

Ecologie et cycle de développement

X. cheopis figure parmi les espèces qui vivent en contact permanent avec l'hôte, et demeure plutôt dans le pelage que dans les terriers (Pollitzer 1953, Klein 1965). Le cycle de développement de la puce comprend les trois stades observés chez les holométaboles: stade larvaire, stade nymphale et stade adulte (Figure 9). Les adultes s'accouplent après avoir pris leur premier repas sanguin. Les femelles pondent les œufs isolément ou par petites séries généralement 4 à 6 œufs à la fois chez *X. cheopis* (Pollitzer 1954). Elle fait partie des espèces qui pondent peu d'œuf (1 à 500 tout au long de la vie) par rapport à d'autres espèces de la même famille telle que *C. felis* qui peut pondre 20 à 50 œufs par jour (Rust and Dryden 1997). La fécondité de *X. cheopis* ne varie pas avec la saison, pourtant la survie de tous les stades a été trouvée influencée par la température et l'humidité relative (Bacot and Martin 1924, Mears et al 2002, Kreppel et al 2016).

Les œufs de couleur blanc nacré, arrondis, ovoïdes et non adhérents tombent au sol. Ils mesurent environ 0,5 mm de long (Franc 1994). Les larves sont vermiformes, apodes et poilues (Figure 9, A), pourvues de pièces buccales broyeuses (Kapadi 1908). Elles se nourrissent de divers débris organiques, de fèces des adultes qui contiennent une grande proportion de sang non digéré. Les larves ont des besoins particuliers en acides aminés et vitamines pour se développer normalement (Sharif 1948, Pausch and Fraenkel 1966). Les stades larvaires durent chacun de 2 à 6 jours selon les conditions d'humidité et de température du milieu. Ce sont d'ailleurs les stades les plus sensibles aux variations des conditions extérieures (Kreppel et al 2016). Les larves de stade 3 tissent un cocon de soie dans lequel sont incorporés différents matériaux disponibles dans le milieu (Figure 9, C) (Sharif 1949). Elles subissent une mue nymphale et se transforment en nymphes qui ne se nourrissent pas et restent immobiles, enfermées dans le cocon. Ce stade constitue la forme la plus résistante chez plusieurs espèces, et des adultes déjà bien formés peuvent attendre plusieurs mois dans le cocon avant d'émerger, selon les conditions extérieures (Dryden 1999). L'émergence des adultes est fonction de plusieurs stimuli extérieurs dont les plus connus sont la température, l'humidité relative et les paramètres liés à la présence d'hôte (Silverman and Rust 1985). Le cycle de développement de *X. cheopis* peut durer de trois semaines à un mois (Kapadi 1908).

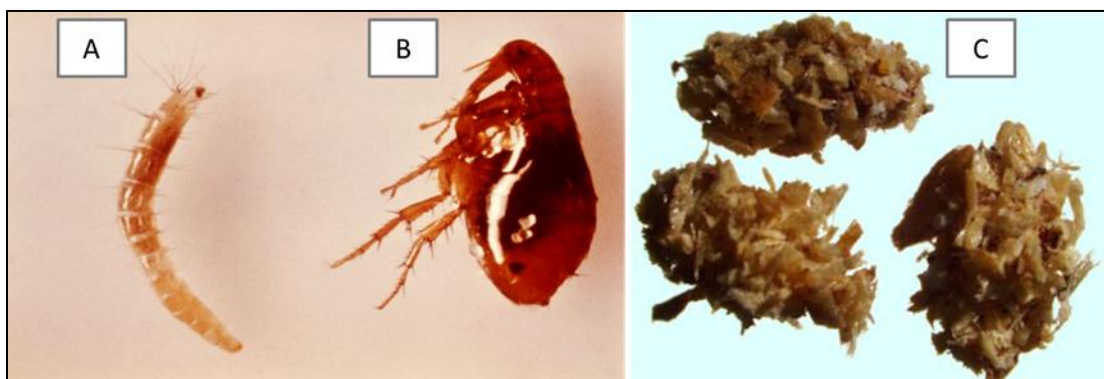


Figure 9. Les stades de développement de la puce *X. cheopis*.

A. larve, **B.** adulte, **C.** cocons incorporant des débris de sciure de bois (Source: <http://www.pixnio.com/free-images/fauna-animals/insects-and-bugs/larva-left-and-an-adult-female-right-of-the-oriental-rat-flea-xenopsylla-cheopis-725x477.jpg>, Bland et al 2015).

Le système alimentaire et digestif de la puce.

Les puces sont des insectes piqueurs, généralement solénophages, c'est-à-dire que les pièces buccales ont évolué pour pouvoir chercher le repas sanguin au niveau des capillaires, favorisant la transmission de pathogènes (Bitam et al 2010). L'appareil digestif comprend l'œsophage, l'intestin moyen et l'intestin postérieur (Figure 10). L'œsophage et l'intestin moyen (ou estomac) sont séparés par une formation appelé proventricule, qui est animé de mouvement de pulsation au cours du repas, évitant que le sang de l'estomac ne reflue pas vers l'œsophage en fermant l'entrée de l'estomac. Cette structure est tapissée intérieurement d'une couche d'épines orientées vers la lumière, faite de cuticule (Figure 10, B) (Hinnebusch 2005).

