HAL
open science

La phyto-pharmacovigilance des résistances

Benoit Barrès, Lucile Blouquy

To cite this version:

Benoit Barrès, Lucile Blouquy. La phyto-pharmacovigilance des résistances. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2017, Résistances et méthodes alternatives, 10, pp.26-28. anses-01801727

HAL Id: anses-01801727

https://anses.hal.science/anses-01801727v1

Submitted on 12 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

La phyto-pharmacovigilance des résistances

Les points forts et les faiblesses potentielles de la phyto-pharmacovigilance des résistances en France

R4P (Réseau de Réflexion et de Recherches sur les Résistances aux Pesticides)

Mots-clés : surveillance, suivi, résistance traitement, système de pharmacovigilance, cartographie, produit phytosanitaire

Les bio-agresseurs des végétaux (principalement les champignons, les insectes, et les adventices) évoluent des résistances en réponse aux pressions de sélection exercées par les produits phytosanitaires. Dans un contexte de réduction de la diversité des produits autorisés, il est devenu essentiel de suivre, de manière plus rigoureuse, l'émergence et la fréquence de ces résistances dans les populations de bio-agresseurs des plantes cultivées en France et en Europe. D'autant plus que la mise au point de nouvelles substances actives est devenue rare et que les méthodes dites alternatives ne permettent pas encore de s'affranchir de la lutte chimique.

Depuis le début des années 2000, il existe en France un dispositif de surveillance pour la détection et le suivi des résistances des bio-agresseurs aux produits phytosanitaires. Ce système de surveillance mobilise plusieurs structures institutionnelles (DGAL, Anses, Inra), mais il n'existe pas, pour l'instant, d'harmonisation du suivi des résistances aux produits phytosanitaires à l'échelle européenne. Or, aujourd'hui, les volumes des échanges commerciaux et, plus généralement, l'intensité des activités humaines entraînent un accroissement des mouvements des bio-agresseurs pathogènes et, par conséquent, des souches résistantes. Ainsi devient-il nécessaire d'œuvrer à l'harmonisation des réglementations et des méthodes de suivi des résistances aux produits phytosanitaires en Europe. Il est crucial que la détection des phénomènes de résistances soit la plus précoce possible. En effet, plus la découverte des résistances est tardive, plus la mise en œuvre de stratégies en vue de limiter l'extension de ces résistances sera difficile et plus le risque de traitements inutiles et/ou inadaptés sera grand.

L'objectif du projet « Phyto-pharmacovigilance des résistances » consiste (i) à évaluer le fonctionnement du dispositif de surveillance des résistances en France et à le comparer à celui d'autres pays de l'Union européenne et (ii) à développer de nouvelles méthodes et de nouveaux outils sur des thématiques émergentes en résistance. Cette étude permettra de proposer des axes d'amélioration de la vigilance à l'échelon national et des pistes pour une harmonisation à l'échelle européenne. Ce projet s'inscrit également dans le nouveau dispositif de phyto-pharmacovigilance, qui a été confié à l'Anses et qui a pour objectif principal une surveillance transversale des signaux faibles en lien avec les effets non intentionnels des produits phytosanitaires.

Une phase primordiale dans la surveillance des résistances est ***la vérification des observations*** qui remontent du terrain et qui font état d'inefficacités de traitements en les imputant à d'éventuelles résistances. En effet, les inefficacités relevées peuvent être la conséquence de nombreux facteurs ne relevant pas d'un problème de résistance. Pour cela, il est nécessaire d'étudier les individus (ou les populations) suspect(e)s en laboratoire. Différentes approches sont utilisées. Il existe en particulier des méthodes de test biologique qui permettent de mesurer des phénotypes de résistance. Lorsqu'une résistance est caractérisée, il est par la suite possible d'utiliser des méthodes moléculaires qui permettent de caractériser les génotypes des individus.

Tests biologiques

En matière de résistance, le premier paramètre à connaître pour pouvoir démontrer l'existence d'une résistance est ***la sensibilité de base*** d'une population

de bio-agresseurs. Pour chaque couple bio-agresseur/matière active, obtenir cette donnée nécessite la mise en œuvre d'une étude spécifique qui doit permettre de :

- Choisir la méthode d'analyse la plus appropriée à la biologie du bio-agresseur et au mode d'action du produit ;
- Définir les critères de concentration de toxique qui inhibe 50% (Cl 50) et 100% (Cl 100) de l'activité biologique du bio-agresseur considéré.

Un exemple de test biologique à mettre en place préalablement au suivi de la résistance est en développement ; il concerne *Drosophila suzukii*, une espèce de mouche qui s'attaque en particulier aux petits fruits et aux cerises. Afin d'évaluer le niveau de résistance de différentes populations de *D. suzukii* vis-à-vis des produits phytosanitaires, des ***tests biologiques par contact*** ont été effectués pour deux substances actives, le phosmet (organophosphoré) et la lambda-cyhalothrine (pyréthrinoïde). Lors de ces tests, les mouches sont en contact avec l'insecticide *via* leurs tarses pendant une durée limitée et la dose létale induisant 50% de mortalité (DL_{50}) d'une population ou d'une souche est déterminée. Ces méthodes permettront de surveiller l'évolution de la sensibilité des populations de *D. suzukii* à ces deux produits phytosanitaires.

Drosophila suzukii mâle
(Auteur : Martin Cooper, Ipswich, UK)

Méthodes moléculaires

Un des mécanismes de résistance courant est lié à ***la présence de mutations*** dans le gène codant pour la protéine cible des produits phytosanitaires.

