# Fongicides agricoles: Modes d'action, mécanismes de résistance et exemples par filière

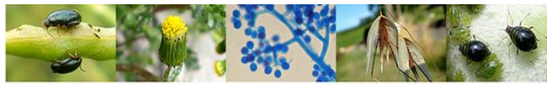

contact-r4p@inra.fr

@R4P_network

www.r4p-inra.fr

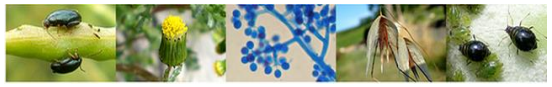
Danièle Debieu, UMR BIOGER INRA Grignon
Anne-Sophie Walker, UMR BIOGER INRA Grignon
Marie-France Corio-Costet, UMR SAVE Bordeaux
Benoit Barrès, ANSES CASPER Lyon

anne-sophie.walker@inra.fr


COLLOQUE RÉSISTANCE AUX PESTICIDES 14 ET 15 FÉVRIER 2019 À MONTRÉAL

# Principaux modes d'action fongicides

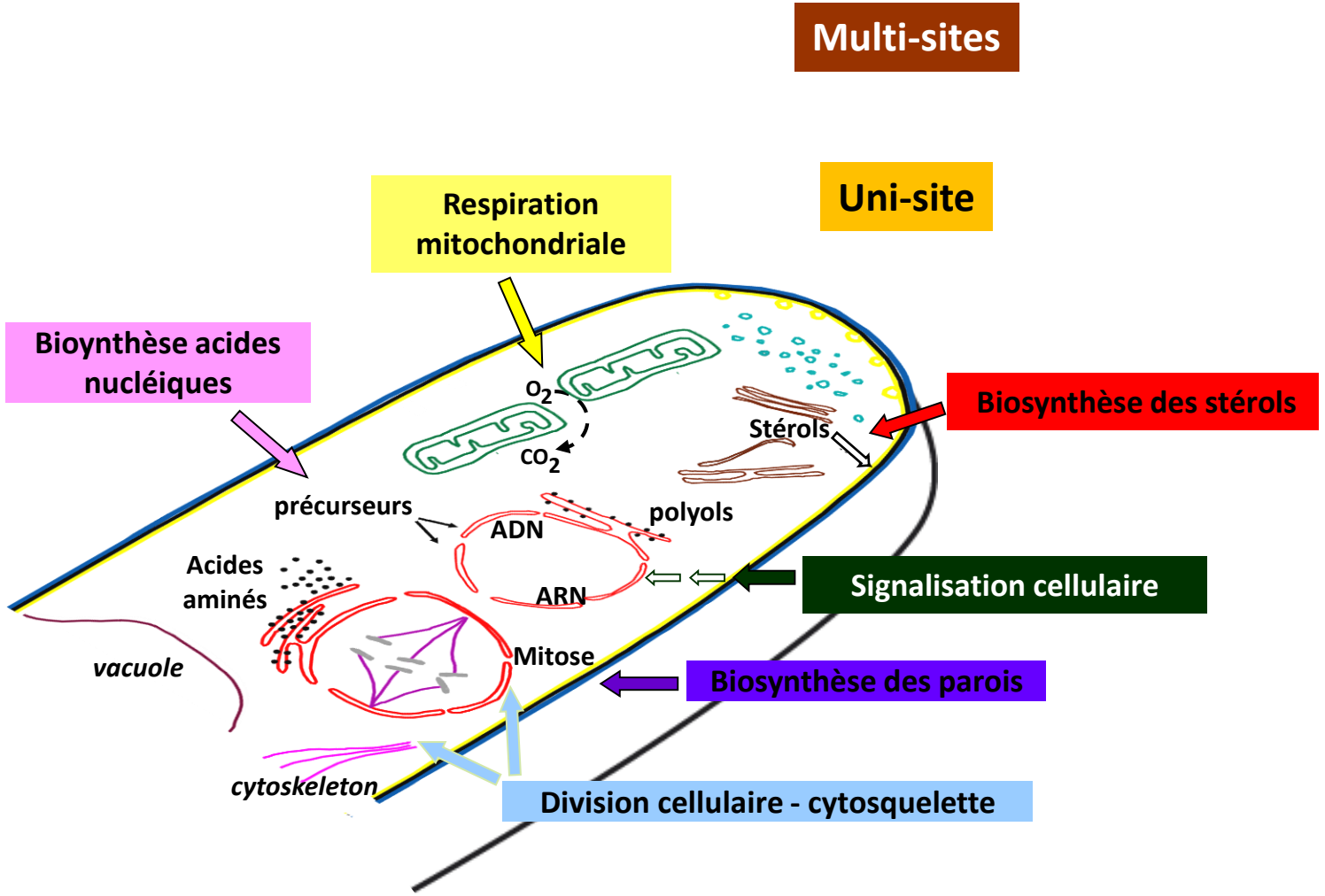


# Principaux sites d'action des fongicides

## Classification unifiée des pesticides

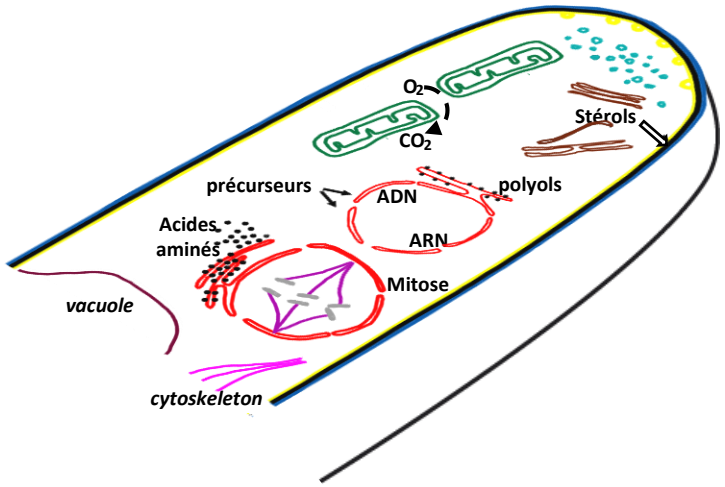
https://osf.io/ubhr5/

| |
|---|
| Respiration mitochondriale et production d'énergie |
| Photosynthèse |
| Métabolisme glucidique |
| Métabolisme lipidique |
| Métabolisme stérolique |
| Biosynthèse des acides aminés et protéines |
| Biosynthèse des acides nucléiques et précurseurs |
| Biosynthèse des pigments |
| Biosynthèse des coenzymes |
| Division cellulaire et cytosquelette |
| Régulation hormonale |
| Signalisation cellulaire |
| Système nerveux et muscles des arthropodes |
| Intégrité de la membrane cellulaire |
| Stimulateurs des défenses naturelles des plantes |
| Inhibiteurs multisites |
| Mode d'action inconnu |
| Non classé |
| Pesticides microbiens |
| Modulateurs de la toxicité |



# Fongicides multi-sites

**Multi-sites**




- **Produits minéraux** à base de cuivre ou de soufre (1-20 kg/ha)

- **Produits organiques de synthèse**

- Dithiocarbamates (manèbe, mancozèbe, zirame, thirame…)
- Chlorométhylmercapatans (dichlofluanide, folpel…)
- Guanidines (doguadine, guazatine)
- Quinones (dithianon)
- Hydroxyquinoléines (oxyquinoléate de cuivre)
- Aromatiques (chlorothalonil)
- …..

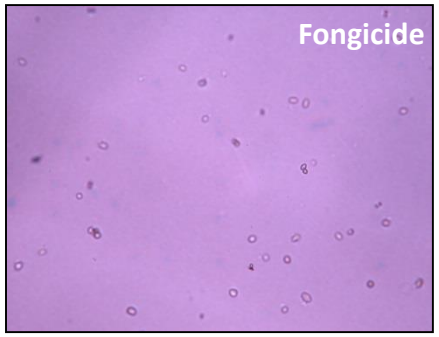
- Utilisés depuis plusieurs décennies,

**Cibles** : glycolyse, cycle de Krebs, chaîne respiratoire, β-oxydation des acides gras.

# Fongicides multi-sites

- Fongicides souvent polyvalents à action essentiellement préventive

- Inhibition de la germination des spores corrélée avec l'inhibition de la respiration due au blocage d'enzymes ou coenzymes à groupement thiols

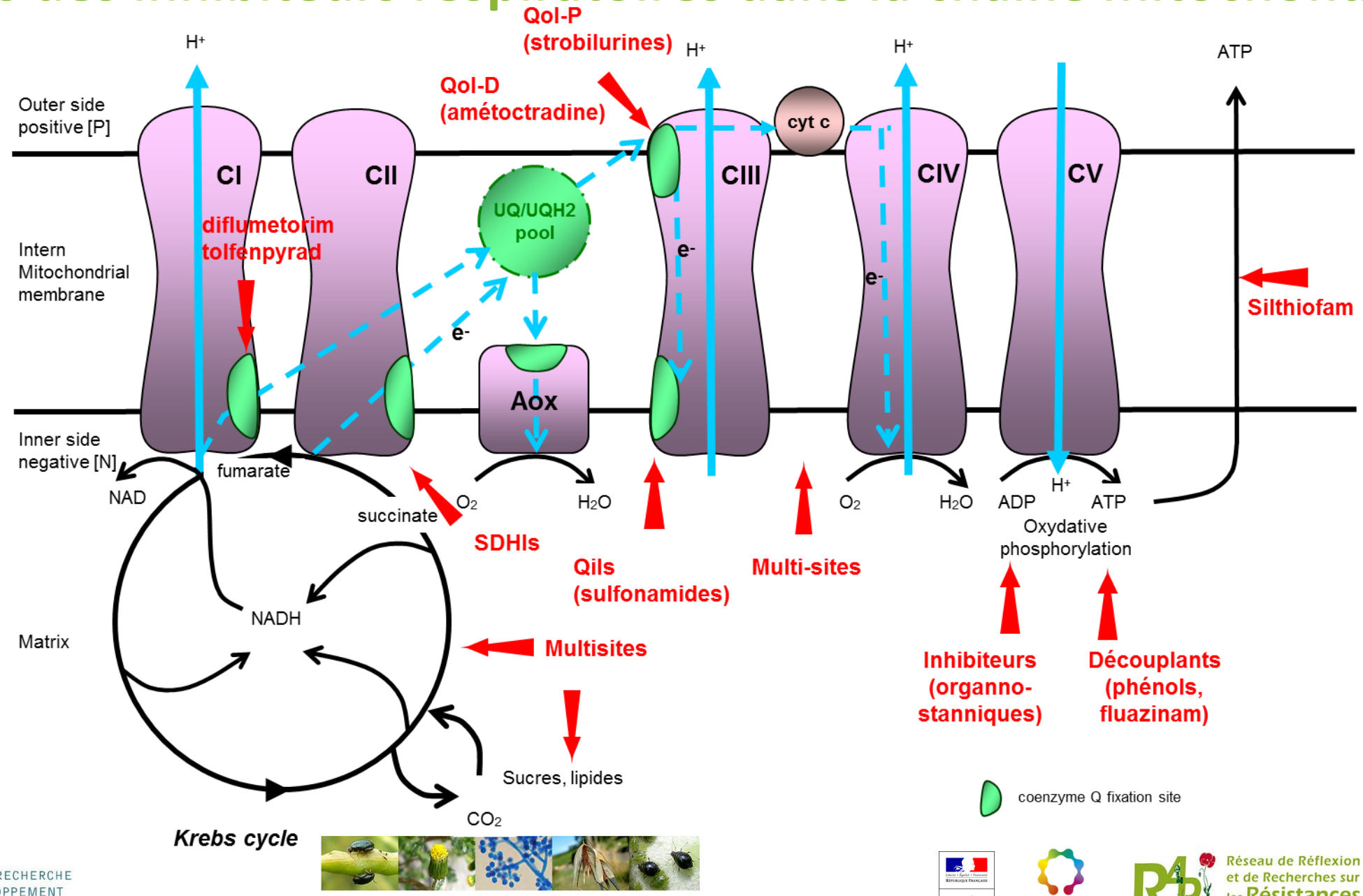



- Nécessité d'une bonne couverture des végétaux =>
  Traitements fréquents et doses élevées : >1-2kg/ha

• Effets secondaires intéressants (ex : Cu/bactéries ; S/acariens) ou néfastes (ex : Cu/vers de terre? ; S/phytotoxicité)

• Problèmes toxicologiques liés à leur forte réactivité ?

# Cibles des inhibiteurs respiratoires dans la chaîne mitochondriale

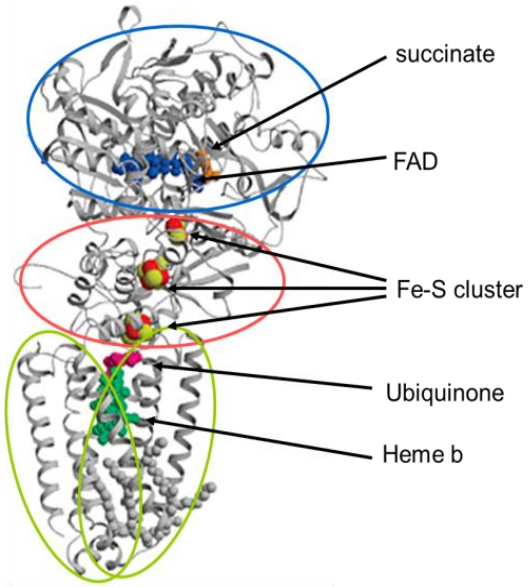


# Fongicides inhibiteurs de la respiration mitochondriale
# SDHI : inhibiteurs de la succinate déshydrogénase

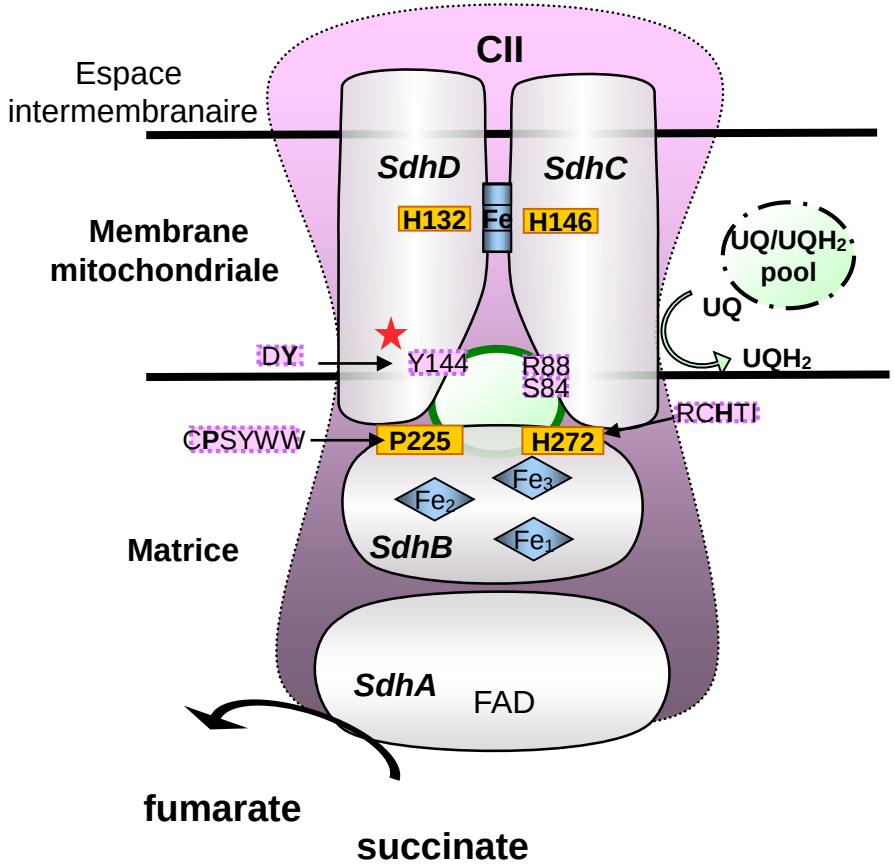
SdhA

SdhB

SdhC et SdhD




SDH from *Escherichia coli*
Horsefield [*Science*, 299, 700 (2003)]




Poche de l'ubiquinone

Fe-S cluster

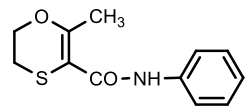
Fe — Heme b

AA — AA impliqué dans la fixation à l'ubiquinone ou dans l'activité enzymatique

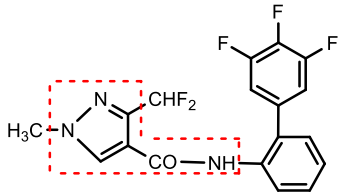
AA — AA modifiés dans les isolats résistants chez plusieurs champignons

★ AA interagissant par liaison hydroxyle avec un carbonyle des SDHIs

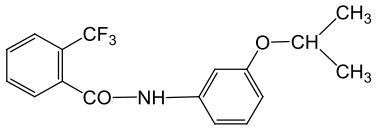
# SDHI : inhibiteurs de la succinate déshydrogénase



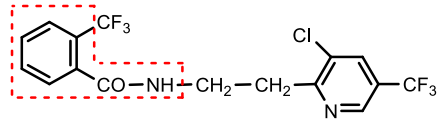
carboxine[B]
*(oxathiin-carboxamide)*



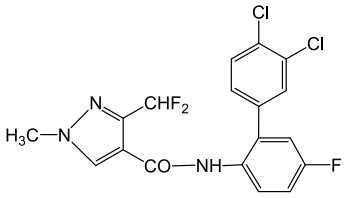
boscalide [P] [Cantus]
*(Pyridine-carboxamide)*



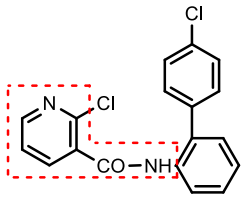
flutolanil[B]
*(phényle-benzamide)*



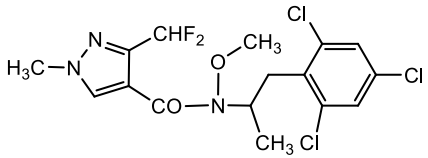
fluopyram [P]
*(pyridinyl-éthyl-Benzamide)*



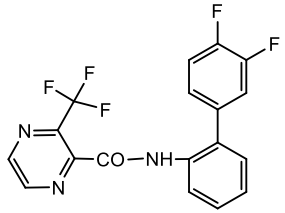
bixafène [P]
*(Pyrazole-4-carboxamide)*



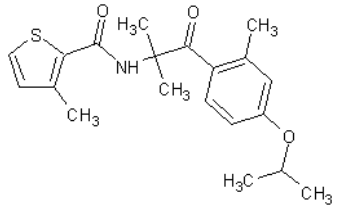
fluxapyroxade [P]
(*Pyrazole-4-carboxamide)*



pydiflumétofène (adepydin)
*(N-methoxy-(phenyl-ethyl)-pyrazole carboxamide)*



pyraziflumide [P]

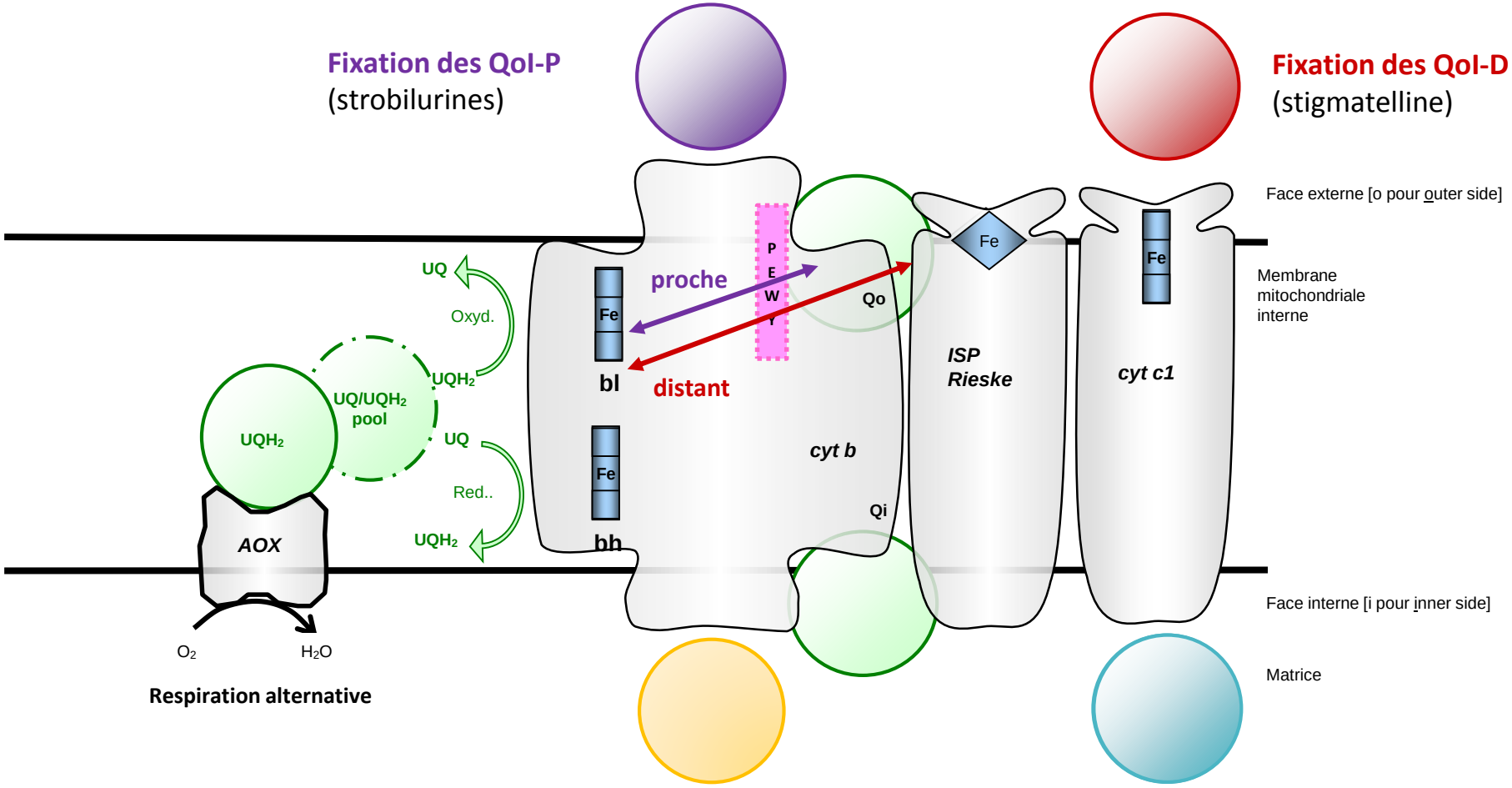


isofétamide
*(phenyl-oxo-ethyl thiophene amide)*

[B] molécule spécifique des Basidiomycètes
[P] molécule à large spectre

- Fongicides systémiques ou pénétrants, inhibiteurs respiratoires les plus utilisés en France
- Les plus anciens (ex carboxine) sont spécifiques des Basidiomycètes mais les plus récents sont susceptibles d'être efficaces sur des Ascomycètes

# Mode d'action des inhibiteurs du complexe III de la respiration




- Site de fixation des QoI-D
- Site de fixation des QoI-P
- Site de fixation des QiI
- Site de fixation des QioI
- Site de fixation du coenzyme Q

Fe Cluster fer-soufre

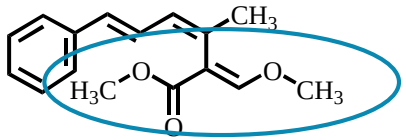
Fe Hème ferrique

INRA SCIENCE & IMPACT

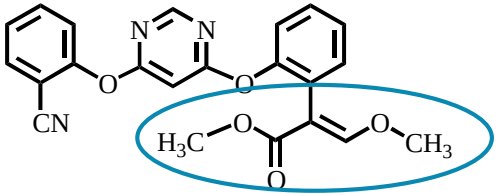
# QoI-P : inhibiteurs du complexe mitochondrial III

## QoI (o pour outer side : face externe du cytochrome b)

- *Strobilurines* (azoxystrobine, dimoxyxystrobine, fluoxastrobine, picoxystrobine, pyraclostrobine, trifloxystrobine… et krésoxim-méthyl)




strobilurine A (produit naturel)




azoxystrobine

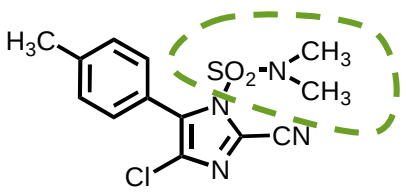
- *Autres* : famoxadone (*Oxazolidinedione*), fénamidone (*Imidazolinone*)

- Parmi les inhibiteurs respiratoires, fongicides très utilisés en agriculture
- Fongicides souvent polyvalents, à action essentiellement préventive
- Bonne persistance d'action et utilisations à des doses modérées (50-250g/ha)

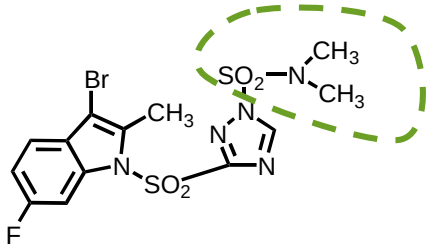
# QiI et QioI: inhibiteurs du complexe mitochondrial III

## QiI (i pour inner side : face interne du cytochrome b)

- Diméthyl-sulfonamides :

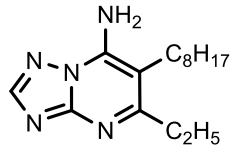


Cyazofamide
[Mildicut]



Amisulbrom

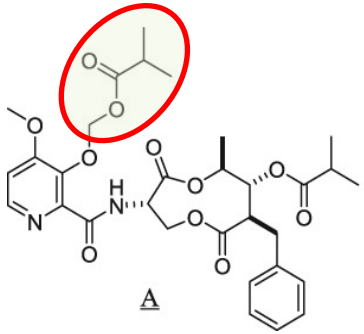
## QioI (ex QoSI) se fixe sur les deux sites



Amétoctradine
*(Triazolopyrimidine)*
*[Enervin]*

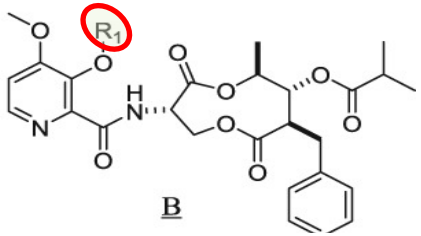
Spécifiques anti-mildiou (oomycètes)

- Picolinamides

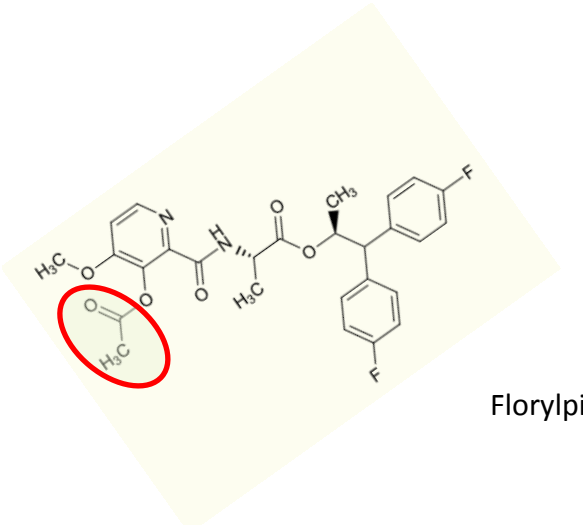


Fenpicoxamide

métabolisation

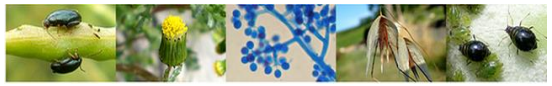


UK-2A (antibiotique)
(R1=H)



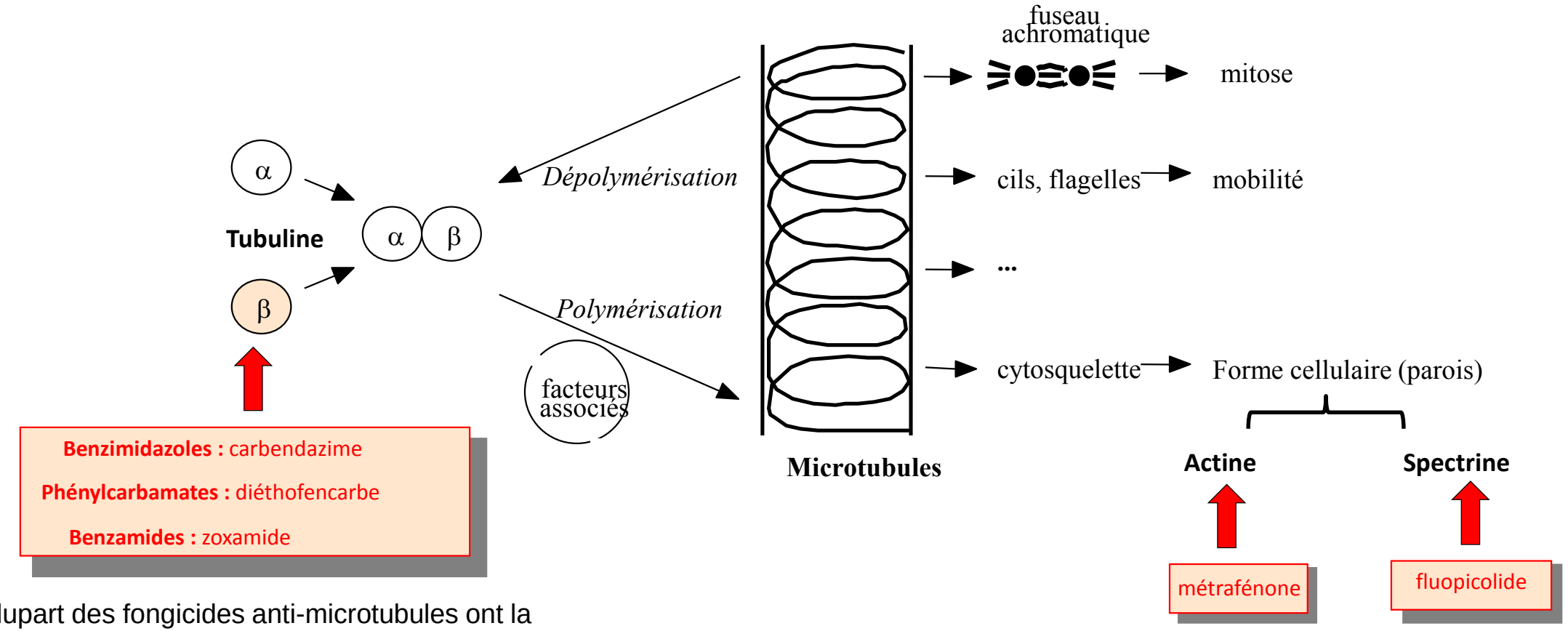
Florylpicoxamide

Nouveau QiI efficace sur la septoriose (ascomycète)



# Fongicides inhibiteurs de la division cellulaire et du cytosquelette

Un des composants majeurs des microtubules est la tubuline, un hétérodimère protéique constitué de deux sous-unités α et β.