X. cheopis est un parasite hématophage obligatoire chez le mâle et la femelle. Des anticoagulants ainsi que d'autres matériaux responsables de réactions immunitaires chez l'hôte sont présents dans les glandes salivaires et la salive (Rothschild 1975). Le repas sanguin est essentiel pour la maturation des œufs mais aussi comme source d'énergie (Pillai and Prasad 1988, Hinnebusch 2005). La quantité de sang ingéré est faible, de l'ordre de 0,3µl, mais fréquente (Vaughan and Azad 1993). Le repas de sang est rapidement digéré par hémolyse et liquéfaction dans les 6 heures (Vaughan and Azad 1993). Pendant les jours qui suivent le repas, le sang dans l'estomac devient brunâtre, et comprend parfois des résidus compacts (Hinnebusch 2005). Les déjections contiennent une grande proportion de sang non digéré (Rust and Dryden 1997, Hinnebusch 2005).

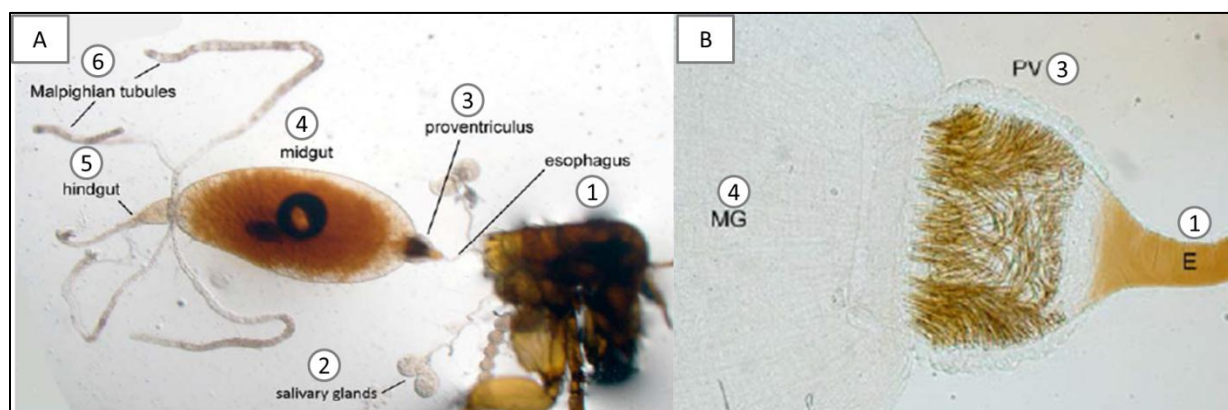


Figure 10. Tube digestif de *X. cheopis* (A) et détails de la structure du proventricule (B).

A. photo prise après dissection sous loupe et **B.** photo prise sous microscope photonique. **1.** œsophage, **2.** glandes salivaires, **3.** proventricule, **4.** intestin moyen ou estomac, **5.** intestin postérieur, **6.** tubes de Malpighi. (source : Bland et al 2015).

Rôle dans la transmission et interaction avec la bactérie de la peste

Il est maintenant admis que les puces vectrices peuvent transmettre la bactérie de la peste par deux moyens. Historiquement, le premier mécanisme décrit comme responsable de la transmission de la bactérie implique la formation d'un biofilm microbien dans le proventricule de la puce. Ce mécanisme a été décrit par Bacot et Martin en 1914 et admis comme dogme, incriminant ainsi les espèces les plus aptes à développer ce phénomène appelé « blocage proventriculaire » (Bacot and Martin 1914, 1915). Ensuite, récemment, il a été découvert que certaines espèces de puces peuvent transmettre la bactérie, peu de temps après avoir pris un repas de sang infectant, ce qui est vraiment similaire à une transmission mécanique, mais pourtant les mécanismes ne sont pas encore élucidés (Eisen et al 2007, 2008, 2015, Hinnebusch et al 2017). Nous allons adopter le terme « transmission précoce » pour traduire « early-phase transmission ».

3.3.1. Le phénomène de blocage proventriculaire chez la puce

La puce réalise un repas sanguin sur un animal infecté et la bactérie se développe au niveau de l'estomac, notamment au niveau d'un diverticule appelé proventricule qui sépare l'œsophage et l'estomac (Figure 10). La multiplication de la bactérie peut se faire à la fois dans l'estomac et le proventricule, en formant un culot ou biofilm bactérien, qui peut boucher totalement ou partiellement le proventricule (Figure 11) (Hinnebusch, et al 1998). Ainsi à chaque repas sanguin, ce bouchon microbien conduit la puce à faire une régurgitation des bactéries infectieuses et à une transmission à l'hôte à

chaque piqûre. Ce phénomène appelé blocage proventriculaire a longtemps été la condition requise pour qu'une puce soit considérée comme bon vecteur (Bacot and .Martin 1914, 1915, Eskey 1938).

