contact-r4p@inra.fr

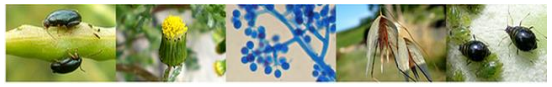
www.inra-r4p.fr

@R4P_network

Mode d'action des insecticides

SIEGWART Myriam

Myriam.siegwart@inra.fr



COLLOQUE RÉSISTANCE AUX PESTICIDES 14 ET 15 FÉVRIER 2019 À MONTRÉAL

Sites d'action des insecticides

Sur les muscles

Sur la respiration cellulaire

Sur le système nerveux

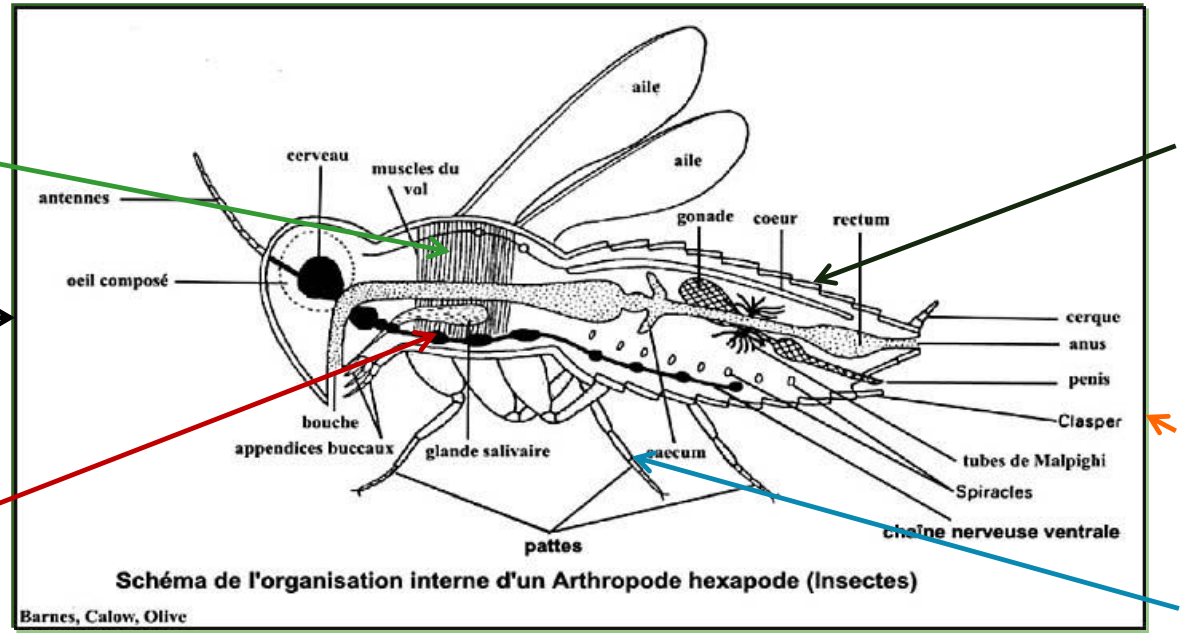


Schéma de l'organisation interne d'un Arthropode hexapode (Insectes)

Barnes, Calow, Olive

Sur la croissance de l'insecte

Sur la biosynthèse des lipides

Sur l'organe Chlordotonal

Insecticides neurotoxiques

- Perturbation de la transmission de l'information au niveau de l'axone ou de la synapse
- Un des premiers modes d'action utilisés : Pyrèthres naturels et DDT (modulation de la fermeture du canal sodium voltage dépendant avec dépolarisation de la membrane nerveuse)

Sur le système nerveux

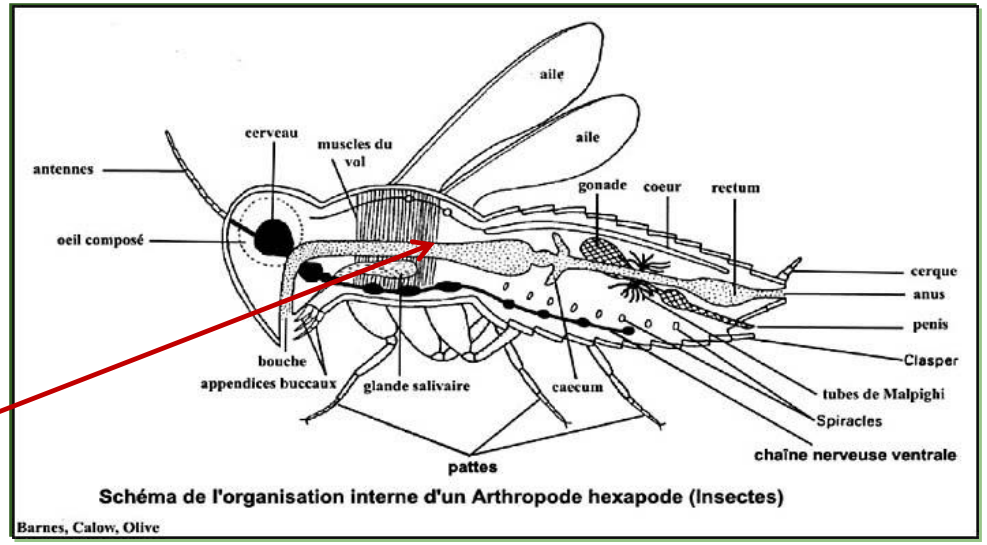


Schéma de l'organisation interne d'un Arthropode hexapode (Insectes)
Barnes, Calow, Olive

Système nerveux et insecticides neurotoxiques

Organes sensoriels périphériques → neurones afférents → système nerveux central → neurones efférents → effecteurs déterminant la réaction comportementale

2 cibles d'insecticides neurotoxiques ⇒ 90% du marché insecticide :

- Potentiel de membrane, **affecté par pyréthrinoïdes**
- Transmission synaptique

