

Une classification unifiée des produits de protection des plantes

Le réseau R4P propose une classification unique des substances actives utilisées en santé végétale, qu'elles soient à usage herbicide, insecticide/acaricide ou fongicide.

 **PAR « R4P », RÉSEAU DE RÉFLEXION ET DE RECHERCHE SUR LA RÉSISTANCE AUX PESTICIDES** (noms des membres dans l'encadré p. 46).



Photos : 1. C. Délye 2. A.-S. Walker 3. M.-F. Corio-Costet

1. Infestation de coquelicot et de bleuet dans du blé.
2. et 3. Symptômes de mildiou et d'oidium de la vigne. Tous ces organismes sont connus pour avoir développé des résistances à des PPP.

Les mesures réglementaires visant à promouvoir la réduction des intrants chimiques et leur meilleure gestion en agriculture, et plus récemment l'agroécologie, ont en commun de chercher à réduire les effets néfastes ou non intentionnels (ENI) des produits de protection des plantes (PPP). Ceci, que ces derniers soient « d'origine naturelle » ou « issus de la chimie de synthèse »⁽¹⁾.

Connaître les modes d'action des pesticides aide à gérer deux « ENI »

Limiter les résistances de bioagresseurs

L'un des ENI de l'utilisation des produits de protection des plantes est la sélection, au sein des populations

de bioagresseurs, d'individus résistants, c'est-à-dire capables de survivre à des concentrations de PPP qui tuent les génotypes sensibles de la même espèce ou inhibent le développement de ceux-ci.

Dans certains cas, la présence de ces génotypes résistants induit une perte d'efficacité totale ou partielle des PPP au champ. Cela peut conduire à la réalisation de traitements supplémentaires de rattrapage avec des substances au profil écotoxicologique moins favorable, et/ou à des augmentations de doses.

La perte de diversité des modes d'action autorisés et, paradoxalement, certaines pratiques visant à réduire les quantités de PPP utilisées (ex. : sous-dosage, fractionnement) peuvent favoriser la sélection des résistances, en particulier celles associées aux mécanismes les plus complexes à étudier et à prédire.

RÉSUMÉ

▶ CONTEXTE - La classification des PPP (produits de protection des plantes) par mode d'action est un outil pour faciliter le suivi et la gestion de leurs ENI (effets non intentionnels) en particulier des résistances de bioagresseurs à ces produits. Il existe actuellement plusieurs classifications, chacune concernant

un seul type d'utilisation (herbicide, insecticide/acaricide, fongicide). Selon son usage, un même mode d'action, voire une même substance, est alors répertorié(e) dans des classifications différentes.

▶ PROPOSITION - Dans le but de faciliter le suivi et la gestion

des effets non intentionnels des PPP, cet article présente une nouvelle classification de ces produits :

- unifiée, exhaustive, intégrée, « tout en une » ;
- compatible avec les classifications déjà existantes ;
- intégrant les solutions de biocontrôle ;

- avec la description des usages et du statut réglementaire des substances actives en France ;

- avec le statut des résistances, des mécanismes de résistance et des résistances croisées entre modes d'action ;
- adaptable aux innovations futures et aux déclinaisons

nationales de l'homologation et des résistances.

▶ MOTS-CLÉS - PPP (produits de protection des plantes), ENI (effets non intentionnels), génotypes, résistances, classification unifiée, mode d'action, bioagresseurs, R4P, réseau, réglementation.

Un enjeu important de la protection intégrée est donc d'optimiser les stratégies d'utilisation des PPP afin de limiter la sélection de résistances. Cette optimisation repose sur la caractérisation des pressions de sélection associées aux substances actives, qu'elles soient directes (sur le bioagresseur ciblé) ou indirectes (sur des bioagresseurs ou d'autres organismes non ciblés, appartenant à un taxon ou même un règne éloigné). Elle implique donc de connaître précisément les modes d'action de ces dernières.