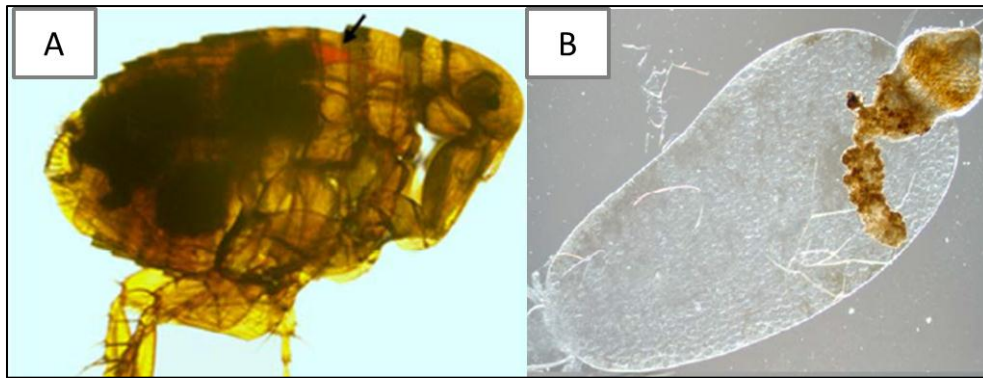


Figure 11. *X. cheopis* en phase de blocage proventriculaire.

A. la flèche indique un repas de sang frais dans l'œsophage, contrastant avec le sang digéré dans l'estomac. **B.** Le blocage proventriculaire sur un tube digestif disséqué, vu au microscope. Les masses brunes dans le proventricule et l'estomac sont des agrégats bactériens caractéristiques (Bland et al 2015).

Le rôle de principal vecteur attribué si souvent à *X. cheopis* découle des expériences de comparaison de la compétence vectorielle de *X. cheopis* avec celle d'autres espèces. Il a été trouvé que *X. cheopis* s'infecte plus facilement que les autres espèces sur des animaux septicémiques et c'est l'espèce la plus apte à développer rapidement le blocage proventriculaire (Burroughs 1947, Kartman et al 1956). Par ailleurs elle persiste plus dans l'effort de piqûre que les autres espèces et ne fait plus de distinction d'hôte sur lequel prendre le repas de sang (Burroughs 1947). Il a été observé chez une puce saine, qu'un repas de sang prend environ cinq minutes en faisant une ou deux tentatives de piqûres. Cependant chez les puces bloquées, un changement fréquent du site de piqûre a été observé, ce qui conduit à une dépense d'énergie considérable qui affaiblit la puce qui, de plus n'arrive pas à se nourrir correctement : cela entraîne une diminution de la durée de vie de *X. cheopis* infectée (24 à 48 heures) (Burroughs 1947). Ainsi très peu d'individus arrivent à survivre au blocage et par conséquent très peu arrivent à infecter plus d'un hôte avant de mourir, alors que la capacité vectorielle réside dans la survie du vecteur après avoir ingéré le pathogène, pour pouvoir continuer la transmission (Lorange et al 2005, Eisen et al 2007). Plus tard la découverte de Bacot et Martin a été amendée, en suggérant qu'un blocage partiel du proventricule accroît le potentiel de transmission, en permettant quand même à la puce de se nourrir tout en favorisant un reflux de sang infecté venant du proventricule (Burroughs 1947, Pollitzer 1954).

Les mécanismes moléculaires à la base du blocage proventriculaire ont été étudiés : il s'avère que l'aptitude à former le bouchon microbien est liée à des facteurs génétiques inhérents à l'évolution de la bactérie *Y. pestis* à pouvoir être transmise par les puces vers les hôtes mammifères (Hinnebusch et al 1998, Hinnebusch 2005, Hinnebusch et al 2017). La capacité à être transmise par piqûre de puce est une évolution qui a permis à *Y. pestis* de se distinguer de son espèce sœur, *Y. pseudotuberculosis* (Hinnebusch 2005, Lorange et al 2005).

3.3.2. Le phénomène de transmission précoce chez la puce

Malgré le fait qu'une transmission biologique de la bactérie par la puce a été établie, une transmission mécanique pourrait jouer un rôle. Elle dépend d'une forte bactériémie dans le sang circulant de l'hôte, d'une densité élevée de vecteurs, et de la survie de la bactérie sur les pièces buccales de la puce (Burroughs 1947, Pollitzer 1954, Eisen et al 2008). Cette transmission peut se faire dans un délai qui ne permettrait pas un développement du film bactérien caractéristique du blocage proventriculaire. Actuellement ce mode de transmission est largement admis et les mécanismes impliqués sont de plus en plus étudiés (Eisen et al 2007, 2008, 2015, Haule et al 2013, Johnson et al 2014, Aoyagi et al 2015, Hinnebusch et al 2017). Du point de vue épidémiologique, ce phénomène pourrait permettre à des puces comme *P. irritans* présents en grand nombre dans les foyers de peste de transmettre la maladie d'une personne infectée à une personne saine.