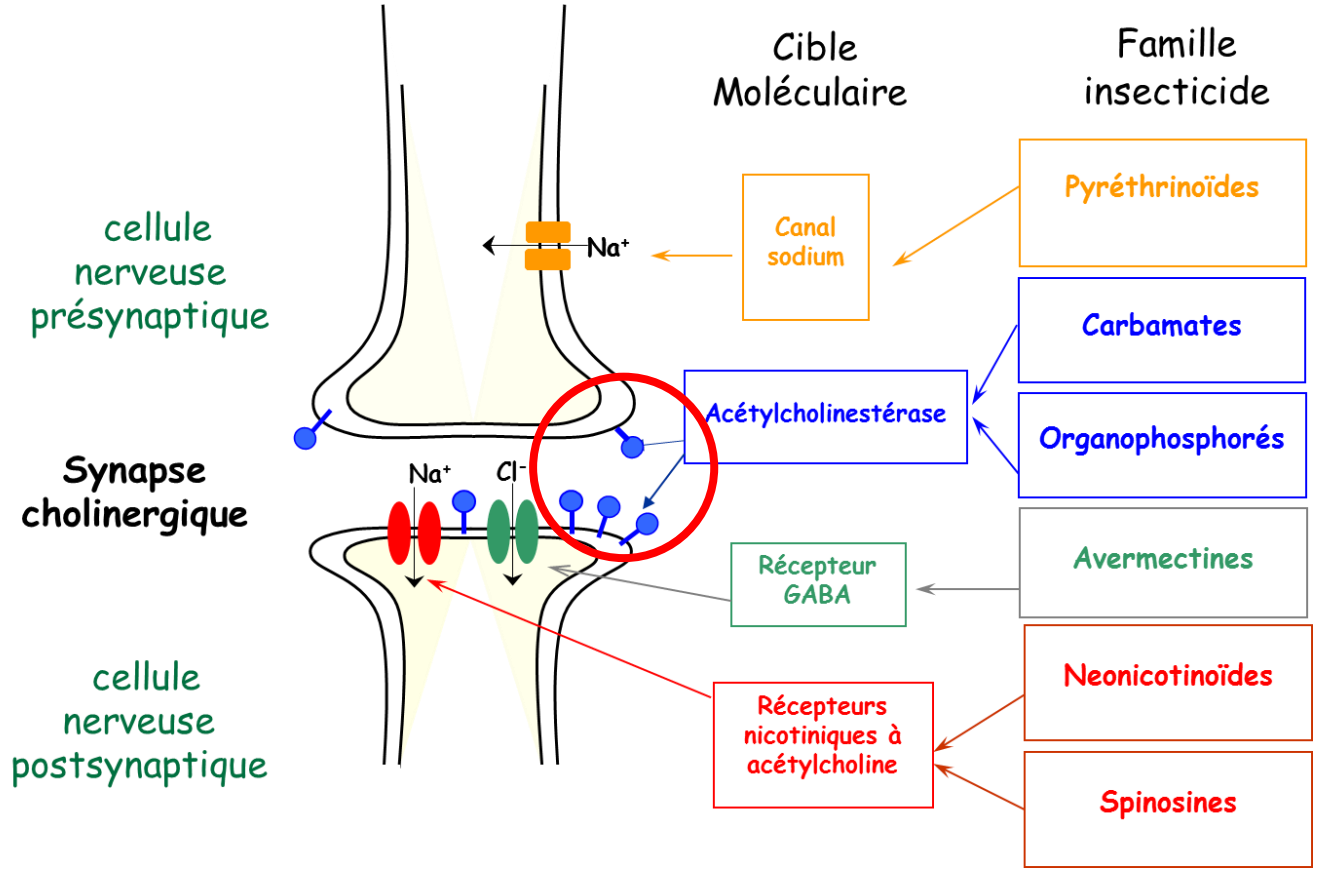
  Synapses cholinergiques inhibés:

  - par carbamates, organophosphorés
  - par néonicotinoides

  Synapses glutaminergiques : récepteurs GABA (acide g aminobutirique)

  - par avermectines

Cibles des insecticides neurotoxiques



L'acétylcholine estérase: cible des organophosporés et carbamates

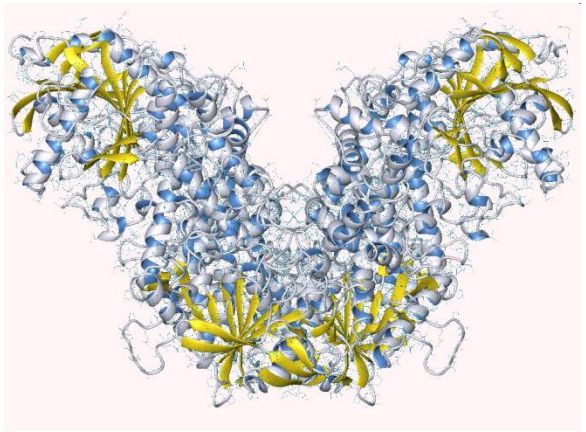
- Enzyme qui catalyse l'hydrolyse de l'acétylcholine, un neurotransmetteur

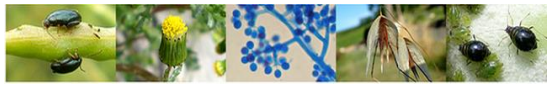
- Réaction incluant la formation d'un intermédiaire acyl-enzyme:

$$SerOH + (CH_3)_3N^+CH_2CH_2COOCH_3 \longrightarrow SerOCOCH_3 + (CH_3)_3N^+CH_2CH_2OH$$

- Gorge aromatique: grande et profonde

- Présence d'un champs électrostatique (guide le substrat)