Aider à évaluer les impacts indésirables

Un second ENI lié à l'usage des PPP est leur impact sur la santé humaine et l'environnement. De nombreux travaux révèlent de tels effets négatifs, de mieux en mieux connus et de plus en plus dénoncés. Le concept « One Health », « une seule santé », émergé dès 2004 à l'initiative de la WCS (Wildlife Conservation Society), suggère que la protection de la santé de l'homme passe par celle de l'animal, du végétal, des microbes et de leurs interactions avec l'environnement. Il encourage les collaborations entre tous les secteurs et acteurs dont les activités peuvent avoir un impact sur la santé et le bien-être et promeut la prévention des risques et l'atténuation des activités humaines sur les êtres vivants, les animaux, les microbes et leurs écosystèmes.

Un levier pour prévenir les risques sur la santé humaine et l'environnement liés à l'utilisation des PPP en agriculture consiste à mesurer l'exposition globale à ces produits, tous usages et compartiments naturels confondus. Cette mesure objective nécessite, notamment, comme pour les phénomènes de résistances aux PPP, une connaissance fine des modes d'action et des substances actives, quels que soient leurs usages.

L'art et la manière de classer les produits de protection des plantes

Classifications existantes :

à chaque type d'usage sa classification

Plusieurs classifications indépendantes des PPP sont disponibles. Elles concernent spécifiquement les substances destinées à un type d'usage (fongicides, par le FRAC - Fungicide Resistance Action Committee ; acaricides-insecticides par l'IRAC - Insecticide Resistance Action Committee ; herbicides par l'HRAC - Herbicide Resistance Action Committee, ou la WSSA - Weed Science Society of America). Ces classifications sont établies par des scientifiques.

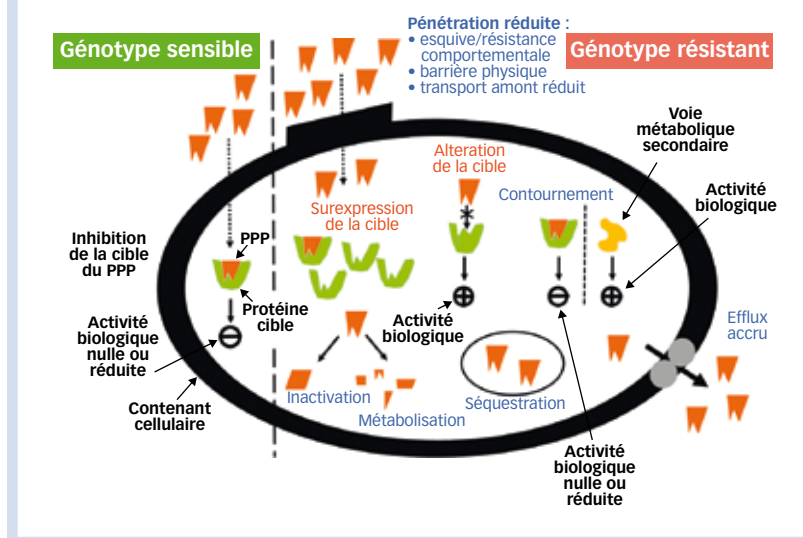
Elles ont toutes en commun de classer chaque substance active d'abord par son mode d'action⁽²⁾ biochimique, puis secondairement par sa classe chimique⁽³⁾. Ces critères sont les plus pertinents car, dans la majorité des cas, la toxicité d'un PPP résulte de son interaction avec une protéine qui constitue sa cible primaire.

Dans certains cas, pour une même cible, il est possible de distinguer plusieurs classes d'inhibiteurs, selon les modalités d'interaction ou de fixation sur la cible.

La résistance aux substances phytopharmaceutiques peut résulter de modifications de leurs cibles (Fi-

Fig. 1 : Principaux mécanismes de résistance aux PPP affectant le fonctionnement cellulaire chez les bioagresseurs des cultures

En rouge : mécanismes de résistance liée à la cible (RLC). **En bleu :** mécanismes de résistance non liés à la cible (RNLC). Pour plus de détails, voir R4P (2016).



gure 1). Ces altérations entraînent souvent, mais pas toujours, une résistance croisée positive à toutes les substances actives associées à la même cible primaire, quelle que soit la classe chimique. Ceci explique probablement pourquoi la classe chimique n'est utilisée que comme une clé de tri secondaire.

Toutefois, en cas de résistance non liée à la cible (par exemple, défaut de pénétration du PPP, métabolisation exacerbée ou excrétion accrue hors de l'espace intracellulaire, Figure 1), le spectre de résistance croisée peut s'étendre à différents modes d'action ou ne concerner que certaines substances actives au sein d'une même classe chimique. La gestion des résistances nécessite des préconisations spécifiques à chaque situation.