La plupart des fongicides anti-microtubules ont la capacité de se fixer sur la β-tubuline.

# Fongicides anti-microtubules

• Plusieurs familles chimiques (benzimidazoles, phénylcarbamates, benzamides) ; benzimidazoles les plus utilisés

• Benzimidazoles efficaces sur Ascomycota et Basidiomycota, avec action curative

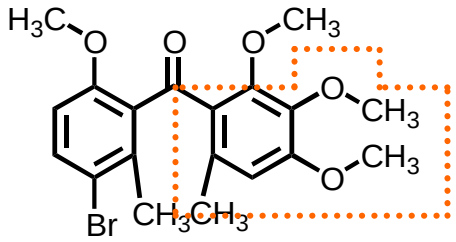
• Benzamides efficaces sur Oomycota, avec action préventive

• Altérations morphologiques des hyphes mycéliens, corrélées avec une disparition des microtubules, due à une fixation sur β-tubuline

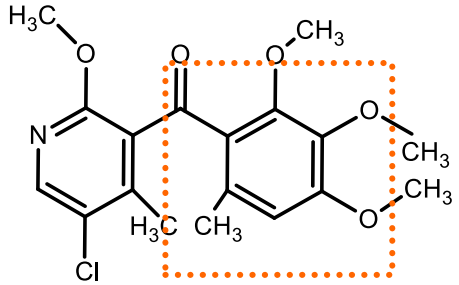
• Bonne persistance d'action et utilisation à des doses modérées (100 – 500 g/ha)

☛ Restriction d'usage : Résistance généralisée dans de nombreuses populations fongiques

# Fongicides interférant avec le réseau apical d'actine



métrafénone
(benzophénones)

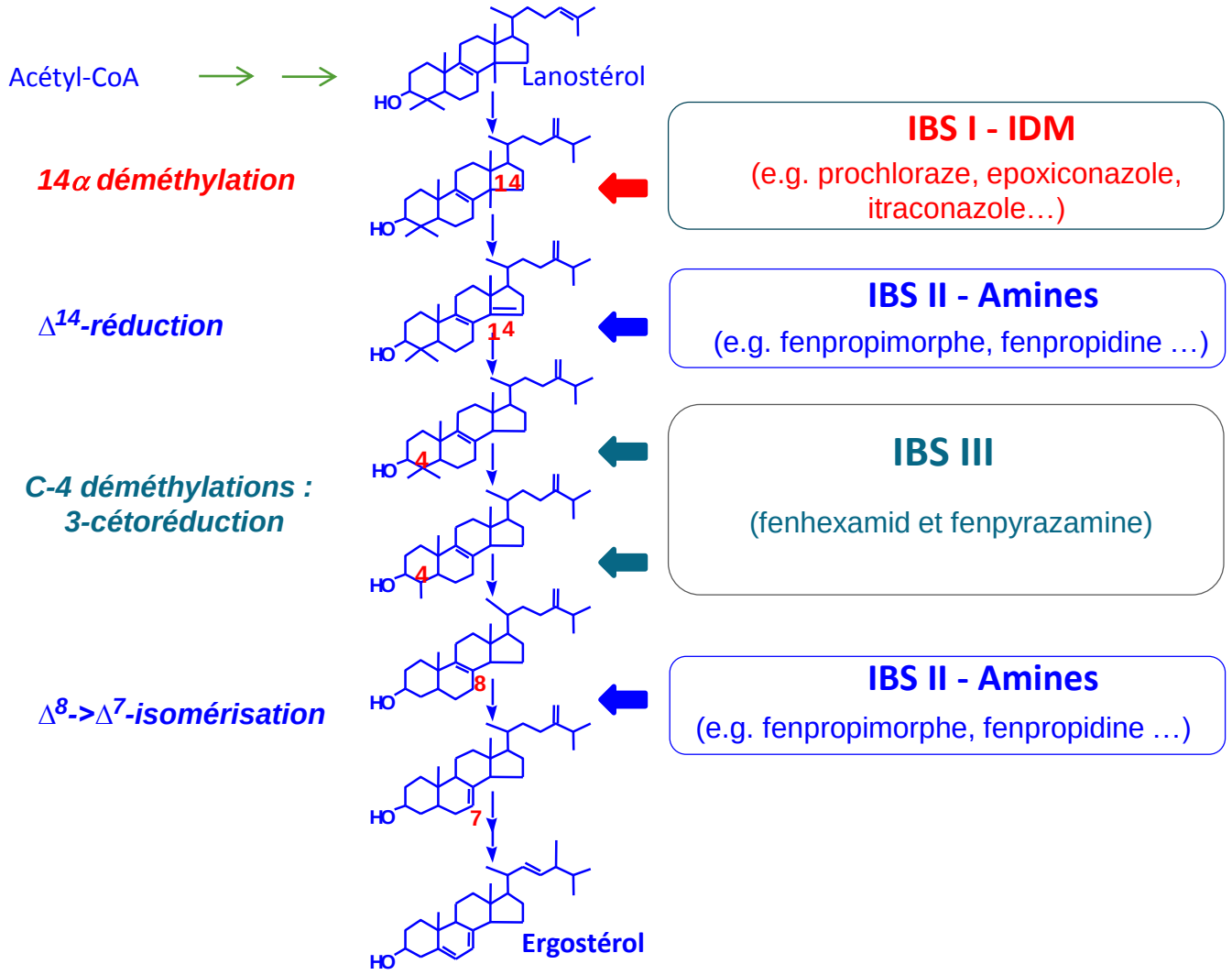


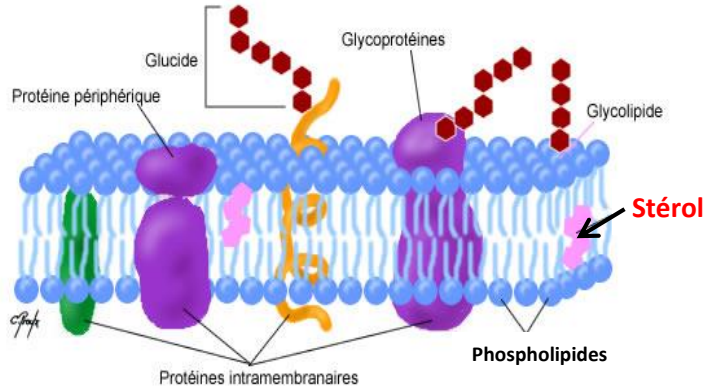
pyriofénone
*(benzoylpyridines)*

- Cette benzophénone est particulièrement active contre des oïdiums, ainsi que le piétin-verse des céréales

- Elle présente des actions préventive, curative et anti-sporulante. Elle se caractérise par une migration apoplastique limitée mais présente un transfert translaminaire et aussi par voie gazeuse

# Les fongicides inhibiteurs de la biosynthèse des stérols

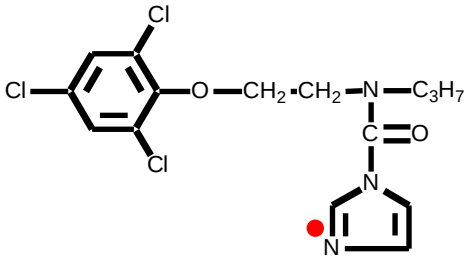


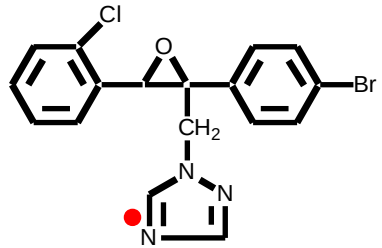
# Les IBS I - IDM

☑ La cible des IDM est une monooxygénase à cytochrome P-450 (CYP51), hémoprotéine dont le site actif comporte un atome de fer

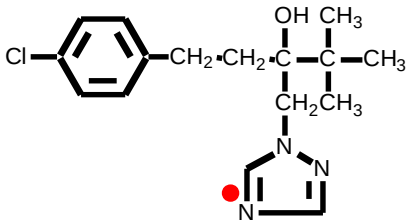
**Imidazoles-pyridines-pyrimidines-triazoles**



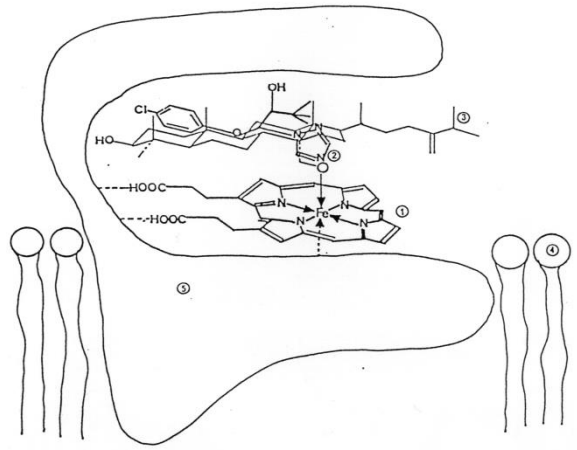

prochloraze
*(imidazole)*




époxyconazole
*(triazole)*



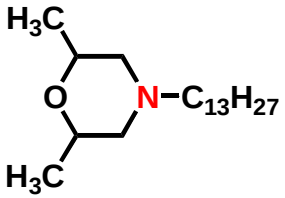

tébuconazole
*(triazole)*



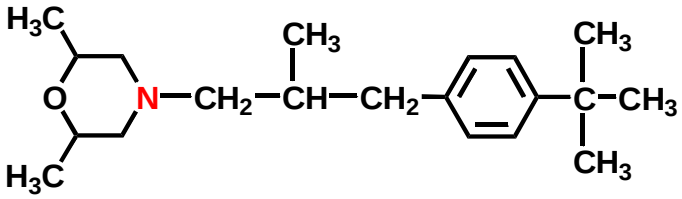

● atome d'azote se fixant sur l'hème du cytochrome P450

☑ Les IDM, via un atome d'azote ( ● ) bloquent ce site actif et par ailleurs se fixent via des interactions hydrophobes et des ponts hydrogène sur CYP51

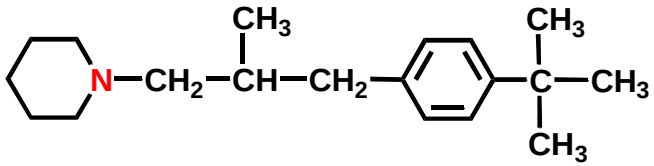
# Les IBS II - Amines



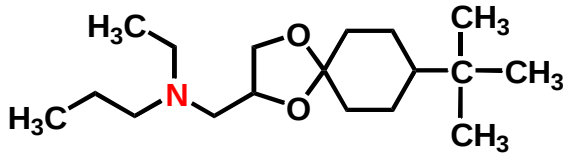
tridémorphe
(*morpholine*)



fenpropimorphe
(*morpholine*)



fenpropidine
(*pipéridine*)

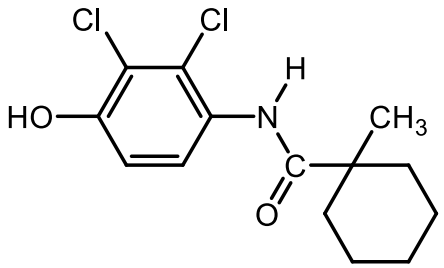


spiroxamine
(*spirocétalamine*)

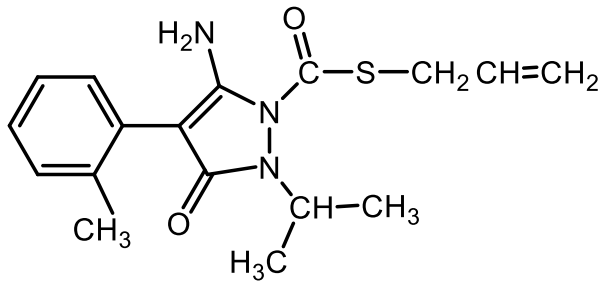
☑ La $\Delta^{14}$ réduction et la $\Delta^{8}\rightarrow\Delta^{7}$ isomérisation des stérols génèrent des dérivés carbocationiques instables.

☑ Les IBS « amines » sous leur forme protonée « ammonium » miment ces intermédiaires stéroliques et interfèrent avec le site actif des enzymes impliquées.

# Les IBS III




fenhexamide
*(hydroxyanilide)*
[Teldor]




fenpyrazamine
*(amino-pyrazolinone)*

☑ Spécifiques de *Botrytis cinerea* et de quelques espèces voisines.

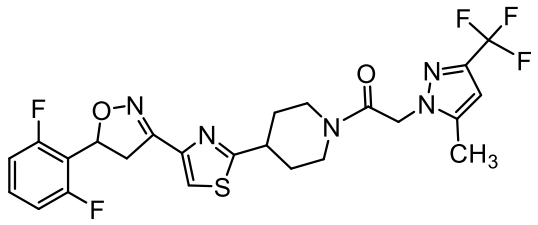
☑ inhibent la 3-cétoréductase impliquée dans les C4-déméthylations des stérols.

# Les inhibiteurs de la biosynthèse des stérols

[Systhane, Topaze, Corail, Caramba …..]

- Plusieurs familles chimiques
- Fongicides souvent polyvalents (sauf Oomycota), à action curative… à l'exception du fenhexamide spécifique de *Botrytis cinerea* agent de la pourriture grise et d'espèces apparentées
- Altération morphologique des hyphes mycéliens (parois) corrélée avec l'inhibition de la biosynthèse des stérols.
- Bonne persistance d'action et utilisation à des doses faibles à modérées (25-750 g/ha)

# Inhibiteur de l'OSBP

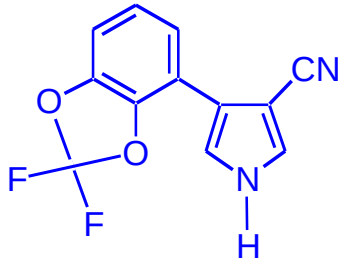


oxathiapiproline
(pipéridinyl thiazole isoxazoline)

- Fongicide spécifique des Oomycètes
- Activité préventive: inhibe la libération des zoospores , leur mobilité et leur germination
- Activité curative: bloque la croissance du mycélium
- Activité systémique (xylème) et translaminaire
- Cible = oxysterol binding protein (OSBP) à la fonction encore peu connue chez les champignons. Maintenance du trafic cellulaire?
- Résistance?

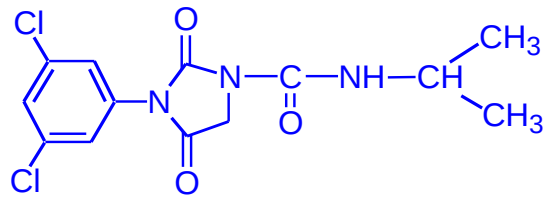
# Les fongicides inhibiteurs de la signalisation cellulaire

**phenylpyrroles**




**fludioxonil** [Géoxe]

**dicarboximides**

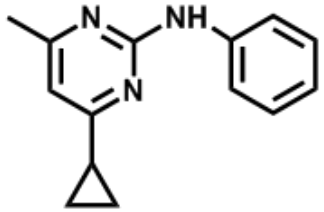



**iprodione** [Rovral]

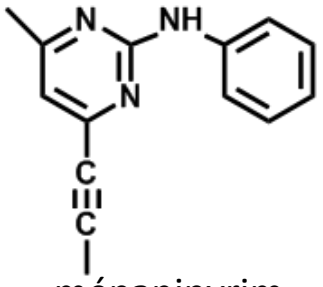
- Action primaire possible sur le métabolisme glucidique
- La cible primaire pourrait être une protéine kinase (histidine kinase Os1) impliquée dans les cascades de signalisation cellulaire (tolérance stress osmotique, oxydatif ou à l'intégrité des parois cellulaire)
- Fongicides relativement polyvalents, de surface (voire pénétrants?)
- Ils entraînent des ramifications et des éclatements des apex des hyphes

# Les fongicides inhibiteurs de la signalisation cellulaire

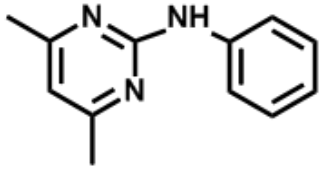
[Scala, Toucan, Switch, Cockpit]




cyprodinil




mépanipyrim




pyriméthanil

- Le mode d'action implique une inhibition de la progression du cycle cellulaire via une cascade de signalisation complexe faisant intervenir des protéines mitochondriales. Cible primaire inconnue

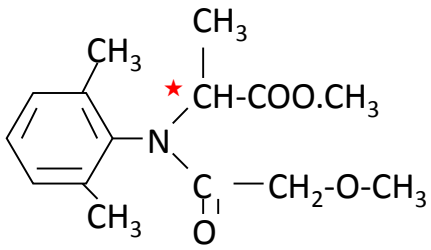
- Fongicides à action préventive, une légère curativité est parfois constatée, efficaces essentiellement contre des ascomycètes.

- Doses comprises entre 200 et 1000 g/ha

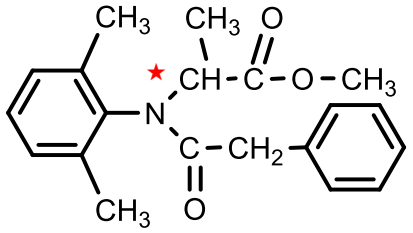
# Les fongicides inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

## Phénylamides (PA) anti-oomycètes

[Santhal]

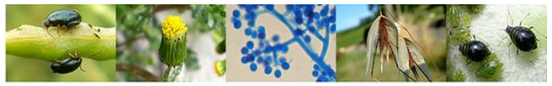


métalaxyl



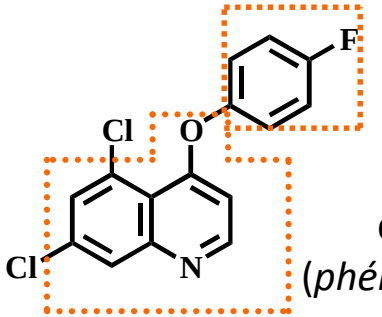
bénalaxyl

- Action primaire sur la biosynthèse des ARN ribosomaux : ARN-polymérase I
- Fongicides systémiques (« apoplastiques ») spécifiques des Oomycètes, à action curative (et antisporulante)
- Chez le métalaxyl (et les phénylamides comportant un carbone asymétrique ★), l'énantiomère [R] est responsable de la fongitoxicité. Présenté seul, il se nomme méfénoxam
- Certaines phénylamides présentent une action par vapeur



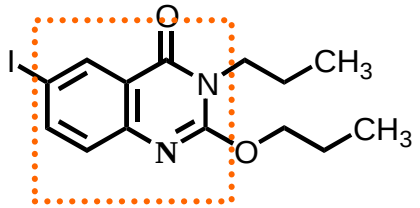
# Quinoxyfène et proquinazide : anti-oïdium spécifiques

[Legend, Fortresstalendo]




quinoxyfène
(*phénoxyquinoléines*)

proquinazide
(*quinazolinones*)

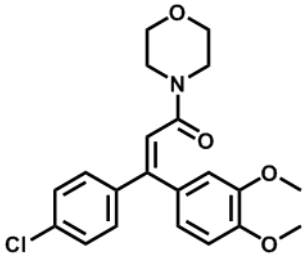



- Le quinoxyfène (Phénoxyquinoléines) est spécifique des oïdiums et agit préventivement au niveau de la germination des spores et de la formation des appressoria

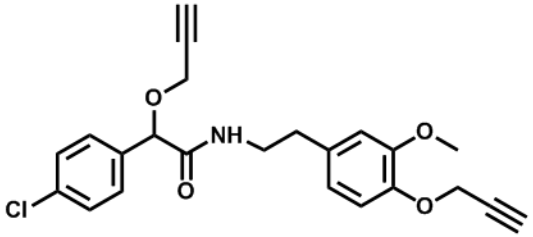
- Le quinoxyfène semble interférer avec le fonctionnement des protéines G, impliquées dans les changements d'état et le développement des champignons (signalisation cellulaire). Son mode d'action est inconnu.

- Le proquinazide (Quinazolinones) est spécifique des oïdiums et possède un mode d'action très proche de celui du quinoxyfène. Il possède une très forte persistance d'action.

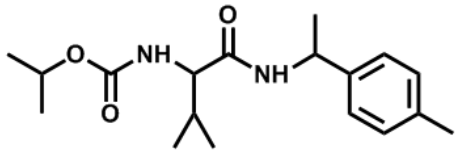
# Les inhibiteurs de la cellulose synthase



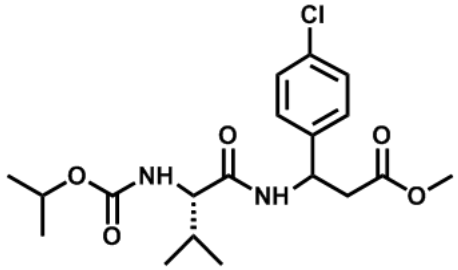
diméthomorphe
[Forum]



mandipropamide
[Sirbel]



iprovalicarbe
[Valis]

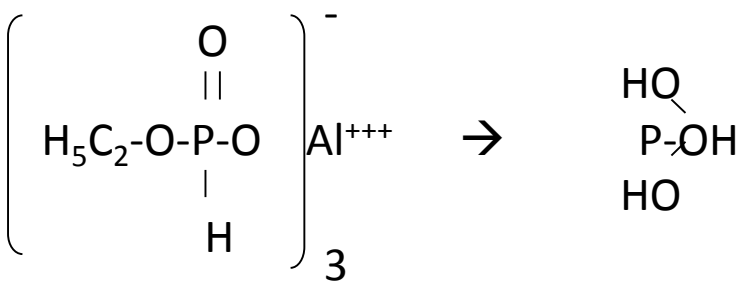


valifénalate

- Diméthomorphe, iprovalicarbe, valifénalate, mandipropamide sont spécifiques des anti-mildiou, ils sont appelés CAA, (Carboxylic Acid Amides)

- Ils inhibent les cellulose-synthases, enzymes spécifiques des agents du mildiou, impliquées dans la biosynthèse de la cellulose (paroi cellulaire).

# Les Phosphonates

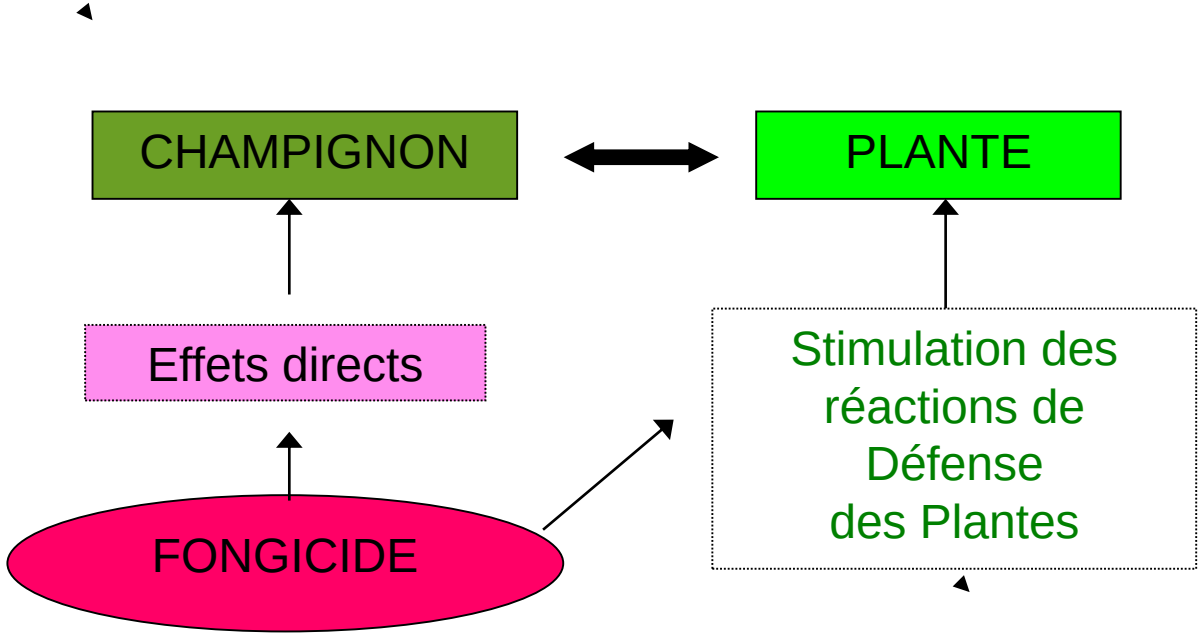



- Le Fosétyl-Al et l'acide phosphoreux sont des fongicides ambimobiles, principalement actifs sur des Oomycètes

- Les phosphonates sont fongitoxiques *in vitro* lorsque les milieux de culture sont pauvres en phosphates → phosphonates = anti-phosphates?

