O'KELLY, Ita, et al. (2015). The Cyclooctadepsipeptide Anthelmintic Emodepside Differentially Modulates Nematode, Insect and Human Calcium-Activated Potassium (SLO) Channel Alpha Subunits. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9. DOI 10.1371/journal.pntd.0004062.

CROW, James F. (1957). Genetics of Insect Resistance to Chemicals. *Annual Review of Entomology*, 2, pp. 227-246. DOI 10.1146/annurev.en.02.010157.001303.

CRUSE, Casey, MOURAL, Timothy Walter et ZHU, Fang (2023). Dynamic Roles of Insect Carboxyl/Cholinesterases in Chemical Adaptation. *Insects*, 14, pp. 194. DOI 10.3390/insects14020194.

CUI, Feng, LI, Mei-Xia, CHANG, Hai-Jing, MAO, Yun, ZHANG, Han-Ying, LU, Li-Xia, et al. (2015). Carboxylesterase-mediated insecticide resistance: Quantitative increase induces broader metabolic resistance than qualitative change. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 121, pp. 88-96. DOI 10.1016/j.pestbp.2014.12.016.

CULLINEY, Thomas. Crop Losses to Arthropods. In: PIMENTEL, D., PESHIN, T. (eds, 2024). *Integrated Pest Management*, Volume 3. Dordrecht : Springer Netherlands, pp. 201-225. DOI 10.1007/978-94-007-7796-5_8

DAVENPORT, Anthony P., MORTON, David B. et EVANS, Peter D. (1985). The action of formamidines on octopamine receptors in the locust. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 24, pp. 45-52. DOI 10.1016/0048-3575(85)90112-9.

DAVIDSON, G. (1953). Experiments on the Effect of Residual Insecticides in Houses against Anopheles gambiae and A. funestus. *Bulletin of Entomological Research*, 44, pp. 231-254. DOI 10.1017/S0007485300023051.

DAVIES, T. G. E., FIELD, L. M., USHERWOOD, P. N. R. et WILLIAMSON, M. S. (2007). DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels. *IUBMB Life*, 59, pp. 151-162. DOI 10.1080/15216540701352042.

DE BEER, Berdien, VILLACIS-PEREZ, Ernesto, KHALIGHI, Mousaalreza, SAALWAECHTER, Corinna, VANDENHOLE, Marilou, JONCKHEERE, Wim, et al., (2022). QTL mapping suggests that both cytochrome P450-mediated detoxification and target-site resistance are involved in fenbutatin oxide resistance in *Tetranychus urticae*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 145, art. 103757. DOI 10.1016/j.ibmb.2022.103757.

DE JAGER, Leanne, JANSEN, Klara I., HOOGEBEEN, Robin, AKHMANOVA, Anna, KAPITEIN, Lukas C., FÖRSTER, Friedrich et HOWES, Stuart C. (2024). StableMARK-decorated microtubules in cells have expanded lattices. *The Journal of Cell Biology*, 224. DOI 10.1083/jcb.202206143.

Décret n°2007-596 du 24 avril 2007 relatif aux conditions et modalités de prescription et de délivrance au détail des médicaments vétérinaires et modifiant le code de la santé

publique (J.O. 27 avril 2007). [Consulté le 10 mars 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000466687

Décret n°65-692 du 13 août 1965 portant l'application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes en ce qui concerne le commerce des denrées alimentaires d'origine animale ainsi que certains produits à usage vétérinaire (J.O. 19 août 1965). [Consulté le 10 février 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000006557197/1965-08-19/

DEISS, Fanny. Lutte biologique contre les nuisibles : guide pour débutants. *BioProtection Portal* [en ligne]. 2022. [Consulté le 5 janvier 2025]. Disponible sur : https://bioprotectionportal.com/fr/resources/biological-control-beginners-guide/

DEISS, Fanny. Guide du débutant en sémiochimie : types et comment les utiliser. In : *BioProtection Portal* [en ligne]. 2023. [Consulté le 6 janvier 2025]. Disponible sur : https://bioprotectionportal.com/fr/resources/semiochemicals-beginners-guide/

DEKEYSER, Mark A (2005). Acaricide mode of action. *Pest Management Science*, 61, pp. 103-110. DOI 10.1002/ps.994.

DEMAEGHT, Peter, OSBORNE, Edward J., ODMAN-NARESH, Jothini, GRBIĆ, Miodrag, NAUEN, Ralf, MERZENDORFER, Hans, et al. (2014). High resolution genetic mapping uncovers chitin synthase-1 as the target-site of the structurally diverse mite growth inhibitors clofentezine, hexythiazox and etoxazole in Tetranychus urticae. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 51, pp. 52-61. DOI 10.1016/j.ibmb.2014.05.004.

DENG, Mengqing, XU, Xiyue, HUANG, Xiaodan, XIAO, Tianxiang, WANG, Wenxiu, LI, Jun, et al. (2025). Mechanistic exploration of odorant binding protein-mediated chlorpyrifos resistance in *Nilaparvata lugens*: Insights from insecticide sequestration and transcriptional regulation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 284, art. 138108. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2024.138108.

DENHOLM, Ian et DEVINE, Greg. Insecticide Resistance. In : LEVIN, Simon A. (2013), *Encyclopedia of Biodiversity (Second Edition)* [en ligne]. Waltham : Academic Press. pp. 298-307. [Consulté le 19 novembre 2024]. ISBN 978-0-12-384720-1. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123847195001040

DERMAUW, Wannes et VAN LEEUWEN, Thomas (2014). The ABC gene family in arthropods: Comparative genomics and role in insecticide transport and resistance. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 45, pp. 89-110. DOI 10.1016/j.ibmb.2013.11.001.

DEVENISH, Rodney J., PRESCOTT, Mark et RODGERS, Andrew J. W. (2008). The Structure and Function of Mitochondrial F1F0-ATP Synthases [en ligne]. In : *International Review of Cell and Molecular Biology*. Academic Press. pp. 1-58. [Consulté le 1 novembre 2024]. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1937644808006011

DEVRIES, Donald H. et GEORGHIOU, George P. (1981). Decreased nerve sensitivity and decreased cuticular penetration as mechanisms of resistance to pyrethroids in a (1*R*)-*trans*-permethrin-selected strain of the house fly. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 15, pp. 234-241. DOI 10.1016/0048-3575(81)90005-5.

DHADIALLA, T. S., RETNAKARAN, A. et SMAGGHE, G. 6.3 - Insect Growth- and Development-Disrupting Insecticides. In : GILBERT, Lawrence I. (2010). *Comprehensive Molecular Insect Science* [en ligne]. Amsterdam : Elsevier. pp. 121-182. [Consulté le 20 octobre 2024]. ISBN 978-0-444-51924-5. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0444519246000764

DHADIALLA, Tarlochan Singh, ROSS JR, Ronald et HATAKOSHI, Makoto (2012). Insect Molting and Metamorphosis. In : KRÄMER W., SCHIRMER U., JESCHKE P., WITSCHEL M. (2011). *Modern Crop Protection Compounds* [en ligne]. Weinheim : Wiley VCH, pp. 957-998. [Consulté le 20 octobre 2024]. ISBN 978-3-527-64417-9. Disponible sur : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527644179.ch28

DING, Tian-Bo, ZHONG, Rui, JIANG, Xuan-Zhao, LIAO, Chong-Yu, XIA, Wen-Kai, LIU, Bin, et al. (2015). Molecular characterisation of a sodium channel gene and identification of a Phe1538 to Ile mutation in citrus red mite, *Panonychus citri*. *Pest Management Science*, 71, pp. 266-277. DOI 10.1002/ps.3802.

Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (J.O.U.E. L311 du 28 novembre 2001). Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000330995.

DONG, Ke, DU, Yuzhe, RINKEVICH, Frank, NOMURA, Yoshiko, XU, Peng, WANG, Lingxin, et al. (2014). Molecular Biology of Insect Sodium Channels and Pyrethroid Resistance. *Insect biochemistry and molecular biology*, 50, pp. 1-17. DOI 10.1016/j.ibmb.2014.03.012.

DONYA, Souria et HASSAN, Entesar (2007). Clastogenic Effects of the Fasciolicides Closantel and Nitroxynil on Mice Somatic and Germ Cells. *Cytologia - CYTOLOGIA TOKYO*, 72, pp. 29-36. DOI 10.1508/cytologia.72.29.

DOUMENC, Virginie (2003). *Helminthofaune des caprins en Saône et Loire : influence du pâturage mixte avec les bovins* [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier de Toulouse, 99p. [Consulté le 3 janvier 2025]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04644707

DOURIS, Vassilis, STEINBACH, Denise, PANTELERI, Rafaela, LIVADARAS, Ioannis, PICKETT, John Anthony, VAN LEEUWEN, Thomas, NAUEN, Ralf et VONTAS, John (2016). Resistance mutation conserved between insects and mites unravels the benzoylurea insecticide mode of action on chitin biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 20 décembre 2016*, 113, pp. 14692-14697. DOI 10.1073/pnas.1618258113.

DU, Juan et FU, Yuejun (2023). Diamide insecticides targeting insect ryanodine receptors: Mechanism and application prospect. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 670, pp. 19-26. DOI 10.1016/j.bbrc.2023.05.107.

DUBÈS, Chloé et BOIS, Isoline (2017). Résistance des strongles digestifs des chevaux vis-à-vis des anthelminthiques : résultats d'une enquête coproscopique en Aquitaine [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier de Toulouse, 123p. [Consulté le 19 janvier 2025]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04542075

DVIR, H., SILMAN, I., HAREL, M., ROSENBERRY, T.L., SUSSMAN, J.L. (2010). Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chemico-Biological Interacteractions*, 187, pp. 10–22. DOI 10.1016/j.cbi.2010.01.042

EARLEY, Fergus, SAUTER, Hubert, RHEINHEIMER, Joachim, RIECK, Heiko, COQUERON, Pierre-Yves, WHITTINGHAM, William G. et WALTER, Harald (2011). Fungicides Acting on Oxidative Phosphorylation. In : KRÄMER W., SCHIRMER U., JESCHKE P., WITSCHEL M. (2011). *Modern Crop Protection Compounds* [en ligne]. Weinheim : Wiley VCH, pp. 559-691. [Consulté le 26 octobre 2024]. ISBN 978-3-527-64417-9. Disponible à l'adresse : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527644179.ch15

EHRENFREUND, Josef, KUHN, David, ARMES, Nigel, SPARKS, Thomas C., DEAMICIS, Carl V., BRETSCHNEIDER, Thomas, et al. (2011). Metabolic Processes. In : KRÄMER W., SCHIRMER U., JESCHKE P., WITSCHEL M. (2011). *Modern Crop Protection Compounds* [en ligne]. Weinheim : Wiley VCH, pp. 1059-1126. [Consulté le 25 octobre 2024]. ISBN 978-3-527-64417-9. Disponible sur https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527644179.ch31

EICHSTADT, Maxime (2017). *Évaluation de la résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques dans quatre élevages ovins allaitants de Corrèze* [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier de Toulouse, 164p. [Consulté le 31 janvier 2025]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04542136

ELANCO FRANCE (2023a). ZOLVIX™ 25 mg/mL, solution buvable pour ovins. Med'Vet. [en ligne]. Sèvres : Elanco France. [Consulté le 6 novembre 2024]. Disponible sur : https://med-vet.fr/produits/medicament/zolvix-tm-25-mgml-solution-buvableovins/e618871d-6973-4cfe-9c2d-4e9b7cd7e66e

ELANCO FRANCE (2023b). CLIK™ - Résumé des Caractéristiques du Produit. *Med'Vet* [en ligne]. Sèvres : Elanco France. [Consulté le 25 octobre 2024]. Disponible sur : https://med-vet.fr/produits/medicament/clik-tm/04924196-9a85-43d3-b853-04ae8a0d0ce3

ELANCO FRANCE (2024). MILBEMAX™ 12,5 mg/125 mg comprimés pour chiens - Résumé des caractéristiques du produit. *Med'Vet* [en ligne]. Sèvres : Elanco France. [Consulté le 27 janvier 2025]. Disponible sur : https://med-vet.fr/produits/medicament/milbemax-tm-12-5-mg125-mg-comprimeschiens/204fe198-645f-43b2-9bdd-e90151e70778

ENAYATI, A. A., RANSON, H. et HEMINGWAY, J. (2005). Insect glutathione transferases and insecticide resistance. *Insect Molecular Biology*, 14, pp. 3-8. DOI 10.1111/j.1365-2583.2004.00529.x.

ESCCAP FRANCE, 2021. *Traitement et prévention des nématodoses et cestodoses du chien et du chat - Guide de recommandations* [en ligne]. Maisons-Alfort : ESCCAP France. [Consulté le 12 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.esccap.fr/

ESCCAP FRANCE, [sans date 1]. *Recommandations pour la prévention de l'infestation des chiens et des chats par les parasites externes* [en ligne]. Maisons-Alfort : ESCCAP France. [Consulté le 15 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.esccap.fr/nos-

recommandations-contre-les-parasites/786-recommandations-pour-la-prevention-de-linfestation-des-chiens-et-des-chats-par-les-parasites-externes.html

ESCCAP FRANCE, [sans date 2]. *Guides de vermifugation individuelle des chiens et des chats* [en ligne]. Maisons-Alfort : ESCCAP France. [Consulté le 15 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.esccap.fr/nos-recommandations-contre-les-parasites/771-guides-de-vermifugation-individuelle-des-chiens-et-des-chats.html

ESCCAP FRANCE. Les puces : chien - chat - furet - lapin - oiseaux - homme - hérisson. In : *ESCCAP France [en ligne]*. Sans Date 3. [Consulté le 10 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.esccap.fr/arthropodes/puces-chien-chat-homme-autre.html

ESCCAP FRANCE. Parasitologie vétérinaire - Chien, chat, NAC, cheval. In : *ESCCAP France [en ligne]*. Sans Date 4. [Consulté le 10 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.esccap.fr/#menu_parasites

ESCCAP FRANCE. L'echinococcose : un danger pour l'Homme - Hydatidose - Echinococcus chez le chien et le chat. In : *ESCCAP France [en ligne]*. Sans Date 5. [Consulté le 26 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.esccap.fr/vers-parasites-chien-chat/echinocoques-echinococcose-alveolaire-hydatidose.html

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMA (2016). *Reflection paper on resistance in ectoparasites - Scientific guideline | European Medicines Agency* [en ligne]. [Consulté le 5 février 2024]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/reflection-paper-resistance-ectoparasites-scientific-guideline

FAROOQUI, Tahira (2007). Octopamine-mediated neuromodulation of insect senses. *Neurochemical Research*, 32, pp. 1511-1529. DOI 10.1007/s11064-007-9344-7.

FENG, Xiangyang, YANG, Chan, YANG, Yichao, LI, Jun, LIN, Kangming, LI, Mei et QIU, Xinghui (2015). Distribution and frequency of G119S mutation in ace-1 gene within *Anopheles sinensis* populations from Guangxi, China. *Malaria Journal*, 14, pp. 470. DOI 10.1186/s12936-015-1000-0.

FENG, Kaiyang, YANG, Yuwei, WEN, Xiang, OU, Shiyuan, ZHANG, Ping, YU, Qian, et al. (2019). Stability of cyflumetofen resistance in *Tetranychus cinnabarinus* and its correlation with glutathione-S-transferase gene expression. *Pest Management Science*, 75, pp. 2802-2809. DOI 10.1002/ps.5392.

FEYEREISEN, René, DERMAUW, Wannes et VAN LEEUWEN, Thomas (2015). Genotype to phenotype, the molecular and physiological dimensions of resistance in arthropods. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 121, pp. 61-77. DOI 10.1016/j.pestbp.2015.01.004.

FFRENCH-CONSTANT, Richard, DABORN, Philip et FEYEREISEN, Rene (2006). Resistance and the jumping gene. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 28, pp. 6-8. DOI 10.1002/bies.20354.

FFRENCH-CONSTANT, Richard H., WILLIAMSON, Martin S., DAVIES, T. G. Emyr et BASS, Chris (2016). Ion channels as insecticide targets. *Journal of Neurogenetics*, 30, pp. 163-177. DOI 10.1080/01677063.2016.1229781.

FIELD, L M (2000). Methylation and expression of amplified esterase genes in the aphid *Myzus persicae* (Sulzer). *Biochemical Journal*, 349, pp. 863-868. DOI 10.1042/bj3490863.

FILLINGAME, Robert H. et STEED, P. Ryan (2014). Half channels mediating H+ transport and the mechanism of gating in the Fo sector of *Escherichia coli* F1Fo ATP synthase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1837, pp. 1063-1068. DOI 10.1016/j.bbabio.2014.03.005.

FISSIHA, Workye et KINDE, Mebrie Zemene (2021). Anthelmintic Resistance and Its Mechanism: A Review. *Infection and Drug Resistance*, 14, pp. 5403-5410. DOI 10.2147/IDR.S332378.

FLINT, ML. Whiteflies Management Guidelines [en ligne]. *In : https://ipm.ucanr.edu/*. University of California Statewide Integrated Pest Management Program. Septembre 2015. [Consulté le 10 janvier 2025]. 7401. Disponible sur : https://ipm.ucanr.edu/PMG/PESTNOTES/pn7401.html

FLORS, Victor, KYNDT, Tina, MAUCH-MANI, Brigitte, POZO, Maria J., RYU, Choong-Min et TON, Jurriaan (2024). Enabling sustainable crop protection with induced resistance in plants. *Frontiers in Science*, 2, art. 1407410. DOI 10.3389/fsci.2024.1407410.

Food and Agriculture Organization – FAO (2004). Guidelines resistance management and integrated parasite control in ruminants. [en ligne]. [Consulté le 10 janvier 2025]. Disponible sur : https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/ag014e

Food and Agriculture Organization - FAO (2012). *Guidelines on Prevention and Management of Pesticide Resistance* [en ligne]. [Consulté le 21 janvier 2025]. Disponible sur : https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/bt561e

Food and Agriculture Organization - FAO (2024). *Sous-Comité de l'élevage. Lutter contre la résistance aux antiparasitaires au moyen de l'approche «Une seule santé» - COAG:LI/2024/INF/5* [en ligne]. [Consulté le 10 janvier 2025]. Disponible sur https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/np208fr

FORGASH, A. J., COOK, B. J. et RILEY, R. C. (1962). Mechanisms of Resistance in Diazinon-Selected Multi-Resistant *Musca domestica*. *Journal of Economic Entomology*, 55, pp. 544-551. DOI 10.1093/jee/55.4.544.

FUKUTO, T.R. (1990). Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. Environmental Health Perspectives, 87, pp. 245–254. DOI 10.1289/ehp.9087245

GACHE, Damien (2014). *Les toxines ciblant les canaux sodiques voltage dépendants : outils d'études et applications potentielles*. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Lyon : Université Claude Bernard - Lyon I, 141 p.

GALLAGHER, Nicky (2021). Building a common-sense solution with IPM and IRM. In : *syngentapmp.com* [en ligne]. Octobre 2021. [Consulté le 23 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.syngentapmp.com/articles/newsarticle.aspx?paid=221190

GALZI, J.L., REVAH, F., BLACK, D., GOELDNER, M., HIRTH, C., CHANGEUX, J.P. (1990). Identification of a novel amino acid alpha-tyrosine 93 within the cholinergic ligands-

binding sites of the acetylcholine receptor by photoaffinity labeling. Additional evidence for a three-loop model of the cholinergic ligands-binding sites. *Journal of Biological Chemistry*, 265, pp. 10430–10437. DOI 10.1016/S0021-9258(18)86964-2.