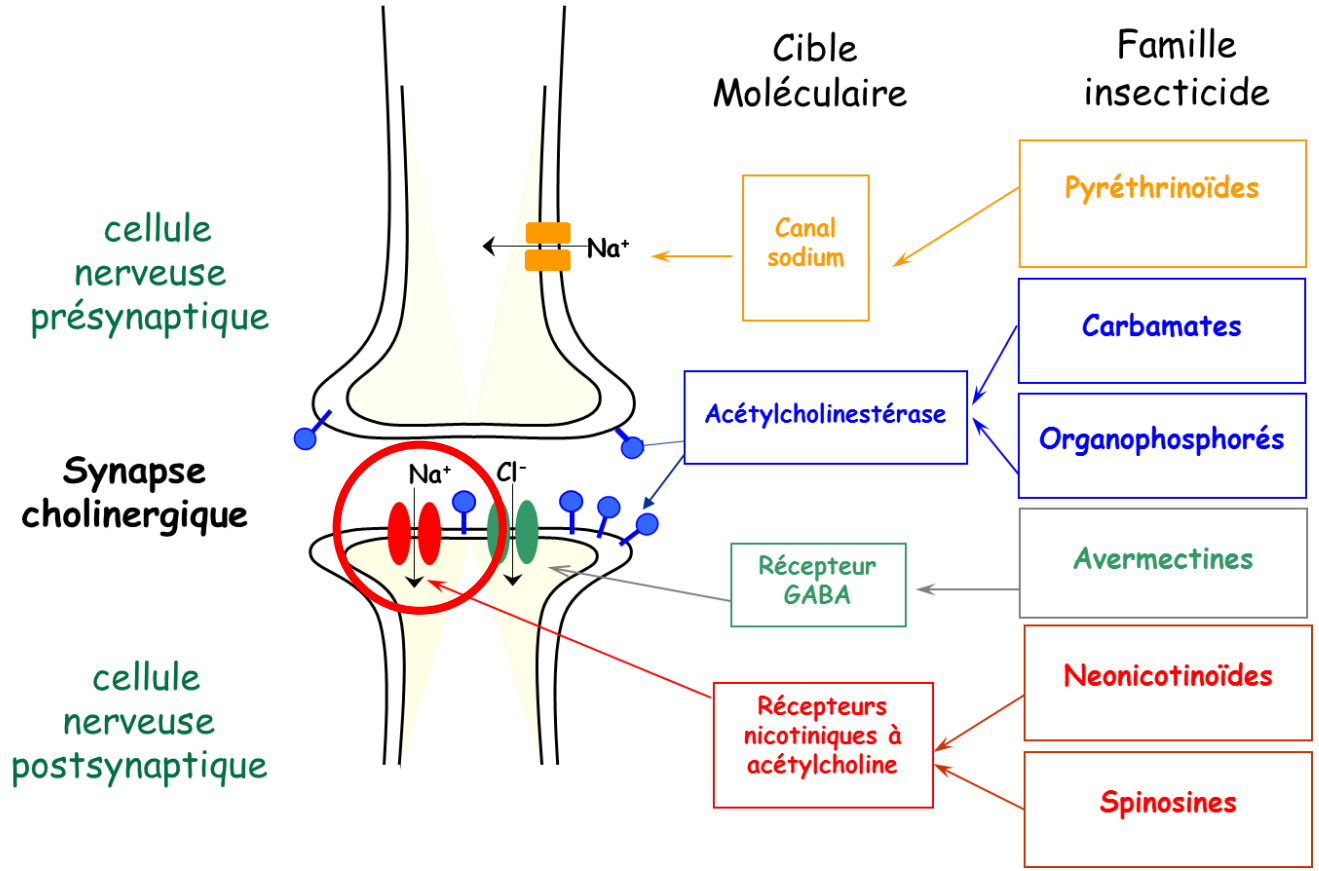




Insecticides affectant cette enzyme: organophosphorés et carbamates

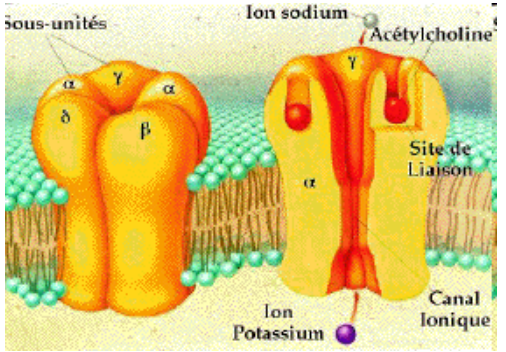
- 1944 - OP: parathion ; 1957 – Carbamates: Carbaryl
- Mode d'action:
  Par phosphorylation de la Sérine dans la gorge active
- Manque de sélectivité assez générale, liée à l'homologie de l'AchE au sein du règne animal
- Mais rôle longtemps très important sur le marché mondial avec la première place pour les OP
- En Europe la révision de la directive 91-414 a fortement réduit leur homologation du fait de leur toxicité trop importante

Cibles des insecticides neurotoxiques



Les récepteurs nicotiniques cibles des nicotinoïdes et néonicotinoïdes

- Récepteur de l'AchE et canal cathionique en même temps (Ca^{2+}, K^{+}, Na^{+})



- Composé de 5 sous-unités dont 2 α. Spécificité des insecticides est due à la différence d'évolution des sous unités non α
- Plus de 10 gènes de ce récepteur ont été trouvés chez les insectes
- La fixation de l'AchE provoque un changement de conformation du canal, suivi de l'influx de Na^{+} provoquant une dépolarisation

Insecticide affectant ce récepteur: nicotinoïdes et néonicotinoïdes

Au commencement il y eu la nicotine... Alcaloïde extrait de feuille de tabac

Toxique sur les mammifères mais beaucoup moins efficace sur les insectes

(meilleure affinité pour les récepteurs des vertébrés que pour les homologues d'insectes)

<u>Effet agoniste</u> de la nicotine sur le site de réception de l'Ach à faible concentration.

<u>Effet antagoniste</u> sur un site de plus faible affinité bloquant les récepteurs

Symptômes : tremblement, suivi de convultions puis paralysie entraînant la mort

Néonicotinoïdes de synthèse

- L'imidachlopride est le premier représentant réel de cette famille
- Tous systémiques ! Car solubles dans les solutions organiques et aqueuses grâce à leur polarité intermédiaire
- Plus grande efficacité orale que de contact
- Très efficaces sur les hémiptères + action ovicidaire
- Toxicité apparente négligeable sur les vertébrés

Toxicité différentielle des Néonicotinoïdes

La charge partielle δ^- portée par les groupements nitro ou cyano des insecticides est reconnue par les récepteurs des insectes mais repoussée par ceux majoritairement présents chez les mammifères: 2β4α

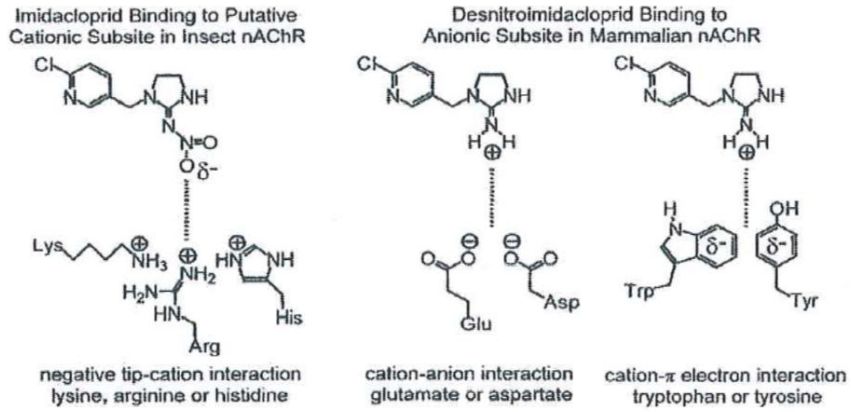
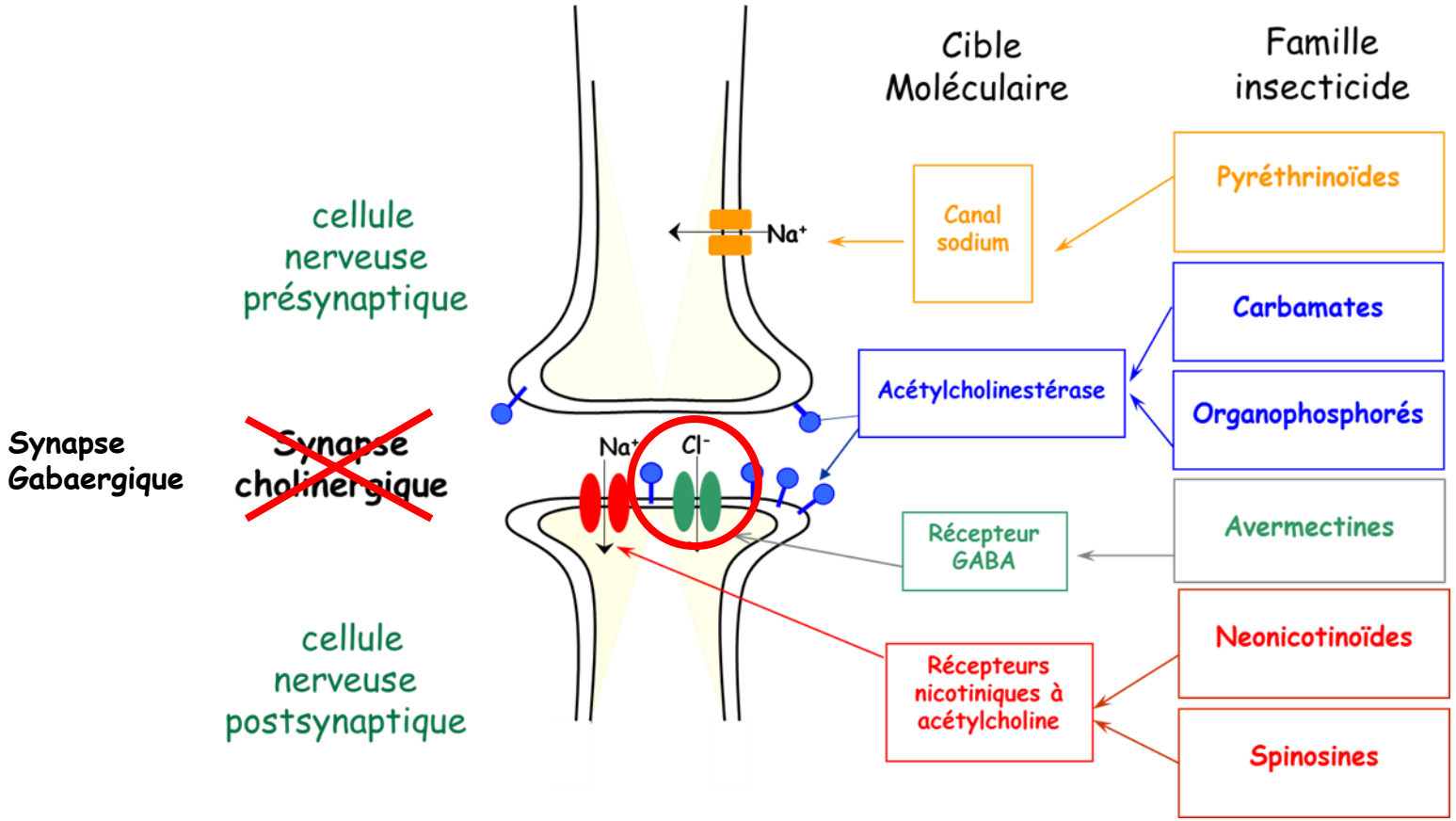
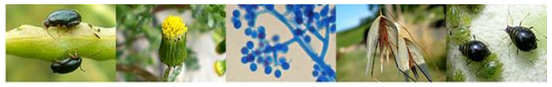