4. Lutte contre les puces vectrices et leur résistance aux insecticides

4.1. Historique et principes de la lutte anti-vectorielle contre les puces vectrices

La lutte contre les puces est la mesure qui doit être prise après le diagnostic, la confirmation et la prise en charge antibiotique des cas de peste (Gratz 1980, Coulanges et al 1982). L'objectif est de réduire la densité des vecteurs dans les plus brefs délais afin de pouvoir interrompre la chaîne de transmission. Un indice pulicidien spécifique (nombre de puce vectrice d'une même espèce divisé par le nombre de rongeurs capturés) supérieur à 1 constitue un facteur de risque dans une zone d'endémie (Biswas et al 2015). La lutte contre les rongeurs réservoirs, qui néanmoins est faisable, doit absolument être précédée de la lutte contre les vecteurs, pour réduire le risque de propager les puces potentiellement infectées qui auront quitté le corps des rats morts et à la recherche de nouveaux hôtes (Simond 1898).

Dès que le lien entre la piqure de puce et la maladie peste a été établi, des mesures ont été prises de manière individuelle (vêtements protecteurs, huiles sur la peau, répulsifs à base d'extraits de plante...) ou collective quand elles ont été appliquées dans les habitations : le phénol, vapeurs de créosote et de camphre en fumigation, l'eau savonneuse, le kérosène et les huiles minérales lourdes en application sur le sol, la poudre de pyrèthre, les feuilles de tabac, etc. (Brown 1913, Gratz 1980). La fumigation utilisant des gaz toxiques a été un des moyens les plus utilisés et recommandés dans la lutte contre les rats et les puces vectrices surtout pour les bateaux. Elles ont été à base de cyanure (HCN), de soufre, de naphthalène et de pyrethrum (dérivé d'une plante appelé pyrèthre). Cette méthode, en outre s'est avérée efficace seulement à court terme, alors qu'elle était coûteuse, difficile à mettre en œuvre et dangereuse (Gratz 1980).

Le Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT, organochloré) a été le premier insecticide synthétique utilisé pour lutter contre les puces de rat dans le contexte des épidémies de la peste (Gratz et al 1980). Les propriétés insecticides de ce produit ont été testées en 1939 sur divers insectes nuisibles. La première campagne d'utilisation du DDT sur terrain contre les puces au cours d'une épidémie de peste a été effectuée à Dakar en 1944 (Gratz 1980). Depuis l'utilisation généralisée du DDT vers les années 40 pour lutter contre les puces vectrices de la bactérie de la peste, la puce du rat *X. cheopis* a été la principale cible des traitements insecticides. Les traitements par les insecticides chimiques ont impacté positivement la réduction du nombre de vecteurs et la prévalence de la maladie dans les foyers de peste (Gratz 1980, 1999b, Seery et al 2003). Dans la capitale de Madagascar, un suivi de la population de puce avant et après environ trois années de traitement au DDT avait montré une nette diminution de l'indice pulicidien et en parallèle une diminution des cas de peste humaines (Coulanges et al 1982, Coulanges and Randrianantoanina 1984a). D'autres exemples similaires ont été décrits dans plusieurs foyers de peste dans le monde (Gratz 1980).

4.2. Lutte contre les puces des rongeurs commensaux

Dans les villes ou villages atteints par la peste, le traitement cible surtout les puces des rongeurs qui nichent dans les habitations humaines ou dans d'autres constructions comme les entrepôts de marchandise et les abris pour animaux domestiques (World Health Organization 2006). Les insecticides sous forme de poudre ont montré des résultats efficaces dans la réduction des puces de rats en ciblant tous les stades de développement de la puce. Des pulvérisateurs manuels et des boîtes percées ont été utilisés pour l'épandage (Figure 12) (Rozendaal 1997). Ces poudres insecticides sont déposées dans les

endroits fréquentés par les rongeurs ou insufflés directement dans le terrier (Figure 12, B et C). Le rongeur s'imprègne lui-même d'insecticides au cours de son passage dans les zones traitées et le répand sur tout son corps au cours du toilettage. L'insecticide doit être répandu en une couche d'environ 0,5 centimètre d'épaisseur, sur environ 15 à 30 centimètres, dans les points de passage de rongeurs (World Health Organization 2006, 2009). Les endroits comme la jonction entre le toit et le mur, le bas des murs et les recoins doivent aussi être traités. Des précautions relatives à la toxicité de l'insecticide doivent être prises quand on pulvérise dans les endroits abritant des stocks de nourriture.

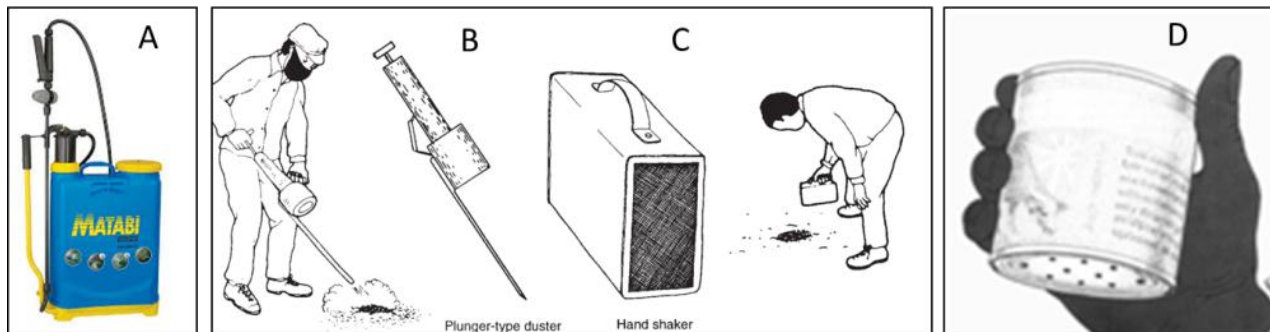


Figure 12. Dispositifs d'épandage de poudre insecticide.