GALZI, J.L., BERTRAND, S., CORRINGER, P.J., CHANGEUX, J.P., BERTRAND, D. (1996). Identification of calcium binding sites that regulate potentiation of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *The EMBO Journal*, 15, pp. 5824-32. DOI 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00969.x.

GAO, Yue, LIU, Suning, JIA, Qiangqiang, WU, Lixian, YUAN, Dongwei, LI, Emma Y., et al. (2022). Juvenile hormone membrane signaling phosphorylates USP and thus potentiates 20-hydroxyecdysone action in Drosophila. *Science Bulletin*, 67, pp. 186-197. DOI 10.1016/j.scib.2021.06.019.

GENG, C., WATSON, G.B., SPARKS, T.C. Chapter Three - Nicotinic Acetylcholine Receptors as Spinosyn Targets for Insect Pest Management. In : COHEN, Ephraim (2013), *Advances in Insect Physiology*. *Target Receptors in the Control of Insect Pests: Part I*, Cambridge, MA : Academic Press, pp. 101–210. DOI 10.1016/B978-0-12-394389-7.00003-X

GEORGHIOU, G. P. et TAYLOR, C. E. (1976). Pesticide resistance as an evolutionary phenomenon, *Proceedings of the 15th International Congress Entomology*, 1976, Washington, D.C. Entomological Society of America, Annapolis, MD, pp. 759–785.

GEORGHIOU, G. P. et TAYLOR, C. E. Factors Influencing the Evolution of Resistance. In: NATIONAL ACADEMY PRESS (1986), *Pesticide Resistance: Strategies and Tactics for Management* [en ligne]. Washington D.C. : National Academies Press, pp. 157-169. [Consulté le 16 janvier 2025]. Disponible sur : https://nap.nationalacademies.org/read/619/chapter/13

GHISI, Marc, KAMINSKY, Ronald et MÄSER, Pascal (2007). Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative candidate mutation for benzimidazole resistance in nematodes. *Veterinary Parasitology*, 144, pp. 313-320. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.10.003.

GIANNELLI, Alessio, SCHNYDER, Manuela, WRIGHT, Ian et CHARLIER, Johannes (2024). Control of companion animal parasites and impact on One Health. *One Health*, 18, art. 100679. DOI 10.1016/j.onehlt.2024.100679.

GIBOUREAU, N., SOM, I.M., BOUCHER-ARNOLD, A., GUILLOTEAU, D., KASSIOU, M. (2010). PET radioligands for the vesicular acetylcholine transporter (VAChT). *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10, pp.1569–1583. DOI 10.2174/156802610793176846

GONÇALVES, Itamar Luís, MACHADO DAS NEVES, Gustavo, PORTO KAGAMI, Luciano, EIFLER-LIMA, Vera Lucia et MERLO, Aloir Antonio (2021). Discovery, development, chemical diversity and design of isoxazoline-based insecticides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 30, art. 115934. DOI 10.1016/j.bmc.2020.115934.

GOODCHILD, J., CHEN, Y.-J., BLYTHE, J., FIRTH, L.C., HIRST, E., BESS, K., et al. (2024). A novel class of insecticidal alkylsulfones are potent inhibitors of vesicular acetylcholine transport. Pesticide Biochemistry and Physiology, 201, art. 105854. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.105854

GOODING, Claire E., PINARD, Charlotte, GRIES, Regine, DEVIREDDY, Anand et GRIES, Gerhard (2024). Blacklegged ticks, *Ixodes scapularis*, reduce predation risk by eavesdropping on communication signals of Formica oreas thatching ants. *Royal Society Open Science*, 11, art. 231355. DOI 10.1098/rsos.231355.

GOTT, Ryan C., KUNKEL, Grace R., ZOBEL, Emily S., LOVETT, Brian R. et HAWTHORNE, David J. (2017). Implicating ABC Transporters in Insecticide Resistance: Research Strategies and a Decision Framework. *Journal of Economic Entomology*, 110, pp. 667-677. DOI 10.1093/jee/tox041.

GRANT, D. F. et HAMMOCK, B. D. (1992). Genetic and molecular evidence for a trans-acting regulatory locus controlling glutathione S-transferase-2 expression in *Aedes aegypti*. *Molecular & general genetics*, 234, pp. 169-176. DOI 10.1007/BF00283836.

GRETTENBERGER, Ian, RETHWISCH, Michael, WILSON, Robert, RAMIREZ BONILLA, Jasmin, GODING, Kevin et RACHAEL, Long (2018). Importance of IPM practices for pesticide resistance management. In : *alfalfa.ucdavis.edu* [en ligne]. [Consulté le 23 janvier 2025]. Disponible sur : https://alfalfasymposium.ucdavis.edu/+symposium/2018/PDFfiles/Grettenberger.pdf

GROSS, Aaron D. et BLOOMQUIST, Jeffrey R. (2018). Pharmacology of central octopaminergic and muscarinic pathways in *Drosophila melanogaster* larvae: Assessing the target potential of GPCRs. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 151, pp. 53-58. DOI 10.1016/j.pestbp.2018.08.001.

GUIHENEUC, P. (2003). Synapse neuromusculaire : mécanismes moléculaires de la libération vésiculaire de l'acétylcholine. Annales de Réadaptation et de Médecine Physique, 46, pp. 276–280. DOI 10.1016/S0168-6054(03)00110-7

GUL, Hina, GADRATAGI, Basana Gowda, GÜNCAN, Ali, TYAGI, Saniya, ULLAH, Farman, DESNEUX, Nicolas et LIU, Xiaoxia (2023). Fitness costs of resistance to insecticides in insects. *Frontiers in Physiology*, 14, art. 1238111. DOI 10.3389/fphys.2023.1238111.

GUPTA, Surbhi, SANGWAN, Nirmal, SANGWAN, Arun Kumar, MANN, Sushila, GUPTA, Snehil, KUMAR, Aman et KUMAR, Sachin (2023). Understanding the resistance mechanisms of *Rhipicephalus microplus* ticks to synthetic pyrethroids and organophosphates in south-west regions of Haryana, North India. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 196, art. 105634. DOI 10.1016/j.pestbp.2023.105634.

GUTBROD, Philipp, GUTBROD, Katharina, NAUEN, Ralf, ELASHRY, Abdelnaser, SIDDIQUE, Shahid, BENTING, Jürgen, et al. (2020). Inhibition of acetyl-CoA carboxylase by spirotetramat causes growth arrest and lipid depletion in nematodes. *Scientific Reports*, 10, art. 12710. DOI 10.1038/s41598-020-69624-5.

HADDI, Khalid, BERGER, Madeleine, BIELZA, Pablo, CIFUENTES, Dina, FIELD, Linda M., GORMAN, Kevin, et al. (2012). Identification of mutations associated with pyrethroid resistance in the voltage-gated sodium channel of the tomato leaf miner (*Tuta absoluta*). *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 42, pp. 506-513. DOI 10.1016/j.ibmb.2012.03.008.

HADDI, Khalid, NAUEN, Ralf, BENELLI, Giovanni et GUEDES, Raul Narciso C. (2023). Global perspectives on insecticide resistance in agriculture and public health. *Entomologia Generalis*, Volume 43, pp. 495-500. DOI 10.1127/entomologia/2023/2186.

HALFON, Tanit (2019). Quelle médecine vétérinaire pour l'élevage biologique ? *La semaine Vétérinaire*, 1798, pp. 40-46. Disponible sur : https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1798/quelle-medecine-veterinaire-pour-l-elevage-biologique.html.

HAMAMOTO, Isami, KAWAGUCHI, Masahiro, NAKAMURA, Takehiko, YANO, Makio, KOIZUMI, Keiji et TAKAHASHI, Jun (2023). Discovery of a novel acaricide, acynonapyr. *Journal of Pesticide Science*, 48, pp. 202-210. DOI 10.1584/jpestics.D23-028.

HARDER, A., HOLDEN-DYE, L., WALKER, R. et WUNDERLICH, F. (2005). Mechanisms of action of emodepside. *Parasitology Research*, 97. DOI 10.1007/s00436-005-1438-z.

HARRINGTON, S., PYCHE, J., BURNS, A.R., SPALHOLZ, T., RYAN, K.T., BAKER, R.J., et al. (2023). Nemacol is a small molecule inhibitor of *C. elegans* vesicular acetylcholine transporter with anthelmintic potential. *Nature Communication*, 14, art. 1816. DOI 10.1038/s41467-023-37452-6

HAUBRUGE, E. et AMICHOT, Marcel (1998). Les mécanismes responsables de la résistance aux insecticides chez les insectes et les acariens. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement / Biotechnology, Agronomy, Society and Environment*, 2 pp. 161-174.

HAWKINS, Nichola J., BASS, Chris, DIXON, Andrea et NEVE, Paul (2019). The evolutionary origins of pesticide resistance. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 94, pp. 135-155. DOI 10.1111/brv.12440.

HE, Haiqi, CHEN, Andrew C, DAVEY, Ronald B, IVIE, G. Wayne et GEORGE, John E (1999). Identification of a Point Mutation in the *para*-Type Sodium Channel Gene from a Pyrethroid-Resistant Cattle Tick. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 261, pp. 558-561. DOI 10.1006/bbrc.1999.1076.

HE, Falin, SUN, Shiang, SUN, Xiao, JI, Shoumin, LI, Xiangdong, ZHANG, Jiwang et JIANG, Xingyin (2018). Effects of insect growth-regulator insecticides on the immature stages of *Harmonia axyridis* (Coleoptera: Coccinellidae). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 164, pp. 665-674. DOI 10.1016/j.ecoenv.2018.08.076.

HEIDELBERGER, Damien (2017). *De l'utilisation des pesticides aux techniques de biocontrôle* [en ligne]. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Rouen : Université de Rouen. [Consulté le 5 décembre 2024]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01654680

HELPS, J.C., PAVELEY, N.D. et VAN DEN BOSCH, F. (2017). Identifying circumstances under which high insecticide dose increases or decreases resistance selection. *Journal of Theoretical Biology*, 428, pp. 153-167. DOI 10.1016/j.jtbi.2017.06.007.

HEMINGWAY, J., HAWKES, N., PRAPANTHADARA, L., JAYAWARDENAL, K. G. et RANSON, H. (1998). The role of gene splicing, gene amplification and regulation in

mosquito insecticide resistance. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 353, pp. 1695-1699. DOI 10.1098/rstb.1998.0320.

HEMINGWAY, J. (2000). The molecular basis of two contrasting metabolic mechanisms of insecticide resistance. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 30, pp. 1009-1015. DOI 10.1016/s0965-1748(00)00079-5.

HIRATA, Koichi, KUDO, Kaori, AMANO, Tomohiro et KAWAGUCHI, Masahiro (2024). Effects of the novel acaricide acynonapyr on the calcium-activated potassium channel. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 204, art. 106074. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.106074.

HODOUL, Joanna (2019). *Étude bibliographique de la résistance des puces aux antiparasitaires utilisés en médecine vétérinaire* [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier, 76 p. [Consulté le 7 novembre 2023]. Disponible sur : https://oatao.univ-toulouse.fr/25813/

HOLDEN-DYE, Lindy, CRISFORD, Anna, WELZ, Claudia, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg, WALKER, Robert J. et O'CONNOR, Vincent (2012). Worms take to the slo lane: a perspective on the mode of action of emodepside. *Invertebrate Neuroscience*, 12, pp. 29-36. DOI 10.1007/s10158-012-0133-x.

HOLLINGSHAUS, J. Gary (1987). Inhibition of mitochondrial electron transport by hydramethylnon: A new amidinohydrazone insecticide. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 27, pp. 61-70. DOI 10.1016/0048-3575(87)90096-4.

HOLLINGWORTH, Robert M. CHAPTER 57 - Inhibitors and Uncouplers of Mitochondrial Oxidative Phosphorylation. In : KRIEGER, Robert I. et KRIEGER, William C. (2001), *Handbook of Pesticide Toxicology (Second Edition)* [en ligne]. San Diego : Academic Press. pp. 1169-1261. [Consulté le 2 novembre 2024]. ISBN 978-0-12-426260-7. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124262607500604

HOPE, Michelle, MENZIES, Moira et KEMP, David (2010). Identification of a Dieldrin Resistance-Associated Mutation in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). *Journal of Economic Entomology*, 103, pp. 1355-1359. DOI 10.1603/EC09267.

HOSTE, H., GUITARD, JP. et PONS, JC (2003). Pâturage mixte entre ovins et bovins : intérêt dans la gestion des strongyloses gastro intestinales. *Fourrages*, 176, pp. 425-436.

HUANG Z, SUN Z, LIU J, JU X, XIA H, YANG Y, CHEN K, WANG Q. (2023). Insect transient receptor potential vanilloid channels as potential targets of insecticides. *Development & Comportemental Immunology*, 148, art. 104899. DOI 10.1016/j.dci.2023.104899.

HUBBARD, Caleb B et MURILLO, Amy C (2024). Behavioral resistance to insecticides: current understanding, challenges, and future directions. *Current Opinion in Insect Science*, 63, art. 101177. DOI 10.1016/j.cois.2024.101177.

HURST, Harrell E. et MARTIN, Michael D. 40 - Toxicology. In : DOWD, Frank J., JOHNSON, Barton S. et MARIOTTI, Angelo J. (2017), *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry (Seventh Edition)* [en ligne]. Saint-Louis, MO : Elsevier, pp. 603-620. [Consulté le

30 octobre 2024]. ISBN 978-0-323-39307-2. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323393072000400

HUVENNE, Hanneke et SMAGGHE, Guy (2010). Mechanisms of dsRNA uptake in insects and potential of RNAi for pest control: A review. *Journal of Insect Physiology*, 56, pp. 227-235. DOI 10.1016/j.jinsphys.2009.10.004.

IHARA, M., SATTELLE, D.B., MATSUDA, K. (2015). Probing new components (loop G and the α–α interface) of neonicotinoid binding sites on nicotinic acetylcholine receptors. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 121, pp. 47–52. DOI 10.1016/j.pestbp.2015.02.011

IHARA, Makoto, BUCKINGHAM, Steven D., MATSUDA, Kazuhiko et SATTELLE, David B. (2017). Modes of Action, Resistance and Toxicity of Insecticides Targeting Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Current Medicinal Chemistry*, 24, pp. 2925-2934. DOI 10.2174/0929867324666170206142019.

IKONOMOPOULOU, M., KING, G. (2013). Natural Born Insect Killers: Spider-Venom Peptides And Their Potential For Managing Arthropod Pests. *Outlooks on Pest Management*, 24, pp. 16–19. DOI 10.1564/v24_feb_05

ILIAS, A., VONTAS, J. et TSAGKARAKOU, A. (2014). Global distribution and origin of target site insecticide resistance mutations in *Tetranychus urticae*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 48, pp. 17-28. DOI 10.1016/j.ibmb.2014.02.006.

INGHAM, Victoria A., ANTHOUSI, Amalia, DOURIS, Vassilis, HARDING, Nicholas J., LYCETT, Gareth, MORRIS, Marion, VONTAS, John et RANSON, Hilary (2020). A sensory appendage protein protects malaria vectors from pyrethroids. *Nature*, 577, pp. 376-380. DOI 10.1038/s41586-019-1864-1.

INRA SMaCH (2014). La gestion durable de la résistance des plantes aux bioagresseurs [en ligne]. *Lettre d'information*, 3. 24 p. [Consulté le 12 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.inrae.fr/sites/default/files/pdf/smach-lettres-d-information-no3-4-5-7-8-11.pdf

INRAE. Hypp : encyclopédie en protection des plantes - Les ravageurs des cultures et leurs dégâts - HYPPZ. In : *Ephytia* [en ligne]. Août 2018. [Consulté le 9 janvier 2025]. Disponible sur : http://ephytia.inra.fr/fr/C/11080/Hypp-encyclopedie-en-protection-des-plantes-Les-ravageurs-des-cultures-et-leurs-degats-HYPPZ

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2019). Insecticide Mode of Action Training slide deck V1.0. In : *irac-online.org* [en ligne]. [Consulté le 2 septembre 2024]. Disponible sur : https://www.irac-online.org/documents/tutorial-on-moa-mechanisms/?ext=pdf

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2020a). *Insecticide Resistance Training Basic Module: Crop Protection*. Multipays : IRAC. Disponible sur : https://irac-online.org/documents/insecticide-resistance-training-basic-module/?ext=pdf.

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2020b). *Established Insecticide Target Site Mutations (ver 2.4)* [en ligne]. [Consulté le 12 janvier 2025]. Disponible sur : https://irac-online.org/documents/established-insecticide-target-site-mutations/?ext=xlsx

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2021a). Procedure for allocation of new insecticidal materials to the MoA classification. In : *irac-online.org* [en ligne]. [Consulté le 8 septembre 2024]. Disponible sur : https://www.irac-online.org/documents/new-actives-for-moa-classification-procedure/?ext=pdf

Insecticide Resistance Action Committee – IRAC (2021b). *Nematodes, nematicides and resistance management* [en ligne]. 2021. [Consulté le 17 janvier 2025]. Disponible à l'adresse : https://irac-online.org/teams/nematodes/publications/

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2022a). Overview of insect resistance monitoring for insecticides: factors impacting the design and implementation of resistance monitoring program. In : *irac-online.org* [en ligne]. Sans date. [Consulté le 24 janvier 2025]. Disponible à l'adresse : https://irac-online.org/training-centre/resistance/monitoring/

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2022b). Creating an Insecticide Resistance Management (IRM) Program An intermediate level training module for crop protection. In : *irac-online.org* [en ligne]. Sans date. [Consulté le 24 novembre 2024]. Disponible sur : https://irac-online.org/training-centre/resistance/management/

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2022c). *Insecticide resistance management guidelines irac group 30 insecticides* [en ligne]. Multipays : IRAC. Disponible sur : https://irac-online.org/documents/irac-moa-group-30-irm-guidelines/

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2023). *Insecticide Mixtures and Resistance Management – Updated Guidance* [en ligne]. Multipays : IRAC. [Consulté le 14 novembre 2024]. Disponible sur : https://irac-online.org/insecticide-mixtures-and-resistance-management-updated-guidance/

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2024a). Introduction to IRAC. In : *irac-online.org* [en ligne]. [Consulté le 28 janvier 2024]. Disponible sur : https://irac-online.org/international/introduction/

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2024b). Mode of Action classification brochure V11.2. In : *irac-online.org* [en ligne]. [Consulté le 2 septembre 2024]. Disponible sur : https://irac-online.org/documents/moa-brochure/

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2024c). Mode of Action classification scheme V11.2. In : *irac-online.org* [en ligne]. [Consulté le 2 septembre 2024] Disponible sur https://irac-online.org/documents/moa-classification/

Insecticide Resistance Action Committee - IRAC (2024d). *IRAC guidance: factors involved with lower-than-expected insecticide field performance are often not related to insecticide resistance* [en ligne]. [Consulté le 10 janvier 2025]. Disponible sur : https://staging.irac-online.org/documents/irac-guidance-insect-control-failure-and-insecticide-resistance/

INSTITUT DE L'ÉLEVAGE (IDELE) (2021). Parasit'sim. In : *Institut de l'Élevage* [en ligne]. [Consulté le 3 janvier 2025]. Disponible à l'adresse : https://idele.fr/parasitsim

JACOBS, Ella, CHRISSIAN, Christine, RANKIN-TURNER, Stephanie, WEAR, Maggie, CAMACHO, Emma, BRODERICK, Nichole A., et al. (2023). Cuticular profiling of insecticide

resistant *Aedes aegypti*. *Scientific Reports*, 13, pp. 10154. DOI 10.1038/s41598-023-36926-3.