Figure 7 : Interactions ioniques potentielles des néonicotinoïdes au niveau du site de fixation de l'acétylcholine des nAChRs des insectes et des mammifères (Tomizawa, *et coll.*, 2000).

Cibles des insecticides neurotoxiques





Le récepteur GABA (acide gamma aminobutyrique) cible des avermectines

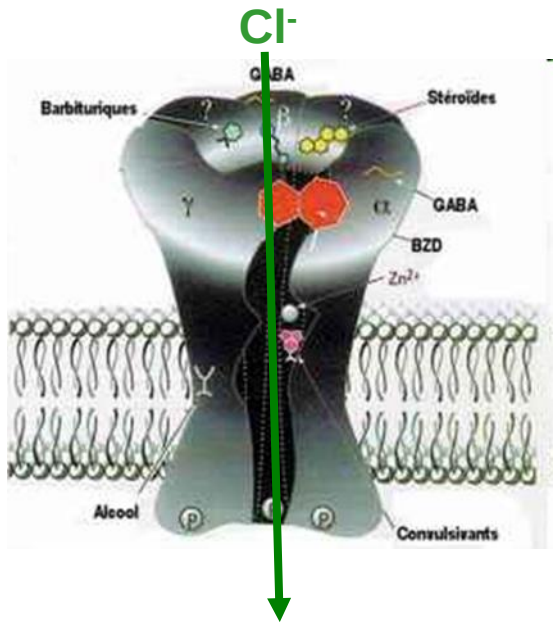
Comme le récepteur nicotinique, il fait partie de la famille des récepteurs-canal ionique

Canal anionique chlorure composé de 5 sous unités

Nécessite la fixation de deux GABA pour son ouverture

Synapse inhibitrice conduit à l'hyperpolarisation de la membrane (de détente)

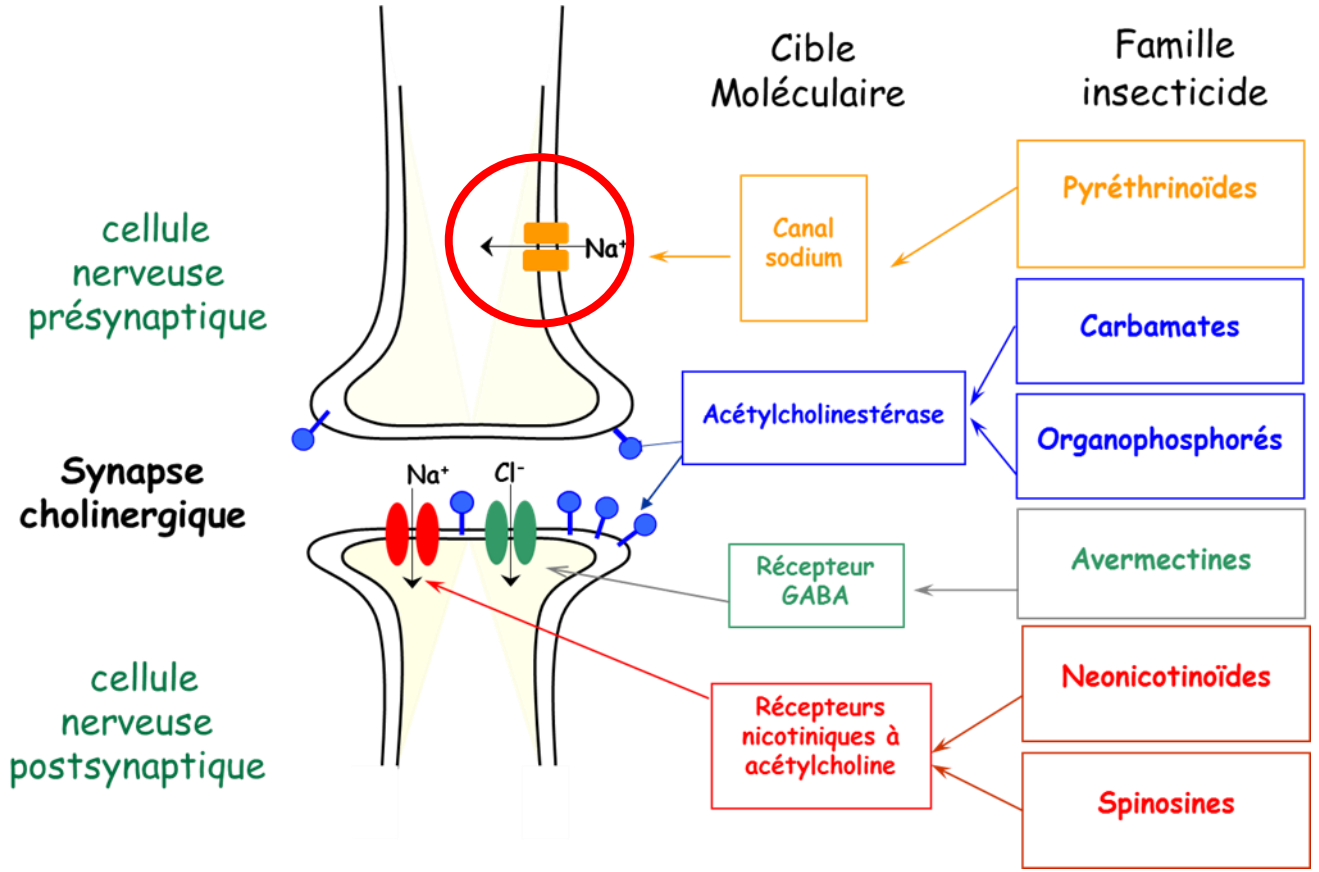
GABA est un neurotransmetteur inhibitoire. Sa fonction est donc l'inhiber toute une série de systèmes activants



Avermectines

- Famille insecticide **agoniste** du récepteur GABA
- Fixation sur le même site que le GABA
- Provoque l'hyperactivité, l'hyperexcitabilité et des convulsions corrélées avec l'accroissement spontané de l'activité nerveuse

Cibles des insecticides neurotoxiques



Le canal sodium

Responsable de la dépolarisation de la membrane cytoplasmique des cellules nerveuses → transmission des potentiels d'action

protéine forme un canal où les ions spécifiques peuvent passer de façon passive le long de leur gradient électrochimique

- Deux catégories :
  - Voltage dépendant c'est-à-dire que leur ouverture est conditionnée par la dépolarisation de la membrane
  - Couplés à des récepteurs, ils s'ouvrent en réponse à la fixation d'un ligand sur ce récepteur