A. et **B.** Pulvérisateurs à pompe manuelle, **C.** boîte poudreuse avec une voile tendue sur un côté, **D.** boîte poudreuse percée. (Source : A : <http://www.twenga.fr/pulverisateur-matabi.html>, B–C : Rozendaal 1997, D : <http://www.erails.net/FARA/aphlis/aphlis/practical-tips-for-reducing-losses/11-admix-an-insecticidal-dust-to-maize-cobs/>)

Ainsi une autre alternative consiste en l'utilisation de boîtes à appâts. Une étude effectuée à Madagascar avait étudié l'effet combiné d'un rodenticide à effet retardé (le Baraki[®], diféthialone 25 ppm) et insecticide carbamate en poudre (le Propoxur 3%), pour une lutte combinée contre les réservoirs et les vecteurs (Ratovonjato et al 2003). L'utilisation combinée de ces deux pesticides dans les boîtes de kartman avait permis de réduire le nombre de rongeurs et le portage de puce. Cette approche permet aussi de réduire la quantité d'insecticide utilisée. La boîte à appât consiste en un tunnel avec l'insecticide aux extrémités et un appât contenant le rodenticide placé à l'intérieur (Figure 13). Le rat attiré par l'appât va donc s'imprégner d'insecticide en entrant et en sortant de la boîte (Kartman and Lonergan 1955, Kartman 1958, 1960). Plusieurs modèles ont été construits. C'est une méthode assez difficile à mettre en place et demande plus de travail. Mais les principaux avantages jouent en sa faveur (Voir chapitre IV).

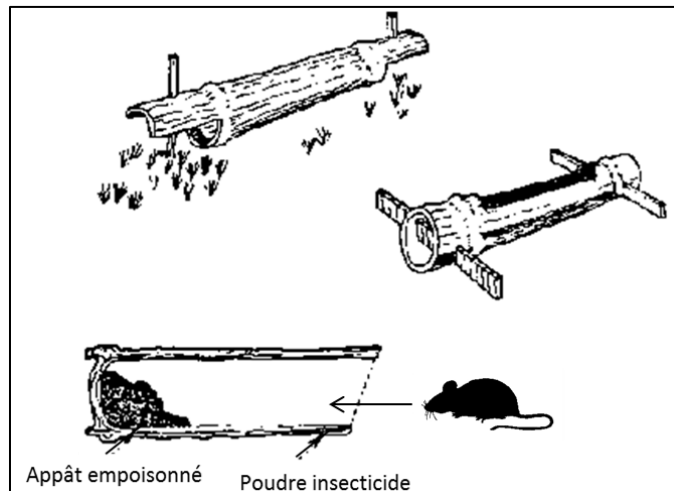


Figure 13. Structure d'une boîte à appât fabriqué avec un tronçon de bambou. (Rozendaal 1997).

L'utilisation d'insecticides à activité résiduelle ou des poudres mouillables appliquées sous forme de spray ont aussi été recommandées et utilisées (Brygoo and Rajenison 1960, World Health Organization 2009, Borchert et al 2012) Ces formulations sont surtout conseillées pour lutter contre *P. irritans* (World Health Organization 2006). Elles doivent être répandues sur le sol et sur le bas des murs à une distance de 1 mètre en partant du sol.

L'évaluation du périmètre couvert par les traitements insecticides doit être estimée par rapport aux cas de peste et l'activité des rongeurs dans le secteur. Un périmètre de 200 mètres incluant les habitations autour des cas humains a été recommandé (World Health Organization 2006). Un deuxième traitement est recommandé si l'index de *X. cheopis* reste supérieur à 1 ou en cas d'apparition de nouveaux cas humains (World Health Organization 2006).

4.3. Lutte contre les puces des rongeurs sauvages

Les puces des rongeurs dans les foyers sauvages de la peste sont plus difficiles à contrôler à cause de la difficulté de la localisation des terriers ainsi que la large répartition de ces rongeurs (Gratz 1999b). Pourtant comme dans le cas des Etats-Unis, la peste peut mettre en danger d'extinction des espèces sensibles à l'infection et ainsi perturber tout un écosystème (Cully et al 2000, Jachowski et al 2012, Eads and Biggins 2015). Des aspersions aériennes d'insecticides ainsi que des insufflations dans les terriers ont été effectués (Figure 14), malgré les risques importants pour l'environnement (Cully et al 2000, Seery et al 2003, Jachowski et al 2012, Abbott and Rocke 2012). L'utilisation des boîtes à appâts a été largement

adoptée, utilisant les insecticides comme le DDT les pyréthriinoïdes (Kartman 1958, 1960, Bennington 1960, Lane et al 1998, Borchert et al 2009) et plus récemment, les insecticides systémiques ont été utilisés avec succès (Miller et al 1972, Santora et al 2002, Borchert et al 2009, Jachowski et al 2012). Utilisé pour lutter contre les puces de *R. norvegicus* à Los Angeles, l'imidacloprid en tant qu'insecticide systémique avait réduit de 82% l'indice pulicidien en 48 heures (Rood and Poché 2010).