JAMBAGI, Suresh R., GADDANAKERI, Somashekhar, DILEEP, Kumar N. T. et CHAITRA, D. S. Insecticide Resistance Management Strategies for Sustainable Insect Control. In : REDDY, Gaddam Nikhita, REDDY Gundreddy Raja, REDDY S, Dileep Kumar et GEETHANJALI, Lingutla. (2023). *Entomology Redefined - Current Trends and Future Directions*. Rohini : Elite Publishing House. pp. 348-369. ISBN 978-1-00-353256-9.

JAMES, Catherine E., HUDSON, Amanda L. et DAVEY, Mary W. (2009). Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? *Trends in Parasitology*, 25, pp. 328-335. DOI 10.1016/j.pt.2009.04.004.

JANSSEN, D, DERST, C, RIGO, Jm et VAN KERKHOVE, E (2010). Cys-loop ligand-gated chloride channels in dorsal unpaired median neurons of *Locusta migratoria* [en ligne]. *Journal of neurophysiology*, 103. [Consulté le 15 octobre 2024]. DOI 10.1152/jn.00466.2009. Disponible sur : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200125/

JESCHKE, P. et NAUEN, R. (2008). Neonicotinoids-from zero to hero in insecticide chemistry. *Pest management science*, 64, pp. 1084-98. DOI 10.1002/ps.1631

JESCHKE, Peter, NAUEN, Ralf, SPARKS, Thomas C., LOSO, Michael R., WATSON, Gerald B., BABCOCK, Jonathan M., et al. (2011). *Modern Crop Protection Compounds* [en ligne]. Weinheim : Wiley VCH, pp. 1127-1326. ISBN 978-3-527-64417-9. Disponible sur https://doi.org/10.1002/9783527644179.ch32

JESCHKE, Peter, NAUEN, Ralf et BECK, Michael Edmund (2013). Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists: A Milestone for Modern Crop Protection. *Angewandte Chemie International Edition*, 52, pp. 9464-9485. DOI 10.1002/anie.201302550.

JESCHKE, P. (2020). Status and outlook for acaricide and insecticide discovery. *Pest Management Science*, 77, pp. 64–76. https://doi.org/10.1002/ps.6084

JINDRA, Marek et BITTOVA, Lenka (2020). The juvenile hormone receptor as a target of juvenoid « insect growth regulators ». *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, 103. DOI 10.1002/arch.21615.

JONES, A.K., DAVIS, P., HODGKIN, J., SATTELLE, D.B. (2007). The nicotinic acetylcholine receptor gene family of the nematode *Caenorhabditis elegans*: an update on nomenclature. *Invertebrate Neuroscience*, 7, pp.129–131. https://doi.org/10.1007/s10158-007-0049-z

JONES, A.K., SATTELLE, D.B. Diversity of insect nicotinic acetylcholine receptor subunits. In: THANY, S.H. (2010) *Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors. Advances in Experimental Medicine and Biology, volume 683*, New York, NY : Springer, pp. 25–43. DOI 10.1007/978-1-4419-6445-8_3

JUGULAM, Mithila et GILL, Bikram S (2018). Molecular cytogenetics to characterize mechanisms of gene duplication in pesticide resistance. *Pest Management Science*, 74, pp. 22-29. DOI 10.1002/ps.4665.

JUTSUM, Alan R., HEANEY, Steve P., PERRIN, Bob M. et WEGE, Philip J. (1998). Pesticide resistance: assessment of risk and the development and implementation of effective management strategies. *Pesticide Science*, 54, pp. 435-446. DOI 10.1002/(SICI)1096-9063(199812)54:4<435::AID-PS844>3.0.CO;2-K.

KABASHIMA, JN et DREISTADT, SH. *Scale Management Guidelines* [en ligne]. Septembre 2014. *In : https://ipm.ucanr.edu/*. University of California Statewide Integrated Pest Management Program. Septembre 2014. [Consulté le 10 janvier 2025]. Disponible sur : https://ipm.ucanr.edu/PMG/PESTNOTES/pn7408.html

KABI, Fredrick, CONTRERAS, Marinela, SEMAKULA, Jimmy, SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, Marta, MUÑOZ-HERNÁNDEZ, Clara, MUGERWA, Swidiq et al. (2024). Evaluation of effectiveness and safety of Subolesin anti-tick vaccine in Ugandan multi-site field trial. *npj Vaccines*, 9, pp. 1-14. DOI 10.1038/s41541-024-00966-1.

KAPLAN, Ray M. (2004). Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology*, 20(10), pp. 477-481. DOI 10.1016/j.pt.2004.08.001.

KARATOLOS, N., WILLIAMSON, M. S., DENHOLM, I., GORMAN, K., FFRENCH-CONSTANT, R. et NAUEN, R. (2012). Resistance to spiromesifen in Trialeurodes vaporariorum is associated with a single amino acid replacement in its target enzyme acetyl-coenzyme A carboxylase. *Insect Molecular Biology*, 21, pp. 327-334. DOI 10.1111/j.1365-2583.2012.01136.x.

KARBAN, R. et CHEN, Y. (2007). Induced resistance in rice against insects. *Bulletin of Entomological Research*, 97, pp. 327-335. DOI 10.1017/S0007485307005056.

KARLSSON GREEN, Kristina, STENBERG, Johan A. et LANKINEN, Åsa (2020). Making sense of Integrated Pest Management (IPM) in the light of evolution. *Evolutionary Applications*, 13, pp. 1791-1805. DOI 10.1111/eva.13067.

KAUR, Kiranpreet, HELGESEN, Kari, BAKKE, Marit et HORSBERG, Tor (2015). Mechanism behind Resistance against the Organophosphate Azamethiphos in Salmon Lice (*Lepeophtheirus salmonis*). *PLOS ONE*, 10. DOI 10.1371/journal.pone.0124220.

KEGLER, C. (2021). *Une histoire de pharmacopée vétérinaire : focus sur l'évolution des antiparasitaires externes de 1970 à 2020* [en ligne]. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard Lyon I. 166p. [Consulté le 7 novembre 2023]. Disponible sur : http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=12&record=19448265124912664479

KEM, William R., ANDRUD, Kristin, BRUNO, Galen, XING, Hong, SOTI, Ferenc, TALLEY, Todd T. et TAYLOR, Palmer (2022). Interactions of Nereistoxin and Its Analogs with Vertebrate Nicotinic Acetylcholine Receptors and Molluscan ACh Binding Proteins. *Marine Drugs*, 20, pp. 49. DOI 10.3390/md20010049.

KERBRAT, L. (2021). *Une histoire de pharmacopée vétérinaire : focus sur l'évolution des antiparasitaires internes de 1970 à 2020* [en ligne]. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard Lyon I. 220p. [Consulté le 7 novembre 2023]. Disponible sur : http://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=12&record=19448263124912664459

KHAN, Ahsan, ALI, Shahid et MUHAMMAD, Muhammad (2020). Mechanism of Insecticide Resistance in Insects/Pests. *Polish Journal of Environmental Studies*, 29(3), pp. 2023-2030. DOI 10.15244/pjoes/108513.

KHAN, Sajad, UDDIN, Muhammad Nazir, RIZWAN, Muhammad, KHAN, Wajid, FAROOQ, Muhammad, SHAH, Abdul Sattar, SUBHAN, Fazli, AZIZ, Fawad, RAHMAN, Khaliq Ur,

KIM, Young-Joon, LEE, Si-Woo, CHO, Jum-Rae, PARK, Hyung-Man et AHN, Young-Joon (2007). Multiple Resistance and Biochemical Mechanisms of Dicofol Resistance in *Tetranychus urticae* (Acari: Tetranychidae). *Journal of Asia-Pacific Entomology*. Volume 10, pp. 165-170. DOI 10.1016/S1226-8615(08)60348-9.

KING, W. V. et GAHAN, J. B. (1949). Failure of DDT to control house flies. *Journal of Economic Entomology*, 42, pp. 405-409. DOI 10.1093/jee/42.3.405.

KINOSHITA, Sachiko, KOURA, Youko, KARIYA, Hamitsu, OHSAKI, Norio et WATANABE, Tadakazu (1999). AKD-2023: A novel miticide. Biological activity and mode of action. *Pesticide Science*, 55, pp. 659-660. DOI 10.1002/(SICI)1096-9063(199906)55:6<659::AID-PS1>3.0.CO;2-S.

KIRKLAND, Lisa S., BABINEAU, Marielle, WARD, Samantha E., VAN ROOYEN, Anthony R., CHIRGWIN, Evatt, MATA, Luis et UMINA, Paul A. (2024). Assessing the risk of resistance to flonicamid and afidopyropen in green peach aphid (Hemiptera: *Myzus persicae*) via *in-vivo* selection. *Crop Protection*, 184, art. 106783. DOI 10.1016/j.cropro.2024.106783.

KITA, Tomo, HAYASHI, Takeshi, OHTANI, Tomohiro, TAKAO, Haruka, TAKASU, Hiroshi, LIU, Genyan, OHTA, Hiroto, OZOE, Fumiyo et OZOE, Yoshihisa (2017). Amitraz and its metabolite differentially activate α- and β-adrenergic-like octopamine receptors. *Pest Management Science*, 73, pp. 984-990. DOI 10.1002/ps.4412.

KLIOT, Adi et GHANIM, Murad (2012). Fitness costs associated with insecticide resistance. *Pest Management Science*, 68, pp. 1431-1437. DOI 10.1002/ps.3395.

KOBAYASHI, Takeru, HOTTA, Hiroki, MIYAKE, Takaaki, NOMURA, Masahiro, HORIKOSHI, Ryo et YAMAMOTO, Kazumi (2023). Discovery of flometoquin, a novel quinoline insecticide. *Journal of Pesticide Science*, 48, pp. 168. DOI 10.1584/jpestics.D23-035.

KOIRALA B K, Sonu, MOURAL, Timothy et ZHU, Fang (2022). Functional and Structural Diversity of Insect Glutathione S-transferases in Xenobiotic Adaptation. *International Journal of Biological Sciences*, 18, pp. 5713-5723. DOI 10.7150/ijbs.77141.

KOMAGATA, Osamu, KASAI, Shinji, ITOKAWA, Kentaro, MINAGAWA, Keiko, KAZUMA, Toru, MIZUTANI, Kiyoshi, et al. (2021). Common substitution mutation F348Y of acetylcholinesterase gene contributes to organophosphate and carbamate resistance in *Cimex lectularius* and *C. hemipterus. Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 138, art. 103637. DOI 10.1016/j.ibmb.2021.103637.

KOO, Hyun-Na, AN, Jeong-Jin, PARK, Sang-Eun, KIM, Ju-Il et KIM, Gil-Hah (2014). Regional susceptibilities to 12 insecticides of melon and cotton aphid, *Aphis gossypii*

(Hemiptera: Aphididae) and a point mutation associated with imidacloprid resistance. *Crop Protection*, 55, pp. 91-97. DOI 10.1016/j.cropro.2013.09.010.

KRANTHI, K. R. (2005). *Insecticide resistance monitoring, mechanism management manual*. Nagpur : Central Institute for Cotton Research.

KRISHNAN, Anand et SANE, Sanjay P. Chapter Three - Antennal Mechanosensors and Their Evolutionary Antecedents. In : JURENKA, Russell (2015), *Advances in Insect Physiology* [en ligne]. Cambridge, MA : Academic Press. pp. 59-99. [Consulté le 17 octobre 2024]. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065280615000260

KUMAR, Niranjan, RAO, Thakur Krishan Shankar, VARGHESE, Anju et RATHOR, Veer Singh (2012). Internal parasite management in grazing livestock. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology*, 37, pp. 151-157. DOI 10.1007/s12639-012-0215-z.

KVESITADZE, Giorgi, KHATISASHVILI, Gia et SADUNISHVILI, Tinatin (2004). *Mechanisms to Detoxify Selected Organic Contaminants in Higher Plants and Microbes, and Their Potential Use in Landscape Management*. Tbilisi : Agricultural University of Georgia. 144p.

LA GRANGE, Roleen, MANDIRIZA, Gloria et VAN ZYL, Carolien - IRAC South Africa (2021). Nematodes, nematicides and resistance management [en ligne]. Disponible sur : https://irac-online.org/documents/nematicides-and-resistance-management/?ext=pdf

LABBÉ, Pierrick, DAVID, Jean-Philippe, ALOUT, Haoues, MILESI, Pascal, PASTEUR, Nicole et WEILL, Mylène. Evolution of resistance to insecticide in disease vectors [en ligne]. In : TIBAYRENC, Michel (2017), *Genetics and evolution of infectious diseases,* Cambridge, MA : Academic press, Elsevier. [Consulté le 11 février 2025]. Disponible sur : https://hal.inrae.fr/hal-02786153

LAMASSIAUDE, Nicolas (2020). *Identification et caractérisation fonctionnelle des cibles pharmacologiques des lactones macrocycliques des invertébrés* [en ligne]. Thèse de Doctorat. Tours : Université de Tours, 260p. [Consulté le 16 octobre 2024]. Disponible à l'adresse : https://theses.fr/2020TOUR5016

LE GOFF, Gaëlle, HAMON, Alain, BERGÉ, Jean-Baptiste et AMICHOT, Marcel (2005). Resistance to fipronil in *Drosophila simulans*: influence of two point mutations in the RDL GABA receptor subunit. *Journal of Neurochemistry*, 92, pp. 1295-1305. DOI 10.1111/j.1471-4159.2004.02922.x.

LE MAUFF, Anaïs (2021). Caractérisation moléculaire et pharmacologique des récepteurs nicotiniques neuronaux chez la tique *Ixodes ricinus* [en ligne]. Thèse de Doctorat. Orléans : Université d'Orléans, 274p. Disponible sur : https://theses.hal.science/tel-03700341v1.

LEATHWICK, Dave M. (2013). Managing anthelmintic resistance--parasite fitness, drug use strategy and the potential for reversion towards susceptibility. *Veterinary Parasitology*, 198(1-2), pp. 145-153. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.08.022.

LEE, Seog-Jong, TOMIZAWA, Motohiro et CASIDA, John E. (2003). Nereistoxin and cartap neurotoxicity attributable to direct block of the insect nicotinic receptor/channel. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(9), pp. 2646-2652. DOI 10.1021/jf021149s.

LEUTENEGGER, Christian M., LOZOYA, Cecilia E., TERESKI, Jeffrey, SAVARD, Christian, OGEER, Jennifer et LALLIER, Rene (2023). Emergence of *Ancylostoma caninum* parasites with the benzimidazole resistance F167Y polymorphism in the US dog population. *International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance*, 21, pp. 131-140. DOI 10.1016/j.ijpddr.2023.01.001.

LÉVEILLÉ, Patricia et GUICHARD, Laurence (2017). Le défi d'une agriculture beaucoup moins dépendante des pesticides [en ligne]. *Institut National de la Recherche Agronomique*. [Consulté le 14 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.inrae.fr/actualites/defi-dune-agriculture-beaucoup-moins-dependante-pesticides

LEVINE, Rochard. The First Journal Article on Insecticide Resistance was Published 100 Years Ago this Month. In : *Entomology Today* [en ligne]. Avril 2014. [Consulté le 5 janvier 2025]. Disponible sur : http://entomologytoday.org/2014/04/08/the-first-journal-article-on-insecticide-resistance-was-published-100-years-ago-this-month/

LI, Fen, GONG, Xueyan, YUAN, Linlin, PAN, Xuelian, JIN, Haifeng, LU, Rongcai et WU, Shaoying (2022). Indoxacarb resistance-associated mutation of *Liriomyza trifolii* in Hainan, China. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 183. DOI 10.1016/j.pestbp.2022.105054.

LI, Xianchun, SCHULER, Mary A. et BERENBAUM, May R. (2007). Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics. *Annual Review of Entomology*, 52, pp. 231-253. DOI 10.1146/annurev.ento.51.110104.151104.

LIFSCHITZ, A., NAVA, S., MIRÓ, V., CANTON, C., ALVAREZ, L. et LANUSSE, C. (2024). Macrocyclic lactones and ectoparasites control in livestock: Efficacy, drug resistance and therapeutic challenges. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 26, pp. 100559. DOI 10.1016/j.ijpddr.2024.100559.

LIGHTOWLERS, M. W. (1990). Cestode infections in animals: immunological diagnosis and vaccination. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 9, pp. 463-487. DOI 10.20506/rst.9.2.501.

LIN, Yuying, JIN, Tao, ZENG, Ling et LU, Yongyue (2012). Cuticular penetration of β-cypermethrin in insecticide-susceptible and resistant strains of *Bactrocera dorsalis*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 103(3), pp. 189-193. DOI 10.1016/j.pestbp.2012.05.002.

LIU, Fenglian, LI, Tianyu, GONG, Huihui, TIAN, Fei, BAI, Yan, WANG, Haowei, YANG, Chonglin, LI, Yang, GUO, Fei, LIU, Sheng et CHEN, Qingfeng (2024). Structural insights into the molecular effects of the anthelmintics monepantel and betaine on the Caenorhabditis elegans acetylcholine receptor ACR-23. *The EMBO journal*, 43(17), pp. 3787-3806. DOI 10.1038/s44318-024-00165-7.

LIU, J., GAO, S., WEI, L., XIONG, W., LU, Y., SONG, X., ZHANG, Y., GAO, H., LI, B. (2022). *Choline acetyltransferase* and *vesicular acetylcholine transporter* are required for metamorphosis, reproduction, and insecticide susceptibility in *Tribolium castaneum*. *Gene*, 842, art.146794. DOI 10.1016/j.gene.2022.146794.

LIU, Zewen, WILLIAMSON, Martin S., LANSDELL, Stuart J., DENHOLM, Ian, HAN, Zhaojun et MILLAR, Neil S. (2005). A nicotinic acetylcholine receptor mutation conferring target-site resistance to imidacloprid in *Nilaparvata lugens* (brown planthopper). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, pp. 8420-8425. DOI 10.1073/pnas.0502901102.

LIU, Nannan, LI, Ming, GONG, Youhui, LIU, Feng et LI, Ting (2015). Cytochrome P450s – Their expression, regulation, and role in insecticide resistance. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 120, pp. 77-81. DOI 10.1016/j.pestbp.2015.01.006.

LOCKWOOD, Jeffrey A., SPARKS, Thomas C. et STORY, Richard N. (1984). Evolution of Insect Resistance to Insecticides: A Reevaluation of the Roles of Physiology and Behavior. *Bulletin of the Entomological Society of America*, 30(4), pp. 41-51. DOI 10.1093/besa/30.4.41.

LOI n° 75-409 du 29 mai 1975 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie vétérinaire (J.O. du 30 mai 1975). Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000699215/

LOI n° 2016-1087 du 8 août 2016 pour la reconquête de la biodiversité, de la nature et des paysages (J.O. 0184 du 9 août 2016)

LONG, Gui-Yun, GONG, Ming-Fu, YANG, Hong, YANG, Xi-Bin, ZHOU, Cao et JIN, Dao-Chao (2023). Buprofezin affects the molting process by regulating nuclear receptors SfHR3 and SfHR4 in *Sogatella furcifera*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 197, art. 105695. DOI 10.1016/j.pestbp.2023.105695.

LOUAT, Fanny (2013). *Etude des effets liés à l'exposition aux insecticides chez un insecte modèle, Drosophila melanogaster.* Thèse de Doctorat. Orléans : Université d'Orléans, 224p. Disponible sur : https://theses.hal.science/tel-01058781/

LU, Kai, SONG, Yuanyuan et ZENG, Rensen (2021). The role of cytochrome P450-mediated detoxification in insect adaptation to xenobiotics. *Current Opinion in Insect Science*, 43, pp. 103-107. DOI 10.1016/j.cois.2020.11.004.