Le canal sodium

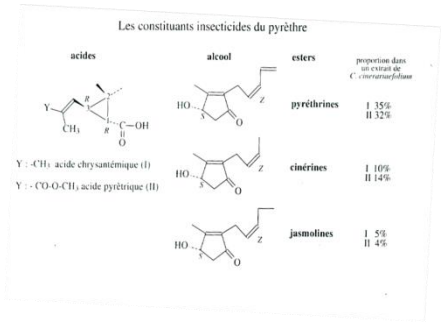
Ils ont trois propriétés fondamentales :

- ✓Conductance spécifique à un ion
- ✓Voltage dépendant activation
- ✓Voltage dépendant inactivation

L'inactivation est primordiale au bon fonctionnement, une fois activé puis bloqué le canal est insensible à la dépolarisation ; il doit d'abord retourner à l'état de départ par une repolarisation avant d'être à nouveau sensible

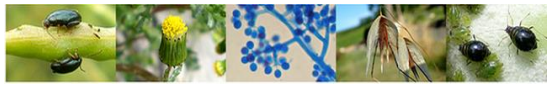
Insecticides affectant ce canal: pyrèthres et pyréthrinoïdes

- Au commencement il y eu le pyrèthre…
- Les constituants insecticides du pyrèthre sont un mélange d'acide (Chrysanthémique ou pyréthrique) et d'alcool formant des esters : pyréthrine, cinétrines ou jasmolines
- Produit photosensible



Pyréthrinoïdes de synthèse

- A partir de 1974
- A partir de ce produit naturel, production de molécules entièrement synthétiques, les plus puissantes que l'homme n'ait jamais créées par amélioration de la photostabilité
- Longtemps au premier rang du marché européen des insecticides

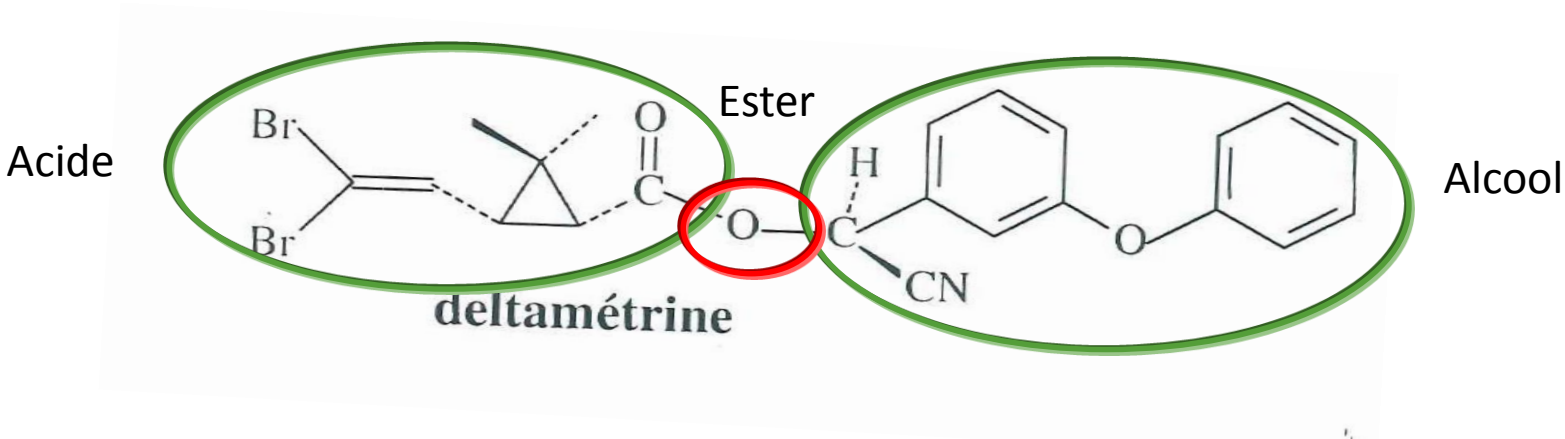


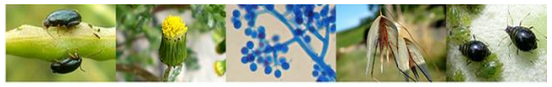
Mode d'action des pyréthrinoïdes

• Inhibition de l'inactivation du canal sodium, et maintien de l'hyperpolarisation de la membrane

• Exemple : la Deltaméthrine,

Elle est 800 fois plus active que la pyréthrine contre la mouche domestique et 140 fois contre la glossine (mouche tsé-tsé)





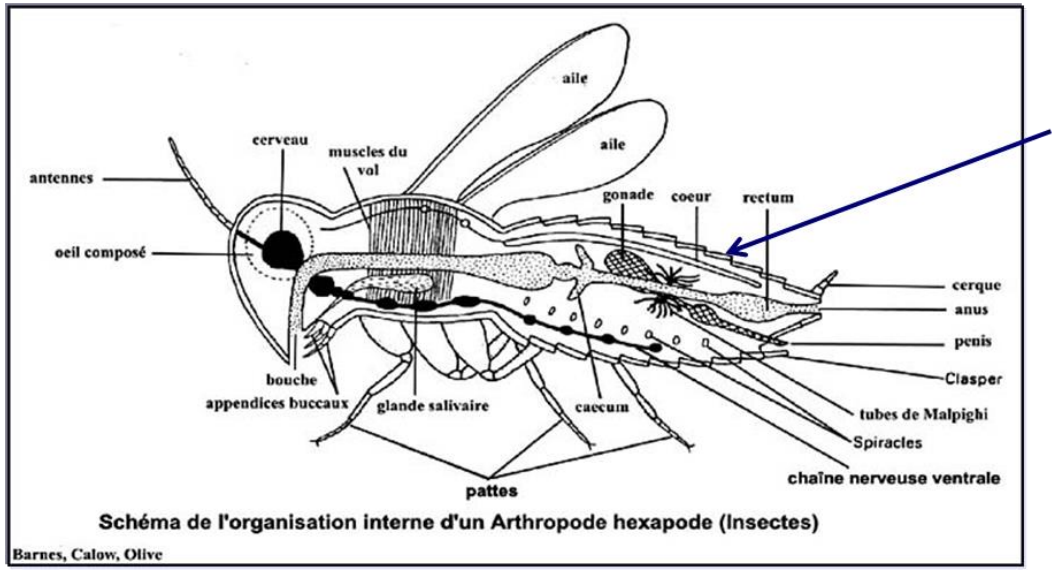
Même cible, effet inverse

- Découverte par Dupont de Nemours il y a 25 ans d'une nouvelle molécule ayant le même site d'action mais l'effet inverse :
- Blocage du canal sodium fermé
- Nécessite une bio-activation par l'insecte avant d'être efficace sur le canal sodium
- Active essentiellement sur les lépidoptères

= Famille des oxadiazines (exemple : Indoxacarbe)

Insecticides agissant sur la croissance des insectes

- Insecticides inhibiteurs de chitine (ICI)
- Les régulateurs des hormones de croissance d'insectes (RCI)



Sur la croissance de l'insecte

Insecticides inhibiteurs de chitine: ICI

Benzoyl-urées

Diflubenzuron obtenu en 1970 à partir de 2 herbicides (diuron-dichlobenyl)

Puis teflubenzuron, triflumuron, hexaflumuron...., flufenoxuron

Cible moléculaire incertaine *(mais chitine-synthétase en culture de Cellule pas toujours inhibée)*