Figure 14. Insufflation d'insecticide dans les terriers.

Pour réduire le nombre des puces et l'incidence de la peste chez les rongeurs sensibles, les terriers des chiens de prairie (*Cynomys sp*) dans les grandes plaines du sud-ouest des Etats-Unis sont traités annuellement (Abbott and Rocke 2012).

4.4. La résistance des puces vectrices aux insecticides

Après des années d'utilisation, les preuves en faveur du développement de la résistance aux insecticides se sont accumulées. La résistance de *X. cheopis* au DDT a été reportée depuis les années 50, se traduisant surtout par le constat de l'échec des traitements opérationnels sur terrain (Gratz 1980). Les traitements au DDT n'arrivaient plus à réduire les populations des puces de rat dans les zones fréquemment traitées alors que cette diminution était toujours observée dans des zones qui n'avaient jamais subi de traitement insecticide. En se basant sur ces observations de terrain, l'existence de populations de puces résistantes au DDT a été fortement soupçonnée dans les foyers de peste en Equateur (Saenz Vera 1953). De nombreux témoignages sur l'inefficacité opérationnelle du DDT ont été rapportés, suggérant le développement d'un phénomène de résistance quasi généralisé des puces au DDT dans les zones d'endémie de peste dans le monde. Les aspersions intra-domiciliaires d'insecticides contre les vecteurs de plasmodium ont été suggérées comme favorisant l'apparition de la résistance chez les puces (Brown 1958, Patel et al 1960, Gratz 1980, Ratovonjato et al 2000).

Plus tard, des résultats de tests insecticides effectués en laboratoire ont confirmé la résistance de *X. cheopis* au DDT, expliquant les échecs de traitement sur le terrain (Patel et al 1960, Busvine and Lien 1961, Liat et al 1982). Des études sur l'induction de la résistance sur des souches sélectionnées en

laboratoire ont confirmé l'existence de ce phénomène chez les puces (Kilpatrick and Fay 1952, Patel et al 1960), même si ces manipulations ne reflètent pas les conditions naturelles susceptibles de favoriser l'apparition de la résistance (Roush and Mckenzie 1987, Bossard et al 1998). Un autre problème soulevé plusieurs fois face à l'apparition de la résistance aux insecticides chez les puces du rat est l'inexistence de protocole standard qui permet d'évaluer la sensibilité des puces aux insecticides (Brown 1958, Busvine and Lien 1961, Coulange 1982). Avec le développement du test insecticide recommandé par l'OMS, plus de cas de résistance des puces de rat aux insecticides et notamment au DDT ont été rapportés dans les foyers de peste. Des études de la sensibilité des populations de *X. cheopis* ont rapporté la résistance de cette espèce à plusieurs insecticides autres que le DDT dont la dieldrine, le malathion, le fénitrothion et la deltaméthrine (Patel et al 1960, Sharma and Joshi 1961, Chow 1970, Coulange et al 1982, Coulanges and Randrianantoanina 1984a, 1984b, Renapurkar 1990, Mourya et al 1998, Ratovonjato 1998, Ratovonjato et al 2000, Shelly et al 2014, Biswas et al 2015, Soliman et al 2015).

5. Généralités sur la résistance aux insecticides

5.1. Définitions

Pour être efficace, l'insecticide doit entrer en contact avec l'insecte cible, pénétrer dans son organisme, être transporté vers ses cibles physiologiques et interagir avec celles-ci. Tout évènement qui interfère avec ce processus conduit au phénomène dit de « résistance aux insecticides » (Haubruge and Amichot 1998, Corbel 2011).

La résistance aux insecticides se définit par le développement, chez une population d'organismes, d'une capacité à tolérer une dose d'un produit toxique qui est mortelle pour la majorité de la population de la même espèce (Bossard et al 1998).

La résistance peut aussi être définie comme un changement de la sensibilité d'une population d'insecte, se transmettant de génération en génération. Elle se traduit par des échecs répétés d'un produit à réduire ou contrôler la population cible, produit pourtant utilisé conformément aux recommandations du fabricant (Sparks and Nauen 2015).

La résistance croisée apparaît lorsqu'une population résistante à un insecticide devient résistante à un deuxième insecticide. En parallèle, cette population, sélectionnée avec le second insecticide, devient résistante au premier insecticide (Ishaaya 2012). Par contre la résistance multiple implique la résistance

développée à un insecticide conduisant à la résistance à un ou plusieurs insecticides avec un ou plusieurs mécanismes de résistance (Berticat et al 2008, Hardstone et al 2000, Boyer et al 2012).