LU, W., LIU, Z., FAN, X., ZHANG, X., QIAO, X., HUANG, J. (2022). Nicotinic acetylcholine receptor modulator insecticides act on diverse receptor subtypes with distinct subunit compositions. PLOS Genetics 18(1), art. 1009920. DOI 10.1371/journal.pgen.1009920

LU, Xue-Ping, XU, Li et WANG, Jin-Jun (2024). Mode of inheritance for pesticide resistance, importance and prevalence: A review. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 202, art. 105964. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.105964.

LUMJUAN, Nongkran, MCCARROLL, Lynn, PRAPANTHADARA, La-aied, HEMINGWAY, Janet et RANSON, Hilary (2005). Elevated activity of an Epsilon class glutathione transferase confers DDT resistance in the dengue vector, *Aedes aegypti*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 35(8), pp. 861-871. DOI 10.1016/j.ibmb.2005.03.008.

LÜMMEN, Peter (1998). Complex I inhibitors as insecticides and acaricides. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1364(2), pp. 287-296. DOI 10.1016/s0005-2728(98)00034-6.

LÜMMEN, Peter. Mitochondrial Electron Transport Complexes as Biochemical Target Sites for Insecticides and Acaricids. In : ISHAAYA, Isaac, HOROWITZ, A. Rami et NAUEN, Ralf (2007) *Insecticides Design Using Advanced Technologies* [en ligne]. Berlin : Springer. pp. 197-215. [Consulté le 28 octobre 2024]. ISBN 978-3-540-46907-0. Disponible sur : https://doi.org/10.1007/978-3-540-46907-0_8

LÜMMEN, Peter, KHAJEHALI, Jahangir, LUTHER, Kai et VAN LEEUWEN, Thomas (2014). The cyclic keto-enol insecticide spirotetramat inhibits insect and spider mite acetyl-CoA carboxylases by interfering with the carboxyltransferase partial reaction. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 55, pp. 1-8. DOI 10.1016/j.ibmb.2014.09.010.

LUTZ, J., KOCH, S., UPHOFF, M., HECKEROTH, A.R., OEPEN, B. von, SONDERN, U., CHASSAING, C.P.A. (2015). *Spiroindoline compounds for use as anthelminthics.* Déposé le 10 juillet 2015. Brevet américain US20150057302A1. Disponible sur https://patents.google.com/patent/US9598412B2/en.

MADGWICK, Philip G et KANITZ, Ricardo (2024). What is the value of rotations to insecticide resistance management? *Pest Management Science*, 80, pp. 1671-1680. DOI 10.1002/ps.7939.

MAISH, Sanjay C. (2019). Lepidopterous pests, biology and its effect on vegetable crops. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 7, pp. 593-597.

MAITRA, Sushmita, DOMBROWSKI, Susan M., BASU, Mala, RAUSTOL, Ole, WATERS, Larry C. et GANGULY, Ranjan (2000). Factors on the third chromosome affect the level of *Cyp6a2* and *Cyp6a8* expression in *Drosophila melanogaster*. *Gene*, 248, pp. 147-156. DOI 10.1016/S0378-1119(00)00129-3.

MALLET, J., HOUHOU, L., PAJAK, F., ODA, Y., CERVINI, R., BEJANIN, S., BERRARD, S. (1998). The cholinergic locus: ChAT and VAChT genes. *Journal of Physiology - Paris*, 92, pp.145–147. DOI 10.1016/S0928-4257(98)80153-8.

MARGUS, Aigi, PIIROINEN, Saija, LEHMANN, Philipp, GRAPPUTO, Alessandro, GILBERT, Leona, CHEN, Yolanda H. et LINDSTRÖM, Leena (2021). Sequence variation and regulatory variation in acetylcholinesterase genes contribute to insecticide resistance in different populations of *Leptinotarsa decemlineata*. *Ecology and Evolution*, 11, pp. 15995-16005. DOI 10.1002/ece3.8269.

MARSHALL, K. L., MORAN, C., CHEN, Y. et HERRON, G. A. (2012). Detection of kdr pyrethroid resistance in the cotton aphid, *Aphis gossypii* (Hemiptera: Aphididae), using a PCR-RFLP assay [en ligne]. Journal of Pesticide Science, 37, pp. 169-172. [Consulté le 13 janvier 2025]. Disponible sur : https://opus.lib.uts.edu.au/handle/10453/113655

MARTIN, R. J. et ROBERTSON, A. P. (2007). Mode of action of levamisole and pyrantel, anthelmintic resistance, E153 and Q57. *Parasitology*, 134, pp. 1093-1104. DOI 10.1017/S0031182007000029.

MARTIN, R. J., BUXTON, S. K., NEVEU, C., CHARVET, C. L. et ROBERTSON, A. P. (2012). Emodepside and SL0-1 potassium channels: a review. *Experimental Parasitology*, 132, pp. 40-46. DOI 10.1016/j.exppara.2011.08.012.

MARTIN, Richard J., ROBERTSON, Alan P. et CHOUDHARY, Shivani (2021). Ivermectin: An Anthelmintic, an Insecticide, and Much More. *Trends in Parasitology*, 37, pp. 48-64. DOI 10.1016/j.pt.2020.10.005.

MARTINEZ-TORRES, D., FOSTER, S. P., FIELD, L. M., DEVONSHIRE, A. L. et WILLIAMSON, M. S. (1999). A sodium channel point mutation is associated with resistance to DDT and pyrethroid insecticides in the peach-potato aphid, *Myzus persicae* (Sulzer) (Hemiptera: Aphididae). *Insect Molecular Biology*, 8, pp. 339-346. DOI 10.1046/j.1365-2583.1999.83121.x.

MCCAFFERY, A., NAUEN, R. (2006). The Insecticide Resistance Action Committee (IRAC): Public responsibility and enlightened industrial self-interest. *Outlooks on Pest Management*, 17, pp.11–14. DOI:10.1564/16feb04.

MCNAIR, Carol M. (2015). Ectoparasites of medical and veterinary importance: drug resistance and the need for alternative control methods. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67, pp. 351-363. DOI 10.1111/jphp.12368.

MEHER, H.C., GAJBHIYE, V.T., CHAWLA, G., SINGH, G. (2009). Virulence development and genetic polymorphism in *Meloidogyne incognita* (Kofoid & White) Chitwood after prolonged exposure to sublethal concentrations of nematicides and continuous growing of resistant tomato cultivars. *Pest Management Science*, 65, pp. 1201–1207. DOI 10.1002/ps.1810.

MELANDER, A. L. (1914). Can Insects Become Resistant to Sprays? *Journal of Economic Entomology*, 7, pp. 167-173. DOI 10.1093/jee/7.2.167.

MERZENDORFER, Hans (2014). Chapter One - ABC Transporters and Their Role in Protecting Insects from Pesticides and Their Metabolites. In : COHEN, Ephraim (2013), *Advances in Insect Physiology*. *Target Receptors in the Control of Insect Pests: Part II* [en ligne], Cambridge, MA : Academic Press, pp. 1-72. [Consulté le 10 décembre 2024]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012417010000001X

METCALF, Robert L. (1989). Insect resistance to insecticides. *Pesticide Science*, 26, pp. 333-358. DOI 10.1002/ps.2780260403.

MICHEL, J. F. (1985). Strategies for the use of anthelmintics in livestock and their implications for the development of drug resistance. *Parasitology*, 90, pp. 621-628. DOI 10.1017/s0031182000052276.

MIDDLETON, R.E., COHER, J.B. (1991). Mapping of the acetylcholine binding site of the nicotinic acetylcholine receptor: [3H]nicotine as an agonist photoaffinity label. *Biochemistry*, 30, pp. 6987-97. DOI 10.1021/bi00242a026.

MILLE, T., QUILGARS, C., CAZALETS, J.-R., BERTRAND, S.S. (2021). Acetylcholine and spinal locomotor networks: The insider. *Physiological Reports*, 9. DOI 10.14814/phy2.14736.

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA SOUVERAINETÉ ALIMENTAIRE - MASA (2013). *Procédures règlementaires applicables aux produits de bio-contrôle* [en ligne]. Paris : Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [Consulté le 21 janvier 2025]. Disponible sur : https://agriculture.gouv.fr/sites/default/files/documents/Guide_biocontrole_cle0417eb.pdf

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA SOUVERAINETÉ ALIMENTAIRE - MASA (2023). *Le bien-être animal, qu'est-ce que c'est ?* [en ligne]. Paris : Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [Consulté le 3 janvier 2025]. Disponible sur : https://agriculture.gouv.fr/le-bien-etre-animal-quest-ce-que-cest

MIRANDA-MIRANDA, Estefan, COSSÍO-BAYÚGAR, Raquel, TREJO-CASTRO, Lauro et AGUILAR-DÍAZ, Hugo (2023). Single Amino Acid Polymorphisms in the Fasciola hepatica Carboxylesterase Type B Gene and Their Potential Role in Anthelmintic Resistance. *Pathogens,* 12, art. 1255. DOI 10.3390/pathogens12101255.

MONTELLA, Isabela Reis, SCHAMA, Renata et VALLE, Denise (2012). The classification of esterases: an important gene family involved in insecticide resistance - a review. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 107, pp. 437-449. DOI 10.1590/s0074-02762012000400001.

MONTHIOUX, Mathilde (2016). *Les médicaments anthelminthiques équins : vers leur gestion raisonnée et l'utilisation de plantes médicinales aux propriétés antiparasitaires* [en ligne]. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Limoges : Université de Limoges. [Consulté le 6 décembre 2024]. Disponible sur : http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-47403

MOOSAVI, Behrooz, BERRY, Edward A., ZHU, Xiao-Lei, YANG, Wen-Chao et YANG, Guang-Fu (2019). The assembly of succinate dehydrogenase: a key enzyme in bioenergetics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76, pp. 4023-4042. DOI 10.1007/s00018-019-03200-7.

MORIN, S, WILLIAMSON, M. S, GOODSON, S. J, BROWN, J. K, TABASHNIK, B. E et DENNEHY, T. J (2002). Mutations in the *Bemisia tabaci para* sodium channel gene associated with resistance to a pyrethroid plus organophosphate mixture. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 32, pp. 1781-1791. DOI 10.1016/S0965-1748(02)00137-6.

MORITA, Masayuki, UEDA, Tsuyoshi, YONEDA, Tetsuo, KOYANAGI, Tohru et HAGA, Takahiro (2007). Flonicamid, a novel insecticide with a rapid inhibitory effect on aphid feeding. *Pest Management Science*, 63, pp. 969-973. DOI 10.1002/ps.1423.

MORSE, JG, FABER, BA, HODDLE, MS et ESKALEN, A. *UC IPM Pest Management Guidelines : Avocado* [en ligne]. *In : https://ipm.ucanr.edu/*. University of California Statewide Integrated Pest Management Program. Septembre 2016. [Consulté le 10 janvier 2025]. Disponible sur : https://ipm.ucanr.edu/agriculture/avocado/grasshoppers/#gsc.tab=0

MOTA-SANCHEZ, D et WISE, J.C. (2025). The Arthropod Pesticide Resistance Database [Base de données, en ligne]. *Michigan State University*. [Consulté le 1 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.pesticideresistance.org/search.php

MULLIN, Christopher A. et SCOTT, Jeffrey G. Biomolecular Basis for Insecticide Resistance. In : MULLIN, Christopher A. et SCOTT, Jeffrey G. (1992), *Molecular Mechanisms of Insecticide Resistance* [en ligne]. Washington D.C. : American Chemical Society, 505, pp. 1-13. [Consulté le 13 janvier 2025]. ISBN 978-0-8412-2474-2. Disponible sur : https://doi.org/10.1021/bk-1992-0505.ch001.

MUNIZ-JUNIOR, Gilberto, ROQUE, Fábio de Oliveira, PIRES, Aliny PF. et GUARIENTO, Rafael D. (2023). Are lower pesticide doses better? An evolutionary perspective on integrated pest management. *Ecological Modelling*, 482, art. 110408. DOI 10.1016/j.ecolmodel.2023.110408.

MURAI, Masatoshi, SEKIGUCHI, Koji, NISHIOKA, Takaaki et MIYOSHI, Hideto (2009). Characterization of the inhibitor binding site in mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase by photoaffinity labeling using a quinazoline-type inhibitor. *Biochemistry*, 48, pp. 688-698. DOI 10.1021/bi8019977.

NAGAR, Gaurav, UPADHAYA, Deepak, SHARMA, Anil Kumar, KUMAR, Rinesh, FULAR, Ashutosh et GHOSH, Srikant (2021). Association between overexpression of cytochrome P450 genes and deltamethrin resistance in *Rhipicephalus microplus*. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 12, art. 101610. DOI 10.1016/j.ttbdis.2020.101610.

NAKAGAWA, Yoshiaki. Nonsteroidal Ecdysone Agonists. In : LITWACK Gerald (2005), *Insect Hormones, Vitamins & Hormones* [en ligne]. Cambridge, MA : Academic Press. Volume 73, pp. 131-173. [Consulté le 22 octobre 2024]. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672905730053

NAKAO, Toshifumi, HAMA, Masako, KAWAHARA, Nobuyuki et HIRASE, Kangetsu (2012). Fipronil resistance in *Sogatella furcifera*: Molecular cloning and functional expression of wild-type and mutant RDL GABA receptor subunits. *Journal of Pesticide Science*, 37, pp. 37-44. DOI 10.1584/jpestics.D11-018.

NAKAO, Toshifumi et BANBA, Shinichi (2015). Minireview: Mode of action of meta-diamide insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 121, pp. 39-46. DOI 10.1016/j.pestbp.2014.09.010.

NARUSUYE, K., NAKAO, T., ABE, R., NAGATOMI, Y., HIRASE, K. et OZOE, Y. (2007). Molecular cloning of a GABA receptor subunit from Laodelphax striatella (Fallén) and patch clamp analysis of the homo-oligomeric receptors expressed in a Drosophila cell line. *Insect Molecular Biology*, 16, pp. 723-733. DOI 10.1111/j.1365-2583.2007.00766.x.

NATARAJAN, Vijayakumari, ANUSHA, Nitta, GOVINDARAJAN, Selvakumari, PH, Sundaravadivel, et SCHOLAR, D. Chapter 10: Insect resistance to pesticides. In: CHHANGANI, G., YADAV, T., DANGI, N.L., LEKHA (2024), *Entomology Chronicles : A Collaborative Insight,* Volume 1. Kurukshetra : Stella International Publication.

NATH, Nisa S., BHATTACHARYA, Ishita, TUCK, Andrew G., SCHLIPALIUS, David I. et EBERT, Paul R. (2011). Mechanisms of Phosphine Toxicity. *Journal of Toxicology*, 2011 (3), art. 494168. DOI 10.1155/2011/494168.

NAUEN, Ralf, BRETSCHNEIDER, Thomas, ELBERT, Alfred, FISCHER, Reiner et TIEMAN, Ralf (2003). Spirodiclofen and Spiromesifen. *Pesticide Outlook*, 14, pp. 243-246. DOI 10.1039/B314855F.

NAUEN, Ralf et SMAGGHE, Guy (2006). Mode of action of etoxazole. *Pest Management Science*, 62(5), pp. 379-382. DOI 10.1002/ps.1192.

NAUEN, R., ELBERT, A., MCCAFFERY, A., SLATER, R. et SPARKS, T.C. (2011). IRAC: Insecticide Resistance, and Mode of Action Classification of Insecticides, In: KRÄMER W., SCHIRMER U., JESCHKE P., WITSCHEL M. (2011). *Modern Crop Protection Compounds* [en ligne]. Weinheim : Wiley VCH, pp. 935–955. ISBN 978-3-527-64417-9

NAUEN, R., JESCHKE, P., VELTEN, R., BECK, M.E., EBBINGHAUS-KINTSCHER, U., THIELERT, W., et al. (2014). Flupyradifurone: a brief profile of a new butenolide insecticide. *Pest Management Science*, 71, pp. 850–862. DOI 10.1002/ps.3932.

NAUEN, Ralf, ZIMMER, Christoph T. et VONTAS, John (2021). Heterologous expression of insect P450 enzymes that metabolize xenobiotics. *Current Opinion in Insect Science*, 43, pp. 78-84. DOI 10.1016/j.cois.2020.10.011.

NAUEN, Ralf, BASS, Chris, FEYEREISEN, René et VONTAS, John (2022). The Role of Cytochrome P450s in Insect Toxicology and Resistance. *Annual Review of Entomology*, 67, pp. 105-124. DOI 10.1146/annurev-ento-070621-061328.

NCATS, s.d. CLORSULON. *Inxight Drugs* [en ligne]. s.d. [Consulté le 7 novembre 2024]. Disponible à l'adresse : https://drugs.ncats.io/drug/EG1ZDO6LRD

NELSON, D. R., KOYMANS, L., KAMATAKI, T., STEGEMAN, J. J., FEYEREISEN, R., WAXMAN, D. J., et al. (1996). P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*, 6, pp. 1-42. DOI 10.1097/00008571-199602000-00002.

NEUPANE, Prashant, BHUJU, Sudina, THAPA, Nita et BHATTARAI, Hitesh Kumar (2019). ATP Synthase: Structure, Function and Inhibition. *Biomolecular Concepts*, 10, pp. 1-10. DOI 10.1515/bmc-2019-0001.

NEWCOMB, R. D., CAMPBELL, P. M., OLLIS, D. L., CHEAH, E., RUSSELL, R. J. et OAKESHOTT, J. G. (1997). A single amino acid substitution converts a carboxylesterase to an organophosphorus hydrolase and confers insecticide resistance on a blowfly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, pp. 7464-7468. DOI 10.1073/pnas.94.14.7464.

NIKLAS, Beata, RYDZEWSKI, Jakub, LAPIED, Bruno et NOWAK, Wieslaw (2023). Toward Overcoming Pyrethroid Resistance in Mosquito Control: The Role of Sodium Channel Blocker Insecticides. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, art. 10334. DOI 10.3390/ijms241210334.

NIKODYM, Jacob E. (2021). Perspectives on Insecticide Resistance Management: Past, Present, and Future. *ETD collection for University of Nebraska-Lincoln*, pp. 1-55.

NOGALES, E. (2000). Structural insights into microtubule function. *Annual Review of Biochemistry*, 69, pp. 277-302. DOI 10.1146/annurev.biochem.69.1.277.

NOLAN, James (1985). Mechanisms of resistance to chemicals in arthropod parasites of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, 18, pp. 155-166. DOI 10.1016/0304-4017(85)90064-0.

O'HALLORAN, Damien M. (2021). Database of glutamate-gated chloride (GluCl) subunits across 125 nematode species: patterns of gene accretion and sequence diversification. *G3: Genes|Genomes|Genetics*, 12. DOI 10.1093/g3journal/jkab438.

O'REILLY, Andrias O., KHAMBAY, Bhupinder P. S., WILLIAMSON, Martin S., FIELD, Linda M., WALLACE, B. A. et DAVIES, T. G. Emyr (2006). Modelling insecticide-binding sites in the voltage-gated sodium channel. *Biochemical Journal*, 396, pp. 255-263. DOI 10.1042/BJ20051925.

OKUN, J. G., LÜMMEN, P. et BRANDT, U. (1999). Three classes of inhibitors share a common binding domain in mitochondrial complex I (NADH:ubiquinone oxidoreductase). *The Journal of Biological Chemistry*, 274, pp. 2625-2630. DOI 10.1074/jbc.274.5.2625.