Efficaces sur lépidoptères.... ovicides / larvicides

Insecticides Régulateurs de Croissance d'Insectes: RCI

Rappel sur le développement des insectes : mues et régulation endocrine

Cuticule = exosquelette, renouvelé par mues pour permettre la croissance de l'insecte. (lipides + protéines de structure = chitine)

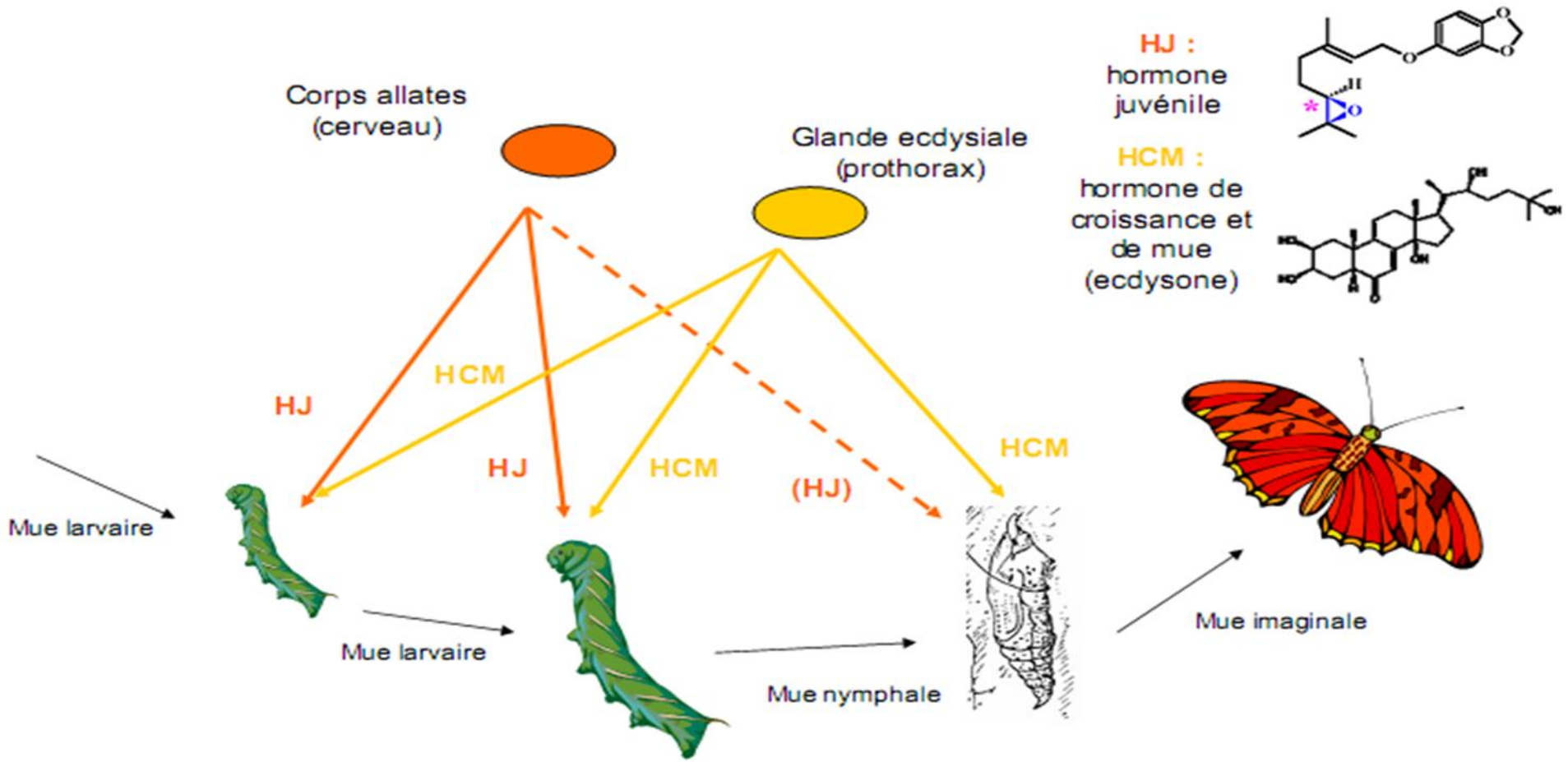
Synthèse dans l'épiderme :

polymérisation de N-acétyl-D-glucosamine par chitine synthétase

tannage (liaison quinone et sclérotinisation) puis mélanisation

lyse de l'ancienne par enzymes du liquide exuvial (protéases, chitinases), recyclage de ses composés (peptides, N-acétyl-D-glucosamine)

Croissance et mue chez les insectes



Insecticides régulateurs de croissance d'insectes RCI

- Analogues d'ecdysone : Très nombreuses molécules : Ecdystéroïdes: diacylhydrazines accélérateurs de mue / inhibiteurs de maturation sexuelle. Liaison avec récepteurs d'ecdysone. Actifs sur lépidoptères

- Mimétiques de l'hormone juvénile naturels (première molécule identifiée = juvabione) et synthétiques. Action stérilisante (fertilité, développement embryonnaire), suppression de la mue nymphale (super larves), suppression du comportement maternel

- Inhibiteurs d'hormones juvéniles = précocènes, extraits de plantes (Ageratum). Molécule préalablement activée par oxydation dans les corps allates.

Insecticides et acaricides agissant sur la respiration cellulaire

- Beaucoup d'acaricides (ITEM: Inhibiteurs du transfert des électrons au niveau de la mitochondrie) peu d'insecticides

