

L'ARRIVÉE D'UN PREMIER DÉCLENCHEUR DE MUE COMME RÉGULATEUR DE CROISSANCE CHEZ LES INSECTES

par Bernard Mauchamp

Les moyens de lutte contre les insectes sont finalement assez peu variés dans leur principe. Parmi les modes d'action disponibles, on connaît ceux des RCIs, Régulateurs de Croissance des Insectes. Pourquoi viser les insectes au niveau de leur croissance ? Quelle sorte de cible cette croissance peut-elle offrir à un produit ? Quels sont les trois types de RCIs existants ? Enfin que dire de la troisième et plus récente famille de RCIs connue, représentée aujourd'hui par une seule molécule commercialisée ?

La protection des cultures, en particulier contre les insectes ravageurs, ainsi que la protection des animaux ou de l'homme contre les insectes vecteurs de maladies, reste majoritairement réalisée au moyen de molécules chimiques de synthèse. Ces insecticides ont permis de supprimer bien des grandes invasions d'insectes qui parfois anéantissaient des cultures entières.

Dans certains cas, la protection n'a pas été conduite avec assez de discernement ce qui a engendré des effets non intentionnels fâcheux. Souvent, ceci résultait d'une mauvaise stratégie d'utilisation des matières actives et du nombre limité de celles-ci. Les abus observés ont obligé les agriculteurs à réviser leurs stratégies de protection des cultures. Les méthodes préventives et curatives faisant appel à une multitude d'interventions ont fait place à des méthodes raisonnées voire intégrées. La protection intégrée des cultures a pour concept l'utilisation de toutes les méthodes disponibles susceptibles de réduire les populations de ravageurs à des niveaux acceptables pour une production économiquement satisfaisante. Dans les programmes de protection intégrée, l'emploi des insecticides reste une composante majeure. Ceci maintient une connotation négative auprès du grand public qui accuse les agriculteurs d'être responsables de nombreuses pollutions. Pourtant, le développement de la protection intégrée a contribué à réduire fortement le nombre des interventions chimiques et à interdire les matières actives dont les effets sur l'environnement étaient trop importants.



■ Dès qu'une chenille est contaminée par le tébufénozide (ici *Acherontia atropos*), le processus conduisant à l'exuviation (la mue) est enclenché, avant même que l'insecte ne dispose des éléments nécessaires à la reconstitution de sa cuticule. La chenille ainsi traitée, imparfaitement constituée, ne pourra donc pas effectuer sa mue comme vient de le faire la chenille saine (Cliché R. Coutin - OPIE)

Parallèlement, d'autres matières actives sont apparues.

A ce jour, le marché des insecticides est majoritairement occupé par les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinoides. Ces produits tuent les insectes en s'attaquant à leur système nerveux. Or, le système nerveux de tous les animaux fonctionnant selon le même schéma, les insecticides neurotoxiques sont donc potentiellement toxiques pour tous. Heureusement, il existe entre les animaux des différences de sensibilité à un même produit toxique, aussi nombre d'insecticides peuvent être employés sans trop de risques. Toutefois, il est souhaitable de trouver des produits encore moins nocifs pour les Vertébrés.

Qu'attend-on d'un insecticide ?

Un insecticide doit répondre à plusieurs critères :

- être capable d'agir sur le plus grand nombre possible de ravageurs des cultures ou encore d'insectes d'importance médicale ou vétérinaire ;
- être dépourvu de toxicité aiguë ou chronique sur les Vertébrés ;
- être sans danger pour les organismes non cibles ;
- ne pas persister dans l'environnement ;
- ne pas induire des phénomènes de résistance chez les ravageurs cibles ;
- avoir un coût de fabrication peu élevé.

Combiner toutes ces exigences n'est pas chose facile ! Les trois premiers critères sont les plus

complexes à prendre simultanément en considération. Nous retiendrons que les molécules recherchées doivent être efficaces sur certains insectes et ne pas avoir d'incidence sur les Vertébrés. Le moyen le plus logique pour approcher cet objectif est de trouver aux insecticides des cibles qui n'existent que chez les insectes ou chez les acariens. La connaissance du monde des insectes nous apprend que leur caractéristique majeure se trouve dans leur mode de croissance : leur corps est recouvert d'une enveloppe rigide articulée qui sera renouvelée à plusieurs reprises à l'occasion des mues. Toute molécule chimique capable de perturber cette croissance entraînera la mort de l'insecte en ayant peu d'effets sur les Vertébrés. De ce constat découle la

notion d'insecticides" régulateurs de croissance des insectes" ou "RCIs".

Croissance des insectes : cibles potentielles des RCIs

A l'état larvaire, l'insecte se développe par une succession de mues, phénomène de remplacement de la cuticule. La cuticule d'un stade déterminé, devenue trop étroite, est remplacée par celle plus vaste du stade suivant. A chaque mue, la région profonde de la cuticule est digérée, ce qui amincit cette enveloppe et permet sa déchirure au droit de la fente exuviale, zone de moindre résistance. Les muscles vont pouvoir se détacher, autorisant le rejet des parties les plus superficielles de la cuticule (exuvie).