- Lors des traitements (*in-vivo*), les défenses naturelles des plantes sont stimulées (ex : phytoalexines)

# Les Stimulateurs de Défense des Plantes




Acibenzolar-S-méthyl
*Benzo-thiadiazole*

Probénazole
*Benzisothiazole*

Tiadinil, isotianil
*Thiadiazole-carboxamides*

Laminarine
*polysaccharides*

Chitosaccharides et oligogalacturonides
*Cos-Oga*

# Conclusion

- Les **IBS** et particulièrement les **IDM** sont largement utilisés en agriculture

- Les **SDHI** en France et les **QoI** en Europe sont les plus utilisés des inhibiteurs respiratoires

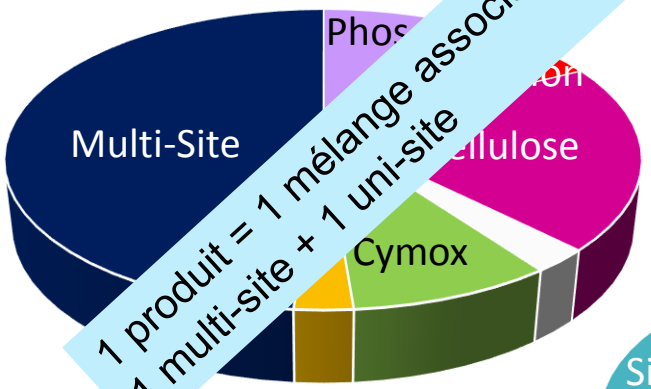
- Les **PA**, **CAA, QiI** (sulfonamides) **et QioI** permettent de contrôler les oomycètes et les agents du mildiou

- Les **multi-sites** souvent ne sont utilisés qu'en appoint pour consolider la durabilité des fongicides uni-site.

- Les **SDP** suscitent de l'intérêt dans le contexte Ecophyto/Agroécologie

# Quelques exemples de résistance en vigne

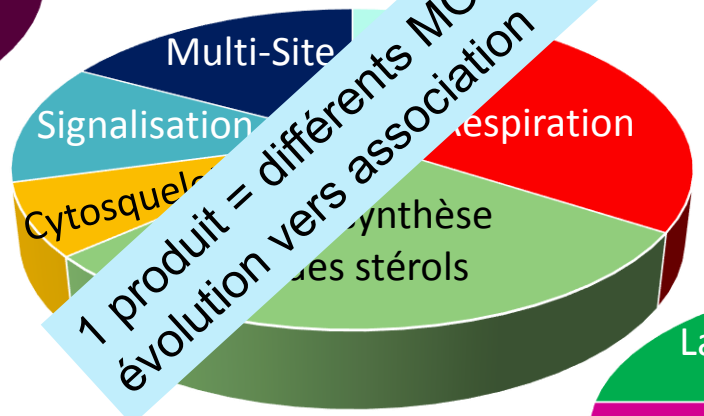
## MILDIOU




1 produit = 1 mélange associant
1 multi-site + 1 uni-site

~ 50 produits
23 m.a

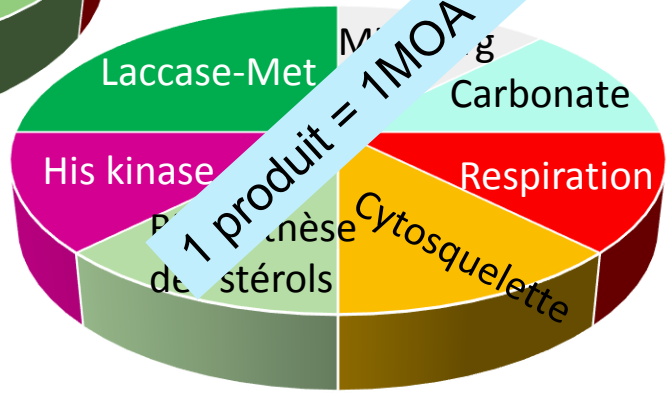
## OIDIUM




1 produit = différents MOA,
évolution vers association

~ 31 produits
26 m.a

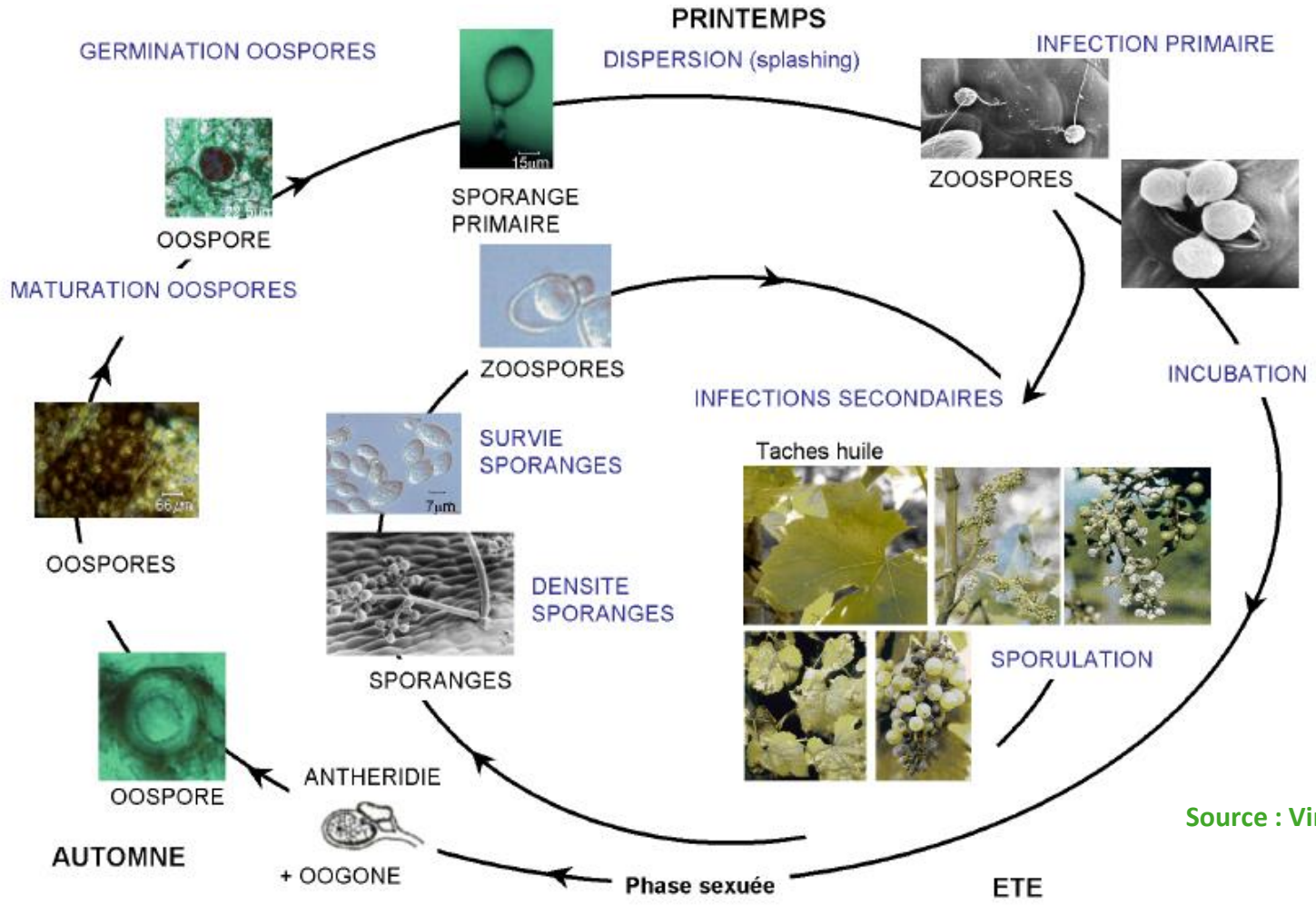
## BOTRYTIS




1 produit = 1MOA

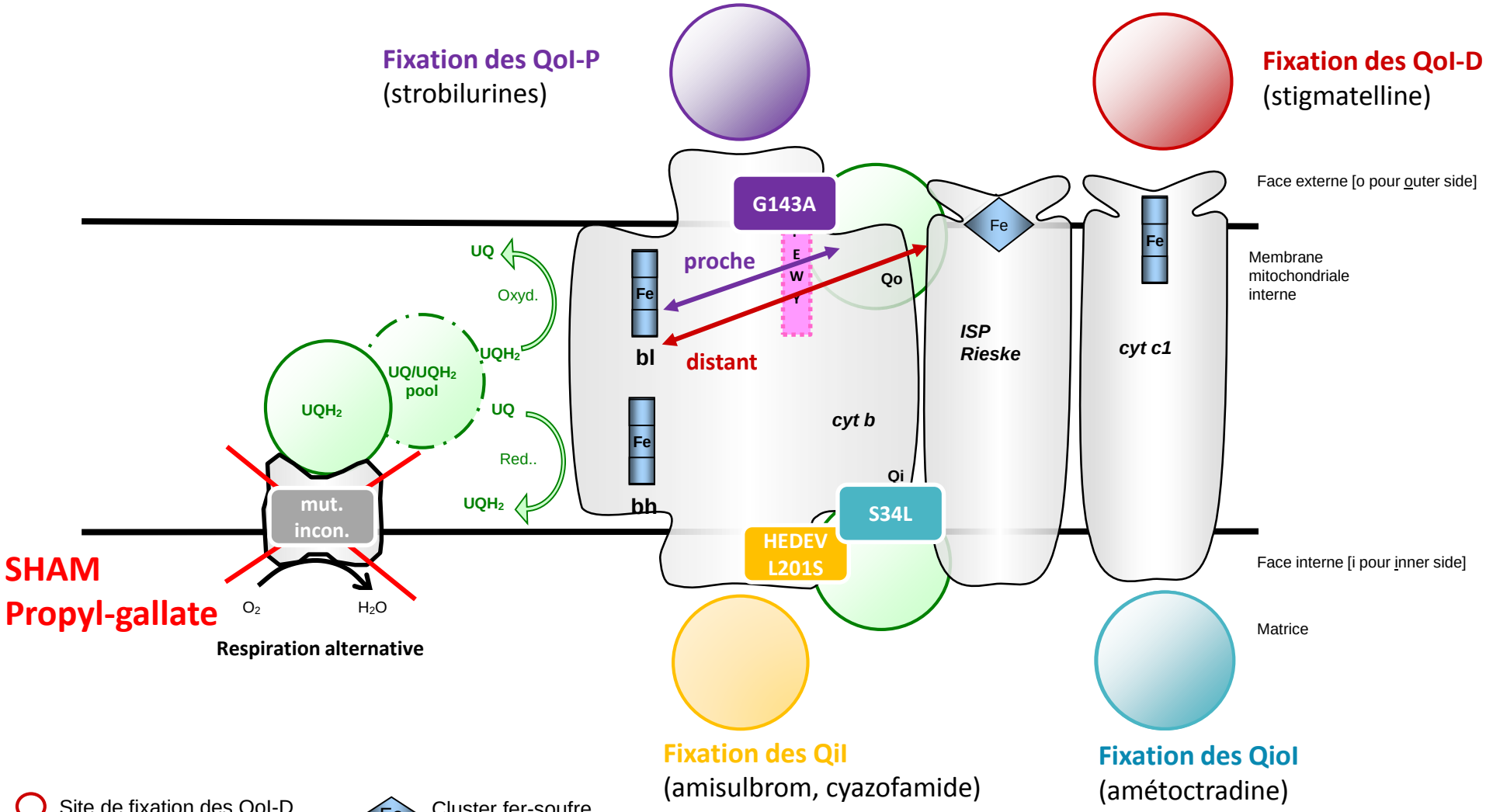
~ 8 produits
8 m.a

# Cycle biologique de *Plasmopara viticola*




Source : Viret, ACW

# Mode d'action et mécanismes de résistance aux inhibiteurs du complexe III de la respiration chez *Plasmopara viticola*



# Les résistances aux inhibiteurs du complexe III

Ces inhibiteurs de la respiration sont des unisites → sujet aux développements de résistances de cible

- 2003 : résistance aux QoI-P (strobilurines)

- 2010 : AOX résistance non liée à la cible (détecté en 1er sur QiI)

- 2014 : résistance de cible aux QoI-D (ametoctradine)

- 2016 : résistance de cible aux QiI (cyazofamide)

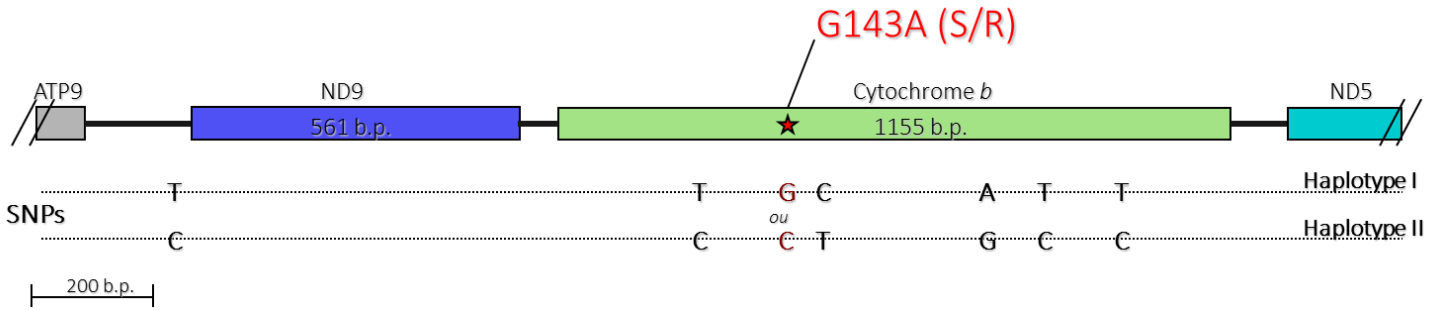
# Résistance de cible aux QoI-P

- Substitution « classique » **G143A**, dans le cytochrome *b*

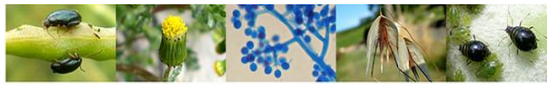
- 4 haplotypes mitochondriaux (1S-1R et 2S-2R)

- **FR très élevé** (> à 1000)

- Résistance **croisée positive** aux autres molécules du même groupe




Chen et al 2007

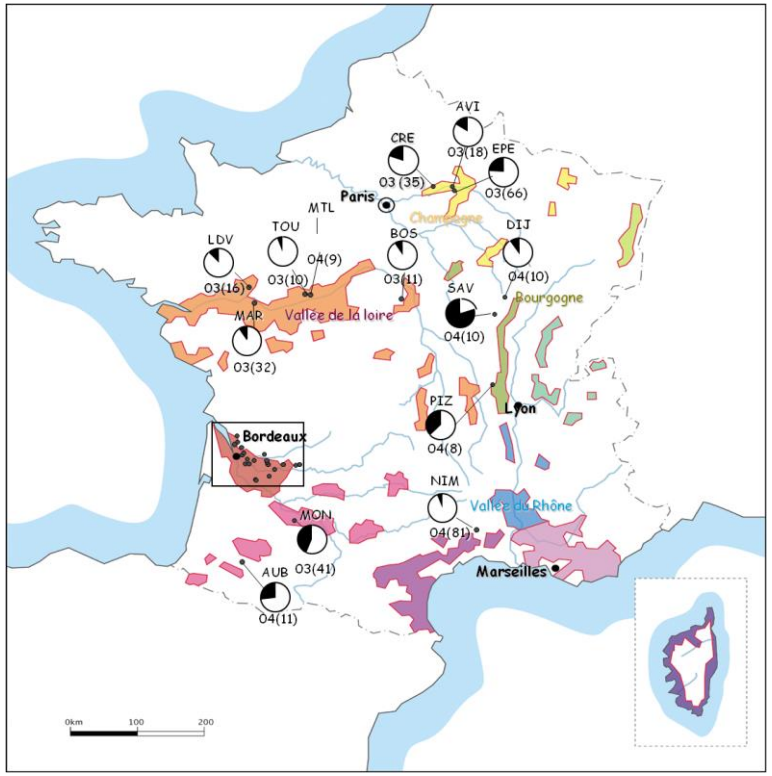


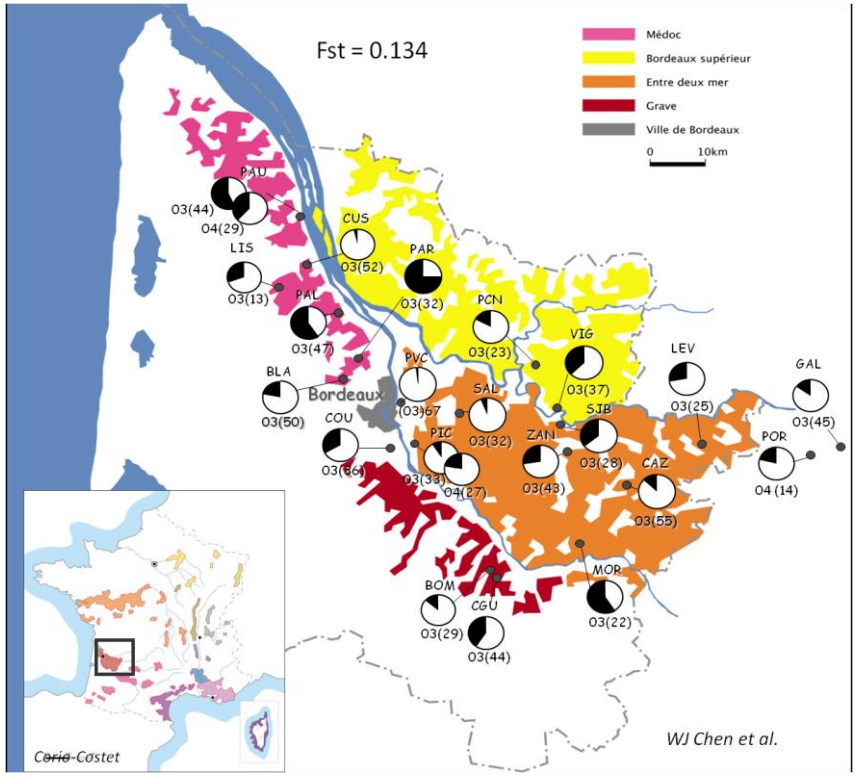
# Résistance de cible aux QoI-P

- Une résistance **généralisée** en France

- 2003 → 28% des individus portent la mutation en début de saison (51 sites)

- Dans le bordelais :
  2003 **29%** ↗ 2012 **53%**

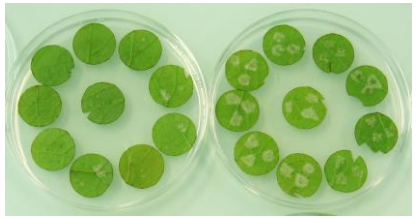



Chen et al 2017

# Résistance de cible aux QioI (ex. QoSI)

- Substitution **S34L** dans cytb

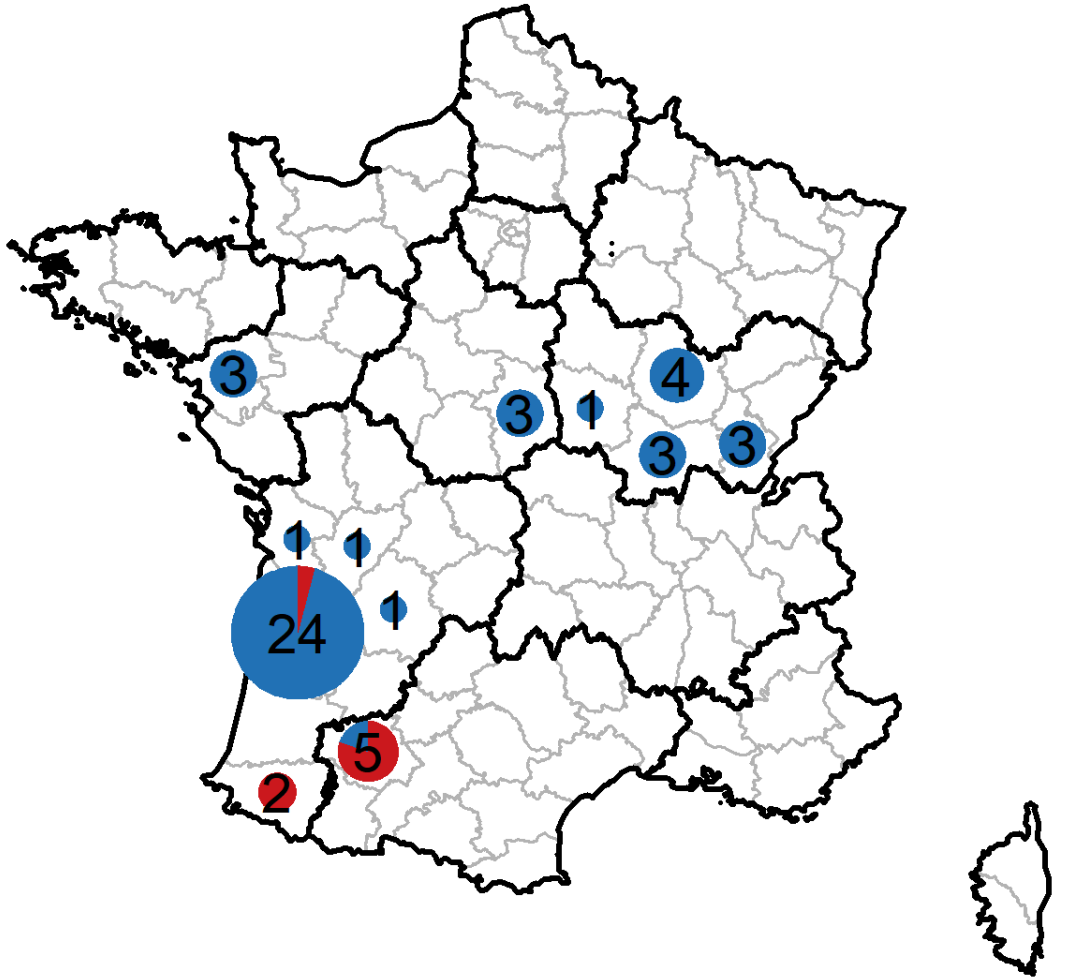


- **FR fort**

- Une occurrence limitée géographiquement (SO et Champagne)

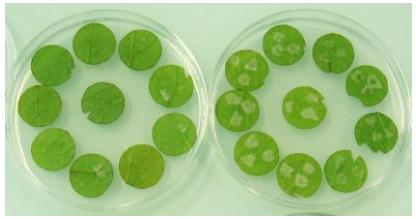
- Une fréquence qui reste faible à ce jour au sein des populations (qqs %, déterminée par PCR sur 30 lésions)

Résultat plan de surveillance 2018
tests biologiques amétoctradine (DD 1 mg/L)



# Résistance de cible aux QiI

- Insertion de 6 pb H203-DE-V204 (+ L201S) dans cytb

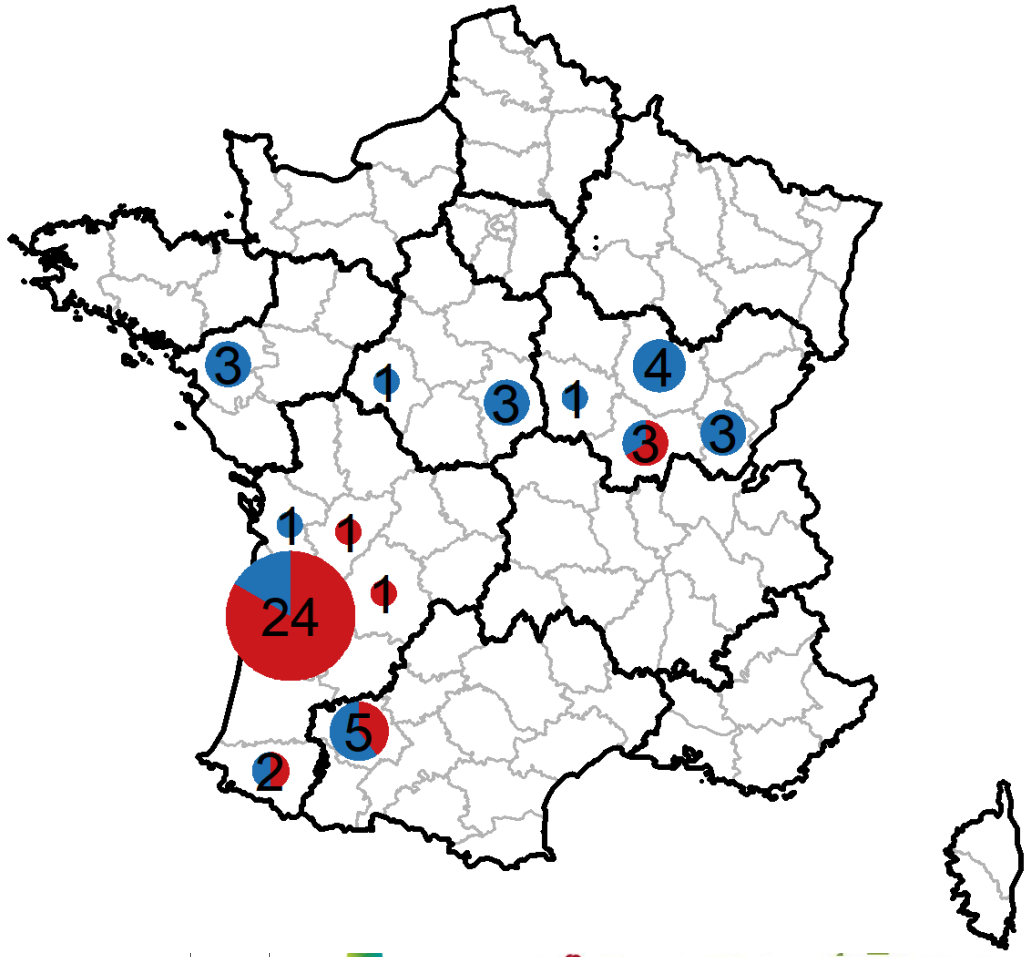


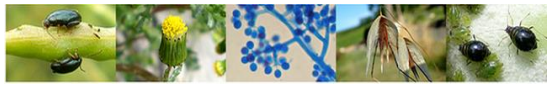
- **FR très élevé**

- Une occurrence limitée géographiquement (SO et NE)

- Des signalements de suspicion de problèmes d'efficacité au champ de la cyazofamide? (amisulbrom?)