- Très utilisé pour les fongicides, mais très peu pour lutte contre arthropodes

Sur la respiration cellulaire →

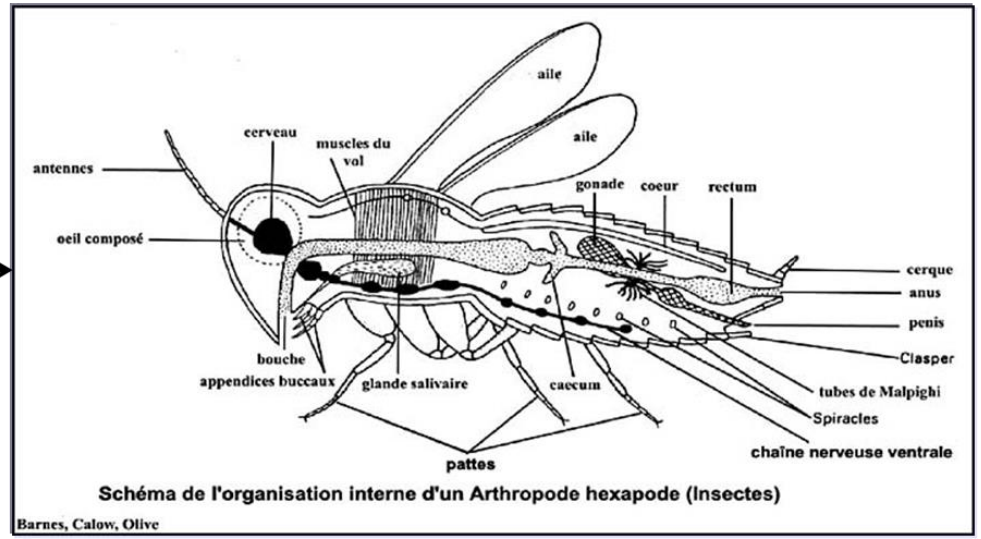
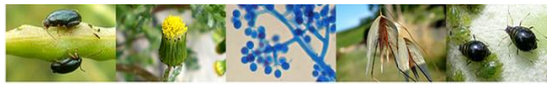
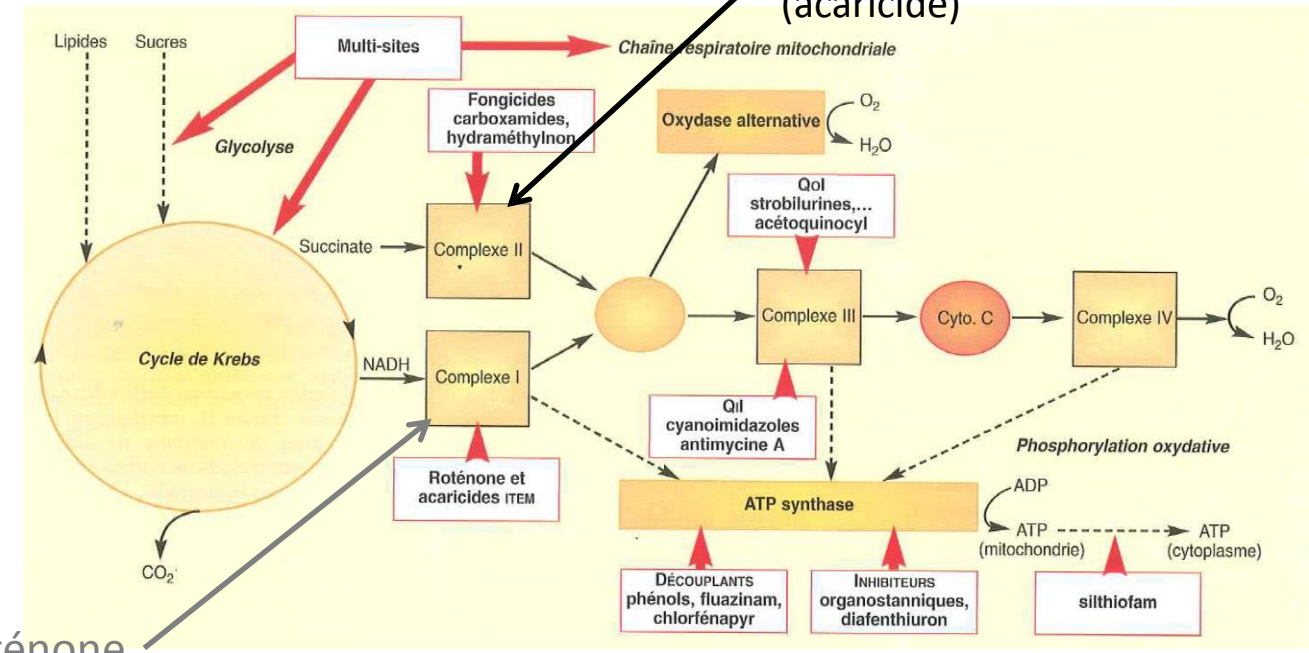


Schéma de l'organisation interne d'un Arthropode hexapode (Insectes)
Barnes, Calow, Olive



Cibles des pesticides affectant le processus respiratoire



Toxiques musculaires

- Découverte de ce nouveau mode d'action en 2001 avec le Rynaxypyr, première date de mise sur le marché en Europe : 2007
- Agit directement sur les contractions musculaires

Sur les muscles

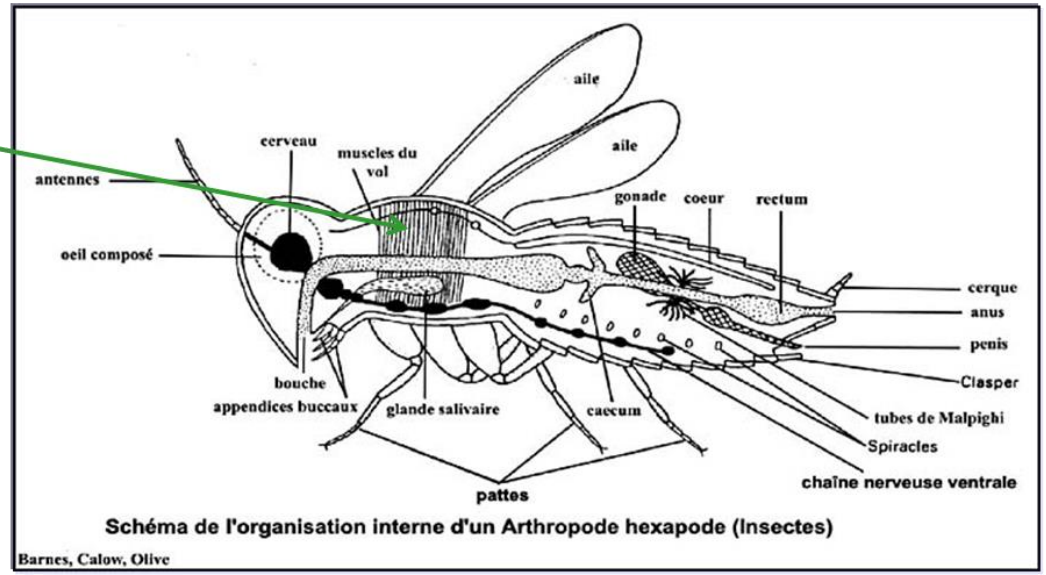
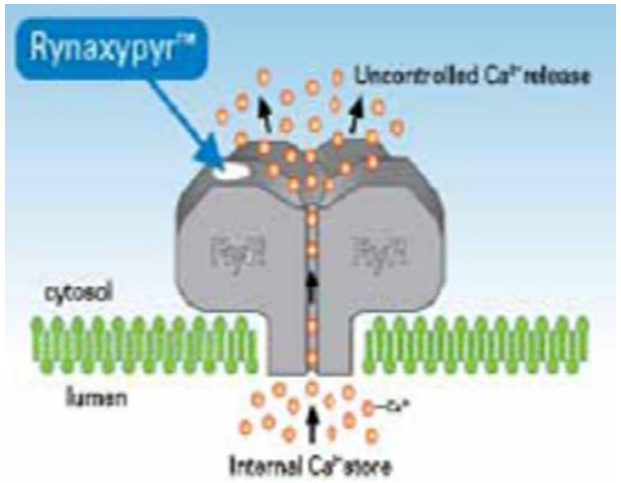


Schéma de l'organisation interne d'un Arthropode hexapode (Insectes)

Barnes, Calow, Olive

Anthranilic Diamide

- Nouvelle famille:
  Inhibiteur du récepteur à ryanodine
- Classe des Anthranilic Diamide
- Récepteur responsable du flux de calcium du compartiment sarcoplasmique au cytoplasme
- Libération d'ions non contrôlée paralyse le muscle provoque la mort de l'insecte



Insecticides agissant sur la voie de biosynthèse des lipides

- Mode d'action de nombreux herbicides, nouvellement adaptés pour insecticides
- Premier produit mis sur le marché en France en mai 2011 : Spirotetramat = nom matière active, famille chimique = Kétoénoles)