ONOZAKI, Y., HORIKOSHI, R., OHNO, I., KITSUDA, S., DURKIN, K.A., SUZUKI, T., et al. (2017). Flupyrimin: A Novel Insecticide Acting at the Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65, pp. 7865–7873. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02924

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ - OMS (1957). *Comité d'experts des insecticides [réuni à Genève du 10 au 17 juillet 1956]* : septième rapport [en ligne]. [Consulté le 17 janvier 2025]. Disponible sur : https://iris.who.int/handle/10665/36965

OSADA, Naoki, MIYAGI, Ryutaro et TAKAHASHI, Aya (2017). Cis- and Trans-regulatory Effects on Gene Expression in a Natural Population of *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 206, pp. 2139-2148. DOI 10.1534/genetics.117.201459.

OZOE, Yoshihisa. Chapter Four - γ-Aminobutyrate- and Glutamate-gated Chloride Channels as Targets of Insecticides. In : COHEN, Ephraim (2013), *Advances in Insect Physiology*. *Target Receptors in the Control of Insect Pests: Part I* [en ligne], Cambridge, MA : Academic Press, pp. 211-286. [Consulté le 16 octobre 2024]. Disponible à l'adresse : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123943897000041

OZOE, Yoshihisa, NAKAO, Toshifumi, KONDO, Shu, YOSHIOKA, Yasuhide, OZOE, Fumiyo et BANBA, Shinichi (2024). Knock-in mutagenesis in *Drosophila Rdl* underscores the critical role of the conserved M3 glycine in mediating the actions of broflanilide and isocycloseram on GABA receptors. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 199, art. 105776. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.105776.

PAGE, Stephen W. Chapter 10 - Antiparasitic drugs. In : MADDISON, JILL E, PAGE, STEPHEN W et CHURCH, DAVID B (2008), *Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition)* [en ligne]. Edinburgh : W.B. Saunders. pp. 198-260. [Consulté le 19 octobre 2024]. ISBN 978-0-7020-2858-8. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702028588500129

PALLIS, Samuel, ALYOKHIN, Andrei, MANLEY, Brian, RODRIGUES, Thais, BARNES, Ethann et NARVA, Kenneth (2023). Effects of Low Doses of a Novel dsRNA-based Biopesticide (Calantha) on the Colorado Potato Beetle. *Journal of Economic Entomology*, 116, pp. 456-461. DOI 10.1093/jee/toad034.

PALLIS, Samuel, ALYOKHIN, Andrei, MANLEY, Brian, RODRIGUES, Thais B., BUZZA, Aaron, BARNES, Ethann et NARVA, Kenneth (2022). Toxicity of a novel dsRNA-based

insecticide to the Colorado potato beetle in laboratory and field trials. *Pest Management Science*, 78, pp. 3836-3848. DOI 10.1002/ps.6835.

PAN, Chengyuan, ZHOU, Yun et MO, Jianchu (2008). The clone of laccase gene and its potential function in cuticular penetration resistance of *Culex pipiens pallens* to fenvalerate. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93, pp. 105-111. DOI 10.1016/j.pestbp.2008.12.003.

PAN, Huiya, SONG, Bo, LIAO, Jiajie, ZHANG, Yixi et LIU, Zewen (2024). Buprofezin delayed the molting of *Pardosa pseudoannulata*, a predatory enemy for insect pests, by suppressing chitin synthase 1 expression. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 199, art. 105798. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.105798.

PAN, Yiou, ZENG, Xiaochun, WEN, Shuyuan, GAO, Xiwu, LIU, Xuemei, TIAN, Fayi et SHANG, Qingli (2020). Multiple ATP-binding cassette transporters genes are involved in thiamethoxam resistance in *Aphis gossypii* glover. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 167, art. 104558. DOI 10.1016/j.pestbp.2020.104558.

PANDIAN, Subramani et RAMESH, Manikandan. Development of Pesticide Resistance in Pests. In : PRABHAT Kumar Srivastava, VIJAY Pratap Singh, ANITA Singh, DURGESH Kumar Tripathi, SAMIKSHA Singh, SHEO Mohan Prasad, DEVENDRA Kumar Chauhan (2020). *Pesticides in Crop Production* [en ligne]. Weinheim : Wiley VCH, pp. 1-13. [Consulté le 24 novembre 2024]. ISBN 978-1-119-43224-1. Disponible sur : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119432241.ch1

PANG, Y.-P. Chapter Six - Insect Acetylcholinesterase as a Target for Effective and Environmentally Safe Insecticides, in: COHEN, E. (2014), *Advances in Insect Physiology, Target Receptors in the Control of Insect Pests: Part II*. Cambridge, MA : Academic Press, pp. 435–494. ISBN: 9780124170100

PAPICH, Mark G. *Melarsomine Dihydrochloride*. In : PAPICH, Mark G. (2021), *Papich Handbook of Veterinary Drugs (Fifth Edition)* [en ligne]. St. Louis, MO : W.B. Saunders. pp. 563-565. [Consulté le 6 novembre 2024]. ISBN 978-0-323-70957-6. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323709576003289

PARTHASARATHY, Ramaseshadri et PALLI, Subba Reddy (2021). Stage-specific action of juvenile hormone analogs. *Journal of Pesticide Science*, 46, pp. 16-22. DOI 10.1584/jpestics.D20-084.

PASAY, Cielo, ARLIAN, Larry, MORGAN, Marjorie, GUNNING, Robin, ROSSITER, Louise, HOLT, Deborah, WALTON, Shelley, BECKHAM, Simone et MCCARTHY, James (2009). The Effect of Insecticide Synergists on the Response of Scabies Mites to Pyrethroid Acaricides. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 3. DOI 10.1371/journal.pntd.0000354.

PAVLIDI, Nena, VONTAS, John et VAN LEEUWEN, Thomas (2018). The role of glutathione S-transferases (GSTs) in insecticide resistance in crop pests and disease vectors. *Current Opinion in Insect Science*, 27, pp. 97-102. DOI 10.1016/j.cois.2018.04.007.

PAYUMO, Jane, BELLO-BRAVO, Julia, CHENNURU, Vineeth, MERCENE, Solo Arman, YIM, Chaeyeon, DUYNSLAGER, Lee, KANAMARLAPUDI, Bhanu, POSOS-PARRA, Omar, PAYUMO, Sky et MOTA-SANCHEZ, David (2024). An Assessment Model for Agricultural

Databases: The Arthropod Pesticide Resistance Database as a Case Study. *Insects*, 15, p. 747. DOI 10.3390/insects15100747.

PELOSI, Paolo, IOVINELLA, Immacolata, ZHU, Jiao, WANG, Guirong et DANI, Francesca R. (2018). Beyond chemoreception: diverse tasks of soluble olfactory proteins in insects. *Biological Reviews*, 93, pp. 184-200. DOI 10.1111/brv.12339.

PERRY, Trent, MCKENZIE, John A. et BATTERHAM, Philip (2007). A Dα6 knockout strain of *Drosophila melanogaster* confers a high level of resistance to spinosad. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 37, pp. 184-188. DOI 10.1016/j.ibmb.2006.11.009.

PERRY, Trent, BATTERHAM, Philip et DABORN, Phillip J. (2011). The biology of insecticidal activity and resistance. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 41, pp. 411-422. DOI 10.1016/j.ibmb.2011.03.003.

PHILLIPS, J. R., GRAVES, J. B. et LUTTRELL, R. G. (1989). Insecticide resistance management: Relationship to integrated pest management. *Pesticide Science*, 27(4), pp. 459-464. DOI 10.1002/ps.2780270409.

PIGNATELLI, P., INGHAM, V. A., BALABANIDOU, V., VONTAS, J., LYCETT, G. et RANSON, H. (2018). The Anopheles gambiae ATP-binding cassette transporter family: phylogenetic analysis and tissue localization provide clues on function and role in insecticide resistance. *Insect Molecular Biology*, 27, pp. 110-122. DOI 10.1111/imb.12351.

PIMENTEL, David (2005). Environmental and Economic Costs of the Application of Pesticides Primarily in the United States. *Environment, Development and Sustainability*, 7, pp. 229-252. DOI 10.1007/s10668-005-7314-2.

PLUTHERO, F. G. et THRELKELD, S. F. H. (1981). Genetic Differences in Malathion Avoidance and Resistance in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Economic Entomology*, 74, pp. 736-740. DOI 10.1093/jee/74.6.736.

POHL, Paula C., KLAFKE, Guilherme M., CARVALHO, Danielle D., MARTINS, João Ricardo, DAFFRE, Sirlei, DA SILVA VAZ, Itabajara et MASUDA, Aoi (2011). ABC transporter efflux pumps: A defense mechanism against ivermectin in *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*. *International Journal for Parasitology*, 41(13), pp. 1323-1333. DOI 10.1016/j.ijpara.2011.08.004.

POHL, Paula C., KLAFKE, Guilherme M., JÚNIOR, José Reck, MARTINS, João Ricardo, DA SILVA VAZ, Itabajara et MASUDA, Aoi (2012). ABC transporters as a multidrug detoxification mechanism in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Parasitology Research*, 111, pp. 2345-2351. DOI 10.1007/s00436-012-3089-1.

PRICE, Daniel R. G. et GATEHOUSE, John A. (2008). RNAi-mediated crop protection against insects. *Trends in Biotechnology*, 26, pp. 393-400. DOI 10.1016/j.tibtech.2008.04.004.

PROUDFOOT, Alex T. (2009). Aluminium and zinc phosphide poisoning. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*,47(2), pp. 89-100. DOI 10.1080/15563650802520675.

PU, Jian et CHUNG, Henry (2024). New and emerging mechanisms of insecticide resistance. *Current Opinion in Insect Science*, 63, art. 101184. DOI 10.1016/j.cois.2024.101184.

PUINEAN, Alin M., FOSTER, Stephen P., OLIPHANT, Linda, DENHOLM, Ian, FIELD, Linda M., MILLAR, Neil S., et al. (2010). Amplification of a Cytochrome P450 Gene Is Associated with Resistance to Neonicotinoid Insecticides in the Aphid Myzus persicae. *PLOS Genetics*, 6. DOI 10.1371/journal.pgen.1000999.

PUINEAN, Alin M., LANSDELL, Stuart J., COLLINS, Toby, BIELZA, Pablo et MILLAR, Neil S. (2013). A nicotinic acetylcholine receptor transmembrane point mutation (G275E) associated with resistance to spinosad in *Frankliniella occidentalis*. *Journal of Neurochemistry*, 124, pp. 590-601. DOI 10.1111/jnc.12029.

QIAO, Xiaomu, ZHANG, Xiaoyu, ZHOU, Zhendong, GUO, Lei, WU, Weiping, MA, Suhan, et al. (2022). An insecticide target in mechanoreceptor neurons. *Science Advances*, 8. DOI 10.1126/sciadv.abq3132.

RANGANATHAN, Janet, WAITE, Richard, SEARCHINGER, Tim et HANSON, Craig (2018). How to Sustainably Feed 10 Billion People by 2050, in 21 Charts [en ligne]. *World Resources Institute*. [Consulté le 14 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.wri.org/insights/how-sustainably-feed-10-billion-people-2050-21-charts

RANSON, H., JENSEN, B., VULULE, J. M., WANG, X., HEMINGWAY, J. et COLLINS, F. H. (2000). Identification of a point mutation in the voltage-gated sodium channel gene of Kenyan *Anopheles gambiae* associated with resistance to DDT and pyrethroids. *Insect Molecular Biology*, 9, pp. 491-497. DOI 10.1046/j.1365-2583.2000.00209.x.

RAVINET, Nadine, CHAUVIN, Alain, CHARTIER, Christophe et DUVAUCHELLE WACHÉ, Aurore (2015). *Guide d'intervention pour la maîtrise du risque parasitaire lié aux strongles digestifs en troupeaux bovins laitiers*. Nantes : *UMT Maitrise de la Santé des troupeaux bovins*. 123p. Disponible sur : https://idele.fr/?eID=cmis_download&oID=workspace%3A%2F%2FSpacesStore%2Fe95ea997-8042-4e36-8da0-495de75496e9&cHash=02fb7ee23e1635572db6f9b933460aab

RAVINET, N., CHARTIER, C., HOSTE, H., MAHIEU, M., DUVAUCHELLE-WACHE, A., MERLIN, A., et al. (2017). Enjeux et outils du traitement raisonné contre les strongles gastro-intestinaux chez les bovins et les petits ruminants. *INRAE Productions Animales*, 30, pp. 57-76. DOI 10.20870/productions-animales.2017.30.1.2233.

RAVINET, Nadine, CHARTIER, Christophe, MERLIN, Aurélie et CHAUVIN, Alain (2019). Influence de la conduite du pâturage sur le risque parasitaire lié aux strongles digestifs. *Fourrages*, 238, pp. 153-160.

RAVULA, Anandha Rao et YENUGU, Suresh (2021). Pyrethroid based pesticides - chemical and biological aspects. *Critical Reviews in Toxicology*, 51, pp. 117-140. DOI 10.1080/10408444.2021.1879007.

READ, Austin D., BENTLEY, Rachel ET., ARCHER, Stephen L. et DUNHAM-SNARY, Kimberly J. (2021). Mitochondrial iron–sulfur clusters: Structure, function, and an emerging role in vascular biology. *Redox Biology*, 47. DOI 10.1016/j.redox.2021.102164.

Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence

européenne des médicaments (J.O.U.E. 30 avril 2004). Disponible sur : https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=OJ:L:2004:136:TOC

Règlement (CE) n°470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n°2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil (J.O.U.E. 16 juin 2009), Disponible sur : https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:152:0011:0022:fr:PDF

Règlement (UE) No 37/2010 de la commission relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale (J.O.U.E. 20 janvier 2010). [Consulté le 10 mars 2024] Disponible sur : https://www.anses.fr/fr/content/r%C3%A9glement-ue-no-372010-de-la-commission-relatif-aux-substances-pharmacologiquement-actives

Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE. [Consulté le 10 mars 2024] Disponible sur : http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj

REMNANT, Emily J., GOOD, Robert T., SCHMIDT, Joshua M., LUMB, Christopher, ROBIN, Charles, DABORN, Phillip J. et BATTERHAM, Philip (2013). Gene duplication in the major insecticide target site, *Rdl*, in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, pp. 14705-14710. DOI 10.1073/pnas.1311341110.

REN, Zhenning, CHHETRI, Abhishek, GUAN, Ziqiang, SUO, Yang, YOKOYAMA, Kenichi et LEE, Seok-Yong (2022). Structural basis for inhibition and regulation of a chitin synthase from Candida albicans. *Nature Structural & Molecular Biology*, 29, pp. 653-664. DOI 10.1038/s41594-022-00791-x.

RÉSEAU DE RÉFLEXION ET DE RECHERCHE SUR LA RÉSISTANCE AUX PESTICIDES - R4P (2016). *Trends and Challenges in Pesticide Resistance Detection [*en ligne*]*. Disponible sur : https://www.r4p-inra.fr/fr/trends-and-challenges-in-pesticide-resistance-detection/

RÉSEAU DE RÉFLEXION ET DE RECHERCHE SUR LA RÉSISTANCE AUX PESTICIDES - R4P (2020). Mécanismes de résistance [en ligne]. [Consulté le 28 janvier 2024]. Disponible sur : https://www.r4p-inra.fr/fr/mecanismes-de-resistance/

RÉSEAU REX (RÉSISTANCE AUX XÉNOBIOTIQUES) dont BOURGUET, Denis, DELMOTTE, François, FRANCK, Pierre, GUILLEMAUD, Thomas, REBOUD, Xavier, VACHER, Corinne et WALKER, Anne-Sophie (2013). Gestion des résistances. L'importance des modalités de déploiement des substances. *Phytoma*, 669, pp. 10 à 14. Disponible sur : https://corinne-vacher.com/wp-content/uploads/2014/11/rex_phytoma_2013.pdf

RICH, Peter (2003). The molecular machinery of Keilin's respiratory chain. *Biochemical Society transactions*, 31, pp. 1095-105. DOI 10.1042/BST0311095.

RICH, Peter R. (2017). Mitochondrial cytochrome c oxidase: catalysis, coupling and controversies. *Biochemical Society Transactions*, 45, pp. 813-829. DOI 10.1042/BST20160139.

RICHARD, Lorenza (2017). Un changement de philosophie est nécessaire pour une utilisation raisonnée des antiparasitaires [en ligne]. *La Semaine Vétérinaire*, Numéro 1742, 28p. [Consulté le 22 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1742/un-changement-de-philosophie-est-necessaire-pour-une-utilisation-raisonnee-des-antiparasitaires.html

RINKEVICH, F. D., ZHANG, L., HAMM, R. L., BRADY, S. G., LAZZARO, B. P. et SCOTT, J. G. (2006). Frequencies of the pyrethroid resistance alleles of Vssc1 and CYP6D1 in house flies from the eastern United States. *Insect Molecular Biology*, 15, pp. 157-167. DOI 10.1111/j.1365-2583.2006.00620.x.

RIVERON, Jacob M, YUNTA, Cristina, IBRAHIM, Sulaiman S, DJOUAKA, Rousseau, IRVING, Helen, MENZE, Benjamin D, et al. (2014). A single mutation in the GSTe2 gene allows tracking of metabolically based insecticide resistance in a major malaria vector. *Genome Biology*, 15. DOI 10.1186/gb-2014-15-2-r27.

ROBINSON, Mark W., MCFERRAN, Neil, TRUDGETT, Alan, HOEY, Liz et FAIRWEATHER, Ian (2004). A possible model of benzimidazole binding to β-tubulin disclosed by invoking an inter-domain movement. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 23, pp. 275-284. DOI 10.1016/j.jmgm.2004.08.001.

ROCA-ACEVEDO, Gonzalo, BOSCARO, Ivana et TOLOZA, Ariel Ceferino (2023). Global Pattern of *kdr*-Type Alleles in *Musca domestica* (L.). *Current Tropical Medicine Reports*, 10, pp. 1-10. DOI 10.1007/s40475-022-00281-6.

RODITAKIS, Emmanouil, TSAGKARAKOU, Anastasia et VONTAS, John (2006). Identification of mutations in the para sodium channel of *Bemisia tabaci* from Crete, associated with resistance to pyrethroids. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 85, pp. 161-166. DOI 10.1016/j.pestbp.2005.11.007.

RODITAKIS, Emmanouil, MAVRIDIS, Konstantinos, RIGA, Maria, VASAKIS, Emmanouil, MOROU, Evangelia, RISON, Jean Luc et VONTAS, John (2017). Identification and detection of indoxacarb resistance mutations in the para sodium channel of the tomato leafminer, *Tuta absoluta*. *Pest Management Science*, 73, pp. 1679-1688. DOI 10.1002/ps.4513.

RODRIGUES, Thais B., MISHRA, Sambit K., SRIDHARAN, Krishnakumar, BARNES, Ethann R., ALYOKHIN, Andrei, TUTTLE, Rich, et al. (2021). First Sprayable Double-Stranded RNA-Based Biopesticide Product Targets Proteasome Subunit Beta Type-5 in Colorado Potato Beetle (*Leptinotarsa decemlineata*). *Frontiers in Plant Science*, 12. DOI 10.3389/fpls.2021.728652.

ROGHANI, A., FELDMAN, J., KOHAN, S.A., SHIRZADI, A., GUNDERSEN, C.B., BRECHA, N., EDWARDS, R.H. (1994). Molecular cloning of a putative vesicular transporter for acetylcholine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, pp. 10620–10624. DOI 10.1073/pnas.91.22.10620

ROSENBERRY, T.L. (1975). Acetylcholinesterase. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 43, pp. 103–218. DOI 10.1002/9780470122884.ch3

ROSS, Mary H. et SILVERMAN, Jules (1995). Genetic studies of a behavioral mutant, glucose aversion, in the German cockroach (*Dictyoptera: Blattellidae*). *Journal of Insect Behavior*, 8, pp. 825-834. DOI 10.1007/BF02009509.