Résultat plan de surveillance 2018
tests biologiques cyazofamide (DD 1 mg/L)



# Progression de la résistance AOX dans le temps

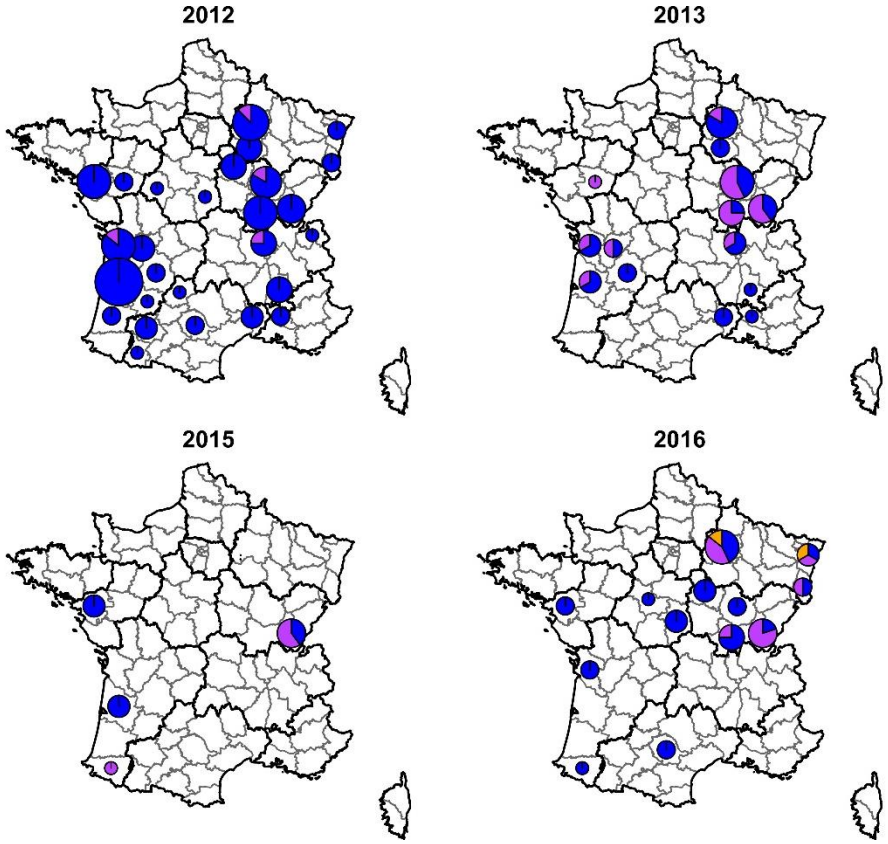
- Mécanisme d'activation de la respiration alternative

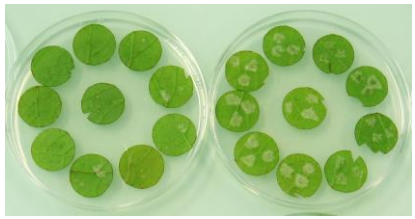
- RF fort

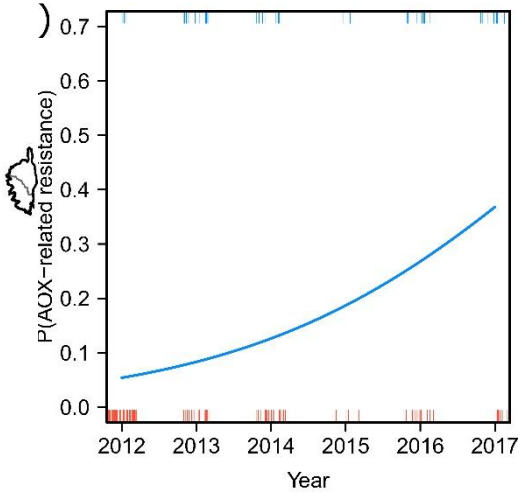
- Résistance **croisée** aux QoI-P, QiOI et QiI

- Progression en occurrence jusqu'à atteindre **~50% des parcelles enquêtées**

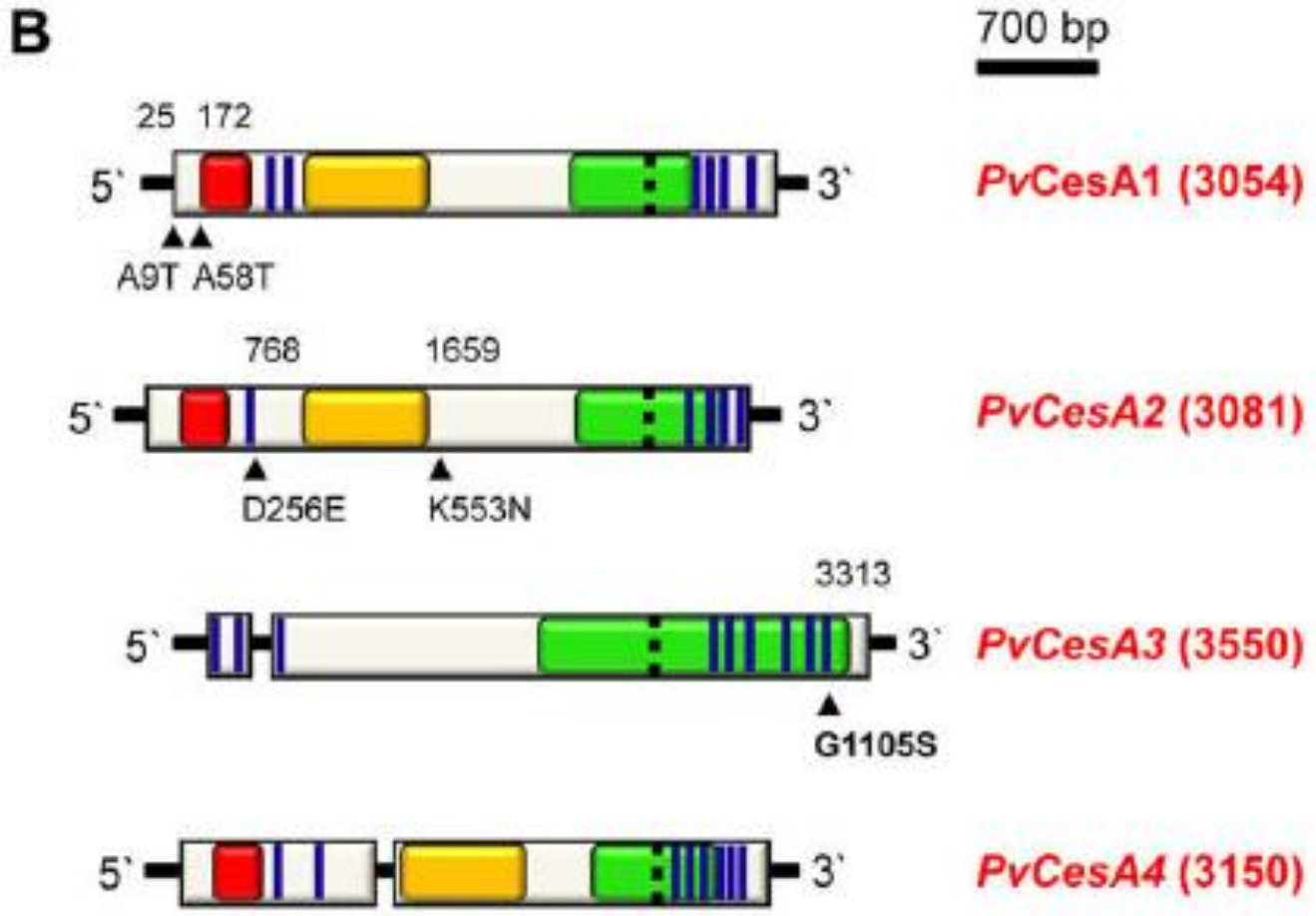
- Résistance en pratique observée





# Résistance de cible aux CAA

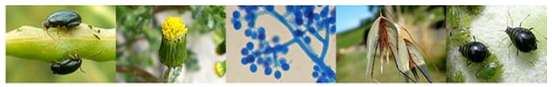



Blum et al 2010

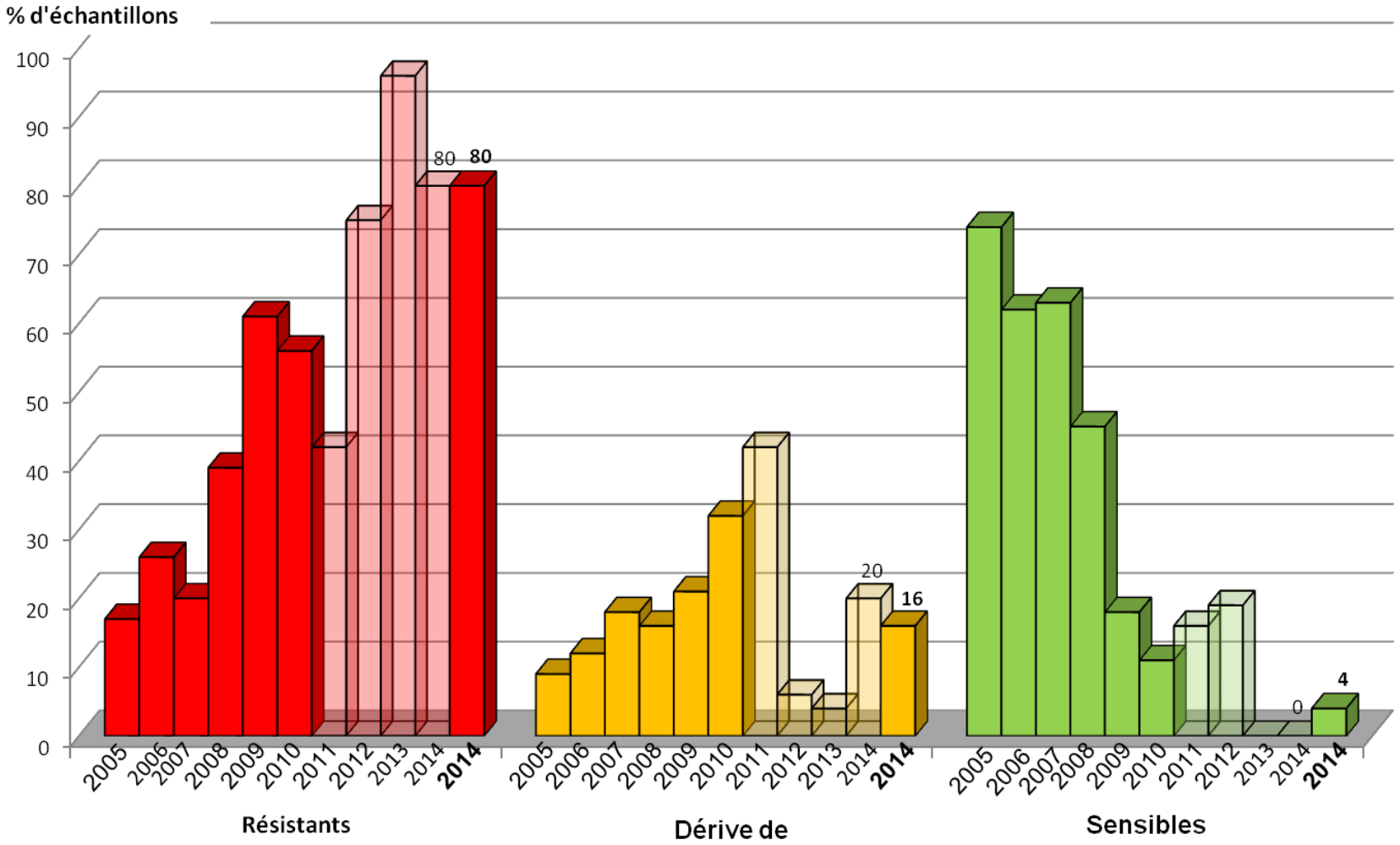
- 4 gènes codant pour des cellulose synthase ont été caractérisés chez *P. viticola* (*PvCesA*)

- La substitution G1105S déterminerait la résistance

- Mutation récessive

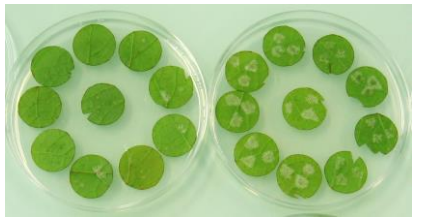


# La résistance aux CAA est généralisée en France




**Nombre de parcelles analysées chaque année** :

2005 : 65 parcelles
2006 : 99 parcelles
2007 : 129 parcelles
2008 : 127 parcelles
2009 : 103 parcelles
2010 : 71 parcelles
2011 : 26 parcelles
2012 : 36 parcelles
2013 : 23 parcelles
2014 : 68 parcelles



Source : Anses CASPER

# Résistance au fluopicolide

- Cible inconnue – Interférence avec les spectrines

- Première détection en 2016

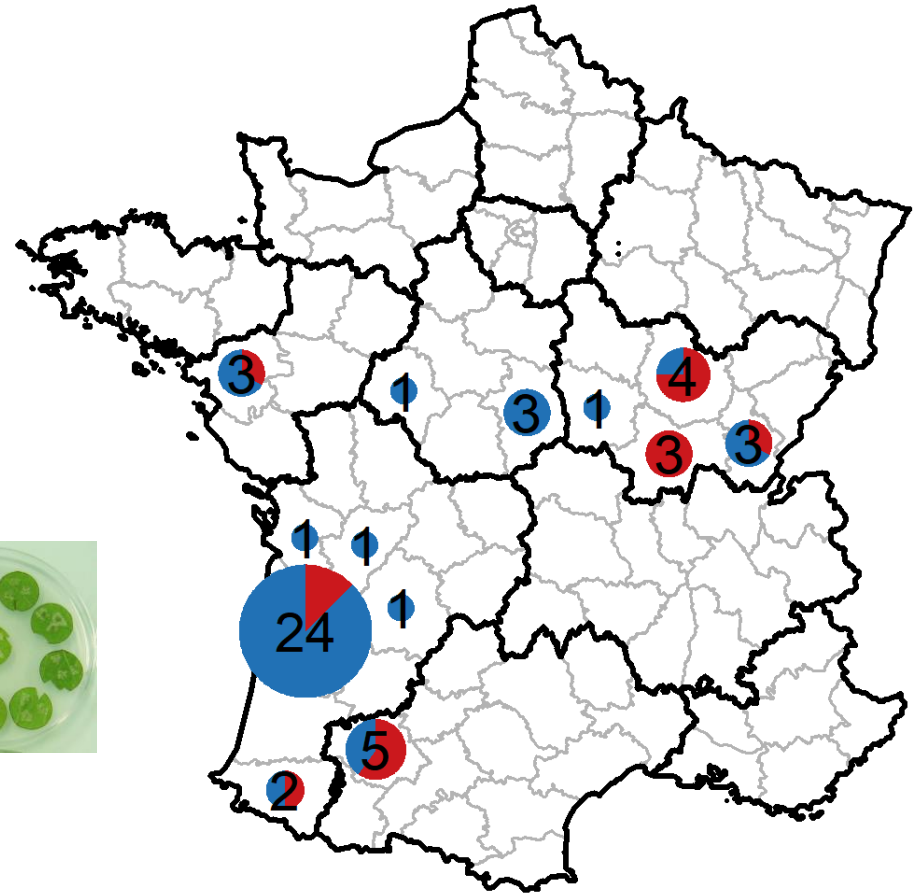
- **Occurrence en accroissement**

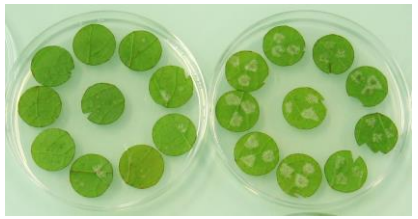
- Répartition sur tout le territoire français

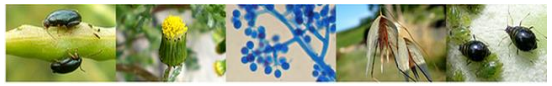
- FR moyens

- Effet sur l'efficacité au champ non connu

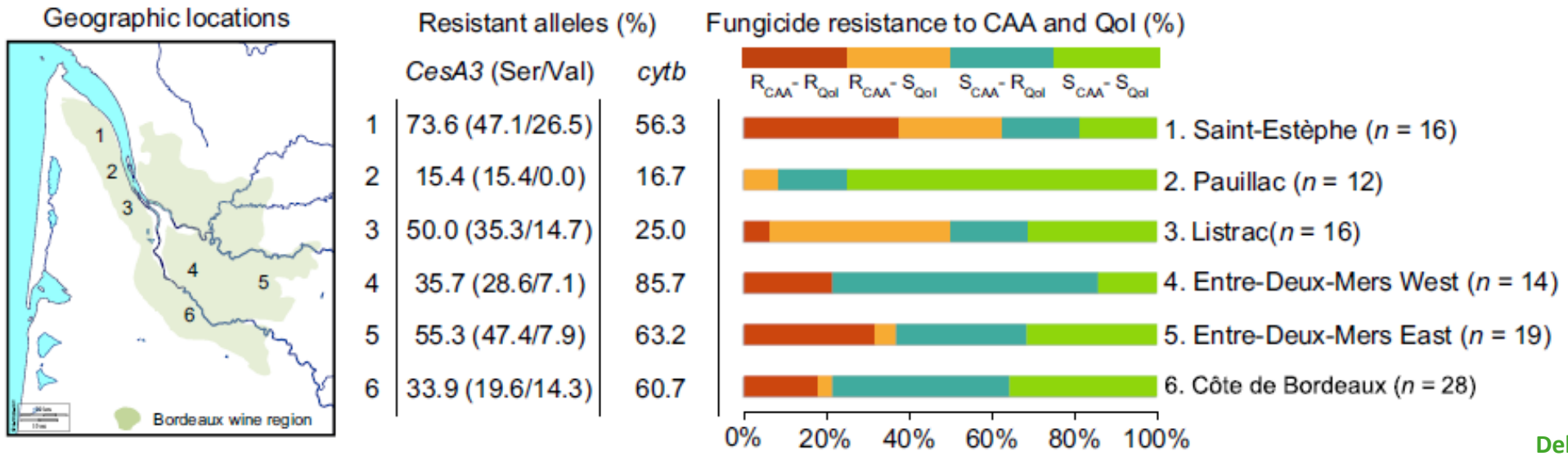
Résultat plan de surveillance 2018
tests biologiques fluopicolide (DD 1 et 10mg/L)





# Des indices de résistances multiples




Delmas et al 2017

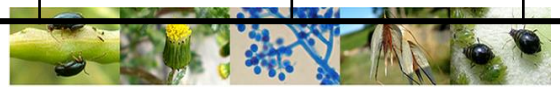
- Des souches combinant des résistances aux CAA et aux QoI

- Des indices d'émergences multiples (fonds génétiques multiples) : 2 pour QoI et 4 pour CAA

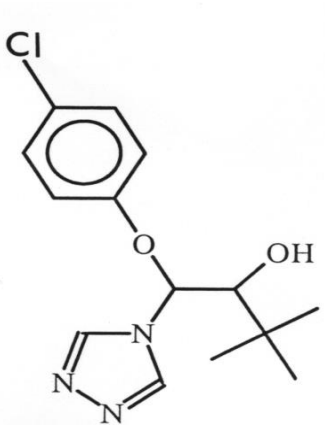
- Des indices de souches combinant résistances AOX, QiI et fluopicolide en Aquitaine en 2018

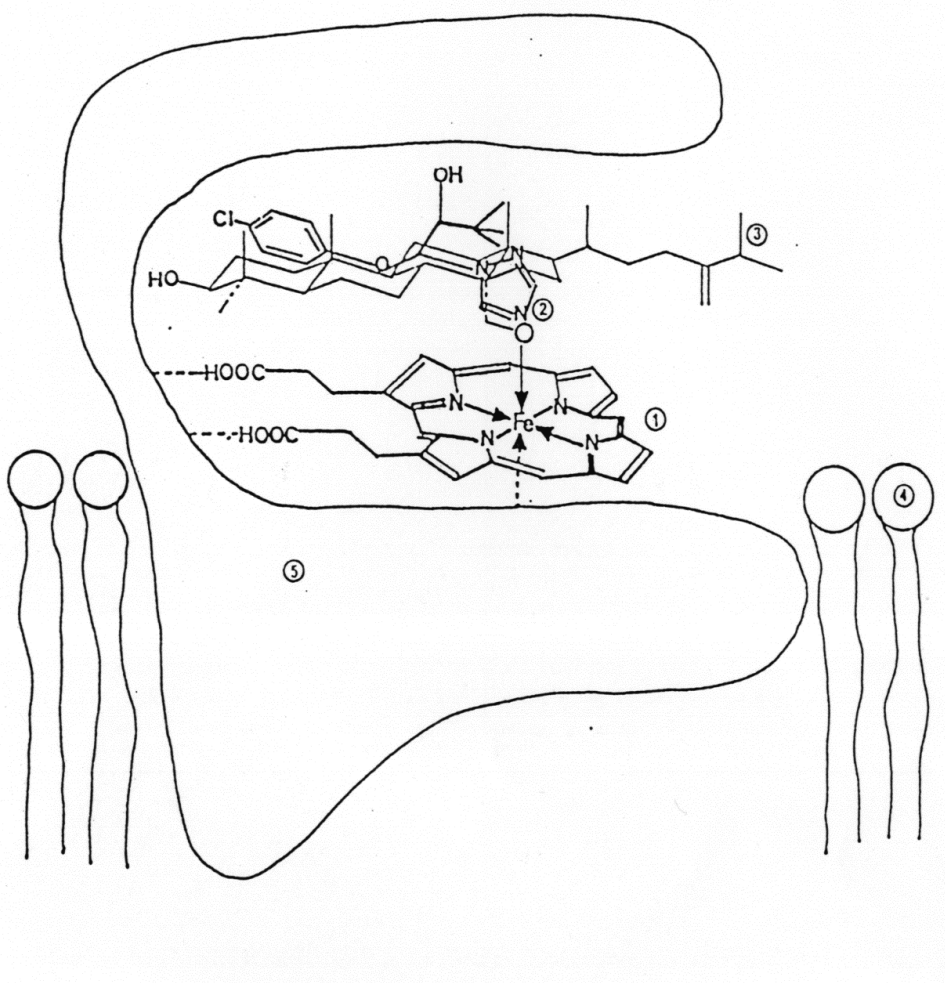
# Mildiou : situation générale en France

| Familles | Code R4P<br>Code FRAC | Mécanisme | Résistance en pratique | Année de détection | Exemples de matières actives |
|---|---|---|---|---|---|
| **Phénylamides** | U-G3<br>A1 | inconnu | ++ | 1980 | *mefenoxam, metalaxyl, bénalaxyl* |
| **Benzamide** | U-K6<br>B5 | inconnu | - | 2016 | *fluopicolide* |
| **QoI-P (C3)<br>ex-QoI** | U-A5<br>C3 | G143A *cytb* | +++ | 2003 | *azoxystrobine, pyraclostrobine* |
| **QiI (C4)** | U-A3b<br>C4 | AOX<br>Insertion 6pb | +<br>- / ++<br>(localement) | 2010<br>2016 | *cyazofamide, amisulbrom* |
| **QioI (C8)<br>ou QoSI** | U-A6<br>C8 | AOX<br>S34L | +<br>- | 2013<br>2014 | *amétoctradine* |
| **Carboxylic Acid Amides (H5)** | U-C1a<br>H5 | G1105S<br>PvCesA3 | ++ | 2003 | *dimétomorphe, iprovalicarbe, mandipropamide, valifénalate* |
| **Cyanoacetamide-oxime (non classé)** | U-F6<br>- | inconnu | + | 1999 | *cymoxanil* |

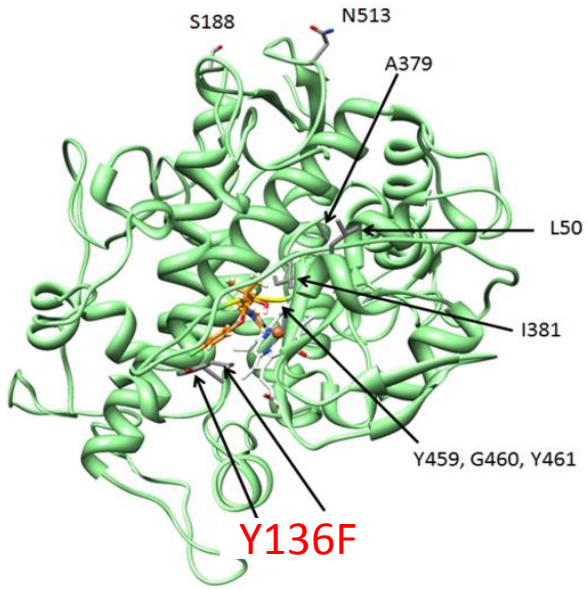


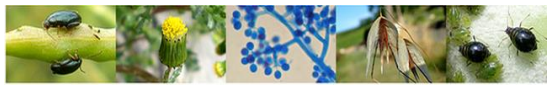
# Résistance aux IDM chez *Erysiphe necator*