Au moment de la mue, il est indispensable qu'une nouvelle cuticule ait déjà été déposée au sommet des cellules épidermiques. C'est sur cette nouvelle cuticule que les muscles vont se fixer à nouveau, redevenant opérationnels. Ils vont permettre à l'insecte d'effectuer les mouvements nécessaires à l'accomplissement de l'exuviation afin de se dégager de son ancienne exuvie.

La cuticule est une structure complexe, composée en grande partie d'une association entre protéines et chitine. Ces matériaux apparaissent au sommet des cellules épidermiques en strates successives prenant l'apparence d'un contreplaqué. Ceci confère à la cuticule ses propriétés mécaniques, la désorganisation de son agencement est donc préjudiciable à la survie de l'insecte. La cuticule est la première cible spécifique.

Le changement de cuticule ne se fait pas n'importe quand au cours de la vie de l'insecte, il est entièrement programmé. Pour une espèce déterminée, le nombre de mues est constant et celles-ci ont lieu à des intervalles de temps eux aussi presque constants. De nombreuses expériences conduites sur toutes sortes d'insectes ont montré l'influence hormonale de la programmation de la mue et les progrès en chimie ont rendu possible l'identification des différentes hormones impliquées dans le contrôle et le déterminisme de la croissance des insectes. La mue, comme la métamorphose, est en fait l'expression d'une succession d'événements dont la séquence est établie par plusieurs hormones spécifiques. La perturbation de la séquence des événements provoque alors des anomalies incompatibles avec un développement harmonieux des différents tissus de l'insecte, ce qui entraîne sa mort. L'environnement hormonal de la croissance de l'insecte constitue donc une deuxième cible spécifique.

Deux actions possibles : RCI et cuticule, RCI et hormones

Dès à présent, se distinguent deux catégories de RCIs selon qu'ils agissent sur la structure et la mise en place de la cuticule ou sur le système de régulation endocrine des mues et métamorphoses. Peu de molécules ayant ces spectres d'action existent et leur découverte est plus complexe que celle des neurotoxiques. Empêcher le renouvellement de la cuticule, c'est condamner l'insecte. Dans les années 1970 sont apparus les benzoyl-urées, premiers régulateurs de croissance bloquant la mise en place de la cuticule déposée après le traitement, et en particulier celle du stade suivant. Dès lors, l'insecte ne peut pas muer. Les symptômes de l'intoxication n'apparaissent qu'au moment de la mue suivant le traitement.

Les dégâts infligés à la culture ne sont pas immédiatement stoppés, ce qui peut parfois être inacceptable, surtout si le traitement est fait au cours du dernier stade larvaire.

Cinq de ces RCIs sont actuellement commercialisés en France. Leur description, leur mode d'action et leur domaine d'application ont été publiés par ailleurs.

Quant à l'idée d'utiliser des matières actives qui vont perturber l'équilibre hormonal de l'insecte, elle est ancienne. Elle s'est développée quand la nature chimique de ces hormones a été mieux connue. Dès lors, des synthèses de molécules mimant les molécules naturelles en gardant leur activité biologique ont pu commencer. La recherche permanente d'analogues successifs a abouti à la découverte de quelques molécules qui ont fait l'objet d'un développement et d'une mise sur le marché des produits phytosanitaires. On en distingue deux catégories : les RCIs mimétiques des hormones juvéniles ou JHA (Juvenile Hormone Analogs) que nous ne traiterons pas ici et les RCIs mimétiques d'hormones de mue ou MAC (Moulting Accelerating Compounds), arrivés plus récemment sur le marché. Ils sont tous nouveaux, tant par leur nature chimique que par leurs modes d'action et par conséquent leurs effets.

Les MAC, molécules mimant les effets de l'hormone de mue

Dans toute recherche de molécule à activité biologique déterminée, celle qui fait l'objet d'un développement et d'une mise sur le marché est rarement la première détectée et même brevetée. Ainsi le tébufénozide (RH 5992), un diacyl-hydrazine découvert par Rohm et Haas, est un des analogues d'une

molécule initialement découverte, RH 5849, et dont le développement n'a pas été poursuivi. Le tébufénozide est aujourd'hui commercialisé pour des utilisations en vigne et arboriculture fruitière dans deux pays : en France, par Procida sous le nom de "Confirm" et en Suisse par Plüss-Staufner sous l'appellation "Mimic".

La toxicité est très variable suivant les espèces d'insectes. Lors des premiers essais, le RH 5849 montrait une bonne efficacité sur les Lépidoptères et une légère activité sur les Coléoptères. Par la suite, le tébufénozide s'est révélé surtout actif sur les Lépidoptères. Cependant, on constate que la réponse est variable suivant les espèces traitées.

Quant aux insectes appartenant aux autres ordres, ils sont peu affectés par des doses compatibles avec un emploi insecticide. Les acariens, y compris les prédateurs, ne sont pas sensibles au tébufénozide.