D'après ces définitions, la résistance aux insecticides constitue un véritable problème pour la lutte contre les insectes ravageurs et les vecteurs de pathogène (Brogdon and McAllister 1998a, Nauen 2007). L'inefficacité des traitements insecticides sur le terrain pourrait être imputée à beaucoup de facteurs, mais la connaissance du statut de sensibilité du vecteur et ensuite la connaissance des mécanismes liés à la résistance aux insecticides permet de mieux gérer les insecticides à inclure dans la lutte en ciblant entre autre la résistance croisée (Brogdon and McAllister 1998a, Hemingway and Ranson 2000, Nauen 2007).

5.2. Les principales familles d'insecticide et leur mode d'action

Les insecticides de synthèse agissent sur le système nerveux des insectes en ciblant trois principaux sites: les canaux à sodium voltage dépendants de la fibre nerveuse, l'acétylcholinestérase au niveau de la synapse et les récepteurs de l'acide gama aminobutyrique (GABA) sur les canaux ioniques des membranes neuromusculaires (Nauen 2007).

5.2.1. Les perturbateurs des canaux sodium voltage-dépendants

Les cellules du système nerveux maintiennent de façon active une différence de potentiel d'environ -70 millivolts entre les milieux intra et extracellulaires. Les canaux sodium sont des protéines membranaires qui permettent d'inverser la polarité de ces cellules en faisant entrer et sortir l'ion sodium, dans le but de propager un influx le long de la cellule sous forme d'un potentiel d'action (Davies et al 2007).

Le DDT ainsi que les pyréthrinoïdes agissent sur le fonctionnement normal (ouverture et fermeture) des canaux sodium. La perturbation du courant sodium/potassium qui en résulte entraîne un effet choc appelé « knock-down », se traduisant par une hyperactivité, des tremblements, une paralysie puis la mort de l'insecte (Coats 1990, Soderlund and Knipple 2003, Davies et al 2007).

Le DDT se diffère des autres organochlorés par l'absence de la conformation cyclique (Coats 1990). Sa structure simple permet une production peu coûteuse. Mais la persistance du DDT dans l'environnement a réduit leur utilisation depuis les années 70.

Les pyréthrinoïdes sont divisés en deux groupes selon la présence (pyréthrinoïdes type II) ou l'absence (pyréthrinoïdes type I) d'une ramification alpha-cyané (Coats 1990). Les types II (deltaméthrine, lambdacyhalothrine) sont plus toxiques que les types I (perméthrine), en maintenant plus longtemps

ouverts les canaux sodium. Les insecticides de cette famille occupent une part importante du marché grâce à leur bonne photo stabilité, alliée à une toxicité très basse pour les mammifères (Sparks and Nauen 2015). Plusieurs insecticides de la famille des pyréthriinoïdes sont recommandés par l’OMS pour la lutte anti-vectorielle contre les puces du rat dont α -cyperméthrine, cyphenothrine, deltaméthrine, étofenprox, perméthrine, D-phénothrine, resméthrine et tetraméthrine (World Health Organization 2006).

5.2.2. Les perturbateurs des récepteurs du GABA

Le récepteur de l’acide gama-aminobutyrique (GABA) et le canal ionique font partie de la même molécule. Le neuro-transmetteur (GABA), une fois fixé sur cette molécule, ouvre le canal ionique et module l’équilibre ionique de la membrane neuronale (Bacon and Viennot 1990). Les insecticides de la famille des organochlorés ayant une conformation cyclique (cyclodiènes), comme la dieldrine et le lindane ainsi que ceux de la famille des phenylpyrazoles, sont des antagonistes de l’acide gama-aminobutyrique en se liant sur son récepteur, perturbant ainsi le fonctionnement normal du canal ionique (Coats 1990). L’ouverture de ce canal induit une hyperpolarisation de la membrane nerveuse et son inactivation, lorsqu’elle se prolonge, perturbe l’ensemble du fonctionnement du système nerveux (Haubruge and Amichot 1998). Les organochlorés comme le lindane (HCH) et la dieldrine furent largement utilisés contre les puces à Madagascar (Coulanges et al 1982).

5.2.3. Les inhibiteurs de l’acétylcholinestérase

L’acétylcholine, est un neurotransmetteur assurant la communication de l’information à travers la synapse, d’une cellule nerveuse à une autre. L’acétylcholine se fixe sur des récepteurs muscariniques et nicotiniques de la membrane post synaptique et déclenche l’ouverture des canaux sodium et potassium, laquelle entraîne la dépolarisation à l’origine de l’influx nerveux sur l’élément post-synaptique. Le rôle de l’acétylcholinestérase est d’hydrolyser l’acétylcholine ce qui permet la fermeture des canaux associés au récepteur du neurotransmetteur (Haubruge and Amichot 1998). Les organophosphorés et les carbamates agissent au niveau de la synapse, en perturbent la dégradation de l’acétylcholine (Sparks and Nauen 2015). Les organophosphorés induisent une réaction de phosphorylation sur les acides aminés du site actif de l’acétylcholinestérase et inhibent la dégradation normale de l’acétylcholine, qui s’accumule alors au niveau de la synapse, entraînant une excitation permanente de la membrane. Ceci entraîne une paralysie puis la mort de l’insecte (Haubruge and Amichot 1998).