ROSTANT, Wayne G., WEDELL, Nina et HOSKEN, David J. Chapter 2 - Transposable Elements and Insecticide Resistance. In : GOODWIN, Stephen F., FRIEDMANN, Theodore et DUNLAP, Jay C. (2012), *Advances in Genetics* [en ligne]. Cambridge, MA : Academic Press. pp. 169-201. [Consulté le 19 novembre 2024]. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012394394100002X

ROUSH, Richard T. (1989). Designing resistance management programs: How can you choose? *Pesticide Science*, 26, pp. 423-441. DOI 10.1002/ps.2780260409.

RUFENER, Lucien, MÄSER, Pascal, RODITI, Isabel et KAMINSKY, Ronald (2009). Haemonchus contortus Acetylcholine Receptors of the DEG-3 Subfamily and Their Role in Sensitivity to Monepantel. *PLOS Pathogens*, 5(4). DOI 10.1371/journal.ppat.1000380.

RUGG, Doug, BUCKINGHAM, Stephen, SATTELLE, David et JANSSON, Richard (2005). The Insecticidal Macrocyclic Lactones. In : LAWRENCE I Gilbert, KOSTAS Latrou, SARJEET S. Gill (réédité en 2010). *Insect Pharmacology: Channels, Receptors, Toxins and Enzymes*. Londres : Elsevier, pp. 69-96. ISBN : 978-0-12-381447-0.

RUIZ-HUIDOBRO, Claire (2018). *Impact du pâturage cellulaire sur la dynamique des populations de strongles gastro- intestinaux chez les ovins* [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse : École Nationale Vétérinaire de Toulouse. [Consulté le 4 janvier 2025]. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04540436

RUSSELL, Robyn J, CLAUDIANOS, Charles, CAMPBELL, Peter M, HORNE, Irene, SUTHERLAND, Tara D et OAKESHOTT, John G (2004). Two major classes of target site insensitivity mutations confer resistance to organophosphate and carbamate insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 79, pp. 84-93. DOI 10.1016/j.pestbp.2004.03.002.

RUST, Michael K. (2020). Recent Advancements in the Control of Cat Fleas. *Insects*, 11, art. 668. DOI 10.3390/insects11100668.

SAARI, Seppo, NÄREAHO, Anu et NIKANDER, Sven. Chapter 12 - Therapy and Control. In : SAARI, Seppo, NÄREAHO, Anu et NIKANDER, Sven (2019), *Canine Parasites and Parasitic Diseases* [en ligne]. Cambridge, MA : Academic Press. pp. 247-254. [Consulté le 6 novembre 2024]. ISBN 978-0-12-814112-0. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012814112000012X

SAEGER, Beate, SCHMITT-WREDE, Hans-Peter, DEHNHARDT, Markus, BENTEN, W. Peter M., KRÜCKEN, Jürgen, HARDER, Achim et al. (2001). Latrophilin-like receptor from the parasitic nematode Haemonchus contortus as target for the anthelmintic depsipeptide PF1022A. *The FASEB Journal*, 15, pp. 1332-1334. DOI 10.1096/fj.00-0664fje.

SAGOT, Laurence, JACQUIET, Philippe, RUIZ-HUIDOBRO, Claire, VALADIER, Cécile et GAUTIER, Denis (2018). *Pâturage cellulaire et parasitisme en production ovine : bilan de deux campagnes de suivi* [Rapport, en ligne]. Interrégional : Centre Interrégional

d'Information et de Recherche en Production Ovine. [Consulté le 21 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.inn-ovin.fr/paturage-cellulaire-parasitisme-production-ovine-enseignements-dune-premiere-campagne-de-suivi/

SALGADO, V., SPARKS, T. (2005). *The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*. In : GILBERT, Lawrence I. (2010). *Comprehensive Molecular Insect Science* [en ligne]. Amsterdam : Elsevier. pp. 137-173. ISBN 978-0-444-51924-5. Disponible sur : https://doi.org/10.1016/B0-44-451924-6/00078-8

SALGADO V. (2017). Insect TRP channels as targets for insecticides and repellents. *Journal of Pesticide Sciences*, 42, pp.1-6. DOI 10.1584/jpestics.D16-104.

SANDS, B., GIROUX, L., BRUCE, J. et DARBY, H. (2024). Integrated parasite management (IPM) and the pasture ecosystem: Optimizing outcomes for cattle, insect biodiversity, and soil health [en ligne]. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 368, art. 109022. [Consulté le 23 janvier 2025]. DOI 10.1016/j.agee.2024.109022. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167880924001403

SANGSTER, N. C (2001). Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology*, 98, pp. 89-109. DOI 10.1016/S0304-4017(01)00425-3.

SANTOS, V.S.V. et PEREIRA, B.B. (2020). Properties, toxicity and current applications of the biolarvicide spinosad. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, Critical Reviews, 23, pp.13–26. DOI 10.1080/10937404.2019.1689878

SASKATCHEWAN. *Economic Thresholds of Insect Pests* [en ligne]. Saskatchewan.ca (sans date). [Consulté le 16 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.saskatchewan.ca/business/agriculture-natural-resources-and-industry/agribusiness-farmers-and-ranchers/crops-and-irrigation/insects/economic-thresholds-of-insect-pests

SATTAR, Sampurna, MARTINEZ, Mario T., RUIZ, Andres F., HANNA-ROSE, Wendy et THOMPSON, Gary A. (2019). Nicotinamide Inhibits Aphid Fecundity and Impacts Survival. *Scientific Reports*, 9. DOI 10.1038/s41598-019-55931-z

SATTELLE, David B., CORDOVA, Daniel et CHEEK, Timothy R. (2008). Insect ryanodine receptors: molecular targets for novel pest control chemicals. *Invertebrate neuroscience: IN*, 8, pp. 107-119. DOI 10.1007/s10158-008-0076-4.

SCHNEIDER, D. (2000). Using Drosophila as a model insect. *Nature Reviews. Genetics*, 1(3), pp. 218-226. DOI 10.1038/35042080.

SCHOENIAN, Susan et NELSON, Enrique (2019). Best Management Practices for Internal Parasite Control in Small Ruminants [en ligne]. *Professional Agricultural Workers Journal (PAWJ)*, 6. [Consulté le 3 janvier 2025]. Disponible sur : https://ideas.repec.org//a/ags/pawjal/319690.html

SCHULER, Franz et CASIDA, John E (2001). The insecticide target in the PSST subunit of complex I. *Pest Management Science*, 57, pp. 932-940. DOI 10.1002/ps.364.

SCHULER, Tanja H., MARTINEZ-TORRES, David, THOMPSON, Andrew J., DENHOLM, Ian, DEVONSHIRE, Alan L., DUCE, Ian R. et WILLIAMSON, Martin S. (1998). Toxicological, Electrophysiological, and Molecular Characterisation of Knockdown

Resistance to Pyrethroid Insecticides in the Diamondback Moth, *Plutella xylostella*(L.). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 59, pp. 169-182. DOI 10.1006/pest.1998.2320.

SCIUTO, Alfred M., WONG, Benjamin J., MARTENS, Margaret E., HOARD-FRUCHEY, Heidi et PERKINS, Michael W. (2016). Phosphine toxicity: a story of disrupted mitochondrial metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1374, p. 41. DOI 10.1111/nyas.13081.

SCOTT, Jeffrey G., BAKER, Oshneil S., DRESSEL, Anastacia E., NORRIS, Rachel H. et BURGESS, Edwin R. (2024). Isolation and characterization of the decreased cuticular penetration mechanism of fluralaner resistance in the house fly, *Musca domestica*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 205. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.106154

SHALABY, Hatem A. (2013). Anthelmintics Resistance; How to Overcome it? *Iranian Journal of Parasitology*, 8, pp. 18-32. Disponible sur : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23682256/

SHANG, Jiao, DONG, Wenyang, FANG, Haibo, WANG, Cuicui, YANG, Hengli, CHEN, Zhao, et al. (2023). Effects of dimpropyridaz on feeding behavior, locomotivity and biological parameters of Aphis gossypii. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 197. DOI 10.1016/j.pestbp.2023.105694.

SHEETS, Joel J., BRETSCHNEIDER, Thomas et NAUEN, Ralf. Chitin Synthesis. In: KRÄMER W., SCHIRMER U., JESCHKE P., WITSCHEL M. (2011). *Modern Crop Protection Compounds* [en ligne]. Weinheim : Wiley VCH, pp. 999-1027. [Consulté le 20 octobre 2024]. ISBN 978-3-527-64417-9. Disponible sur : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527644179.ch29

SHEN, Rui-xin, WANG, Yi-ting, WU, Jia-hong, ZHANG, Ning, ZHANG, Heng-duan, XING, Dan, et al. (2022). Deltamethrin interacts with Culex quinquefasciatus odorant-binding protein: a novel potential resistance mechanism. *Parasites & Vectors*, 15, p. 2. DOI 10.1186/s13071-021-05041-5.

SHRESTHA, Riya, JOHNSON, Edward et BYRNE, Frances L. (2021). Exploring the therapeutic potential of mitochondrial uncouplers in cancer. *Molecular Metabolism*, 51. DOI 10.1016/j.molmet.2021.101222.

SIDDIQUI, Junaid Ali, FAN, Ruidong, NAZ, Hira, BAMISILE, Bamisope Steve, HAFEEZ, Muhammad, GHANI, Muhammad Imran, WEI, Yiming, XU, Yijuan et CHEN, Xiaoyulong, 2023. Insights into insecticide-resistance mechanisms in invasive species: Challenges and control strategies. *Frontiers in Physiology*, 13. DOI 10.3389/fphys.2022.1112278.

SIEGWART, Myriam (2021). *Combinaisons, caractéristiques et origines de mécanismes de résistance aux (bio)insecticides chez des insectes ravageurs des cultures* [en ligne]. Thèse de Doctorat. Avignon : Ecole doctorale Sciences et Agroscience, 193p. [Consulté le 26 janvier 2024]. Disponible sur: https://www.theses.fr/2021AVIG0366

SILVA, Andrea X., JANDER, Georg, SAMANIEGO, Horacio, RAMSEY, John S et FIGUEROA, Christian C. (2012). Insecticide Resistance Mechanisms in the Green Peach Aphid Myzus persicae (Hemiptera: Aphididae) I: A Transcriptomic Survey. *PLOS One,* 7. DOI 10.1371/journal.pone.0036366.

SILVAIN, J.F. (1995). *Les Insectes: Présentation Générale Importance Économique Dans Le Domaine Agricole*. Mémoire de DEA. Gif sur Yvette : CNRS, Populations. Génétique et Evolution, 231p. Disponible sur : https://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010050103

SILVERMAN, Jules et BIEMAN, Donald N (1993). Glucose aversion in the German cockroach, *Blattella germanica*. *Journal of Insect Physiology*, 39, pp. 925-933. DOI 10.1016/0022-1910(93)90002-9.

SILVERMAN, Jules et SELBACH, Hanneliese (1998). Feeding Behavior and Survival of Glucose-Averse *Blattella germanica* (Orthoptera: Blattoidea: Blattellidae) Provided Glucose as a Sole Food Source. *Journal of Insect Behavior*, 11, pp. 93-102. DOI 10.1023/A:1020870601137.

SILVESTRE, Anne et CABARET, Jacques (2002). Mutation in position 167 of isotype 1 beta-tubulin gene of Trichostrongylid nematodes: role in benzimidazole resistance? *Molecular and Biochemical Parasitology*, 120, pp. 297-300. DOI 10.1016/s0166-6851(01)00455-8.

SILVESTRE, A. et CABARET, J. (2004). Nematode parasites of animals are more prone to develop xenobiotic resistance than nematode parasites of plants. *Parasite (Paris, France)*, 11, pp. 119-129. DOI 10.1051/parasite/2004112119

SINGH, Satyandra, SINGH, Bijendra et SINGH, A. P. (2015). Nematodes: A Threat to Sustainability of Agriculture. *Procedia Environmental Sciences*, 29, pp. 215-216. DOI 10.1016/j.proenv.2015.07.270.

SLOAN, Megan A., REAVES, Barbara J., MACLEAN, Mary J., STOREY, Bob E. et WOLSTENHOLME, Adrian J. (2015). Expression of nicotinic acetylcholine receptor subunits from parasitic nematodes in *Caenorhabditis elegans*. *Molecular and biochemical parasitology*, 204, pp. 44-50. DOI 10.1016/j.molbiopara.2015.12.006.

SLUDER, A., SHAH, S., CASSAYRE, J., CLOVER, R., MAIENFISCH, P., MOLLEYRES, L.-P., et al. (2012). Spiroindolines Identify the Vesicular Acetylcholine Transporter as a Novel Target for Insecticide Action. *PLOS One*, 7, DOI 10.1371/journal.pone.0034712

SMELT, Charles L. C., SANDERS, Victoria R., PUINEAN, Alin M., LANSDELL, Stuart J., GOODCHILD, Jim et MILLAR, Neil S. (2021). Agonist and antagonist properties of an insect GABA-gated chloride channel (RDL) are influenced by heterologous expression conditions. *PLOS One*, 16. DOI 10.1371/journal.pone.0254251.

SMITH, C. Michael et CLEMENT, Stephen L. (2012). Molecular bases of plant resistance to arthropods. *Annual Review of Entomology*, 57, pp. 309-328. DOI 10.1146/annurev-ento-120710-100642.

SMITH, Charles Michael (2021). Conventional breeding of insect-resistant crop plants: still the best way to feed the world population. *Current Opinion in Insect Science,* 45, pp. 7-13. DOI 10.1016/j.cois.2020.11.008.

SOMERS, Jason, NGUYEN, Joseph, LUMB, Chris, BATTERHAM, Phil et PERRY, Trent (2015). *In vivo* functional analysis of the *Drosophila melanogaster* nicotinic acetylcholine

receptor *Dα6* using the insecticide spinosad. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 64, pp. 116-127. DOI 10.1016/j.ibmb.2015.01.018.

SONODA, Shoji et TSUMUKI, Hisaaki (2005). Studies on glutathione *S*-transferase gene involved in chlorfluazuron resistance of the diamondback moth, *Plutella xylostella* L. (Lepidoptera: Yponomeutidae). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 82, pp. 94-101. DOI 10.1016/j.pestbp.2005.01.003.

SOSA-GÓMEZ, D. R., MORGADO, F. S., CORRÊA, R. F. T., SILVA, L. A., ARDISSON-ARAÚJO, D. M. P., RODRIGUES, B. M. P., et al. (2020). Entomopathogenic Viruses in the Neotropics: Current Status and Recently Discovered Species. *Neotropical Entomology*, 49, pp. 315-331. DOI 10.1007/s13744-020-00770-1.

SPALTHOFF, Christian, SALGADO, Vincent L., BALU, Narayanan, DAVID, Michael D., HEHLERT, Philip, HUANG, Huazhang, et al. (2023). The novel pyridazine pyrazolecarboxamide insecticide dimpropyridaz inhibits chordotonal organ function upstream of TRPV channels. *Pest Management Science*, 79, pp. 1635-1649. DOI 10.1002/ps.7352.

SPALTHOFF, Christian, SALGADO, Vincent L., THEIS, Mario, GEURTEN, Bart R. H. et GÖPFERT, Martin C. (2022). Flonicamid metabolite 4-trifluoromethylnicotinamide is a chordotonal organ modulator insecticide. *Pest Management Science*, 78, pp. 4802-4808. DOI 10.1002/ps.7101.

SPARKS, Thomas C., LOCKWOOD, Jeffrey A., BYFORD, Ronnie L., GRAVES, Jerry B. et LEONARD, B. Roger (1989). The role of behavior in insecticide resistance. *Pesticide Science*, 26, pp. 383-399. DOI 10.1002/ps.2780260406.

SPARKS, T.C., WATSON, G.B., LOSO, M.R., GENG, C., BABCOCK, J.M., THOMAS, J.D. (2013). Sulfoxaflor and the sulfoximine insecticides: Chemistry, mode of action and basis for efficacy on resistant insects. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 107, pp. 1–7. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2013.05.014

SPARKS, T.C., NAUEN, R. (2015). IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management. *Pesticide Biochemistry and Physiology,* 121, pp. 122–128. DOI 10.1016/j.pestbp.2014.11.014.

SPARKS, T.C., CROSSTHWAITE, A.J., NAUEN, R., BANBA, S., CORDOVA, D., EARLEY, F., et al. (2020). Insecticides, biologics and nematicides: Updates to IRAC's mode of action classification - a tool for resistance management. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 167, DOI 10.1016/j.pestbp.2020.104587

SPARKS TC, STORER N, PORTER A, SLATER R, NAUEN R (2021). Insecticide resistance management and industry: the origins and evolution of the Insecticide Resistance Action Committee (IRAC) and the mode of action classification scheme. *Pest Management Science*, 77(6), pp. 2609-2619. DOI 10.1002/ps.6254.

SPARKS, Thomas C (2024). Insecticide mixtures—uses, benefits and considerations [en ligne]. *Pest Management Science*. [Consulté le 12 janvier 2025]. DOI 10.1002/ps.7980. Disponible sur : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ps.7980

SRINIVAS, R., UDIKERI, S. S., JAYALAKSHMI, S. K. et SREERAMULU, K. (2004). Identification of factors responsible for insecticide resistance in *Helicoverpa armigera*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 137, pp. 261-269. DOI 10.1016/j.cca.2004.02.002.

STARKEY, Lindsay A. et BLAGBURN, Byron L. 13 - Antiparasitic Drugs. In : SYKES, Jane E. (2021), *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat (Fifth Edition)* [en ligne]. Philadelphia : W.B. Saunders. pp. 149-160. [Consulté le 7 novembre 2024]. ISBN 978-0-323-50934-3. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323509343000136

STRYDOM, Tom, LAVAN, Robert P., TORRES, Siddhartha et HEANEY, Kathleen (2023). The Economic Impact of Parasitism from Nematodes, Trematodes and Ticks on Beef Cattle Production. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 13, p. 1599. DOI 10.3390/ani13101599.

SUDO, Masaaki, TAKAHASHI, Daisuke, ANDOW, David A., SUZUKI, Yoshito et YAMANAKA, Takehiko (2017). Optimal management strategy of insecticide resistance under various insect life histories: Heterogeneous timing of selection and interpatch dispersal. *Evolutionary Applications*, 11, pp. 271-283. DOI 10.1111/eva.12550.

SUN, Ranfeng, LIU, Chunjuan, ZHANG, Hao et WANG, Qingmin (2015). Benzoylurea Chitin Synthesis Inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63, pp. 6847-6865. DOI 10.1021/acs.jafc.5b02460.

SUN, H., PU, J., CHEN, F., WANG, J. et HAN, Z. (2017). Multiple ATP-binding cassette transporters are involved in insecticide resistance in the small brown planthopper, *Laodelphax striatellus*. *Insect Molecular Biology*, 26, pp. 343-355. DOI 10.1111/imb.12299.

SWAN, Gerry (1999). The pharmacology of halogenated salicylanilides and their anthelmintic use in animals. *Journal of the South African Veterinary Association*, 70, pp. 61-70. DOI 10.4102/jsava.v70i2.756.

SYNGENTA. *Qu'est-ce qu'un stimulateur de défenses naturelles (SDN) ?* [en ligne]. In : *Syngenta France*. Août 2015. [Consulté le 7 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.syngenta.fr/cultures/vigne/dossier-sdn/article/definition-stimulateur-de-defenses-naturelles

SZYMAŃSKI, P., MARKOWICZ, M., MIKICIUK-OLASIK, E. (2011). Adaptation of High-Throughput Screening in Drug Discovery—Toxicological Screening Tests. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, pp. 427–452. DOI 10.3390/ijms13010427.