Les études de toxicité faites sur les Vertébrés conduisent à considérer ce produit comme non toxique. La DL50 (dose létale pour 50% de mortalité) pour le rat, établie par voie orale, est supérieure à 5000 mg/kg de poids vif. Les essais faits sur les Oiseaux et les Poissons aboutissent aux mêmes conclusions. Il reste malgré tout à comprendre les raisons de cette spécificité pour vérifier l'absence d'effets toxiques chroniques difficilement détectables pour s'assurer d'une réelle innocuité.

Effets sur les chenilles et période de sensibilité

La contamination se fait principalement par ingestion. En laboratoire, il est possible de détecter les effets par application topique (dans le milieu), ce qui témoigne d'une activité potentielle par contact. Les chenilles cessent de s'alimenter dans les 24 heures. Peu après, les événements précédant la mue apparaissent. On constate un décollement entre les cellules épidermiques et la cuticule présente au moment du traitement, un glissement de la capsule céphalique et la digestion enzymatique de la cuticule. Ces symptômes sont ceux qui annoncent une mue prochaine et qui sont normalement déclenchés lorsque l'hormone de mue apparaît dans l'hémolymphe. La mise en place de la cuticule suivante est perturbée au niveau des cellules épidermiques, suite à une altération dans la production de l'endocuticule. La nouvelle cuticule et la nouvelle capsule céphalique restent fines et non sclérotinisées. La situation semble alors figée, l'insecte est incapable de s'extraire de son ancienne cuticule et ne peut achever sa mue.

Le tébufénozide a une action partielle sur la

mue dans la mesure où il accélère l'apparition de ses premières étapes sans en permettre l'aboutissement : c'est un "déclencheur" de mue.

En fait, le tébufénozide mime l'action de l'hormone de mue nommée 20-OH Ecdysone. Il se lie de façon spécifique sur les récepteurs de l'hormone. Les effets morphologiques de cette hormone résultent de l'activation de gènes codant pour des protéines cuticulaires par l'intermédiaire d'un facteur de transcription. L'effet de l'hormone naturelle est limité dans le temps, cette limitation est nécessaire pour que se déroule la cascade d'événements conduisant à la mue. Seules les premières étapes requièrent l'hormone de mue et *a contrario*, les dernières étapes n'ont lieu qu'avec la disparition de cette hormone.

Dans le cas du tébufénozide, la molécule reste présente dans les tissus beaucoup plus longtemps et maintient donc l'activation des gènes codant pour les événements précoces, empêchant celle codant pour les étapes suivantes.

La forte affinité du tébufénozide pour les récepteurs de l'hormone de mue et sa persistance dans le corps de l'insecte font qu'à tout instant, il va se lier à ces récepteurs et perturber la mue.

Cette molécule est active à chaque stade de développement larvaire de l'insecte et à tout instant d'un stade : l'insecte contaminé avant l'apparition de l'hormone de mue endogène

voit sa mue accélérée et celui qui est contaminé après voit sa mue bloquée.

En revanche, la toxicité sur les insectes adultes est peu importante. Les effets sur la reproduction ne sont pas clairement établis ; pourtant, la présence de l'hormone de mue pendant l'activité embryonnaire explique une activité ovicide. Il y aurait un blocage des récepteurs à l'hormone de mue et une prévention des mues de l'embryon entraînant sa mort, comme pendant le développement post-embryonnaire.

De tels effets ont pu être observés sans que l'on puisse considérer cette activité ovicide comme majeure.

L'effet du tébufénozide est précédé par un arrêt de la prise de nourriture, ce qui stoppe les dégâts sur la culture.

La lutte contre les insectes ravageurs et vecteurs de maladies reste une nécessité économique dans tous les pays. Combattre les insectes doit se faire en limitant au maximum les effets sur les espèces non cibles, en particulier les Vertébrés. Il est également souhaitable d'épargner d'autres espèces d'intérêt économique, et parmi elles, il y a des insectes. On doit donc rechercher des modes d'intervention bien ciblés.

La méthode la plus simple reste l'emploi de molécules insecticides de synthèse. Pour limiter les risques, les matières actives doivent être les plus spécifiques possibles. Tel était le but des recherches sur les régulateurs

de croissance. La découverte de ces molécules est complexe et elle n'a abouti que dans un petit nombre de cas : malgré de nombreux travaux, ce n'est que dernièrement que les accélérateurs de mue (MAC) ont fait leur apparition.

Il est vraisemblable que la famille des diacylhydrazines, dont le seul représentant commercialisé en France est le tébufénozide, va s'accroître en mettant à notre disposition des molécules actives sur des espèces appartenant à d'autres ordres d'insectes.



Pour en savoir plus

- ◆ Mauchamp B., 1990 - *Adalia* -14, pp1-6
- ◆ Index phytosanitaire, 1994 - Acta

L'auteur

Directeur de Recherche à l'Unité Nationale Séricicole (INRA), s'intéresse à l'étude du mode d'action des insecticides et en particulier des régulateurs de croissance. Développe par ailleurs des programmes visant à utiliser le ver à soie comme usine biotechnologique pour la production de protéines étrangères d'intérêt pharmacologique.

Cet article est déjà paru dans *Phytoma* n° 469 de Fév. 1995. Nous le reproduisons avec l'aimable autorisation de la revue et de l'auteur.