Les organophosphorés sont des dérivés organiques de l'acide phosphorique. Cette famille est moins stable que les organochlorés et ne s'accumule pas dans l'organisme vivant mais est éliminé via les reins (Corbel 2011). Le chlorpirifos, le fénithrothion, le malathion, le diazinon et le pyrimiphos-méthyl sont recommandés par l'OMS pour la lutte contre les puces des rats (World Health Organization 2006).

Les carbamates ont un mode d'action similaire aux organophosphorés et sont moins toxiques car leur action sur l'acétylcholinestérase est réversible (Sparks and Nauen 2015). Ils sont biodégradables et plus accommodants que les organophosphorés en dégageant peu d'odeur (Goose 1980). L'OMS recommande l'usage du bendiocarbe, du carbaryl et du propoxur (World Health Organization 2006).

5.3. Les principaux mécanismes de la résistance aux insecticides

En bref, quatre types de mécanismes de résistance sont mis en jeu pour permettre à l'insecte de survivre aux insecticides (World Health Organization 1998) :

- Modification du comportement : évitement du contact pour diminuer la pénétration de l'insecticide,
- Diminution de la pénétration de l'insecticide,
- Augmentation de l'excrétion par détoxification ou résistance métabolique,
- Modification de la structure des cibles de l'insecticide de façon à modifier leur affinité avec l'insecticide.

5.3.1. La résistance par modification du comportement

Ce type de résistance comportementale correspond à la possibilité pour l'insecte de limiter le temps de contact avec le pesticide et donc limiter la pénétration de l'insecticide dans son organisme (Watson and Barson 1996, Haubruge and Amichot 1998). Elle se manifeste par un comportement répulsif induit par un bref contact avec l'insecticide ou un comportement d'évitement de la surface traitée (Chareonviriyaphap et al 1997, Roberts et al 1997). Ce comportement a été observé chez plusieurs insectes d'importance économique, mais les mécanismes mis en jeu ont été peu étudiés, car les résultats obtenus ont été peu concluants (Boyer et al 2012).

5.3.2. La résistance par diminution de la pénétration d'insecticide

Pour atteindre leur cible, les insecticides doivent traverser la cuticule ou les parois du tube digestif. Si la cinétique de pénétration est lente, l'insecticide pourra être dégradé par les systèmes de détoxification et aura peu d'effet (Haubruge and Amichot 1998). Une augmentation significative de l'épaisseur de la

cuticule a été trouvée corrélée à une diminution du temps létal chez les anophèles et les punaises de lit exposés aux pyréthrinoïdes (Wood et al 2010, Lilly et al 2016). Une synthèse plus importante de molécule composant l'épicuticule, au niveau des œnocytes, serait un des mécanismes conférant ce type de résistance (Bass and Jones 2016).

5.3.3. La résistance métabolique

Les mécanismes de détoxification seraient les plus courants des mécanismes conférant la résistance aux insecticides chez les insectes (Hemingway and Ranson 2000). Les mécanismes de résistance biochimiques impliquent surtout les enzymes de détoxification qui entrent dans la métabolisation des composés xénobiotiques tels que les insecticides (Brogdon and McAllister 1998a). La surproduction de ces enzymes peut conférer la résistance de l'insecte à un ou plusieurs groupes d'insecticides. Elle peut être due à une modification d'un gène régulateur contrôlant le degré d'expression du gène codant pour l'enzyme ou à une augmentation du nombre de copies de ce gène (Adelman et al 2011). Les principales enzymes de détoxification sont essentiellement les estérases, les Glutathion-S-transférases (GST) et les oxydases à cytochromes P450.

Les estérases hydrolysent des liaisons esters carboxyliques de beaucoup d'insecticides. L'implication des estérases dans la résistance aux insecticides se traduit par une surproduction enzymatique via une augmentation de transcription des gènes codant pour cette protéine (Haubruge and Amichot 1998).

Les GST sont des enzymes qui permettent la conjugaison de l'insecticide avec la forme réduite du glutathion et le transforment en produits facilement métabolisés. Elles interviennent dans la dégradation du DDT en un produit moins toxique, ainsi que dans la résistance aux pyréthrinoïdes et aux organophosphorés, via une mutation du gène régulateur entraînant une surproduction de l'enzyme (Che-Mendoza et al 2009).

Les oxydases à cytochrome P450 sont des familles d'enzyme assurant diverses fonctions chez les organismes vivants, notamment le métabolisme oxydatif (Hardstone et al 2009). Chez les insectes, ces enzymes interviennent dans le processus de détoxification des toxines des plantes. Les réactions d'oxydation des insecticides donnent des produits facilement excrétés par l'organisme. Leur surproduction favorise la résistance aux pyréthrinoïdes, aux carbamates et au DDT (Brogdon and McAllister 1998a, Hardstone et al 2009).