TAILLEBOIS, E. (2014). Molecular and pharmacological characterization of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in insects. Thèse de Doctorat. Angers : Université d'Angers, 247p. Disponible sur : https://theses.hal.science/tel-03182898/

TAN, Tiong Kai, LIM, Yvonne A. L., CHUA, Kek Heng, CHAI, Hwa Chia, LOW, Van Lun, BATHMANABAN, Premaalatha et al. (2020). Characterization of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus*: integration of phenotypic, genotypic and proteomic approaches. *Parasitology Research*, 119, pp. 2851-2862. DOI 10.1007/s00436-020-06790-5.

TANG, A H et TU, C P (1994). Biochemical characterization of Drosophila glutathione S-transferases D1 and D21. *Journal of Biological Chemistry*, 269, pp. 27876-27884. DOI 10.1016/S0021-9258(18)46868-8.

TANGTRAKULWANICH, Khanobporn et REDDY, Gadi V. P. Development of Insect Resistance to Plant Biopesticides: An Overview. In : SINGH, Dwijendra (2014), *Advances in Plant Biopesticides* [en ligne]. New Delhi : Springer India. pp. 47-62. [Consulté le 15 novembre 2024]. ISBN 978-81-322-2006-0. Disponible sur : https://doi.org/10.1007/978-81-322-2006-0_4

TAYLOR-WELLS, Jennina, BROOKE, Basil D., BERMUDEZ, Isabel et JONES, Andrew K. (2015). The neonicotinoid imidacloprid, and the pyrethroid deltamethrin, are antagonists of the insect Rdl GABA receptor. *Journal of Neurochemistry*, 135, pp. 705-713. DOI 10.1111/jnc.13290.

TAYLOR, M.A., COOP, R.L. et WALL, R.L. Veterinary Helminthology. In : TAYLOR, M.A., COOP, R.L. et WALL, R.L. (2015). *Veterinary Parasitology* [en ligne], pp. 1-109. [Consulté le 17 janvier 2025]. ISBN 978-1-119-07368-0. Disponible sur : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119073680.ch1

TEMEYER, Kevin Bruce (2018). Molecular biology of tick acetylcholinesterases. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 23, pp. 1320-1337. DOI 10.2741/4646.

TENG, Haiyuan, ZUO, Yayun, JIN, Zeng, WU, Yidong et YANG, Yihua (2022). Associations between acetylcholinesterase-1 mutations and chlorpyrifos resistance in beet armyworm, *Spodoptera exigua*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 184, art. 105105. DOI 10.1016/j.pestbp.2022.105105.

TERAJIMA, T., SUZUKI, T., HORIKOSHI, R., Doi, S., NAKAMURA, M., KOBAYASHI, F., DURKIN, K.A., et al. (2021). Deciphering the Flupyrimin Binding Surface on the Insect Nicotinic Acetylcholine Receptor. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69, pp. 9551–9556. DOI 10.1021/acs.jafc.1c03241

THANY, S.H., LENAERS, G., RAYMOND-DELPECH, V., SATTELLE, D.B., LAPIED, B. (2007). Exploring the pharmacological properties of insect nicotinic acetylcholine receptors. Trends Pharmacological Sciences, 28, pp. 14–22. DOI:10.1016/j.tips.2006.11.006

THIA, Joshua A., MAINO, James, KELLY, Alicia, HOFFMANN, Ary A. et UMINA, Paul A. (2023). Expanding risk predictions of pesticide resistance evolution in arthropod pests with a proxy for selection pressure. *Journal of Pest Science*, 96, pp.1199-1212. DOI 10.1007/s10340-023-01593-w.

TIAN, Xiaowei, LU, Mingmin, BU, Yongqian, ZHANG, Yang, AIMULAJIANG, Kalibixiati, LIANG, Meng, et al. (2022). Immunization With Recombinant *Haemonchus contortus* Y75B8A.8 Partially Protects Local Crossbred Female Goats From *Haemonchus contortus* Infection [en ligne]. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. [Consulté le 7 janvier 2025]. DOI 10.3389/fvets.2022.765700. Disponible sur : https://www.frontiersin.org/journals/veterinary-science/articles/10.3389/fvets.2022.765700/full

TODA, Satoshi et MORISHITA, Masahiko (2009). Identification of Three Point Mutations on the Sodium Channel Gene in Pyrethroid-Resistant *Thrips tabaci* (Thysanoptera:

Thripidae). *Journal of Economic Entomology*, 102, pp. 2296-2300. DOI 10.1603/029.102.0635.

TORRES-ACOSTA, Felipe et HOSTE, Hervé (2008). Alternative or improved methods to limit gastro-intestinal parasitism in grazing sheep and goats. *Small Ruminant Research*, 77, pp. 159-173. DOI 10.1016/j.smallrumres.2008.03.009.

TORRES, Jaume, SURYA, Wahyu et BOONSERM, Panadda (2023). Channel Formation in Cry Toxins: An Alphafold-2 Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 24. DOI 10.3390/ijms242316809.

TORRES, Jaqueline N, HUBBARD, Caleb B et MURILLO, Amy C (2024). Examining imidacloprid behaviorally resistant house flies (*Musca domestica L.*) (Diptera: Muscidae) for neonicotinoid cross-resistance. *Journal of Medical Entomology*, 61, pp. 1443-1447. DOI 10.1093/jme/tjae105.

TRINDER, Justine (2023). Étude in vitro des résistances des strongles digestifs des caprins aux antiparasitaires en Auvergne Rhône Alpes [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon : VetAgroSup, 117p. [Consulté le 7 novembre 2023]. Disponible sur : http://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/dl.php?file=2023lyon030.pdf

TRUMAN, James W. et RIDDIFORD, Lynn M. (2019). The evolution of insect metamorphosis: a developmental and endocrine view. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 374, pp. 20190070. DOI 10.1098/rstb.2019.0070.

UNIVERSITY OF CALGARY VETERINARY MEDICINE - UCVM, (sans date). *Gastrointestinal sheep parasites in Western Canada - Delaying Resistance : How to Delay Anthemintic Resistance* [en ligne]. Calgary : University of Calgary. [Consulté le 11 janvier 2025]. Disponible sur : https://vet.ucalgary.ca/research/sheep-parasite-control/delaying-resistance

UPADHYAY, Awani, PISUPATI, Aditya, JEGLA, Timothy, CROOK, Matt, MICKOLAJCZYK, Keith J., SHOREY, Matthew, et al. (2016). Nicotinamide is an endogenous agonist for a C. elegans TRPV OSM-9 and OCR-4 channel. *Nature Communications*, 7. DOI 10.1038/ncomms13135.

URIO, Naomi H., PINDA, Polius G., NGONZI, Amos J., MUYAGA, Letus L., MSUGUPAKULYA, Betwel J., FINDA, Marceline, et al. (2022). Effects of agricultural pesticides on the susceptibility and fitness of malaria vectors in rural south-eastern Tanzania. *Parasites & Vectors*, 15, art. 213. DOI 10.1186/s13071-022-05318-3.

US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY - EPA (2024). Integrated Pest Management (IPM) Principles [en ligne]. *US Environmental Protection Agency (EPA)*. [Consulté le 23 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.epa.gov/safepestcontrol/integrated-pest-management-ipm-principles

VALDERAS-GARCÍA, Elora, CASTILLA-GÓMEZ DE AGÜERO, Verónica, GONZÁLEZ DEL PALACIO, Laura, GALLI, Giulio, ESCALA, Nerea, RUIZ-SOMACARRERA, Marta, et al. (2024). New benzimidazole derivative compounds with in vitro fasciolicidal properties. *Parasites & Vectors*, 17, pp. 173. DOI 10.1186/s13071-024-06224-6.

VAN DE WOUW, Angela P., BATTERHAM, Philip et DABORN, Phillip J. (2006). The insect

growth regulator insecticide cyromazine causes earlier emergence in Drosophila melanogaster. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology,* 63, pp. 101-109. DOI 10.1002/arch.20146.

VAN LEEUWEN, Thomas et DERMAUW, Wannes (2016). The Molecular Evolution of Xenobiotic Metabolism and Resistance in *Chelicerate Mites*. *Annual Review of Entomology*, 61, pp. 475-498. DOI 10.1146/annurev-ento-010715-023907.

VAN LEEUWEN, Thomas, TIRRY, Luc, YAMAMOTO, Atsushi, NAUEN, Ralf et DERMAUW, Wannes (2015). The economic importance of acaricides in the control of phytophagous mites and an update on recent acaricide mode of action research. *Pesticide Biochemistry and Physiology*,121, pp. 12-21. DOI 10.1016/j.pestbp.2014.12.009.

VAN NIEUWENHUYSE, P., DEMAEGHT, P., DERMAUW, W., KHALIGHI, M., STEVENS, C. V., VANHOLME, B., et al. (2012). On the mode of action of bifenazate: New evidence for a mitochondrial target site. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104, pp. 88-95. DOI 10.1016/j.pestbp.2012.05.013.

VAN RIE, Jeroen et JANSENS, Stefan. Midgut–Transgenic Crops Expressing Bacillus thuringiensis Cry Proteins. In: KRÄMER W., SCHIRMER U., JESCHKE P., WITSCHEL M. (2011). *Modern Crop Protection Compounds* [en ligne]. Weinheim : Wiley VCH, pp. 1029-1058. [Consulté le 4 novembre 2024]. ISBN 978-3-527-64417-9. Disponible sur : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527644179.ch30

VANG, Leah E., OPPERMAN, Charles H., SCHWARZ, Michael R. et DAVIS, Eric L. (2016). Spirotetramat causes an arrest of nematode juvenile development. *Nematology*, 18, pp. 121-131. DOI 10.1163/15685411-00002948.

VERLINDEN, Heleen, VLEUGELS, Rut, MARCHAL, Elisabeth, BADISCO, Liesbeth, PFLÜGER, Hans-Joachim, BLENAU, Wolfgang et BROECK, Jozef Vanden (2010). The role of octopamine in locusts and other arthropods. *Journal of Insect Physiology,* 56(8), pp. 854-867. DOI 10.1016/j.jinsphys.2010.05.018.

VINEER, Hannah Rose (2020). COMBAR Anthelmintic Resistance Database [Base de données, en ligne]. DOI 10.17605/OSF.IO/BQZXV. [Consultée le 19 janvier 2025]. Disponible sur : https://osf.io/bqzxv/

VLOGIANNITIS, Spyridon, MAVRIDIS, Konstantinos, DERMAUW, Wannes, SNOECK, Simon, KATSAVOU, Evangelia, MOROU, Evangelia, et al. (2021). Reduced proinsecticide activation by cytochrome P450 confers coumaphos resistance in the major bee parasite Varroa destructor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118. DOI 10.1073/pnas.2020380118.

VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg, THOMPSON, Rc Andrew, KRÜCKEN, Jürgen, GRANT, Warwick, BOWMAN, Dwight D., SCHNYDER, Manuela et DEPLAZES, Peter (2021). Spread of anthelmintic resistance in intestinal helminths of dogs and cats is currently less pronounced than in ruminants and horses - Yet it is of major concern. *International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance*, 17, pp. 36-45. DOI 10.1016/j.ijpddr.2021.07.003.

VONTAS, John G., SMALL, Graham J., NIKOU, Dimitra C., RANSON, Hilary et

HEMINGWAY, Janet (2002). Purification, molecular cloning and heterologous expression of a glutathione S-transferase involved in insecticide resistance from the rice brown planthopper, *Nilaparvata lugens*. *The Biochemical Journal*, 362, pp. 329-337. DOI 10.1042/0264-6021:3620329.

WADA-KATSUMATA, Ayako, SILVERMAN, Jules et SCHAL, Coby (2013). Changes in taste neurons support the emergence of an adaptive behavior in cockroaches. *Science (New York, N.Y.),* 340, pp. 972-975. DOI 10.1126/science.1234854.

WADA-KATSUMATA, Ayako, ROBERTSON, Hugh M., SILVERMAN, Jules et SCHAL, Coby (2018). Changes in the Peripheral Chemosensory System Drive Adaptive Shifts in Food Preferences in Insects. *Frontiers in Cellular Neuroscience,* 12. DOI 10.3389/fncel.2018.00281.

WALKER, J. E. (1992). The NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) of respiratory chains. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 25, pp. 253-324. DOI 10.1017/s003358350000425x.

WALL, Richard et SHEARER, David (1997). *Veterinary Entomology* [en ligne]. Dordrecht : Springer Netherlands. [Consulté le 8 janvier 2025]. ISBN 978-0-412-61510-8. Disponible sur : http://link.springer.com/10.1007/978-94-011-5852-7

WANG, Xing-Liang, WU, Shuwen, GAO, Weiyue et WU, Yidong (2016a). Dominant Inheritance of Field-Evolved Resistance to Fipronil in *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae). *Journal of Economic Entomology*. Vol. 109, pp. 334-338. DOI 10.1093/jee/tov317.

WANG, Xing-Liang, SU, Wen, ZHANG, Jian-Heng, YANG, Yi-Hua, DONG, Ke et WU, Yi-Dong (2016b). Two novel sodium channel mutations associated with resistance to indoxacarb and metaflumizone in the diamondback moth, *Plutella xylostella*. *Insect Science*, 23, pp. 50-58. DOI 10.1111/1744-7917.12226.

WANG, Qiang, SONG, Hongjian et WANG, Qingmin (2022). Fluorine-containing agrochemicals in the last decade and approaches for fluorine incorporation. *Chinese Chemical Letters,* 33(2), pp. 626-642. DOI 10.1016/j.cclet.2021.07.064.

WANG, Dong, BU, Fan, YANG, Ge, BRENKE, Hannah et LIU, Bin (2024). Structure of the endogenous insect acetyl-coA carboxylase carboxyltransferase domain. *The Journal of Biological Chemistry*, 300(10). DOI 10.1016/j.jbc.2024.107800.

WHEELOCK, Craig E., SHAN, Guomin et OTTEA, James (2005). Overview of Carboxylesterases and Their Role in the Metabolism of Insecticides. *Journal of Pesticide Science*, Volume 30(2), pp. 75-83. DOI 10.1584/jpestics.30.75.

WIGGLESWORTH, Vincent Brian (2024). Insects. In : *Encyclopedia Britannica* [en ligne]. Sans date. [Consulté le 9 janvier 2025]. Disponible sur : https://www.britannica.com/animal/insect/Damage-to-growing-crops

WILEN, C.A., KOIKE, S.T., PLOEG, A.T., TJOSVOLD, S.A., BETHKE, J.A., MATHEWS, D.M. et STAPLETON, J.J. (Continuellement mis à jour). UC IPM Pest Management Guidelines: Floriculture and Ornamental Nurseries [en ligne]. *UC ANR Publication 3392*.

[Consulté le 16 janvier 2025]. Disponible sur : https://ipm.ucanr.edu/agriculture/floriculture-and-ornamental-nurseries/establishing-treatment-thresholds/#gsc.tab=0

WOLSTENHOLME, Adrian J., FAIRWEATHER, Ian, PRICHARD, Roger, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg et SANGSTER, Nicholas C. (2004). Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in Parasitology,* 20, pp. 469-476. DOI 10.1016/j.pt.2004.07.010.

WOLSTENHOLME, Adrian J. (2012). Glutamate-gated Chloride Channels. *The Journal of Biological Chemistry*, Volume 287, pp. 40232-40238. DOI 10.1074/jbc.R112.406280.

WONDJI, Charles S., DABIRE, Roch K., TUKUR, Zainab, IRVING, Helen, DJOUAKA, Rousseau et MORGAN, John C. (2011). Identification and distribution of a GABA receptor mutation conferring dieldrin resistance in the malaria vector *Anopheles funestus* in Africa. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*. Vol. 41, pp. 484-491. DOI 10.1016/j.ibmb.2011.03.012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO (2018). *Test procedures for insecticide resistance monitoring in malaria vector mosquitoes* [en ligne]. [Consulté le 19 janvier 2025]. Disponible sur : https://fctc.who.int/resources/publications/i/item/9789241511575

WU, Chao, CHAKRABARTY, Swapan, JIN, Minghui, LIU, Kaiyu et XIAO, Yutao (2019). Insect ATP-Binding Cassette (ABC) Transporters: Roles in Xenobiotic Detoxification and Bt Insecticidal Activity. *International Journal of Molecular Sciences,* 20. DOI 10.3390/ijms20112829.

YANG, Shuang, ARGUELLO, J. Roman, LI, Xin, DING, Yun, ZHOU, Qi, CHEN, Ying, et al. (2008). Repetitive element-mediated recombination as a mechanism for new gene origination in Drosophila. *PLoS genetics,* 4 (DOI 10.1371/journal.pgen.0040003.

YANG, Jing, ZHANG, Yuying, ZHANG, Zhonghuan, REN, Meifeng, WANG, Yifei, DUAN, Yuanpeng, et al. (2024). The development of an egg-soaking method for delivering dsRNAs into spider mites. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 201. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.105905.

YAO, Yu-Juan, YIN, Ning-Na, PU, Lin-Mei, YANG, An-Jing et LIU, Nai-Yong (2024). Three chemosensory proteins enriched in antennae and tarsi of Rhaphuma horsfieldi differentially contribute to the binding of insecticides. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 199. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.105797.

YOKOI, Taiyo, NABE, Taku, ISHIZUKA, Chiharu, HAYASHI, Ken'ichiro, ITO-HARASHIMA, Sayoko, YAGI, Takashi et al. (2020). Transcription-inducing activity of natural and synthetic juvenile hormone agonists through the Drosophila Methoprene-tolerant protein. *Pest Management Science*, 76, pp. 2316-2323. DOI 10.1002/ps.5766.

YOON, Kyong Sup, KWON, Deok Ho, STRYCHARZ, Joseph P., HOLLINGSWORTH, Craig S., LEE, Si Hyeock et CLARK, J. Marshall (2008). Biochemical and Molecular Analysis of Deltamethrin Resistance in the Common Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae). *Journal of Medical Entomology*, 45, pp. 1092-1101. DOI 10.1603/0022-2585(2008)45[1092:BAMAOD]2.0.CO;2.

YOU, Minsheng, YUE, Zhen, HE, Weiyi, YANG, Xinhua, YANG, Guang, XIE, Miao, et al.

(2013). A heterozygous moth genome provides insights into herbivory and detoxification. *Nature Genetics*, 45, pp. 220-225. DOI 10.1038/ng.2524.

YU, Simon J. Detoxification Mechanisms in Insects. In: CAPINERA, John L. (éd., 2008), *Encyclopedia of Entomology* [en ligne]. Dordrecht : Springer Netherlands. pp. 1187-1201. [Consulté le 15 décembre 2024]. ISBN 978-1-4020-6359-6. Disponible à l'adresse : https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6359-6_891

YU, Ailing, BECK, Marius, MERZENDORFER, Hans et YANG, Qing (2024). Advances in understanding insect chitin biosynthesis. *Insect Biochemistry and Molecular Biology,* 164. DOI 10.1016/j.ibmb.2023.104058.

ZALUCKI, M. P. et FURLONG, M. J. (2017). Behavior as a mechanism of insecticide resistance: evaluation of the evidence. *Current Opinion in Insect Science*, 21, pp. 19-25. DOI 10.1016/j.cois.2017.05.006.

ZHANG, Jianqin, LI, Daqi, GE, Pingting, GUO, Yaping, ZHU, Kun Yan, MA, Enbo et ZHANG, Jianzhen (2014). Molecular and functional characterization of cDNAs putatively encoding carboxylesterases from the migratory locust, *Locusta migratoria*. *PloS One*, 9, p. 94809. DOI 10.1371/journal.pone.0094809.