Inconvénients du cloisonnement des classifications existantes

Selon les classifications, les substances actives sont associées à un code représenté par un chiffre, une lettre, ou une association d'un chiffre et d'une lettre. Un mode d'action commun à plusieurs usages (fongicide, insecticide, acaricide, herbicide) peut ainsi être associé à des codes différents, selon la classification utilisée. Par exemple, les inhibiteurs du complexe mitochondrial II ou succinate déshydrogénase (SDHI) sont codés 25B (IRAC) lorsqu'ils ont un usage acaricide, alors qu'ils sont codés C2 ou 7 (FRAC) lorsqu'ils ont un usage fongicide. De même, les inhibiteurs de l'acétyl-coenzyme A carboxylase (ACCase) peuvent être soit des herbicides antigraminées, codés A ou 1 (HRAC et WSSA, respectivement), soit des acaricides ou insecticides, codés 23 (IRAC). Cet état de fait résulte du cloisonnement historique

(1) Elles encouragent notamment la diversification des méthodes de lutte contre les bioagresseurs des plantes (par exemple, pratiques agronomiques, lutte variétale) et l'utilisation des mécanismes naturels de régulation des bioagresseurs. La synthèse et la diffusion des connaissances sur les PPP sont également un prérequis à une meilleure gestion de l'utilisation des intrants chimiques.

(2) Le mode d'action d'un PPP fait référence à sa cible biochimique chez les bioagresseurs concernés, c'est-à-dire généralement à une protéine vitale pour leur physiologie. En effet, un PPP agit en perturbant suffisamment la fonction de sa cible pour tuer un bioagresseur ou inhiber son développement. Il est donc logique de classer prioritairement les PPP en fonction de leur cible.

(3) Toutes les molécules chimiques peuvent être classées par familles ou classes chimiques sur la base de caractéristiques structurales communes. Attention : l'appartenance à une même classe chimique n'entraîne pas systématiquement un mode d'action commun.

Un même mode d'action figurant dans plusieurs classifications actuelles aura des codes différents.

de la gestion des adventices, ravageurs et maladies et des découvertes successives, indépendantes et asynchrones de PPP ayant un même mode d'action mais ciblant des bioagresseurs différents.

Dans le contexte décrit ci-dessus, et étant donné les progrès récents sur la connaissance des modes d'action des PPP, nous proposons d'unifier les classifications actuelles pour tenir compte du fait que des bioagresseurs même biologiquement très éloignés (comme une adventice, un insecte, un acarien ou un agent pathogène) possèdent cependant des cibles biochimiques communes pouvant être inhibées par des modes d'action communs.

Proposition de classification unifiée

Un code unique attribué à un mode d'action donné

Notre proposition combine les classifications existantes, présentées par types d'usages en une classification unique. Elle intègre toutes les substances actives des PPP autorisées en France ou à l'étranger ainsi que des produits retirés ou pas encore sur le marché. Elle attribue un code unique à un mode d'action donné, quel que soit le type de bioagresseur ciblé (Figure 2). Cette classification unifiée utilise les mêmes critères (c'est-à-dire mode d'action biochimique puis classe chimique) que les classifications actuelles par type

de bioagresseur, ce qui permet une conversion facile entre les classifications.

La classification unifiée des PPP comporte :

- une classification tous usages confondus avec la correspondance entre les codes R4P, RAC et WSSA ;
 - une classification par catégorie d'usage (fongicide, insecticide/acaricide et herbicides), présentant de manière plus détaillée les différents modes d'action et la liste des substances actives associées. Des informations complémentaires sur leur usage, leur statut en terme d'utilisation en France et les résistances connues y sont également détaillées (voir plus loin) ;
 - une classification des substances actives augmentant l'efficacité des PPP (synergistes) ou réduisant leur phytotoxicité (phytoprotecteurs).
- Les substances sont classées selon leur mode d'action biochimique, c'est-à-dire leur capacité à affecter les processus ou structures vitaux des bioagresseurs, quel que soit leur type d'usage. Chaque mode d'action biochimique est associé à une classe. Chacune des classes codées U-A à