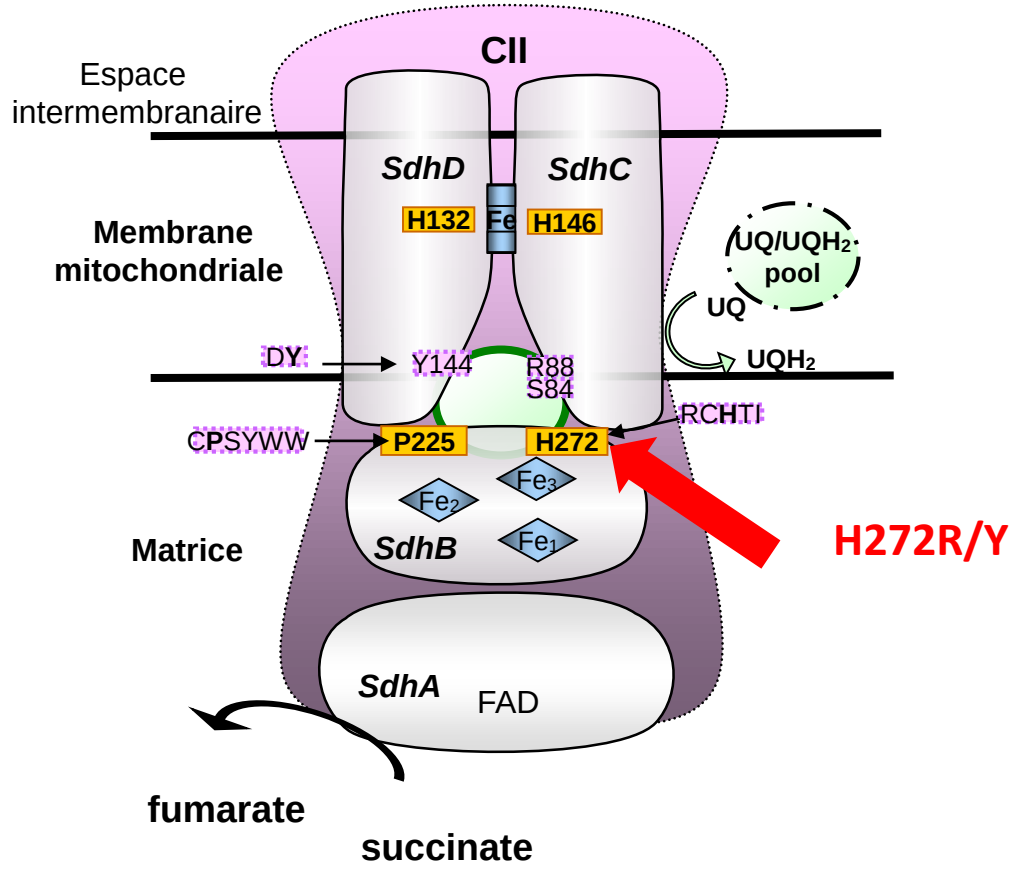




**Substitution majeure**
**Y136F dans le gène *Cyp51***



# Emergence de la résistance aux SDHI chez *E. necator*

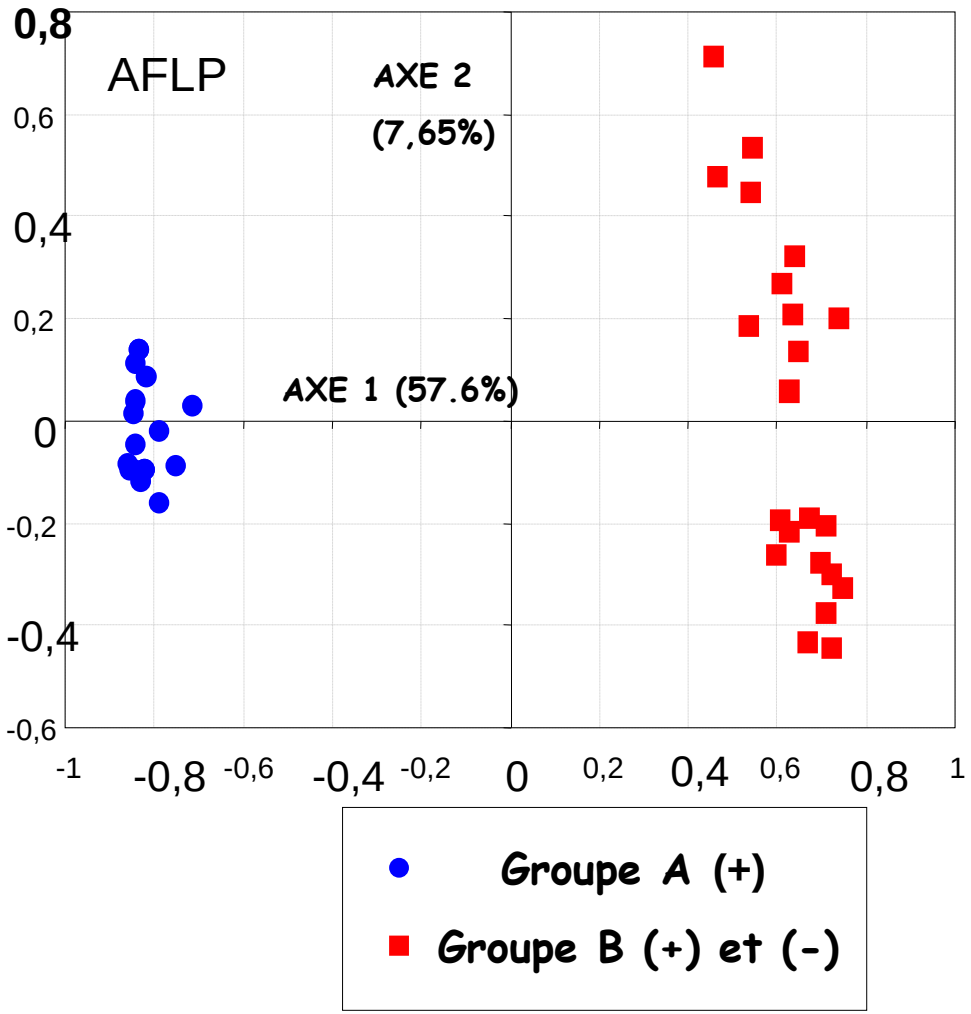



- Présence à faible fréquence dans les vignobles du Sud de la France

| Strains | Regions | SdhB substitution | $EC_{50}$ (mg $L^{-1}$) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Boscalid | Fluxapyroxad | Fluopyram |
| 15O249-2 | Loire valley | H242 | 0,33 | 0,29 | 0,87 |
| 15O326-1 | Cognac | H242 | 0,36 | 0,19 | 0,41 |
| 15O126-2 | Languedoc | H242 | 0,29 | 0,16 | 0,19 |
| 15O126-5 | Languedoc | H242 | 0,27 | 0,13 | 0,49 |
| 15O067-7 | South East | H242R | > 100 | 0,159 | 0,68 |
| 15O067-8 | South East | H242R | > 100 | 0,412 | 0,35 |
| 15O090-1 | Languedoc | H242Y | > 100 | 0,351 | 0,19 |
| 15O090-2 | Languedoc | H242Y | > 100 | 1,433 | 0,17 |
| 15O375-2 | Champagne | H242R | > 100 | 0,171 | 1,41 |
| 15O375-4 | Champagne | H242R | > 100 | 0,441 | 0,61 |
| 15O399-4 | Languedoc | H242R | > 100 | 0,615 | 1,38 |
| 15O399-5 | Languedoc | H242R | > 100 | 0,290 | 1,09 |
| 15O337-5 | South East | H242R | > 100 | 0,343 | 0,41 |

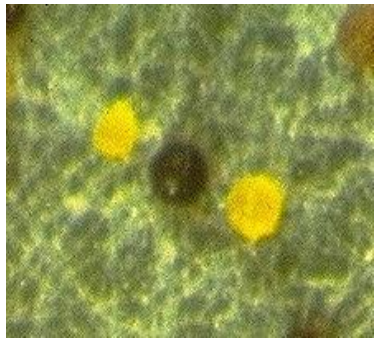
Cherrad et al, 2018

# Diversité génétique des populations d'oïdium



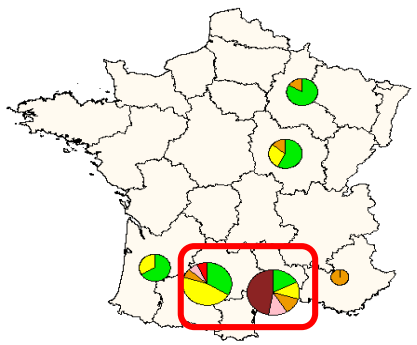

Deux populations A et B avec des exigences écologiques différentes

Groupe A

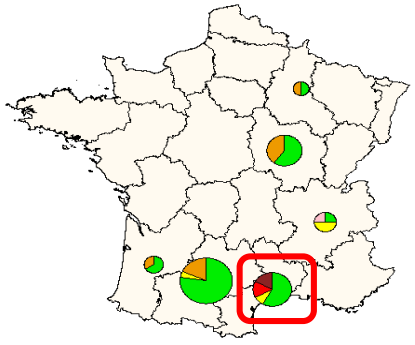


Groupe B

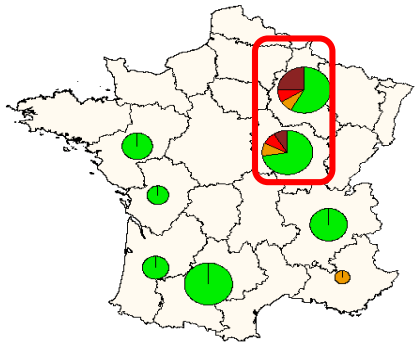
# Répartition des populations de groupe A dans le vignoble français



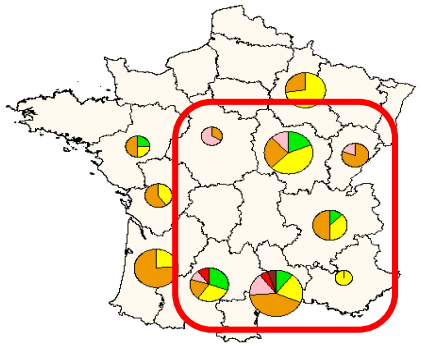
2008



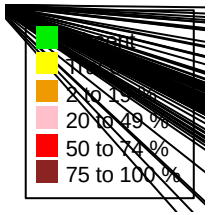
2009

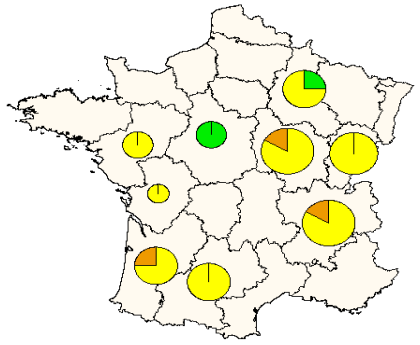


2010

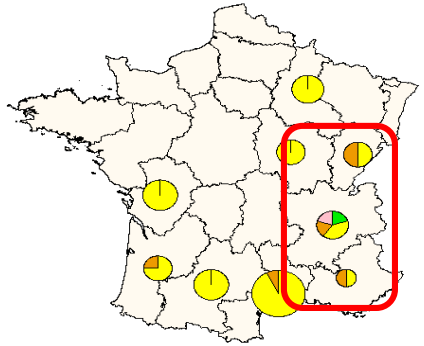


2011

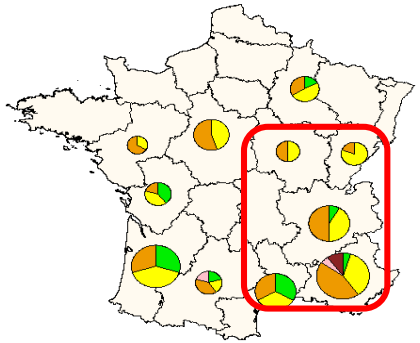


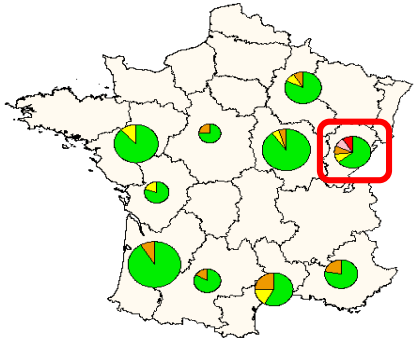
2012
N=18



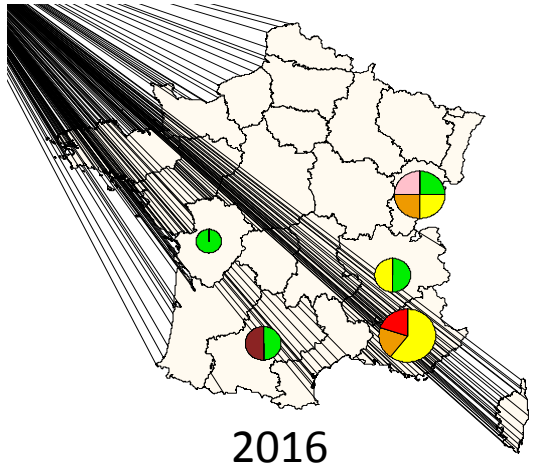
2013



2014



2015



2016

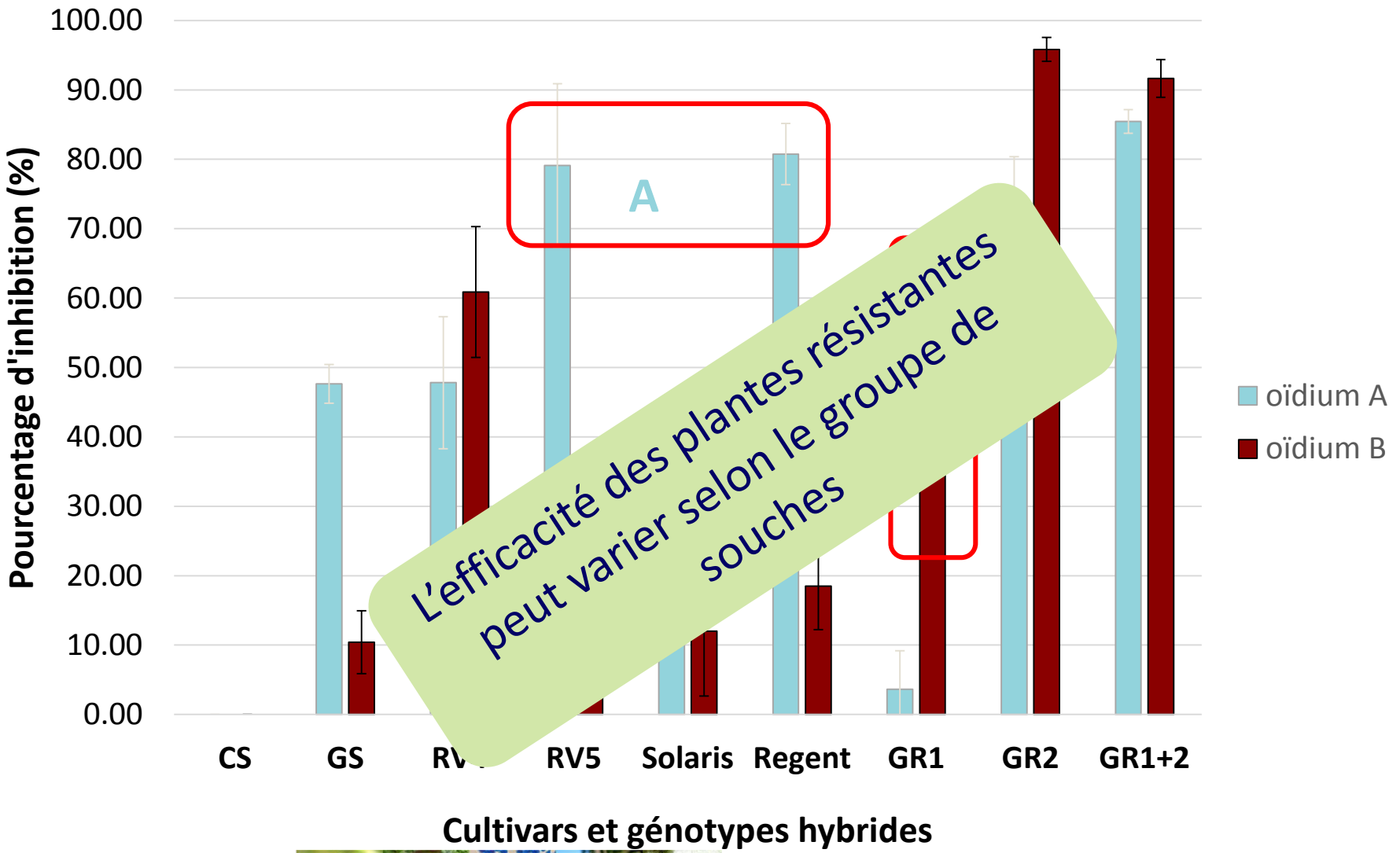
# Différence de sensibilité aux toxiques des deux groupes d'oïdium

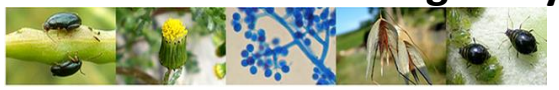
| | FONGICIDES | | | | Eliciteurs |
|---|---|---|---|---|---|
| | $DMI_1$ | $DMI_2$ | QOI | Quinox | SDP1 |
| FD entre A et B | 15.9 | 6 | 2.2 | 2.2 | 3 |

FD= $CI_{50}$ B / $CI_{50}$ A

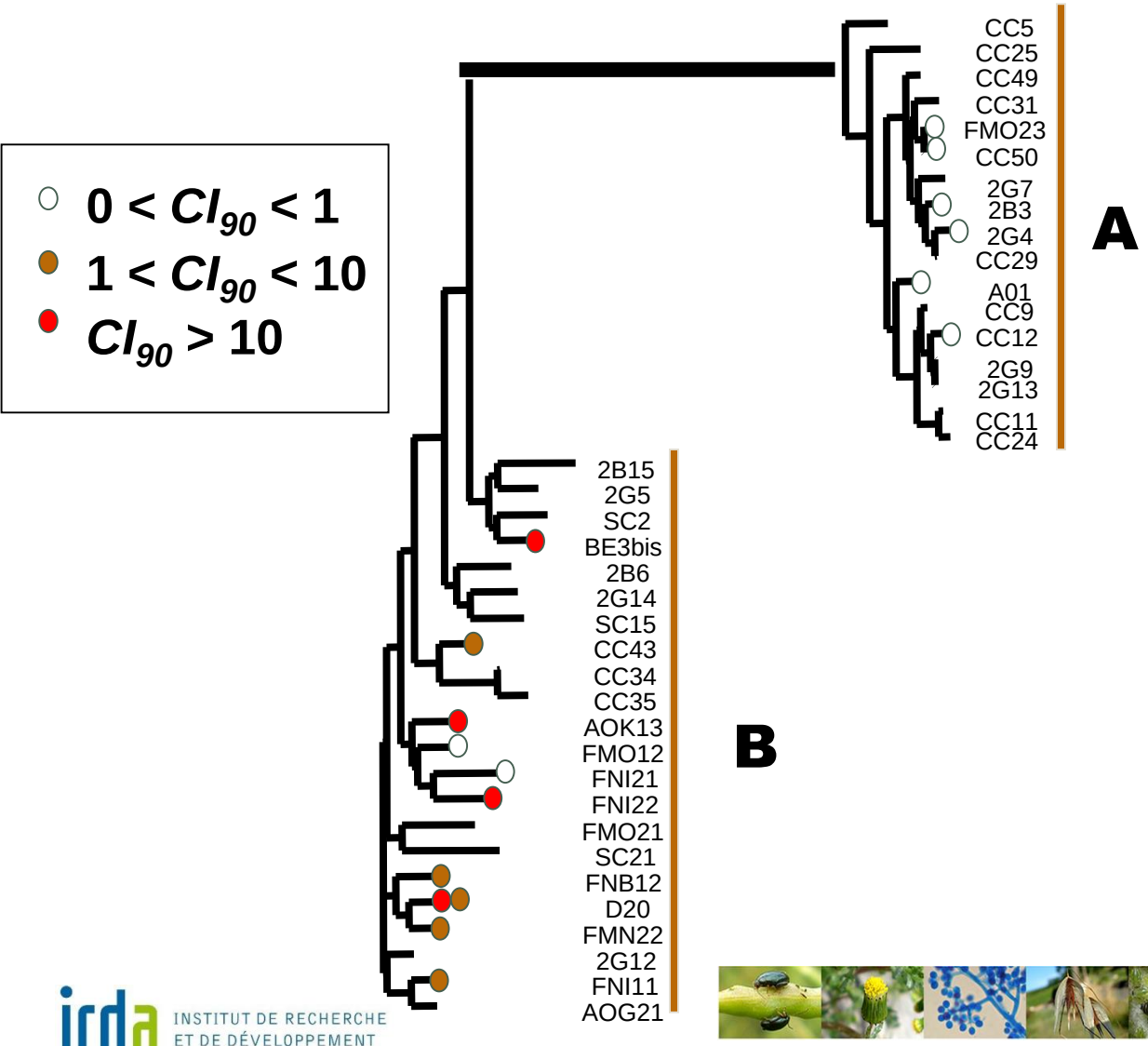
**Il existe un lien fort entre diversité génétique et résistance**

# Différence de sensibilité aux toxiques de la plante



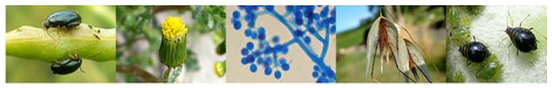



# Diversité génétique et sensibilité aux toxiques




Groupe B est plus résistant aux fongicides que le groupe A

Groupe A moins ou plus sensible aux défenses de plantes que le groupe B, selon les QTLs



*Délye C., Ronchi V., Laigret , F., and Corio-Costet M-F. (1999). Appl. Environ. Microbiol., **65**, 3950-3954.*

# Rappel résistance oïdium

Apparition d'*E. necator* en France (1847)

Utilisation du Soufre 1867

Introduction des DMI (1978)

**Résistance aux DMI (1983)**

Stabilisée ?

Découverte à Bordeaux des deux groupes génétiques 1995

Quinoxyfène 1996

Spiroxamine1999

QoI-P

Boscalide-SDHI

**Res QoI 2008 et détection G143A**

Généralisée

Métrafénone 2006

Meptyl-dinocap- Ox-Phos

**Rés. Quinoxyfène-2013**

Fluopyram-SDHI

En évolution ?

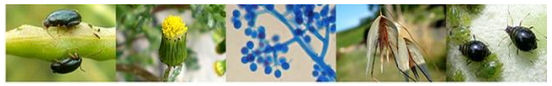
Rés. SHDI -2014

Rés. Métrafénone 2015

Cyflufénamide

Pyriofénone

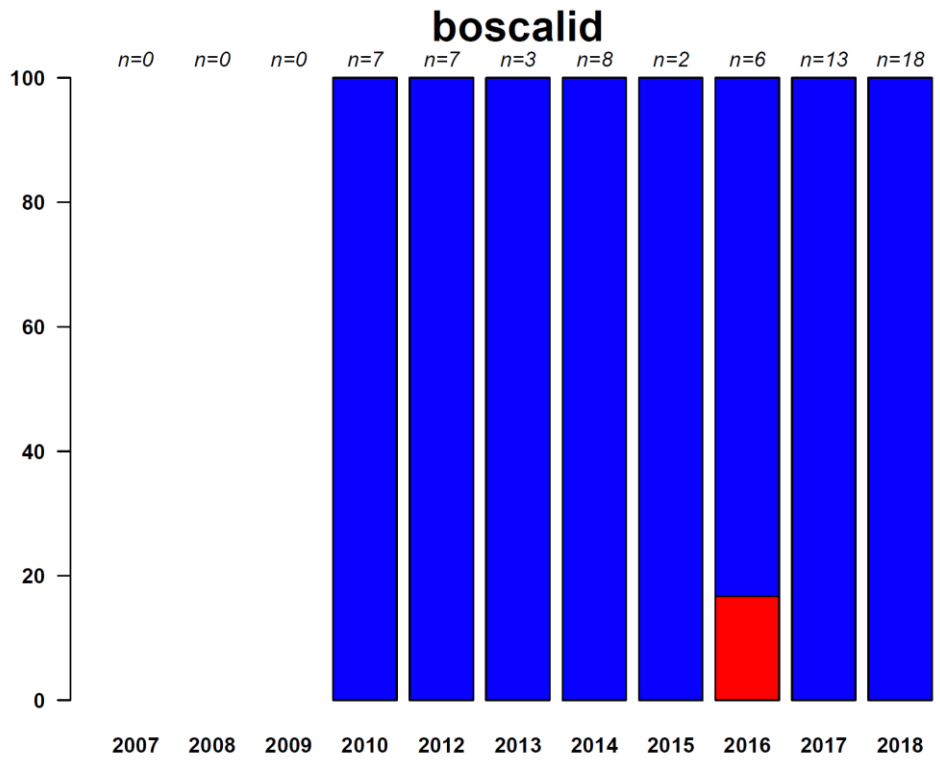
SDP

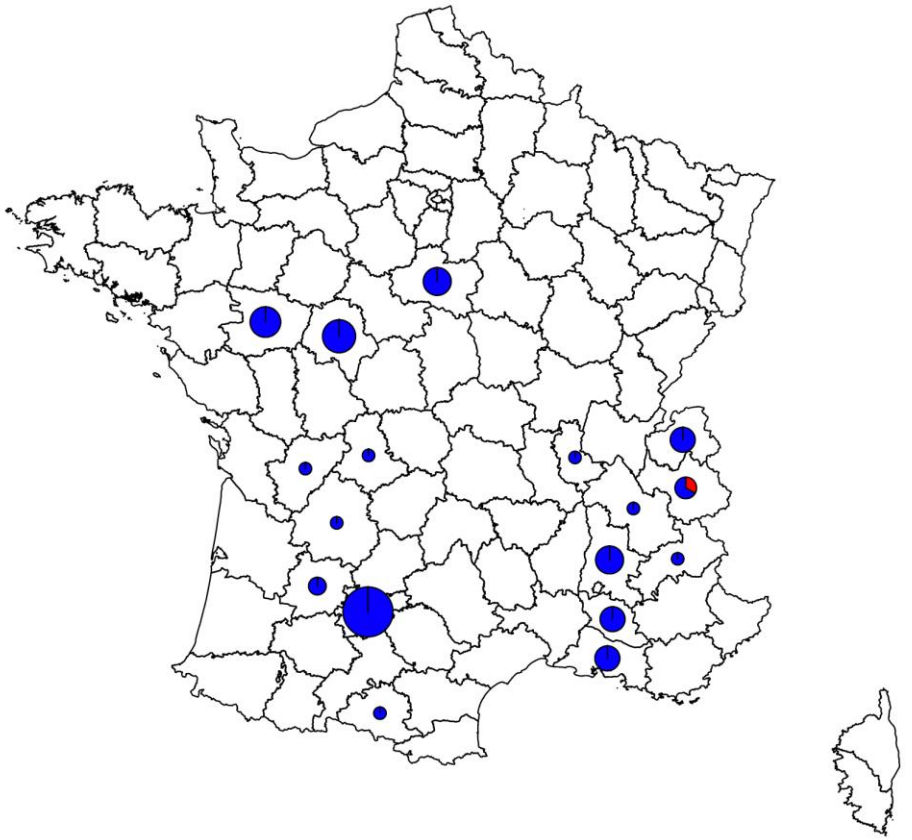


# Quelques exemples de résistance en arboriculture et cultures maraîchères

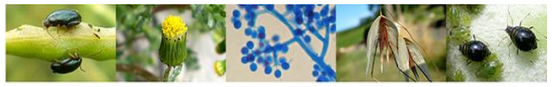
# SDHI (boscalide) U-A2a : Complexe mitochondrial II

- Test germination – croissance moyenne du tube germinatif
- 64 populations → 1 suspicion [R] non confirmée