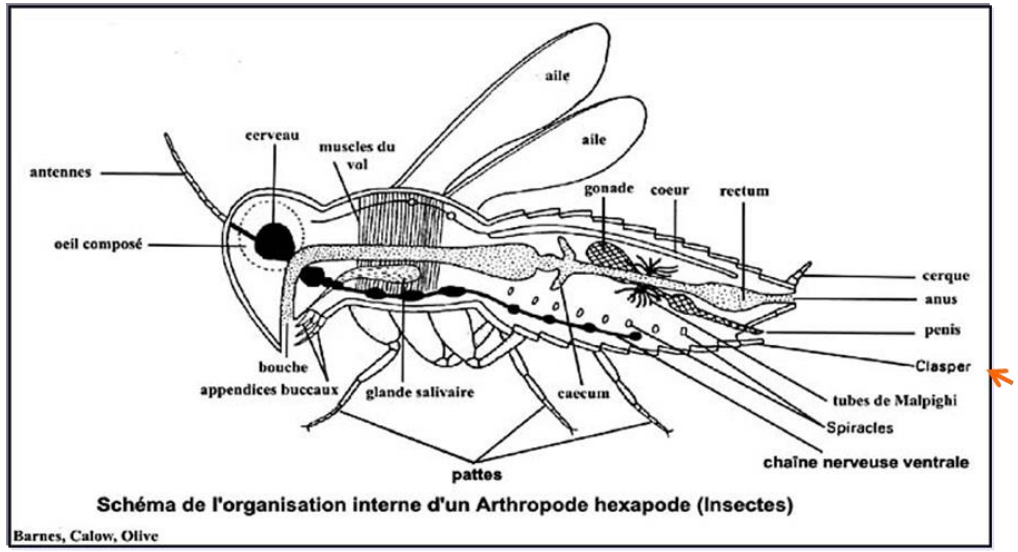
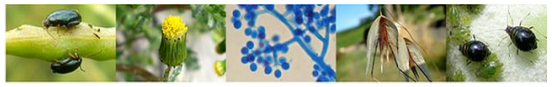


Schéma de l'organisation interne d'un Arthropode hexapode (Insectes)
Barnes, Calow, Olive

Sur la biosynthèse des lipides



Insecticides agissant sur la voie de biosynthèse des lipides : les Kétoénoles

- Nouvellement développé par Bayer CropSciences à partir d'un Acide naturel : l'acide tetronique

- Les trois molécules qui sont actuellement décrites comme ayant des activités acaricides et insecticides sont les suivantes :

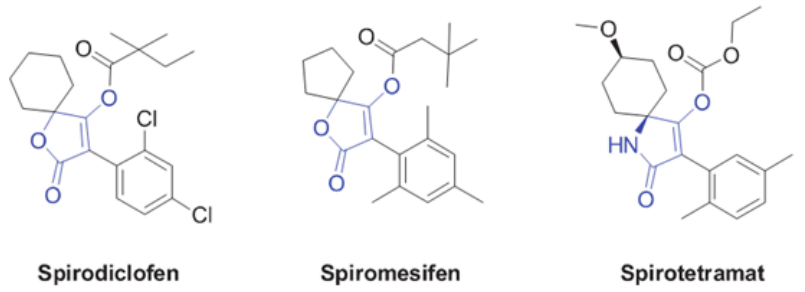
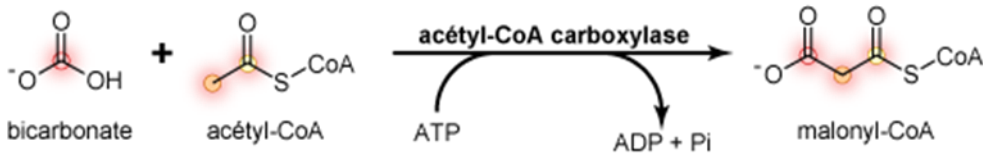
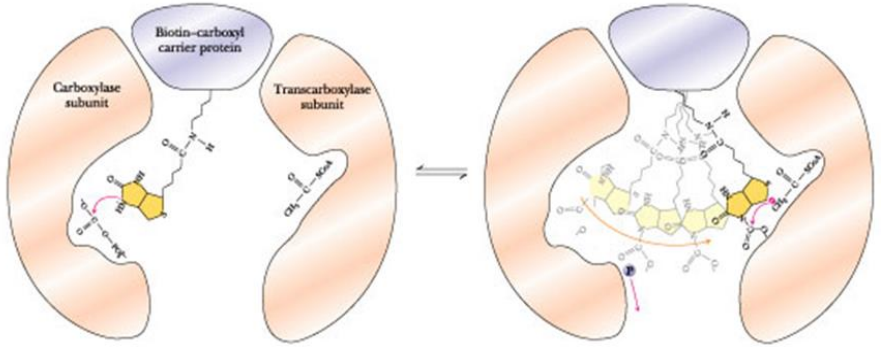


Figure 1. Structures of novel insecticides/acaricides derived from natural tetronic acid.

Insecticides agissant sur la voie de biosynthèse des lipides : les Kétoénoles

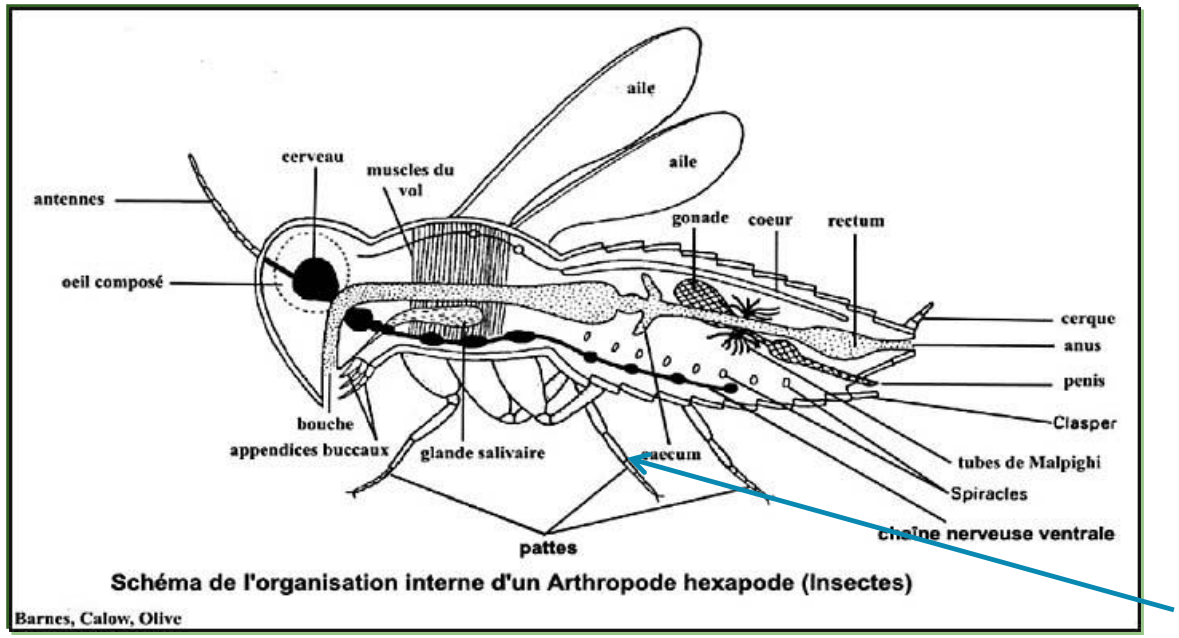
- Très peu d'informations sur le mode d'action…
- Ils agiraient sur la formation des acides gras et bloqueraient l'Acetyl-CoEnzyme A Carboxylase



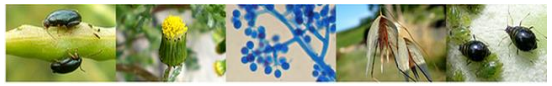


Toxiques sensoriel

- Derniers en date homologués
- Agit sur les insectes piqueurs-suceurs
- Sur un récepteur d'un organe sensoriel



Sur l'organe
Chlordotonal

Merci de votre attention

Réseau de Réflexion et de Recherches sur les Résistances aux Pesticides