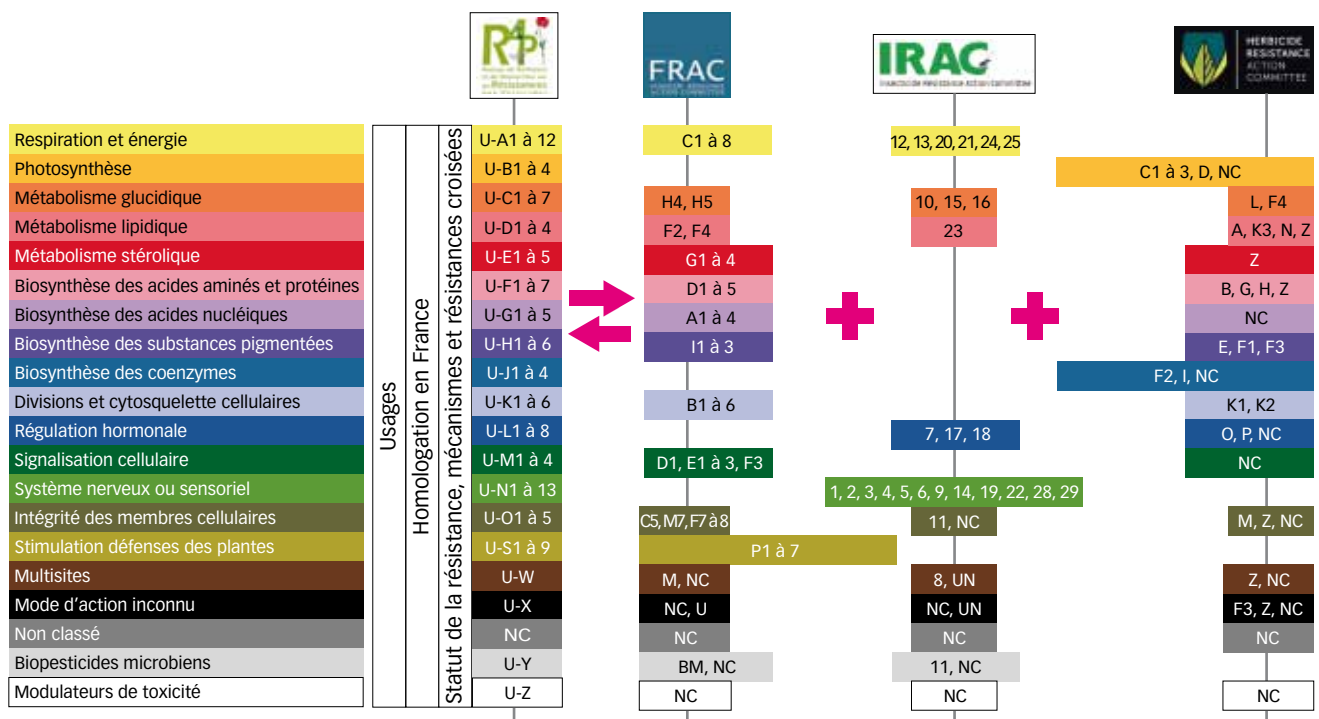
U-O correspond à une cible précise de substances en général unisites (voir tableau p. 45).

En complément de ces substances actives unisites réparties dans les classes U-A à U-O, les PPP des classes U-S, U-W et U-Y sont peu concernés par les phénomènes de résistance. Il s'agit de :

Cette nouvelle classification unifiée est bâtie pour tous les usages.

Fig. 2 : Correspondance entre la classification unifiée des PPP proposée par R4P et les classifications des RACs (Resistance Action Committees)

Chaque ligne/couleur correspond à un processus vital ciblé par les PPP (codes U-A à U-S). La classification complète est disponible sur internet : <https://www.r4p-inra.fr/fr/classification-des-ppp/>



- U-S – Stimulateurs des défenses des plantes (SDP ; vis-à-vis principalement de bactéries et champignons phytopathogènes) ;
- U-W – Multicibles ou multisites (MSI ; affectant plusieurs composants et fonctions cellulaires, en particulier la respiration en réagissant avec des groupements thiols ou amines chez divers bioagresseurs) ;
- U-Y – Biopesticides microbiens.