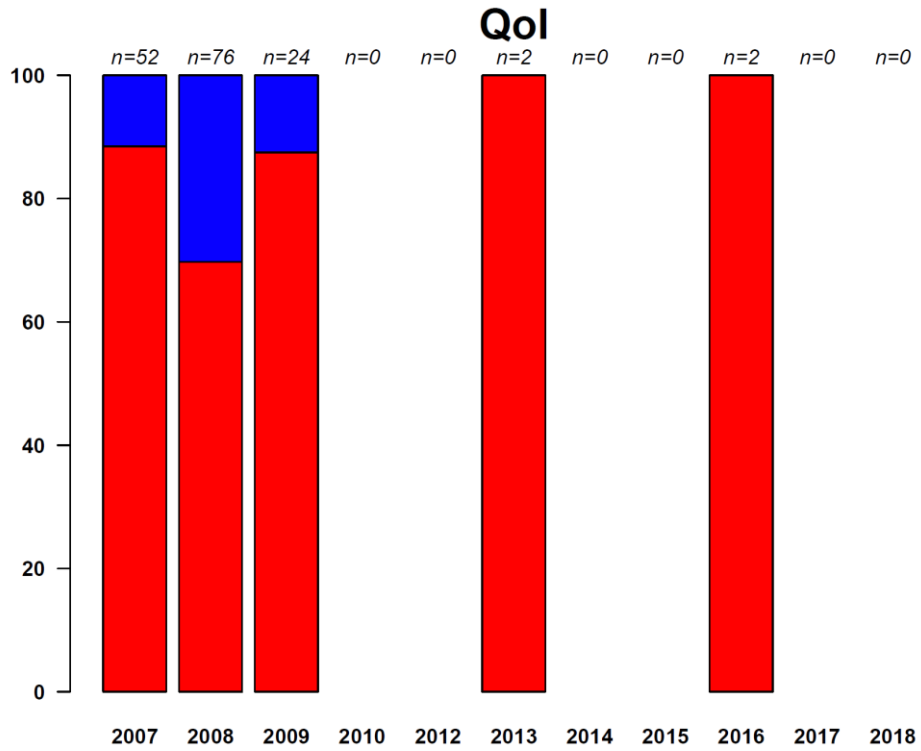



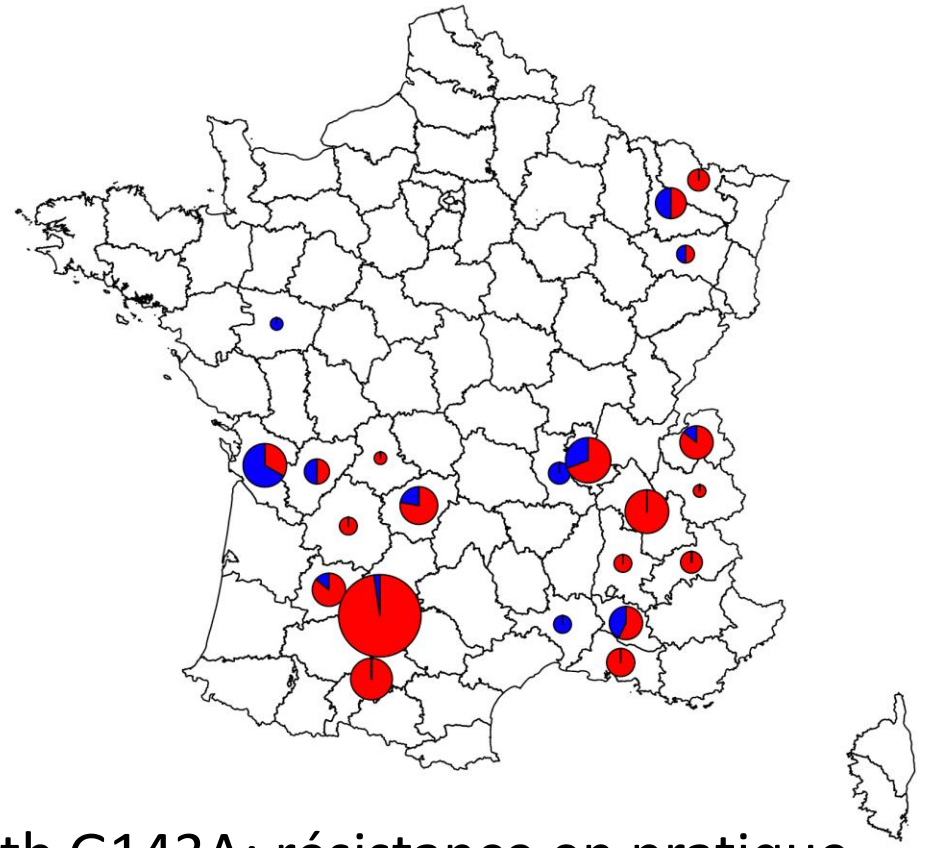
FRAC: isolats résistants détectés en Bulgarie, Espagne, Italie en 2015. B-T253I et C-H151R



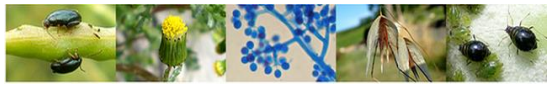
# QoI-P (Krésoxim-methyl) U-A5 : Complexe mitochondrial III

- Test germination + PCR
- 156 populations analysées, 124 [R] (79%)



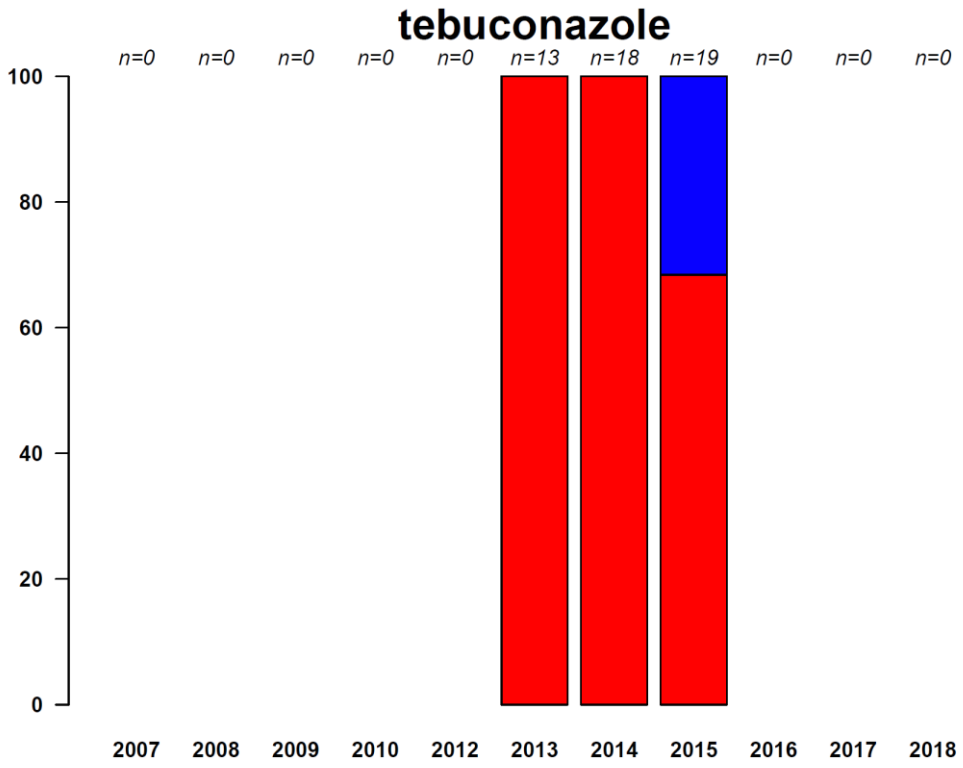



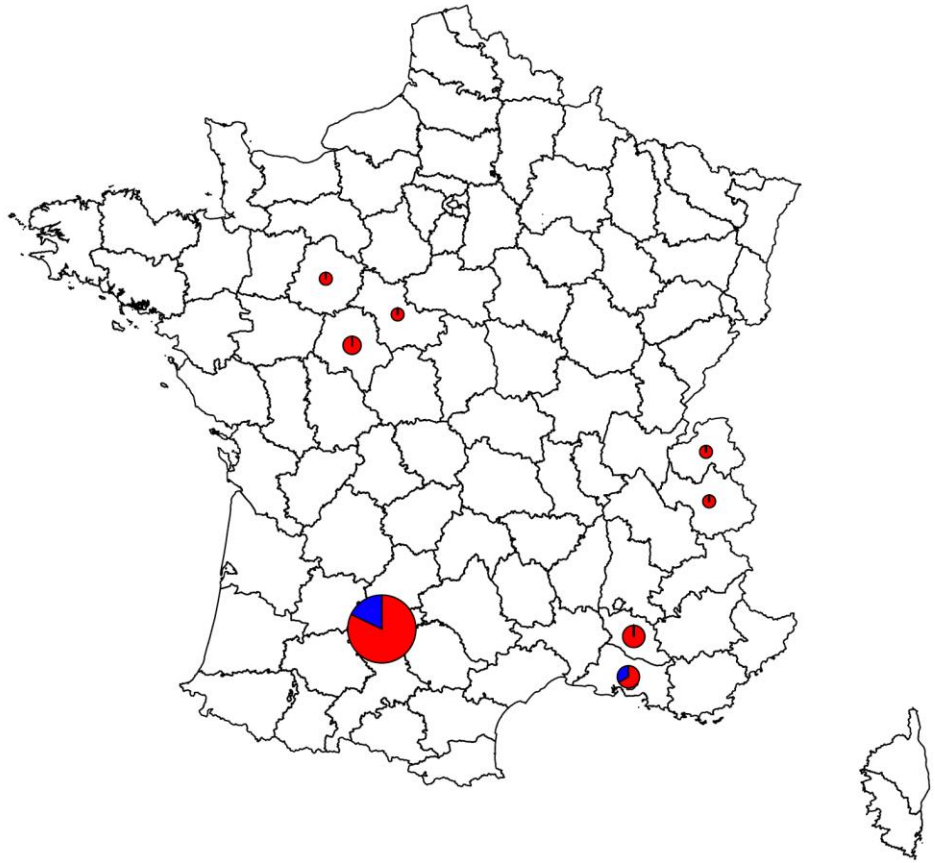
Résistance spécifique; FR forts ; cytb G143A; résistance en pratique



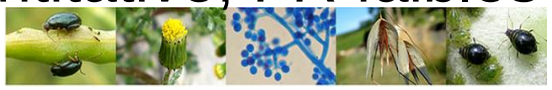
# IDM (tébuconazole) U-E2 : Biosynthèse des stérols

- Test en croissance mycélienne
- 50 populations analysées, 44 [R] (88%)



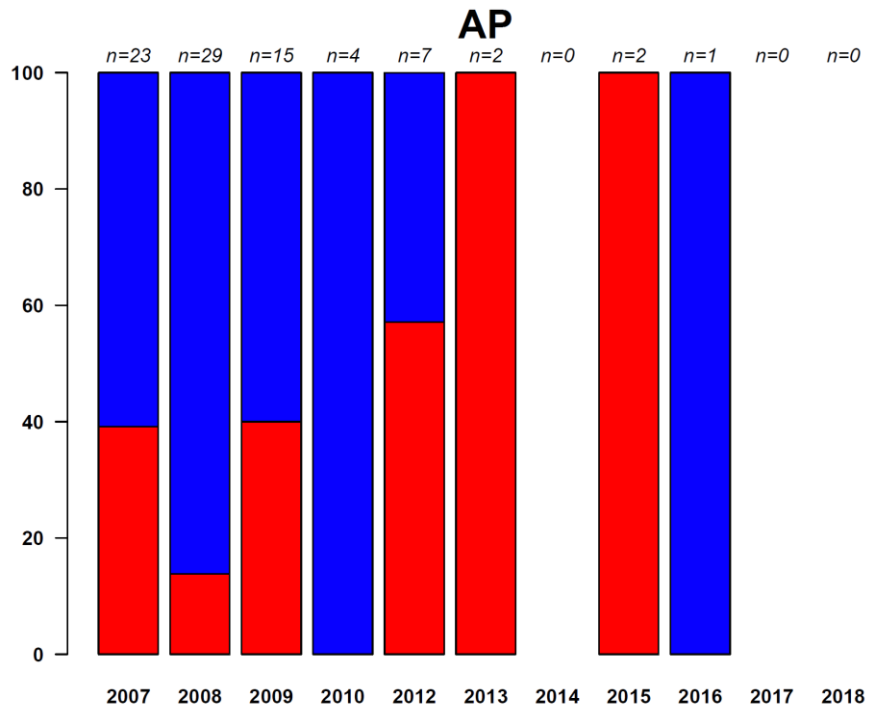



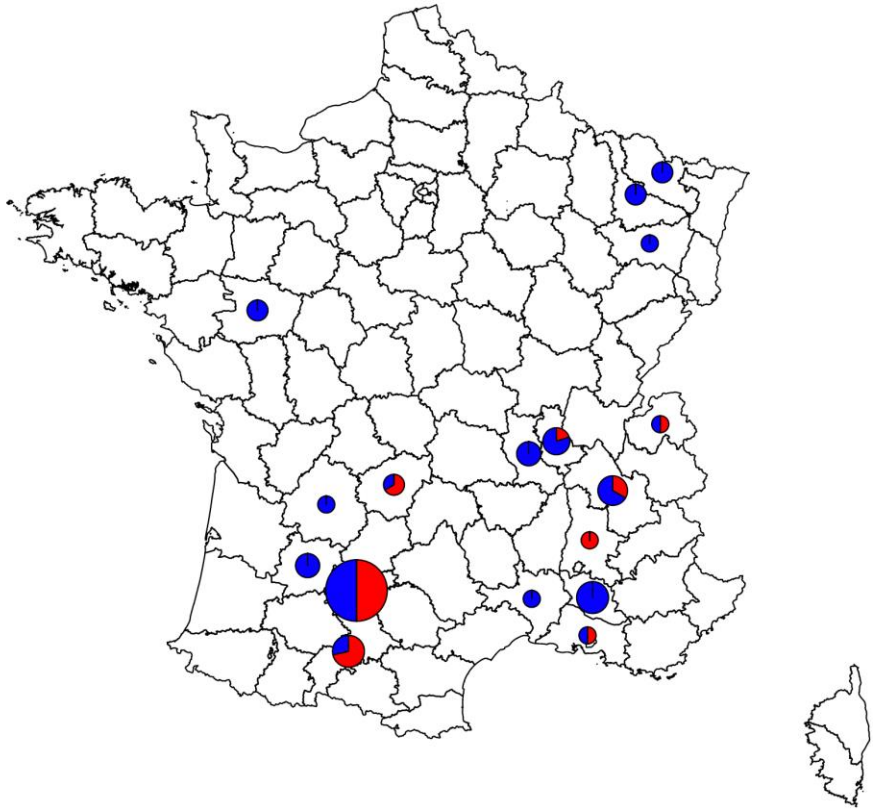
Résistance quantitative; FR faibles à forts ; résistance en pratique



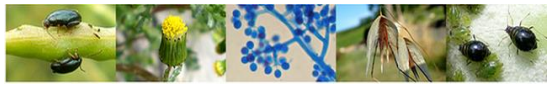
# Anilinopyrimidines (cyprodinil) U-M2 : Régulation du cycle cell.

- Test germination – croissance moyenne du tube germinatif
- 83 populations analysées, 27 [R] (33%)



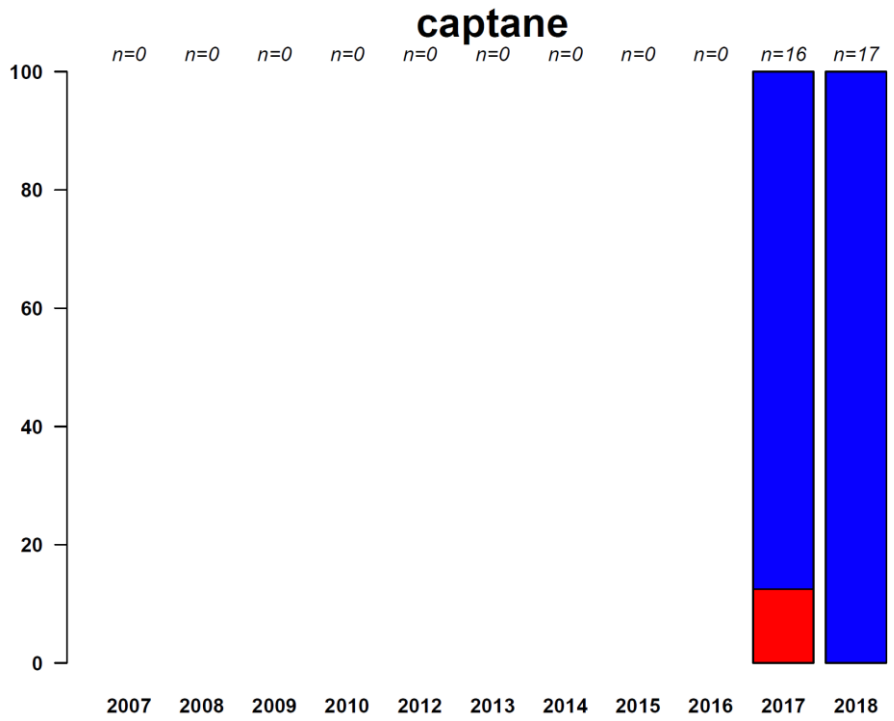
Résistance spécifique; FR modérés; résistance en pratique?

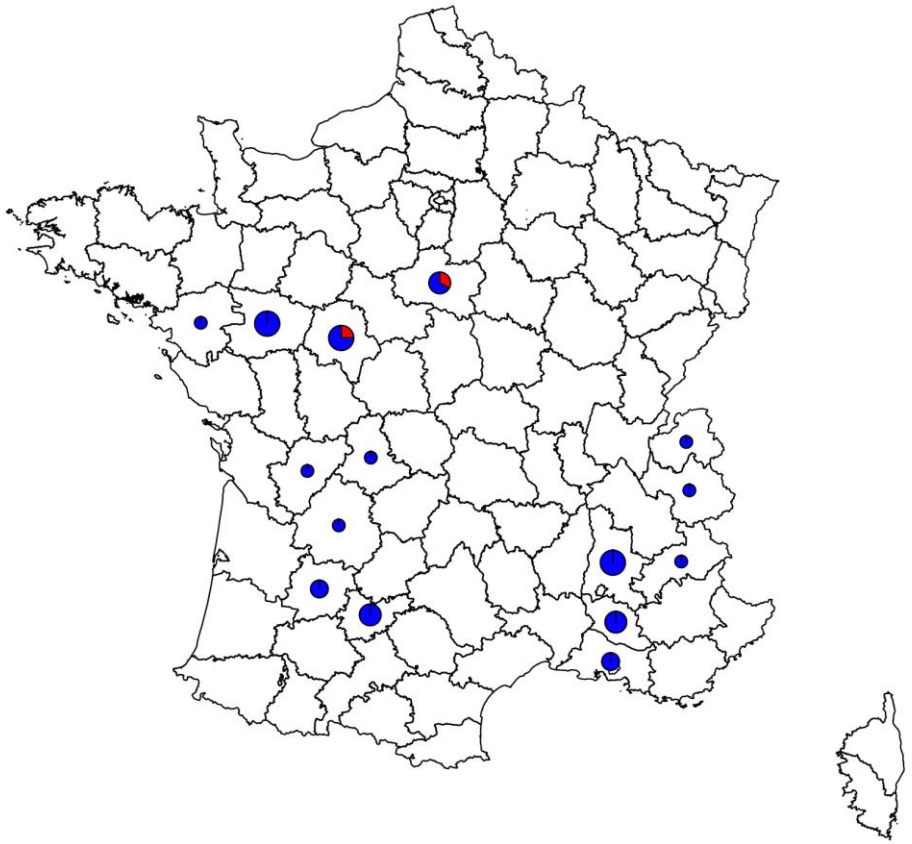


# Phtalimides (captane)

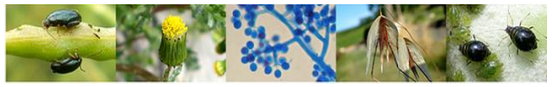
U-W10a : Substances affectant divers composants

- Test germination – croissance moyenne du tube germinatif
- 33 populations → 2 suspicions [R] non confirmées



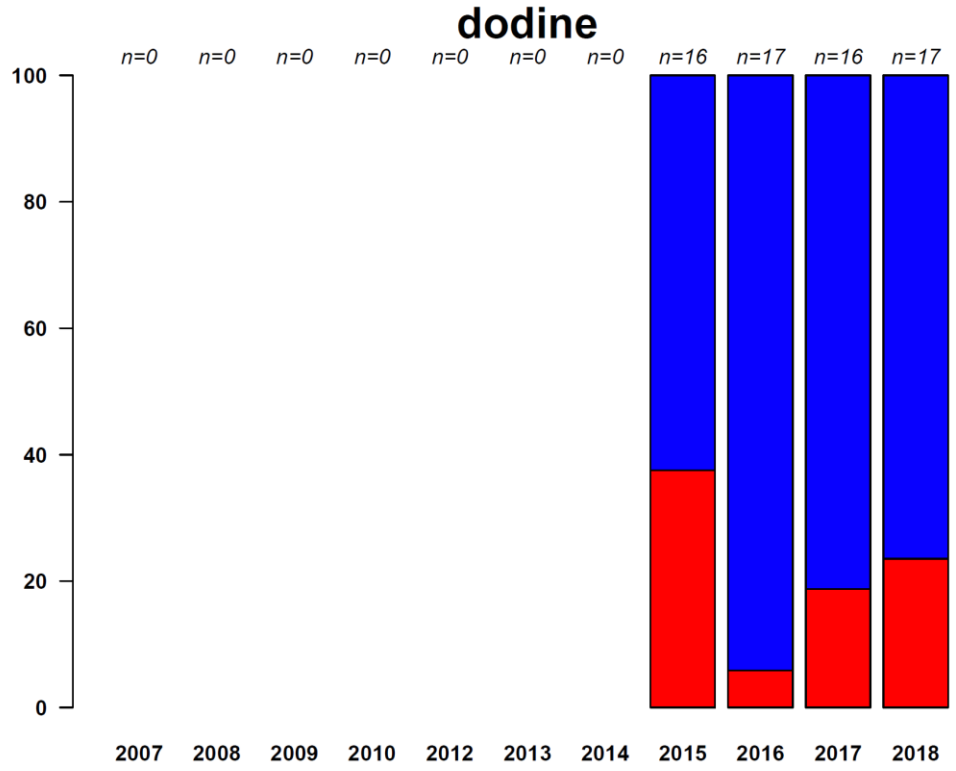
Mécanisme inconnu; FR faibles à modérés; pas de résistance en pratique

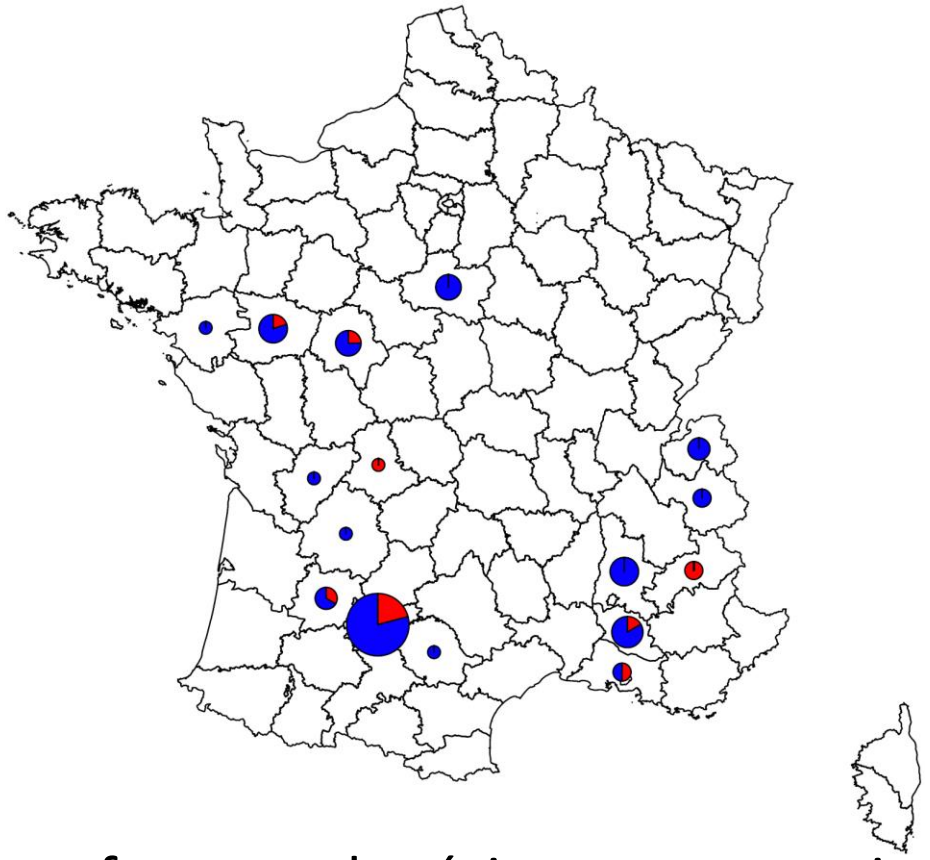


# Guanidine (dodine)

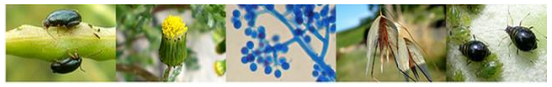
U-W12 : Substances affectant divers composants

- Test germination – croissance moyenne du tube germinatif
- 66 populations analysées, 14 [R] (21%)



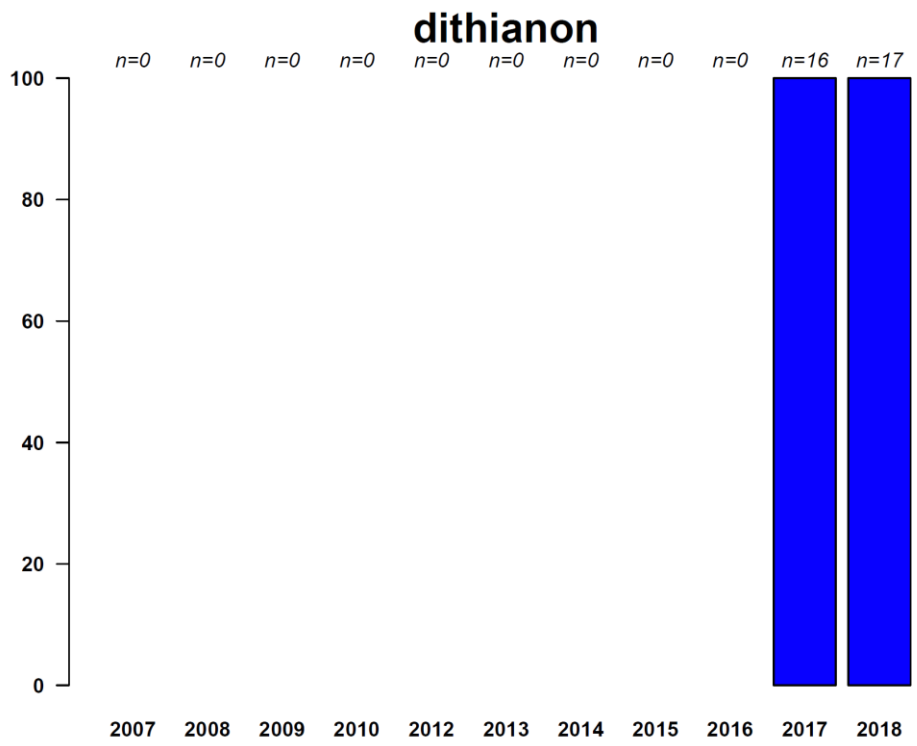
Mécanisme inconnu; FR potentiellement fort; pas de résistance en pratique

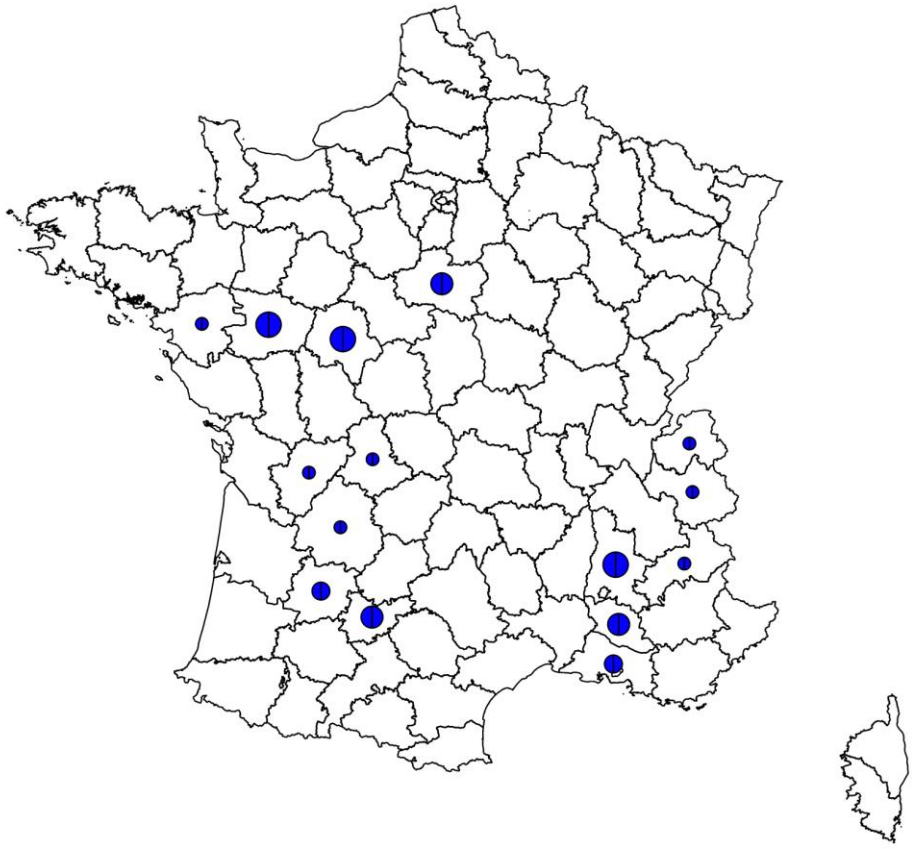


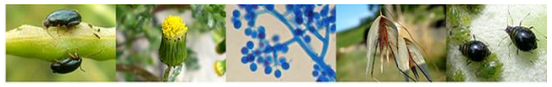
# Quinone (dithianon)