Lorsqu'une résistance a été identifiée par un test biologique et qu'un lien avec une mutation a pu être démontré, on peut utiliser un test de biologie moléculaire. À titre d'exemple, citons le cas de *Plasmopara viticola* (agent pathogène responsable du mildiou de la vigne), pour lequel des tests biologiques ont permis d'identifier des souches résistantes vis-à-vis d'un fongicide au mode d'action assez récent[56]. Après séquençage du gène codant pour la protéine cible, la mutation responsable de cette résistance a pu été identifiée. Ceci a permis de développer une nouvelle méthode de détection de cette résistance par génotypage. Cette méthode permettra de surveiller plus facilement la répartition et la fréquence de cette résistance au sein des populations de l'agent pathogène.

Le développement de nouvelles technologies de séquençage à haut-débit permet aussi d'identifier les mutations en cause dans une résistance. C'est une approche qui a été développée dans le cas de la résistance aux inhibiteurs de l'ALS chez le séneçon. Cette approche a pour avantage de permettre non seulement l'identification de l'ensemble des mutations sur le gène étudié, mais également l'évaluation de la fréquence des différents allèles dans les populations échantillonnées.

Surveillance et cartographie

Concernant par exemple la lutte chimique contre la pyrale du maïs, des premiers échecs de traitements phytosanitaires ont été signalés, entre 2008 et 2011, dans les départements du Loiret, Loir-et-Cher et de l'Eure-et-Loir. Tandis que la résistance aux pyréthrinoïdes était confirmée en laboratoire, des phénomènes de résistance de moindre intensité étaient également détectés en Alsace. En 2014, de nouveaux essais en laboratoire ont permis de comprendre les mécanismes moléculaires de cette

[56] Inhibiteurs externes de la quinone en position distale (QoI-D, de l'anglais « *Quinone outside Inhibitors* - Distal.

résistance, dus à une combinaison de résistances métabolique[52] et de cible[53]. Grâce au marqueur moléculaire développé à l'Inra d'Avignon, il s'agit désormais de mieux cerner l'ampleur du phénomène en réalisant une cartographie de l'aire de répartition française de la mutation « kdr » en grande partie responsable de la résistance de la pyrale du maïs aux pyréthrinoïdes.

Le génotypage de 1413 pyrales du maïs a été réalisé dans 19 départements français. La fréquence globale de l'allèle de résistance a été estimée à 13%, mais seulement 7% des individus génotypés avaient un phénotype résistant (*ie.* homozygote pour l'allèle résistant). Il est intéressant de noter que 93% de ces individus résistants sont situés à proximité immédiate du foyer initial d'apparition de la résistance (Binas, Loir-et-Cher). Ces informations permettent d'avoir une vision plus fine de la réalité sur le terrain et d'adapter les recommandations de gestion spécifiques de la résistance département par département.

Études des mécanismes

Lorsque les bio-agresseurs résistants ont été mis en évidence sur le terrain et les résistances vérifiées par un plan de surveillance, il est essentiel d'en comprendre les mécanismes sous-jacents. L'étude et la compréhension des mécanismes sont indispensables pour la mise au point et l'amélioration des méthodes moléculaires (souvent moins lourdes et plus rapides que les tests biologiques, dont l'utilisation est impérative tant que la base génétique des résistances n'est pas connue). De plus, la compréhension des mécanismes et la surveillance de l'évolution des allèles[54] impliqués permettent d'adopter les stratégies les mieux adaptées à la lutte contre le développement des résistances aux produits phytosanitaires. En complément des projets cités ci-dessus, deux études sont en cours sur les mécanismes de résistance d'une part, de l'oïdium de la vigne aux fongicides et, d'autre part, du puceron vert du pêcher aux néonicotinoïdes[55].

Au travers de ces exemples concrets, apparaissent les différentes étapes de développement des tests et méthodes d'analyses nécessaires à la surveillance des résistances aux produits phytosanitaires. Les résultats de ces études permettront de renforcer la surveillance des phénomènes de résistances. À terme, l'objectif est de participer activement à la mise en place de ce futur système de référence en France et en Europe.

Les partenaires :

Benoit BARRÈS et Lucile BLOUQUY
Anses, Laboratoire de Lyon - Unité Résistance aux Produits Phytosanitaires (RPP)
Marie-France CORIO-COSTET
UMR SAVE, INRA, Villenave d'Ornon
Christophe DÉLYE
UMR Agroécologie, INRA, Dijon
Jacques GROSMAN
DRAAF-SRAL Auvergne-Rhône-Alpes, Lyon
Pauline De JERPHANION
Anses, Laboratoire de Lyon - Unité de Coordination et d'Appui à la Surveillance (UCAS)
Brigitte MEUNIER
UMR 9198, I2BC, CNRS, Gif-sur-Yvette
Myriam SIEGWART et Lucile BLOUQUY
UMR PSH, INRA, AGROPARC, Avignon

Durée : 30 mois

Financement Anses : 203 K€ dans le cadre de la phytopharmacovigilance

Contacts : benoit.barres@anses.fr

[52] Surexpressions d'enzymes de détoxification.
[53] Mutation dans le gène du canal sodium de type « *knock-down resistance* » (ou « kdr »).
[54] Variante d'un gène.
[55] Cf. Benoit Barrès et Claire Mottet, *La résistance aux néonicotinoïdes chez le puceron vert du pêcher*, pp. 29-31.