La classe U-X (U-XF : Fongicides ; U-XA : Acaricides ; U-XI : Insecticides ; U-XH : Herbicides) inclut les substances actives dont le mode d'action biochimique demeure inconnu, qu'elles soient anciennes ou récemment découvertes. La classe U-NC inclut les substances actives non classées.

Enfin, la classe U-Z regroupe les phytoprotecteurs ou safeneurs (U-ZP) et les synergistes (U-ZS). Ils ne sont pas concernés par la résistance mais peuvent indirectement contribuer à la sélectionner, notamment dans le cas des phytoprotecteurs. Ils sont donc présentés séparément des substances actives précédentes.

Grille de lecture du « code unique R4P »

Les codes R4P (Figure 3) sont constitués de la lettre U (comme « unifiée ») suivie de deux à trois descripteurs. Le premier (une lettre majuscule) fait référence aux grands processus vitaux affectés par la substance active. La caractérisation de la cible primaire, et éventuellement des modalités d'interaction cible/inhibiteur, font l'objet du second descripteur (un nombre) de la classification R4P. Les substances actives associées au même descripteur de cible primaire (nombre du code R4P), quelle que soit leur classe chimique, présentent en général, mais pas systématiquement, des profils de résistance croisée positive en cas de résistance liée à la cible.

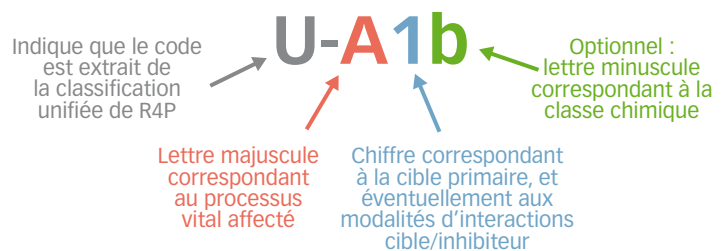
Outre leur classification par mode d'action biochimique, les PPP sont regroupés en fonction de leur structure chimique. Une dénomination volontairement simplifiée de ces structures chimiques a été choisie. Une répartition par classe chimique « principale » est proposée pour l'ensemble des substances. Une subdivision par classe chimique « secondaire » (troisième descripteur : lettre minuscule) est en outre proposée au sein de certaines classes de modes d'action, en fonction notamment des informations disponibles sur les phénomènes de résistance croisées. Pour les multisites (classe U-W) et les substances de modes d'action inconnus (classe U-X), la classification est basée uniquement sur leurs structures chimiques. L'ensemble des informations décrites dans ce document permet de classer les PPP de manière homogène, quelle que soit leur catégorie d'usage (herbicide, insecticide, fongicide). Pour résumer, ils sont classés prioritairement selon leur mode d'action biochimique et secondairement selon leur classe chimique, (voir l'exemple dans la Figure 3). Cette dernière indication peut être utile pour mieux comprendre les résistances croisées au sein d'un même mode d'action.

Le biocontrôle n'est pas oublié

Par ailleurs, les solutions de biocontrôle sont souvent partiellement représentées dans les classifications actuelles, alors que beaucoup sont ou seront autorisées en France et que leur utilisation prendra très

Fig. 3 : Exemple de code R4P

Dans cet exemple, le code A1b correspond aux substances actives affectant la respiration et la production d'énergie cellulaire (A) se fixant sur le complexe mitochondrial I (zone de fixation de l'ubiquinone impliquant essentiellement la sous-unité PSST) (1), appartenant à la classe chimique des hétérocycles diazotés (b). Ces substances actives incluent des fongicides (code FRAC C1/39) et des insecticides (code IRAC 21A).



Classification unifiée : les classes « mode d'action biochimique »