U-W16 : Substances affectant divers composants

- Test germination – croissance moyenne du tube germinatif
- 33 populations analysées, 0 [R]





# *Venturia pirina* sur poirier

| Année | 2007 | 2016 | 2017 |
|---|---|---|---|
| Nb éch. | 7 | 4 | 2 |
| Département | 07, 30 et 84 | 45,84 | 84 |
| IDM | X | | |
| QoI | X | X | |
| cyprodinil | X | X | |
| dodine | X | X | X |
| boscalide | | X | X |
| captane | X | | X |
| dithianon | X | | X |

- Diverses SA testées

- Un nombre limité d'échantillons

- Pas de résistance détectée à ce jour

# *Fusicoccum amygdali* vis-à-vis des benzimidazoles

- Maladie du chancre à Fusicoccum (amandier, pêcher)

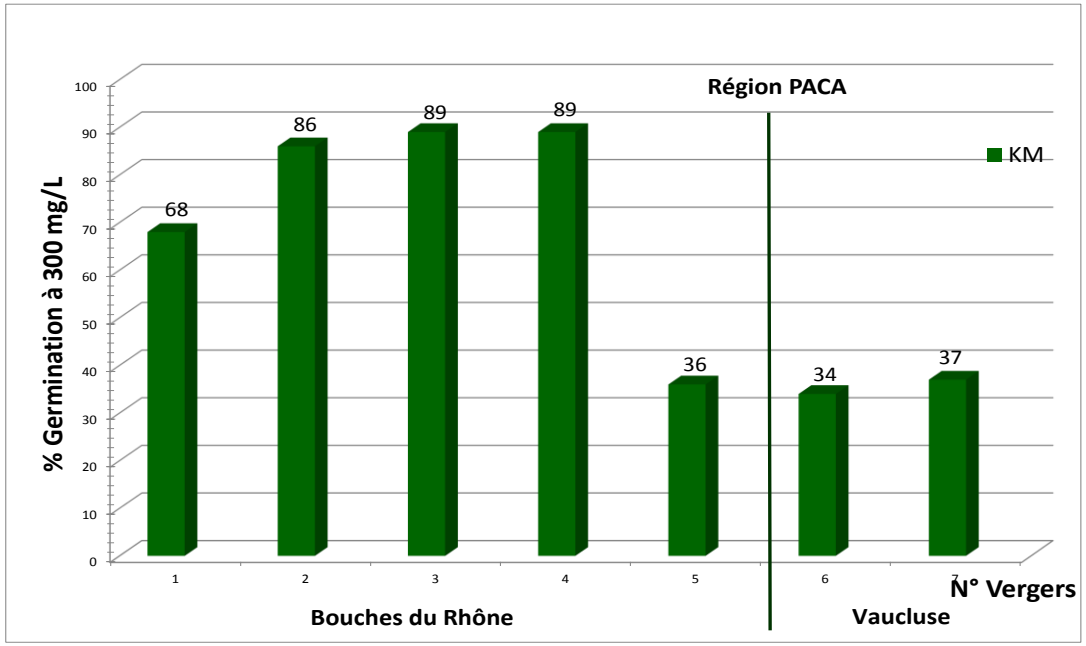
- Test biologique (thiophanate-méthyl)

- Une souche résistante en corse (FR élevé),

- Substitution béta-tubuline E198K

- Pas de résistance croisée (négative) au diéthofencarbe

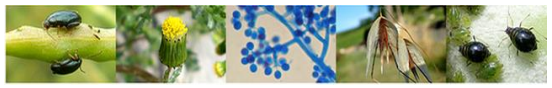
# *Stemphylium vesicarium* vis-à-vis des QoI-P



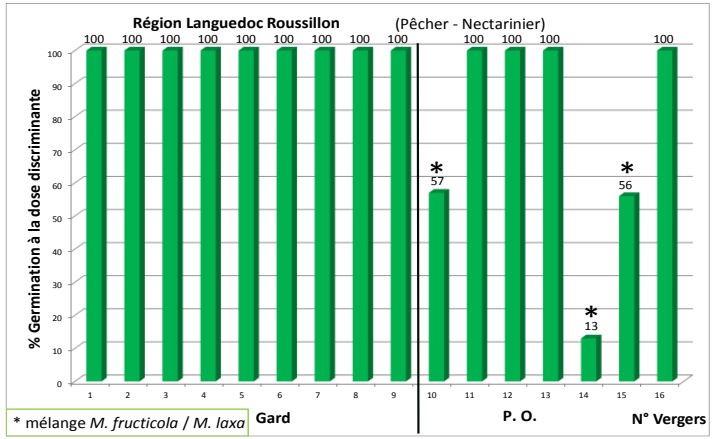

- Maladie des tâches noires du poirier

- Problème de contrôle dans les années 2000

- Tests biologiques krésoxim-méthyl en germination (DD 300 mg/L) ➔ résistance identifiée



# *Monilia* spp. vis-à-vis des benzimidazoles




- *Monilia fructicola* détecté en France en 2000

- Test biologique sur population germination (DD 1mg/L) en 2010

- *Monilia fructicola* résistant mais pas *M. laxa* et *M. fructigena*

- Introduction probable avec la résistance de *M. fructicola*

# Bactériose du noyer vis-à-vis du cuivre

- *Xanthomonas arboricola* pv. *juglandis* vis-à-vis du cuivre

- Souches isolées sur un essai de la SENuRA

- Suivi pendant 4 ans (2011-2014)

- Augmentation de la fréquence des souches R passant de 60% à 90%

- Egalement ↗ du niveau de R

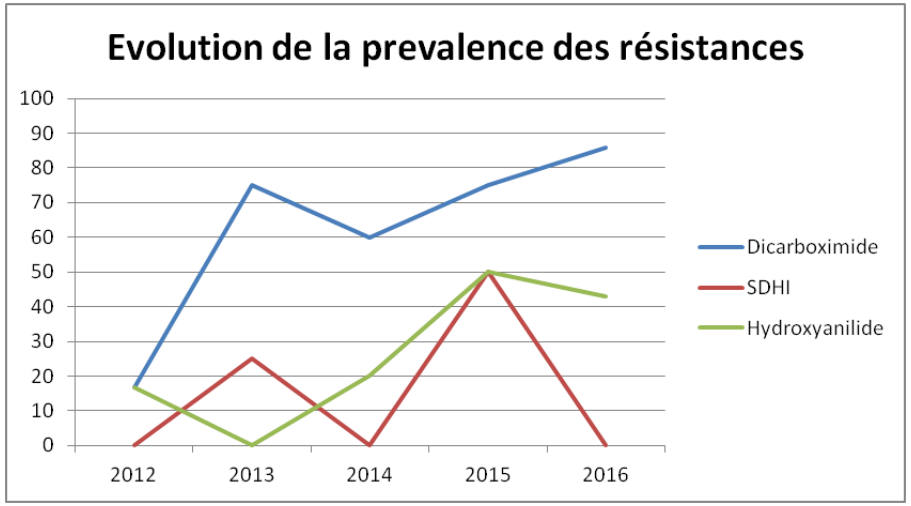
# Un point sur la situation générale en France

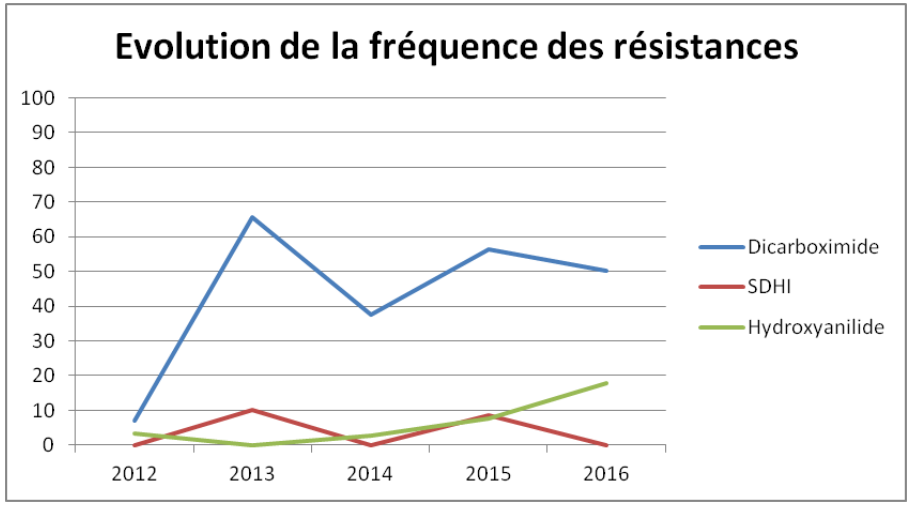
| Familles | Code R4P<br>Code FRAC | Mécanisme | Résistance en pratique | Champignons concernés |
|---|---|---|---|---|
| **Benzimidazoles**<br>*thiophanate-méthyl, thiabendazole* | U-K2b<br>B1 | mutation β-tubuline | ++ | *Monilia fructicola, Venturia inaequalis, Fusicoccum amygdali, Pezicula alba* |
| **QoI-P**<br>*azoxystrobine, krésoxim-méthyl* | U-A5<br>C3 | F129L *cytb* | +/++ | *Venturia inaequalis, Stemphylium vesicarium* |
| | | G143A *cytb* | ++ | |
| **Anilino-pyrimidines**<br>*pyriméthanil, cyprodinil* | U-F6a<br>D1 | inconnu | + | *Venturia inaequalis* |
| **Dicarboximides**<br>*iprodione* | U-M1b<br>E3 | mutation histidine kinase | -/+ | *Stemphylium vesicarium* |
| **IBS** / **IDM**<br>*triazoles* | U-E2<br>G1 | mutations *cyp51* | +/++ | *Venturia inaequalis* |
| **Guanidine**<br>*dodine* | U-W12<br>- | inconnu | -/+ | *Venturia inaequalis* |
| **Multisite (M)**<br>*cuivre* | U-W1<br>M1 | Séquestration? | + | *Xanthomonas arboricola* pv *juglandis* |

# *Botrytis cinerea* sur tomate

- 26 parcelles sur 5 ans

- 3 groupes de molécules en DD



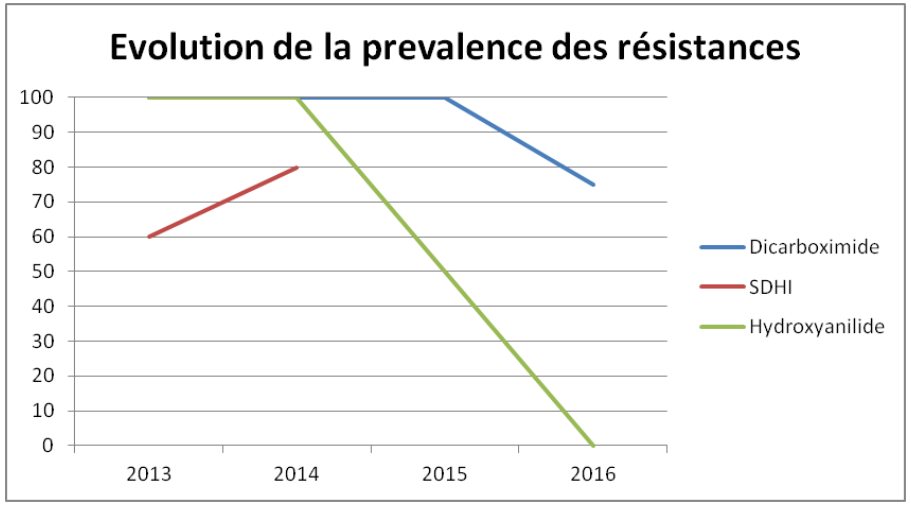



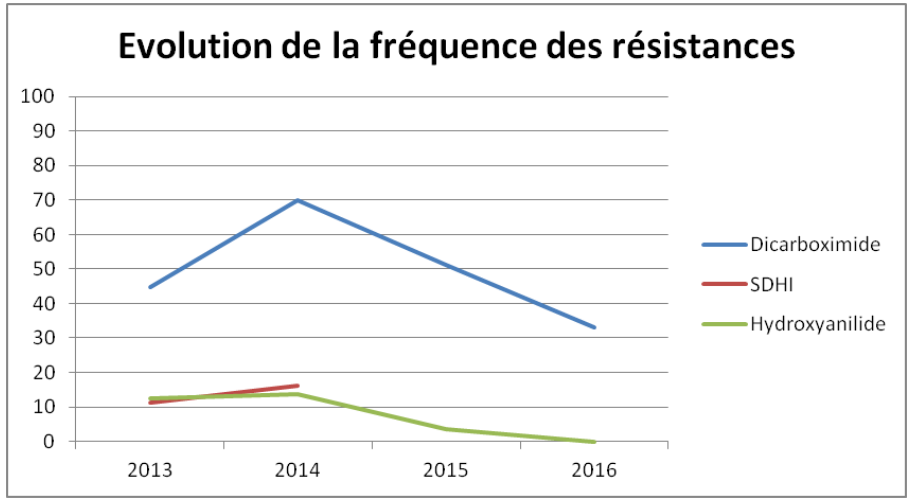

- Egalement résistant aux anilinopyrimidines

# *Botrytis cinerea* sur fraise

- 20 parcelles sur 4 ans

- 3 groupes de molécules en DD




- Egalement résistant aux QoI-P

# Résistances aux PPP chez les pathogènes de la pomme de terre

- *Phytophthora infestans*, agent du mildiou de la pomme de terre

- Test en 2016 sur quelques souches / QiI (cyazofamide)

- Pas de résistance QiI, résistance généralisée aux phénylamides

**A surveiller de près :**

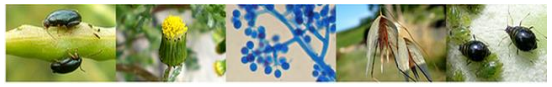
-Alternariose (*A. alternata*)

- Résistance aux QoI (cytb G143A) bien implantée en Allemagne
- Résistances aux SDHI (B-H277Y/R, D-H133R) détectée en France

-Alternariose (*A. solani*)

- Résistance aux QoI (cytb F129L) bien implantée en Allemagne
- Résistances aux SDHI (B-H277Y/R, D-H133R) détectée en Europe

# Quelques exemples de résistance en grandes cultures



# Résistance pratique aux principaux fongicides : cas général

| Familles (code FRAC) | | Mécanisme | Résistance en pratique | Champignons concernés |
|---|---|---|---|---|
| **Benzimidazoles (B1)** | | E198A *tub2* | ++ | *Septoria, Microdochium, Oculimacula, Sclerotinia* |
| **Phénylpyrroles (E2)** | | Plusieurs mutations *os* | - | |
| **QoIs (C3)** | | F129L *cytb* | +/++ | *H. teres, H. tritici-repentis* |
| | | G143A *cytb* | ++ | *Septoria, H. tritici-repentis, Blumeria, Microdochium, Ramularia.* |
| **SDHIs (C2)** | | sdhB, sdhC, sdhD | -/+ | *Septoria, Sclerotinia, H. teres, U. nuda, Ramularia?* |
| | | MDR | - | *Oculimacula, Septoria* |
| **IBS** | **Triazoles (G1)** | Mutations « LR » *cyp51* | -/+ | *Septoria, Blumeria, Oculimacula* |
| | | Mutations « MR » *cyp51* | ++/+++ | *Septoria, Oculimacula, Ramularia?* |
| | | Mutations « MR » *cyp51* + MDR | ++? | *Septoria, Oculimacula* |
| **Anilinopyrimidines (D1)** | | Inconnu | +/++? | *Oculimacula* |

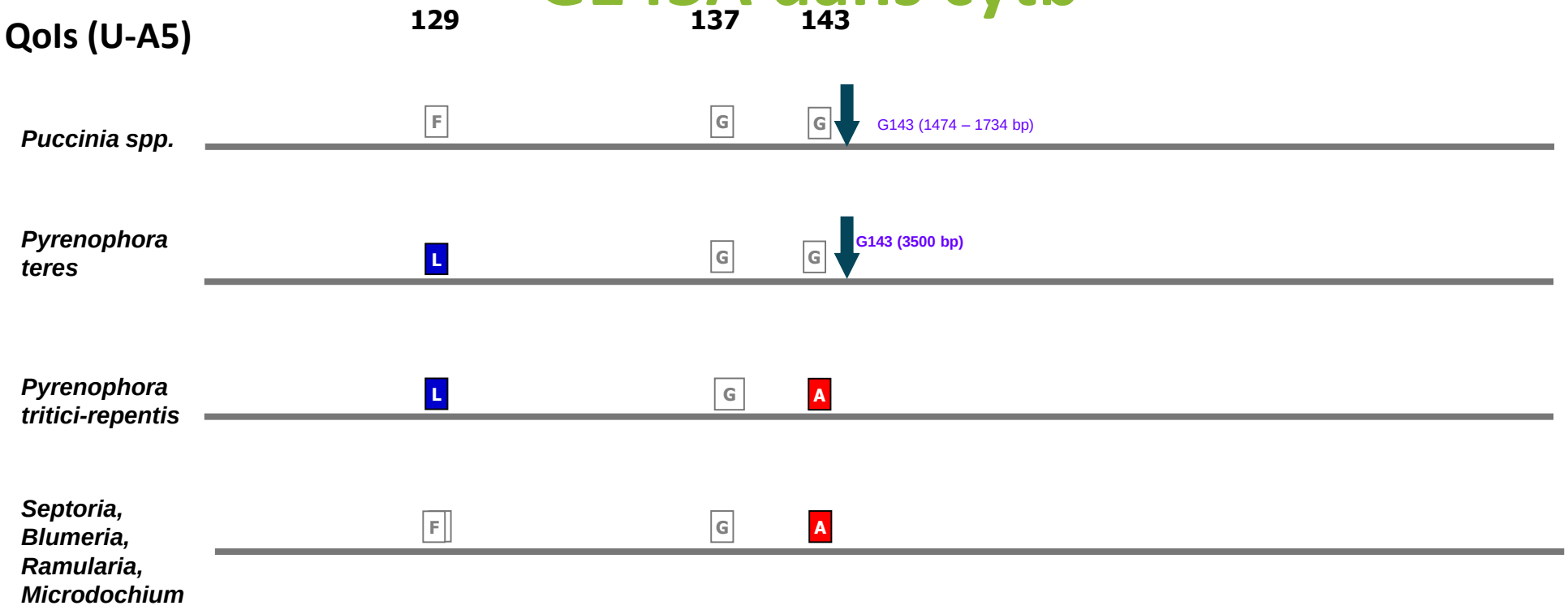
# Fongicides anti-oïdium et phénomènes de résistance

| **Mode d'action**<br>**Famille** | **Matières actives** | **Souches résistantes**<br>**céréales** | **Résistance en pratique** |
|---|---|---|---|
| **Respiration** | | | |
| Multisites | Soufre… | - | - |
| QoI | Strobilurines | + | ++ |
| SDHIs | Boscalide | - | - |
| **Microtubules** | | | |
| Benzimidazoles | Carbendazime, thiophanate-méthyl | + | ++ |
| **Acides aminés, méthionine ?** | | | |
| Anilinopyrimidines | Cyprodinil | + | ++ |
| **Stérols** | | | |
| IDM | Triazoles… | + | + |
| « Amines » | Spiroxamine, fenpropidine, fenpropimorphe | + | + |
| **Signalisation, protéine G** | | | |
| Phénoxyquinoléines | Quinoxyfène | + | ++ |
| Quinazolinones | Proquinazide | | + |
| **Cytosquelette, actine** | | | |
| Benzophénones | Métrafénone, pyriofénone | + | - |
| Amidoximes | Cyflufénamide | - | - |

# Résistance aux inhibiteurs du complexe III de la respiration

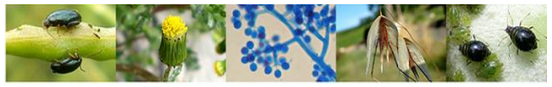
- QoI-P (strobilurines, groupe U-A5)
- Résistance monogénique liée à la cible: mutations dans le gène mitochondrial du cytochrome b.
  - ✓ G143A: forte perte d'efficacité (NR forts)
  - ✓ F129L: perte d'efficacité limitée (NR moyens)
- résistance croisée +
- Nombreuses espèces concernées… mais pas toutes

# Tous les champignons ne peuvent pas acquérir la substitution G143A dans cytb

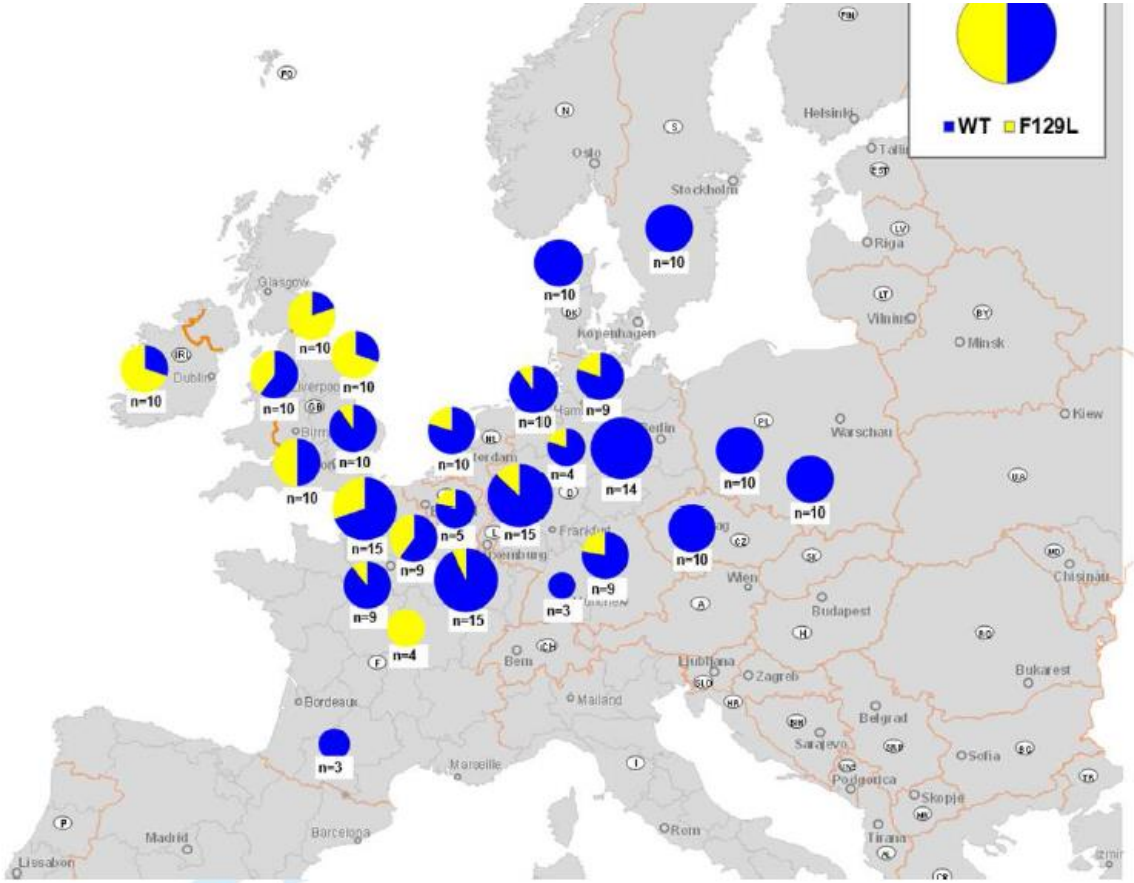



**La mutation *G143A* empêche l'épissage normal de l'intron ↓ entre les acides aminés 143 et 144,**

- **mutants non viables.**
- **pas de résistance (ex. chez les rouilles, Helminthosporiose de l'orge)**