ZHANG, Chao, WU, Hua, ZHAO, Yuan, MA, Zhiqing et ZHANG, Xing (2016a). Comparative studies on mitochondrial electron transport chain complexes of *Sitophilus zeamais* treated with allyl isothiocyanate and calcium phosphide. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 126, pp. 70-75. DOI 10.1016/j.pestbp.2015.07.009.

ZHANG, Yixi, MENG, Xiangkun, YANG, Yuanxue, LI, Hong, WANG, Xin, YANG, Baojun, et al. (2016b). Synergistic and compensatory effects of two point mutations conferring target-site resistance to fipronil in the insect GABA receptor RDL. *Scientific Reports*, 6, pp. 32335. DOI 10.1038/srep32335.

ZHANG, Yixi, YANG, Yuanxue, SUN, Huahua et LIU, Zewen (2016c). Metabolic imidacloprid resistance in the brown planthopper, *Nilaparvata lugens*, relies on multiple P450 enzymes. *Insect Biochemistry and Molecular Biology,* 79*,* pp. 50-56. DOI 10.1016/j.ibmb.2016.10.009.

ZHANG, Yixi, MENG, Xiangkun, YANG, Yuanxue, LI, Hong, WANG, Xin, YANG, Baojun et al. (2016d). Synergistic and compensatory effects of two point mutations conferring target-site resistance to fipronil in the insect GABA receptor RDL. *Scientific Reports*, 6. DOI 10.1038/srep32335.

ZHANG, Yi, LI, Jing, MA, Zhuo, SHAN, Chao et GAO, Xiwu (2018). Multiple mutations and overexpression of the MdaE7 carboxylesterase gene associated with male-linked malathion resistance in housefly, *Musca domestica* (Diptera: Muscidae). *Scientific Reports*, 8, pp. 224. DOI 10.1038/s41598-017-17325-x.

ZHANG, Junjie, MAO, Kaikai, REN, Zhijie, JIN, Ruoheng, ZHANG, Yunhua, CAI, Tingwei, HE, Shun, LI, Jianhong et WAN, Hu (2022). Odorant binding protein 3 is associated with nitenpyram and sulfoxaflor resistance in *Nilaparvata lugens*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 209, pp. 1352-1358. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2022.04.100.

ZHANG, Yichi, HUANG, Qiutang, SHENG, Chengwang, LIU, Genyan, ZHANG, Kexin, JIA, Zhongqiang et al. (2023). G3'MTMD3 in the insect GABA receptor subunit, RDL,

confers resistance to broflanilide and fluralaner. *PLOS genetics*, 19. DOI 10.1371/journal.pgen.1010814.

ZHANG, Yajun, WANG, Yiguan, ZHAO, Ning, LUN, Xinchang, ZHAO, Chunchun, LIU, Qiyong et MENG, Fengxia (2024a). Long-term trends in housefly (*Musca domestica* L.) insecticide resistance in China. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 201. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.105880.

ZHANG, Yilei, CHEN, Guojun, ZHOU, Siyi, HE, Lingru, AYANNIYI, Olalekan Opeyemi, XU, Qianming, et al. (2024b). APDDD: Animal parasitic diseases and drugs database. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 104. DOI 10.1016/j.cimid.2023.102096.

ZHANG, Xianxia, ZHANG, Ruiming, YU, Mengqi, LIU, Rui, LIU, Naijing, TENG, Haiyuan, PEI, Yakun, HU, Zhaonong et ZUO, Yayun (2024c). Identification and detection of the V1848I indoxacarb resistance mutation in the beet armyworm, *Spodoptera exigua*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 203. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.105991.

ZHAO, Jin-Hao, WANG, Zong-Cheng, JI, Ming-Hua, CHENG, Jing-Li, ZHU, Guo-Nian et YU, Chuan-Ming (2012). Synthesis and bioactivity evaluation of novel spiromesifen derivatives. *Pest Management Science*, 68, pp. 10-15. DOI 10.1002/ps.2248.

ZHENG, Wan, CHAI, Pengxin, ZHU, Jiapeng et ZHANG, Kai (2024a). High-resolution in situ structures of mammalian respiratory supercomplexes. *Nature*, 631, pp. 232-239. DOI 10.1038/s41586-024-07488-9.

ZHENG, Junyue, WU, Peizhuo, HUANG, Yun, ZHANG, Yu et QIU, Lihong (2024b). Identification of insect cuticular protein genes *LCP17* and *SgAbd5* from *Helicoverpa armigera* and evaluation their roles in fenvalerate resistance. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 199. DOI 10.1016/j.pestbp.2024.105775

ZHOROV, Boris S. et DONG, Ke (2017). Elucidation of pyrethroid and DDT receptor sites in the voltage-gated sodium channel. *Neurotoxicology*, 60, pp. 171-177. DOI 10.1016/j.neuro.2016.08.013.

ZHOU, Tianhao, WU, Weiping, MA, Suhan, CHEN, Jie, HUANG, Jia et QIAO, Xiaomu (2024). Effects of RDL GABA Receptor Point Mutants on Susceptibility to Meta-Diamide and Isoxazoline Insecticides in Drosophila melanogaster. *Insects*, 15. DOI 10.3390/insects15050334.

ZHU, Fang, LAVINE, Laura, O'NEAL, Sally, LAVINE, Mark, FOSS, Carrie et WALSH, Douglas (2016). Insecticide Resistance and Management Strategies in Urban Ecosystems. *Insects*, 7. DOI 10.3390/insects7010002.

ZIMMER, Christoph T., GARROOD, William T., SINGH, Kumar Saurabh, RANDALL, Emma, LUEKE, Bettina, GUTBROD, Oliver, et al. (2018). Neofunctionalization of Duplicated P450 Genes Drives the Evolution of Insecticide Resistance in the Brown Planthopper. *Current Biology*, 28, pp. 268-274. DOI 10.1016/j.cub.2017.11.060.

ZLOTKIN, E. (1999). The insect voltage-gated sodium channel as target of insecticides. *Annual Review of Entomology*, 44, pp. 429-455. DOI 10.1146/annurev.ento.44.1.429.

ANNEXES

Groupe	Mode d'Action/Site d'action ciblé	Sous-groupe chimique ou exemplification de la matière active	Exemples de matière active en agriculture (d'après IRAC, 2024b)	Exemples de substances actives en médecine vétérinaire
1	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE)	1A- Carbamates	Alanycarb, Aldicarb, Bendiocarb, Benfuracarb, Butocarboxim, Butoxycarboxim, Carbaryl, Carbofuran, Carbosulfan, Ethiofencarb, Fenobucarb, Formetanate, Furathiocarb, Isoprocarb, Methiocarb, Methomyl, Metolcarb, Oxamyl, Pirimicarb, Propoxur, Thiodicarb, Thiofanox, Triazamate,Trimethacarb, Xmc, Xylylcarb	Propoxur, Carbaryl
		1B - Organophosphorés	Acephate, Azamethiphos, Azinphos-Ethyl, Azinphos-Methyl, Cadusafos, Chlorethoxyfos, Chlorfenvinphos, Chlormephos, Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-Methyl, Coumaphos, Cyanophos, Demeton-S-Methyl, Diazinon, Dichlorvos/ Ddvp, Dicrotophos, Dimethoate, Dimethylvinphos, Disulfoton, Epn, Ethion, Ethoprophos, Famphur, Fenamiphos, Fenitrothion, Fenthion, Fosthiazate, Heptenophos, Imicyafos, Isofenphos, Isopropyl O-(Methoxyaminothio- Phosphoryl) Salicylate, Isoxathion, Malathion, Mecarbam, Methamidophos, Methidathion, Mevinphos, Monocrotophos, Naled, Omethoate, Oxydemeton-Methyl, Parathion, Parathion- Methyl, Phenthoate, Phorate, Phosalone, Phosmet, Phosphamidon, Phoxim, Pirimiphos- Methyl, Profenofos, Propetamphos, Prothiofos, Pyraclofos, Pyridaphenthion, Quinalphos, Sulfotep, Tebupirimfos, Temephos, Terbufos, Tetrachlorvinphos, Thiometon, Triazophos, Trichlorfon, Vamidothion	Diazinon, Dichlorvos, Malathion, Phoxim, Trichlorphon, Fénitrothion, Dimpylate, Fenthion, Propétamphos, Tétrachlorvinphos
2	Bloqueurs du canal chlorure GABA-dépendant	2A - Cyclodiènes organochlorés	Chlordane, Endosulfan	/
		2B - Phénylpyrazoles (Fiproles)	Ethiprole, Fipronil	Fipronil, Pyripole
3	Modulateurs des canaux sodiques voltage-dépendants	3A - Pyréthrinoïdes	Acrinathrine, Alléthrine, D-Cis-Trans Alléthrine, D-Trans Alléthrine, Bifenthrine, Bioalléthrine, Isomère Scyclopentenyl De Bioalléthrine, Bioresméthrine, Cycloprothrine, Cyfluthrine, Bêta-Cyfluthrine, Cyhalothrine, Lambda-Cyhalothrine, Gamma-Cyhalothrine, Cyperméthrine, Alpha-Cyperméthrine, Bêta-Cyperméthrine, Thêta-Cyperméthrine, Zêta-Cyperméthrine, Cyphénothrine [(1R)-Isomères Trans], Deltaméthrine, Empenthrine [(Ez)-(1R)-Isomères], Esfenvalérate, Etofenprox, Fenpropathrine, Fenvalérate, Flucythrinate, Fluméthrine, Tau-Fluvalinate, Halfenprox, Imiprothrine, Kadéthrine, Perméthrine, Phénothrine [(1R)-Isomère Trans], Pralléthrine, Pyréthrines (Pyrèthre), Resméthrine, Silafluofène, Téfluthrine, Tétraméthrine, Tétraméthrine [(1R)-Isomères], Tralométhrine.	Alphaméthrine, Bioalléthrine, Cyfluthrine, Cyhalothrine, Cyperméthrine, Deltaméthrine, Fenvalérate, Fluméthrine, Perméthrine, Phénothrine, Tétraméthrine
		3B - DDT et Méthoxyclore	DDT, Méthoxychlore	DDT
4	Modulateurs compétitifs des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR)	4A - Néonicotinoïdes	Acétamipride, Clothianidine, Dinotéfurane, Imidaclopride, Nitenpyrame, Thiaclopride, Thiaméthoxame	Imidaclopride, Dinotéfurane, Nitenpyrame
		4B - Nicotine	Nicotine	/
		4C - Sulfoximines	Sulfoxaflor	/
		4D - Buténolides	Flupyradifurone	/
		4E - Mésoioniques	Diclorométhiazole, Fenmédiphame, Triflumézopyrim	/
		4F - Pyridylidènes	Flupyrimine	/
		Tétrahydropyrimidines et Imidazothiazole	/	Pyrantel, Oxantel, Lévamisole
5	Modulateurs allostériques des nAChR, site I	Spinosynes	Spinétorame, Spinosad	Spinétorame, Spinosad
		Amino-acétonitriles	/	Monépantel
6	Modulateurs allostériques du canal chlorure glutamate-dépendant	Lactones macrocycliques = Avermectines, milbémycines	Abamectine, Emamectine Benzoate, Lepimectine, Milbemectine	Ivermectine, Doramectine, Éprinomectine, Sélamectine, Moxidectine, Mibémycine Oxime

Annexe 1 (partie 1) : Comparaison des agents chimiques disponibles en agriculture et en médecine vétérinaire. Code couleur : Bleu = toxiques neuronaux et musculaires ; Vert = régulateurs de croissance ; Rouge = poisons respiratoires qui affectent le métabolisme de l'énergie ; Orange = perturbateurs de l'intestin moyen ; Violet = suppresseurs de protéines essentielles ; Gris clair = non spécifique ; Gris foncé = Benzimidazoles (hors classification), (basé sur la classification des modes d'action de l'IRAC (2024b) et complété grâce à toute l'étude bibliographique de la partie I).

7	**Modulateurs des récepteurs de l'hormone juvénile**	7A - analogues des hormones juvéniles	Hydroprène, Kinoprène, Methoprène	Methoprène
		7B - Fénoxycarbe	Fénoxycarbe	/
		7C - Pyriproxyfène	Pyriproxyfène	Pyriproxyfène
8	**Sites variés et non spécifiques**	Divers	Divers	/
9	**Inhibiteurs des canaux TRPV des organes chordotonaux**	9B - Dérivés azométhiniques de la pyridine	Pymétrozine, Pyrifluquinazone	/
		9D - Pyropènes	Afidopyropène	/
10	**Inhibiteurs de la croissance des acariens affectant CHS1**	10A	Clofentézine, Diflovidazin, Héxythiazox	/
		10B	Étoxazole	/
11	**Perturbateurs de l'intestin moyen**	Toxines bio-insecticides	Bacillus Thuringiensis (Bt), Bacillus Sphaericus	/
12	**inhibiteurs de l'ATP-Synthase (complexe V)**	12A	Diafenthiuron	/
		12B - Miticides organoétains	Azocyclotine, Cyhexatine, Fenbutatine Oxide	/
		12C	Propargite	/
		12D	Tetradifon	/
13	**Découplage de la phosphorylation oxydative**	Agriculture	Chlorfénapyr, Dinitro-Ortho-Cresol (Dnoc), Sulfluramide	/
		Phénols halogénés	/	Nitroxinil
		Salicylanilides	/	Niclosamide, Oxyclozanide, Closantel
		Nitroscanate	/	Nitroscanate
14	**Bloqueurs du canal nAChR**	Analogues de la néréistoxine	Bensultap, Cartap Hydrochloride, Thiocyclam, Thiosultap- Sodium	/
15	**Inhibiteurs de la biosynthèse de la chitine affectant CHS1**	Benzoylphénylurées	Bistrifluron, Chlorfluazuron, Diflubenzuron, Flucycloxuron, Flufénoxuron, Hexaflumuron, Lufénuron, Novaluron, Noviflumuron, Téflubenzuron, Triflumuron.	Flufénoxuron, Lufénuron
16	**Inhibiteurs de la biosynthèse de la chitine, type 1**	Buprofézine	Buprofézine	/
17	**Perturbateurs de mue des diptères**	Thiadiazines	Cyromazine, Dicyclanil	/
18	**Agonistes du récepteur de l'ecdysone**	Diacylhydrazines (ou bisacylhydrazines)	Chromafénozide, Halofénozide, Méthoxyfénozide, Tébufénozide	/
19	**Antagonistes du récepteur de l'ecdysone**	Formamidines	Amitraze	Amitraze
20	**Inhibiteurs du site Q0 de la cytochrome-c-réductase (complexe III)**	20A	Hydraméthylnone	/
		20B	Acéquinocyle	/
		20C	Fluacrypyrime	/
		20D	Bifénazate	/
21	**Inhibiteurs de la NADH-déshydrogénase (complexe I)**	21A - METI-I	Fénazaquin, Fenpyroximate, Tébufenpyrade, Tolfenpyrade, Pyridabène, Pyrimidifène	/
		21B - Roténone	Roténone	Roténone
22	**Bloqueurs du canal sodique voltage-dépendant**	22A - Oxadiazines	Indoxacarbe	Indoxacarbe
		22B - Semicarbazones	Métaflumizone	Métaflumizone
23	**Inhibiteurs de l'acétyl-CoA**	Dérivés des acides tétronique et tétramique	Spirodiclofène, Spiromésifène, Spirotétramate	/
24	**Inhibiteurs de la cytochrome-c-oxydase**	24A - Phosphures	Phosphine, Phosphures D'Aluminium, Calcium Et Zinc	/
		24B - Cyanures	Cyanures De Calcium, De Potassium Et De Sodium	/
25	**Inhibiteurs de la succinate déshydrognase**	Dérivés du β-kétonitriles	Cyénopyrafène, Cyflumétofène	/
		Carboxanilides	Pyflubumide	/
		Nématicides	Cyclobutrifluram, Fluopyram	/
28	**Modulateurs des récepteurs de la ranodine**	Diamides	Chlorantraniliprole, Cyantraniliprole, Cyclaniliprole, Flubendiamide, Tetraniliprole	/

Annexe 2 (partie 2) : Comparaison des agents chimiques disponibles en agriculture et en médecine vétérinaire.

29	**Inhibiteurs des organes chrodotonaux**	Flonicamide	Flonicamide	/
30	**Modulateurs allostériques du canal chlorure GABA-dépendant**	Méta-diamides, Isoxazolines	Broflanilide, Fluxamétamide, Isocyclosérame	Afoxolaner, Ésafoxolaner, Fluralaner, Sarolaner, Lotilaner
/		Pipérazine	/	Pipérazine
31	**Baculovirus**	Granulovirus (GV)	Cydia Pomonella, Thaumatotibia Leucotreta	/
		Nucléopolyhédrovirus (NPV)	Anticarsia gemmatalis MNPV, Heliocoverpa armigera NPV	/
32	**Modulateurs allostériques des nAChR, site II**	Peptide GS-ω/κ-HXTX-Hv1A (Hv1A)	Peptide GS-ω/κ-HXTX-Hv1A (Hv1A)	/
33	**Modulateurs des canaux potassiques calcium-dépendant (KCa2)**	Acynonapyr	Acynonapyr	/
/	**Modulateurs des canaux potassiques calcium-dépendant spécifique des nématodes (SLO-1)**	Cyclooctadepsipeptides	/	Emodepside
34	**Inhibiteurs du site Qi de la cytochrome-c-réductase (complexe III)**	Flométoquine	Flométoquine	/
35	**Insecticides supresseurs de protéines essentielles**	Ledprona	Ledprona	/
36	**inhibiteurs des organes chordotonaux - cible non définie**	Pyridazine pyrazolecarboxamides	Dimpropyridaz	/
37	**Inhibiteur des VAChT**	Oxazosulfyl	Oxazosulfyl	/
/	Inhibiteurs de la polymérisation des microtubules	Benzimidazoles	/	Thiabendazole, Albendazole, Fenbendazole, Flubendazole, Mébendazole, Oxfendazole, Oxibendazole, Triclabendazole

Annexe 3 (partie 3) : Comparaison des agents chimiques disponibles en agriculture et en médecine vétérinaire.

MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX AGENTS DE CONTRÔLE : UNE PERSPECTIVE COMPARATIVE ENTRE LES PARASITES MÉTAZOAIRES D'IMPORTANCE AGRICOLE ET VÉTÉRINAIRE

Auteur

SIMONOT Elen

Résumé

Ce manuscrit porte sur les résistances des parasites métazoaires aux agents de contrôle chimiques, un problème croissant dans le monde agricole et vétérinaire, et vise à comprendre et comparer les mécanismes de résistance entre des deux domaines, ainsi que les moyens de lutte appropriés pour limiter l'émergence ou la propagation des résistances. Dans une première partie, nous explorons la diversité des parasites agricoles et vétérinaires et l'arsenal thérapeutique à disposition, en décrivant les différents modes d'action des substances actives. Dans une seconde partie, nous analysons le concept de résistance, ses définitions, les facteurs qui influencent son apparition et sa propagation, tout en mettant en lumière les différents mécanismes de résistance permettant aux parasites d'échapper à l'efficacité des traitements. Dans une dernière partie, nous discutons des approches de lutte intégrée et de gestion de la résistance, en explorant les pratiques culturales et d'élevage les plus appropriées, ainsi que les alternatives aux agents de contrôle chimiques, dans le but d'identifier les stratégies de contrôle les plus durables. Une discussion finale permet de remettre le travail en perspective et de comprendre l'intérêt d'une collaboration interdisciplinaire.

Mots-clés

Ravageurs, Parasites, Résistance aux antiparasitaires, Génétique, Agrovétérinaire

Jury

Président du jury	:	**Pr**	**BOURGOIN Gilles**
Directeur de thèse	:	**Pr**	**ZENNER Lionel**
2ème assesseur	:	**Pr**	**MARLIAC Gaëlle**