Classe	Mode d'action biochimique		
A	Respiration mitochondriale et production d'énergie		
B	Photosynthèse des organismes chlorophylliens (chloroplaste)		
C	Métabolisme glucidique (oses, osides ou polyols)		
D	Métabolisme lipidique (acétogénines et dérivés)		
E	Métabolisme stéroïdique		
F	Biosynthèse des acides aminés ou des protéines		
G	Biosynthèse des acides nucléiques ou de leurs précurseurs		
H	Biosynthèse de substances pigmentées		
I	Biosynthèse de coenzymes		
K	Divisions (fuseau achromatique) et cytosquelette cellulaires		
L	Régulation hormonale		
M	Signalisation cellulaire		
N	Système nerveux et sensoriel ou muscles des arthropodes		
O	Intégrité des membranes cellulaires		
S	Stimulateurs des défenses des plantes (SDP ; principalement vis-à-vis de bactéries et champignons phytopathogènes)		
W	Multicibles ou multisites (MSI ; affectant divers composants et fonctions cellulaires, en particulier la respiration en réagissant avec des groupements thiols ou amines chez divers bioagresseurs)		
Y	Biopesticides microbiens		
X	Mode d'action biochimique inconnu	XF	... à usage fongicide
		XA	... à usage acaricide
		XI	... à usage insecticide
		XH	... à usage herbicide
NC	Substances actives non classées		
Z	Composés augmentant l'efficacité des PPP (ZS : synergistes) ou diminuant leur phytotoxicité (ZP : phytoprotecteurs ou safeneurs)		

N. B. : les lettres J, P, Q, R, T, U et V restent disponibles pour « coder » des modes d'action biochimiques encore à découvrir !

vraisemblablement de l'ampleur dans les prochaines années. Tout comme les PPP de synthèse, certaines d'entre elles peuvent être confrontées à l'évolution de résistances chez les bioagresseurs ciblés. Ceci justifie leur intégration dans cette classification des PPP (par exemple, au sein des classes U-S ou U-Y).

R4P : l'union fait la force

Fondé en 2011, le réseau R4P regroupe des scientifiques de l'Inra, de l'Anses et du ministère de l'Agriculture (DGA) impliqués dans des activités de recherche et d'expertise sur les produits de protection des plantes, d'origine naturelle ou de synthèse. Leurs travaux portent en grande partie sur la compréhension des mécanismes de résistances aux PPP chez les bioagresseurs, l'évolution des résistances au sein des populations de ceux-ci et la gestion des résistances.

Le réseau R4P a vocation à :

- entretenir une expertise publique sur les PPP et répondre aux sollicitations de la profession ;
- diffuser les connaissances et les méthodologies sur la résistance

- aux PPP ;
- favoriser les transferts d'expertise bilatéraux entre recherche et profession ;
- favoriser une approche évolutive de l'étude de la résistance aux PPP pour pouvoir l'anticiper et la prédire ;
- concentrer les forces disponibles en France sur la thématique des résistances aux PPP et élaborer des projets de recherche communs.

Participant actuellement à R4P : Benoît Barrès, Marie-France Corio-Costet, Danièle Debieu, Christophe Délye, Sabine Fillinger, Jacques Grosman, Gaëlle Le Goff, Christophe Plantamp, Myriam Siegwart et Anne-Sophie Walker.

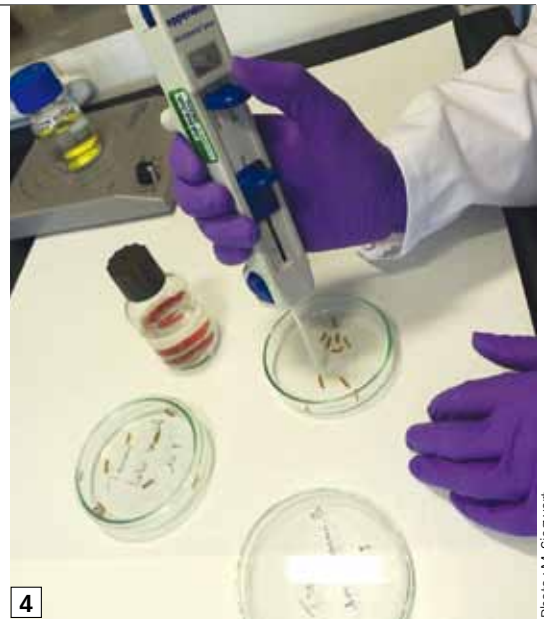


Photo : M. Siegwart

4 Test de résistance effectué sur des lépidoptères.

Cerise sur le gâteau : des informations sur la résistance !

Cette classification unifiée des PPP est évolutive et a été pensée dès l'origine de manière à intégrer la problématique d'une meilleure gestion des résistances. En effet, une bonne connaissance des modes d'action associés aux substances actives et, par extension, aux spécialités commerciales, est indispensable pour réfléchir leur déploiement durable dans l'espace et dans le temps.