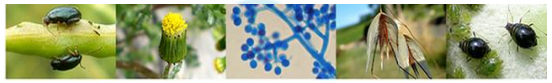
# Résistance aux QoIs chez *H. teres*



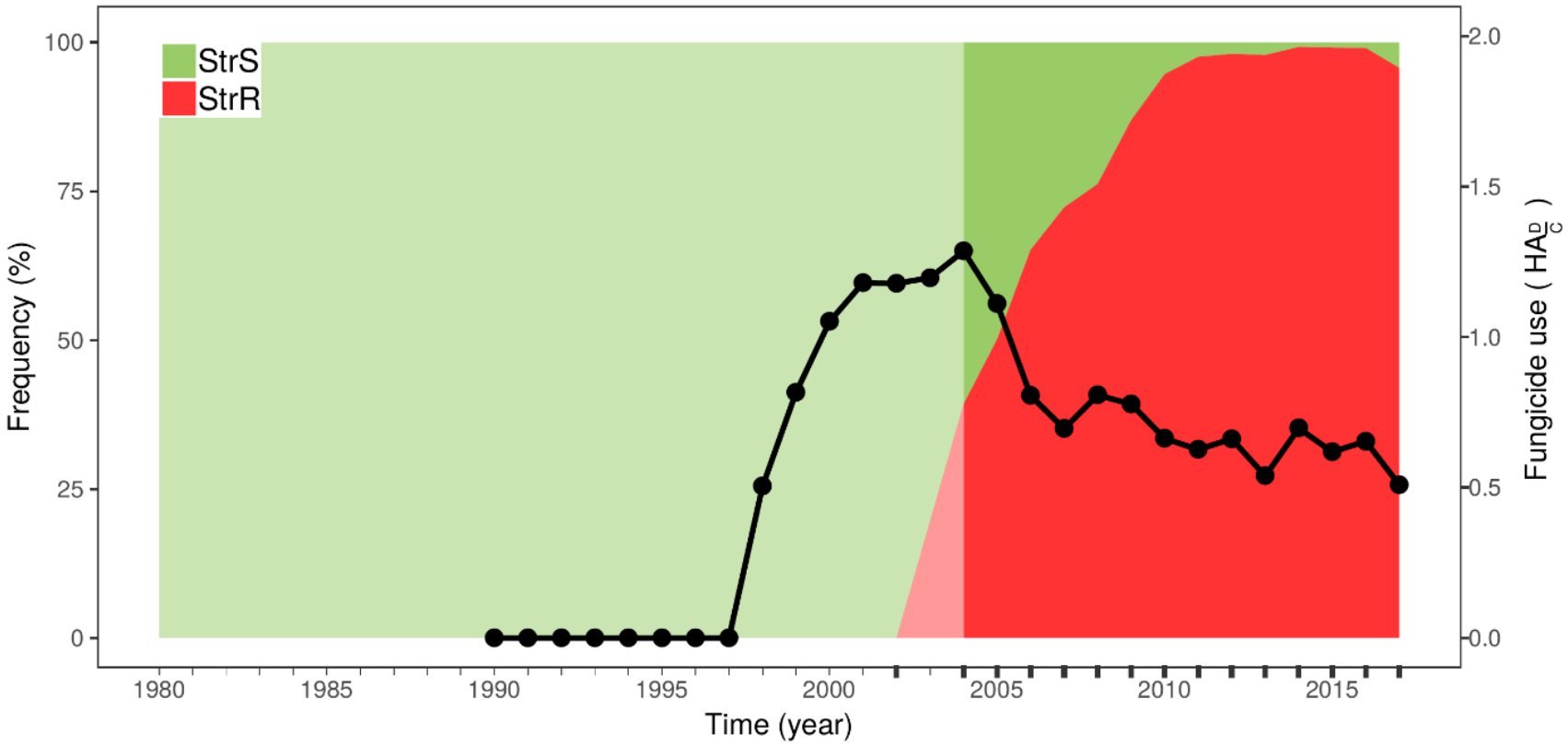

Substitution
F129L

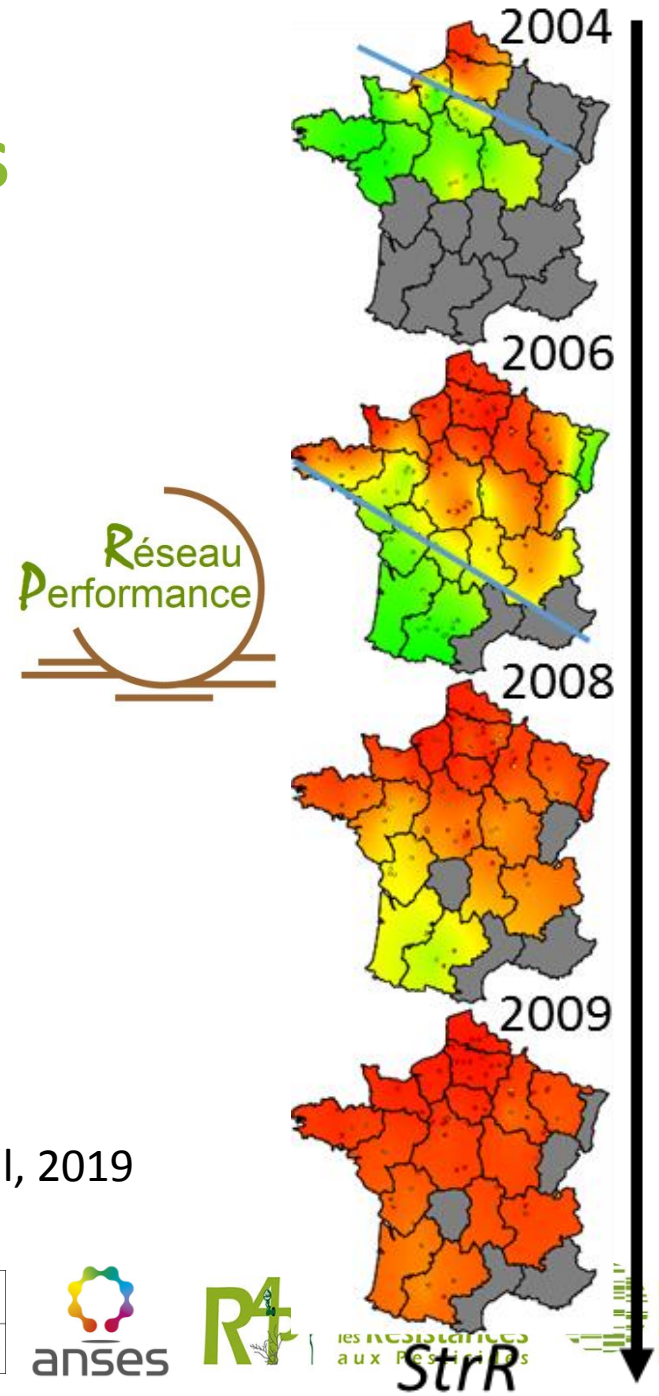
Rehfus *et al*, 2016

**Distribution and frequency of F129L mutation in *Pyrenophora teres* isolates (n=244) in various European countries in 2014. The size of the disc represents the number of isolates from different regions.**



# Evolution de la résistance de *Zymoseptoria tritici* aux strobilurines



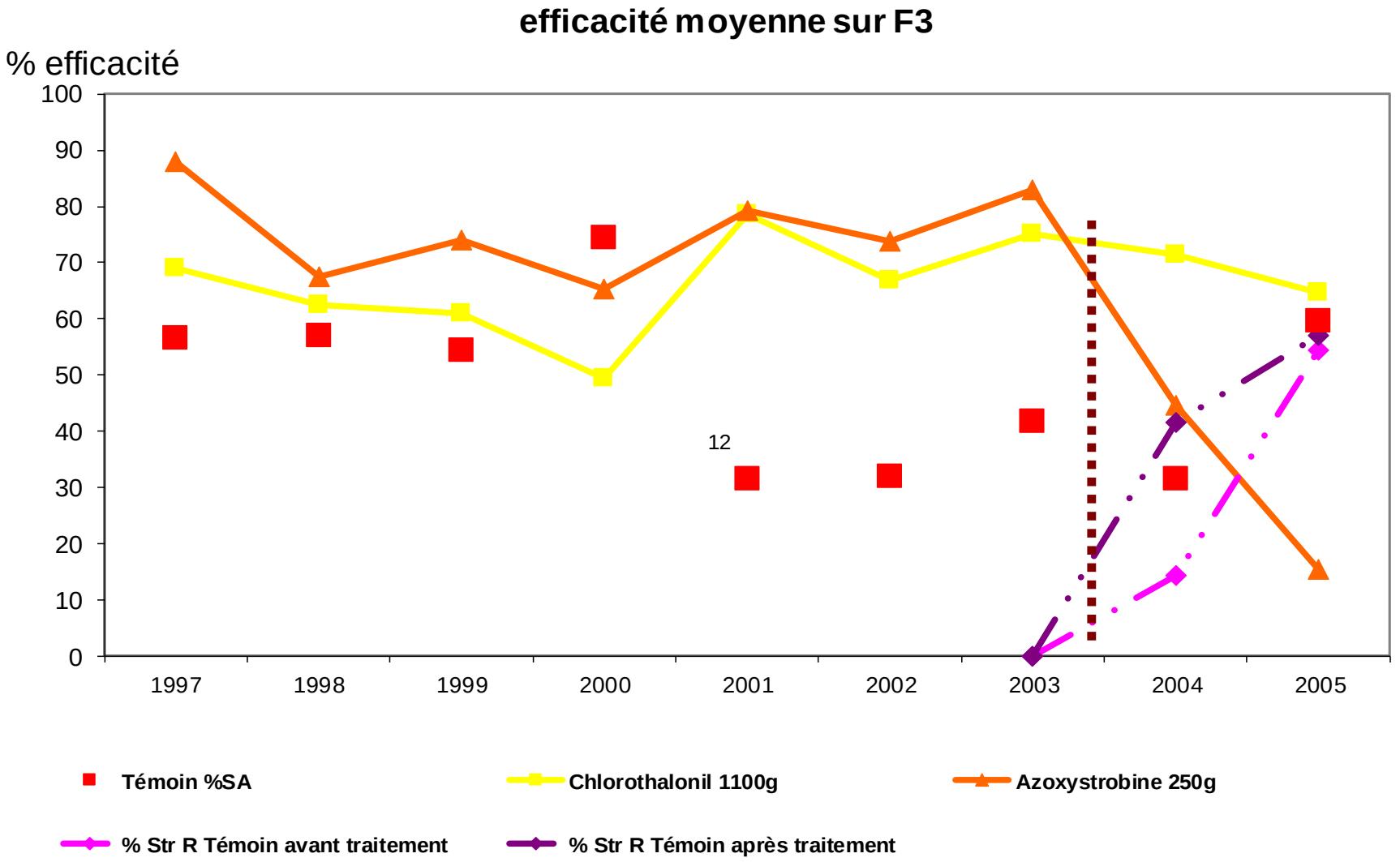



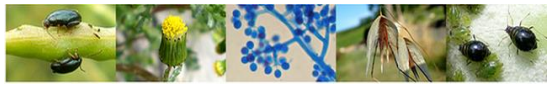

Réseau Performance

Garnault et al, 2019

# Évolution de l ’efficacité des strobilurines sur septoriose du blé

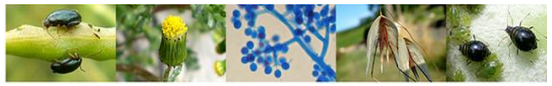
Groupe de travail
« résistance des maladies
des céréales »



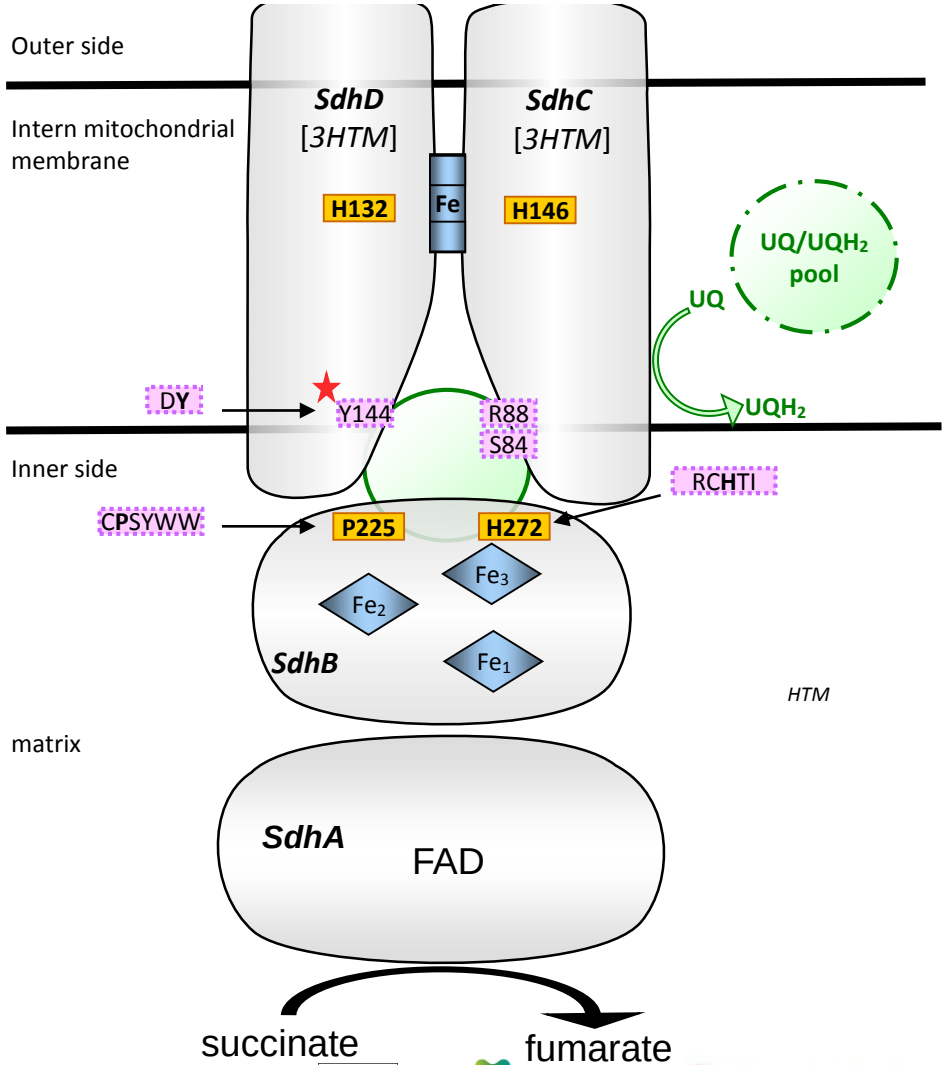
# Résistance aux inhibiteurs du complexe II de la respiration (SDHI)

- Résistance monogénique, liée à la cible: mutations dans les sous-unités B, C ou D de la SDH,
- Niveaux de résistance faibles à moyens. Fréquence variable selon les espèces
- Résistance croisée + ou pas entre les molécules, selon les mutations
- Famille à surveiller de près sur plusieurs cultures. Limitations et prévention indispensables



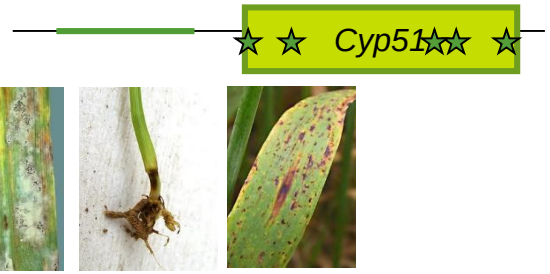
# Mécanismes de résistance aux SDHIs: déclinaisons de RLC!

| Génotype SDH | | Phénotype | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Changement | | Carboxine | Boscalid | Fluopyram | Pyrazoles | *B. cinerea* | *S. sclero-tiorum* | *U. nuda* | *Z. tritici* | *H. teres* | *R. collo-cygni* |
| Sous-unité B | P225F | | | | | X | | | | | |
| | P225H | | | | | X | | | | | |
| | P225L | | | | | X | | | | | |
| | P225T | | | | | X | | | | | |
| | N230I | | | | | X | | | | | |
| | N230T | | | | | | | | X | | |
| | T268I/A | | | | | | | | X | | X |
| | H272L | | | | | X | | | | X | |
| | H272R | | | | | X | X | | | X | X |
| | H/I272V | | | | | X | | X | X | | X |
| | H272Y | | | | | X | X | | | X | |
| Sous-unité C | R33S | | | | | | | | X | | |
| | K49E | | | | | | | | | X | |
| | R64K | | | | | | | | | X | |
| | T79I/N | | | | | | | X | X | | |
| | T80N | | | | | | | | X | | |
| | W81S | | | | | | | | X | | |
| | A/G85V | | | | | X | | | | | |
| | N87S | | | | | | | | X | X | X |
| | G91R | | | | | | X | | | X | |
| | C139F | | | | | | | X | | | |
| | P142S | | | | | | X | | | | |
| | H146R | | | | | | X | | X | X | X |
| | H146Y | | | | | | X | | | | |
| | S135R | | | | | | | | | X | |
| | G150R | | | | | | X | | | | |
| | R151S | | | | | | | | X | | |
| | I161S | | | | | | | | X | | |
| | V166M | | | | | | | | X | | |
| Sous-unité D | T108K | | | | | | X | | | | |
| | D129N/E | | | | | | | | X | X | |
| | H132R | | | | | X | X | | | X | |
| | D143G | | | | | | | X | | X | |
| | E176K | | | | | | X | | | | |



FÉVRIER 2019 À MONTRÉAL

# Mécanismes de résistance aux IDM chez les pathogènes des céréales

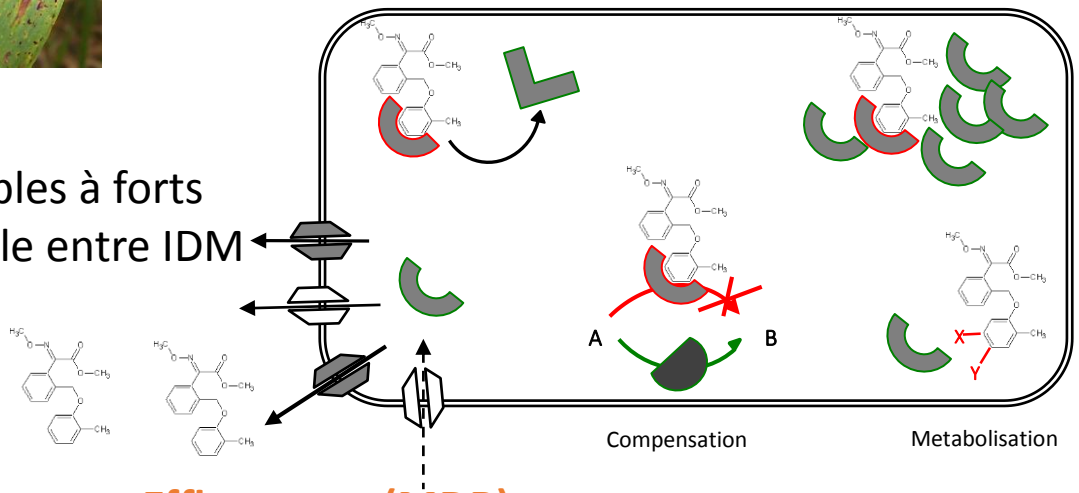



Polyaléllisme fort
Niveaux de résistance faibles à forts
Résistance croisée partielle entre IDM

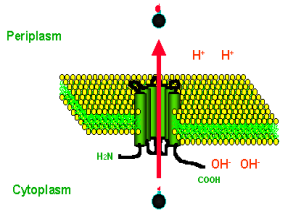
Niveaux de résistance faibles
Résistance croisée IDM+QoI+SHI

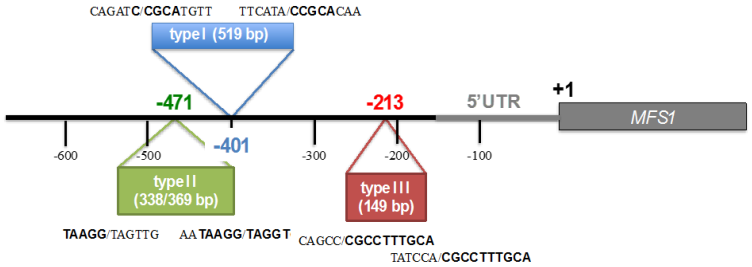
## Modification de la cible

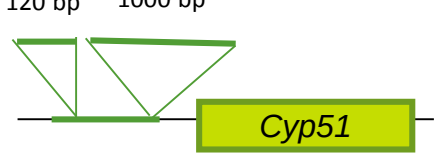
## Surexpression de la cible




## Efflux accru (MDR)

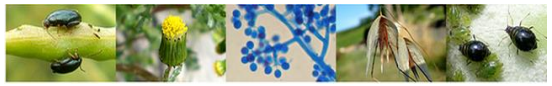


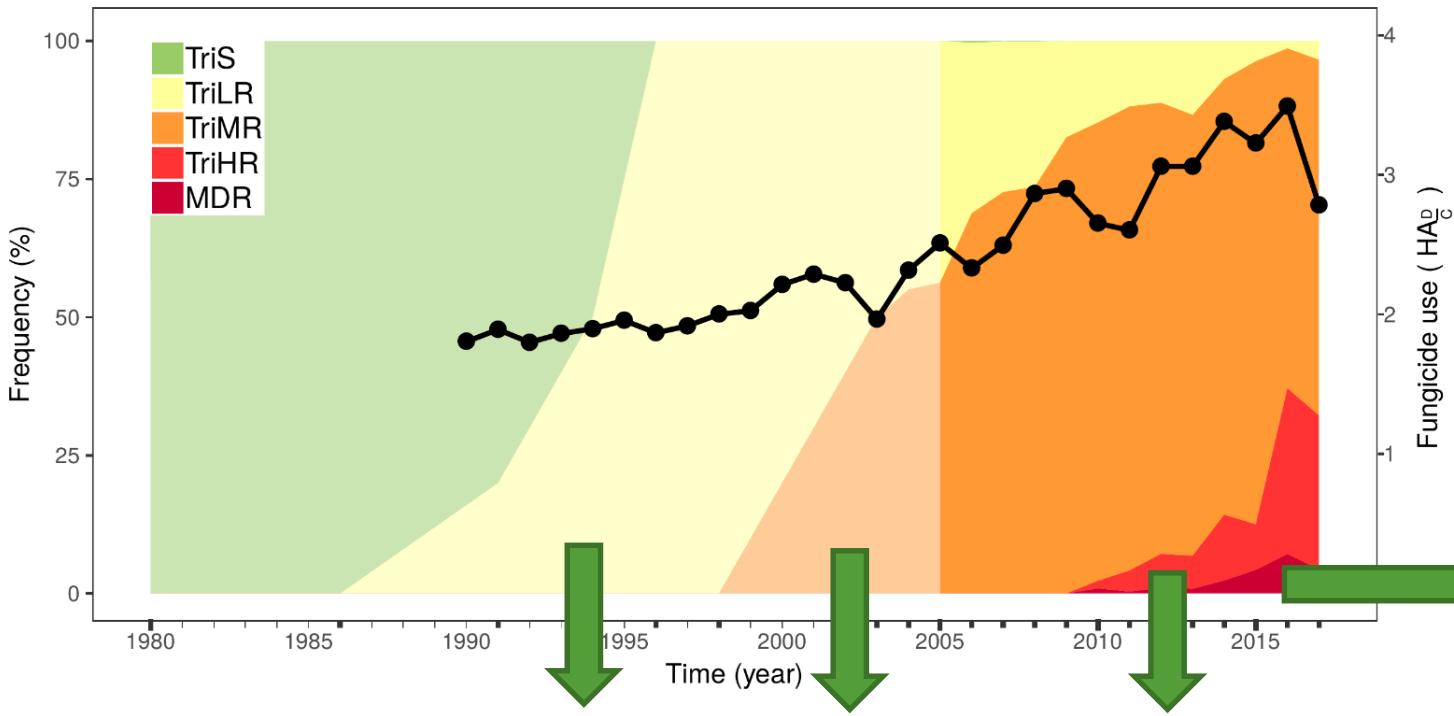



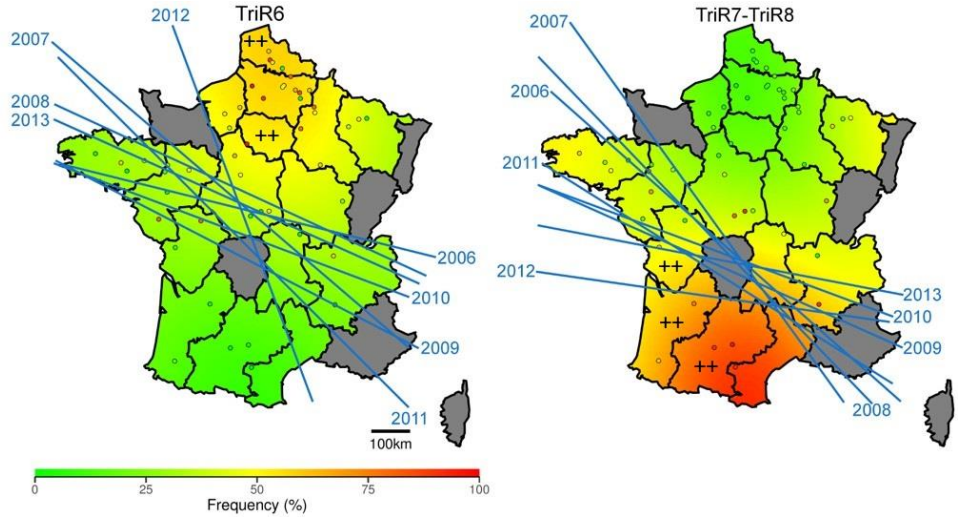
Niveaux de résistance faibles

**NB**: Les mécanismes sont indépendants et peuvent être combinés lors de la reproduction sexuée :
NR moyens à forts



# Dynamique de la résistance aux IDM chez *Zymoseptoria tritici*



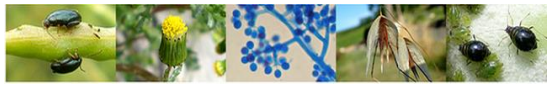




RLC
**1-2** mutations

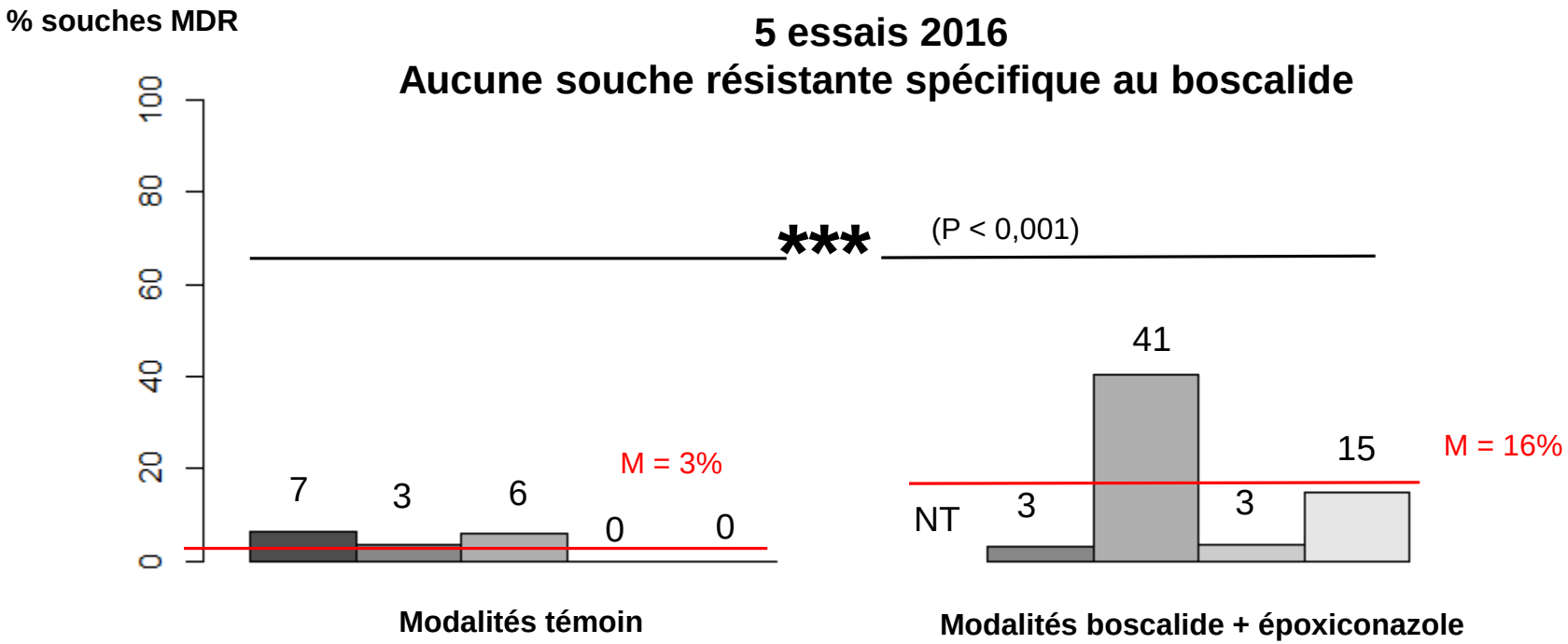
RLC
**2-3** mutations

RLC
**4-6** mutations
**± surexpression**

RLC+RLNC
**2-6** mutations
**± surexpression**
+ **efflux** (3 types)

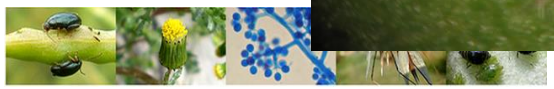


# Sélection de la résistance multidrogues (MDR) chez *O. yallundae*




Groupe de travail « résistance des maladies des céréales »

Source: Anses Lyon

# Merci de votre attention

Réseau de Réflexion et de Recherches sur les Résistances aux Pesticides