Dans le cadre réglementaire, les stratégies antirésistance s'appuient d'une part sur la connaissance des modes d'action, et d'autre part sur la connaissance du statut des résistances associées. En complément des informations propres à la classification des PPP, la classification de R4P associe à chaque substance active ou famille chimique des informations permettant d'optimiser leur utilisation raisonnée. Ces données concernent :

- les organismes-cibles des substances actives, à savoir les groupes de bioagresseurs sur lesquels elles ont une activité reconnue (par exemple, pour les herbicides, activité connue sur les dicotylédones, graminées ou autres végétaux) ;
- le statut d'utilisation des substances actives en France. Il est précisé si des spécialités contenant une substance donnée bénéficient d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) en France, ainsi

que son année d'homologation pour le premier usage inscrit et, éventuellement, sa date de retrait. Cette rubrique pourrait facilement être adaptée pour d'autres pays que la France ;

- le statut des résistances. Il est précisé si au moins un cas de résistance à une substance active ou à un mode d'action a été observé chez au moins un bioagresseur en France et à l'étranger. Cependant, cette mention ne signifie pas forcément que la substance active est inefficace, l'efficacité dépendant de la prévalence de la résistance en pratique ;

- les mécanismes de résistances. Il est précisé si la résistance est liée à la cible, ou associée à un autre mécanisme, selon une catégorisation des mécanismes récemment publiée (R4P, 2016). Une description des spectres de résistances croisées est également proposée.

Une description plus exhaustive et détaillée des cas de résistance aux PPP en France ainsi que des informations générales sur la résistance et sa gestion sont disponibles sur le site web de R4P (voir « Liens utiles »).

Nous espérons que cette classification saura convaincre par sa simplicité et sa richesse informative, et qu'elle sera adoptée par les différents acteurs de la protection des plantes, favorisant ainsi une gestion responsable, collective et durable des modes d'action des PPP. Des révisions de cette classification seront proposées périodiquement. □

La classification R4P inclut aussi l'information sur le statut des résistances.

REMERCIEMENTS

R4P remercie chaleureusement Pierre Leroux, Christian Gauvrit, Bruno Chauvel, Jean-Philippe Guillemain, Laurent Thibault, Hélène Tombette et Véronique Mironet pour leur aide précieuse lors de la conception et le développement de cette classification et de la recherche des caractéristiques associées aux substances actives.

Malgré le soin apporté à la réalisation de cette classification, des erreurs et manques peuvent subsister ; les lecteurs sont vivement encouragés à les signaler auprès de R4P (voir « Contact » ci-dessous).

POUR EN SAVOIR PLUS

CONTACT : contact-r4p@inra.fr

LIENS UTILES : www.r4p-inra.fr

Twitter : @R4P_network

classifications dans leur intégralité : www.r4p-inra.fr/fr/classification-des-ppp/

Pour citer ces documents : R4P (2018). Classification unifiée des PPP. <http://doi.org/10.17605/OSF.IO/UBHR5>

[org/10.17605/OSF.IO/UBHR5](http://doi.org/10.17605/OSF.IO/UBHR5)

SOURCES DOCUMENTAIRES : - Classification FRAC : www.frac.info/

- Classification IRAC : www.irac-online.org/

- Classification HRAC : www.hracglobal.com/

- Classification WSSA : [wssa.net/](http://www.wssa.net/)

- Base E-Phy : <https://ephy.anses.fr/>

- Index phytosanitaire Acta 2018, Acta Éditions : <http://acta-publications.com/index-phytosanitaire-acta-2018.html>

- Base MatPhyto : <http://matphyto.acta-informatique.fr/Accueilr4maria>

- Compendium of Pesticides Common Names : [www.alanwood.net/pesticides/](http://www.alanwood.net/pesticides/index.html)

[index.html](http://www.alanwood.net/pesticides/index.html)

- The Pesticide Manual 17th Edition, Ed. British Crop Production Council : <https://www.bcpcc.org/product/bcpc-online-pesticide-manual-latest-version>

- R4P (2016) « Trends and Challenges in Pesticide Resistance Detection », Trends in Plant Science 21(10): 834-853.