

Les triazoles reviennent en force dans les préconisations de traitements fongicides grâce à leur relative robustesse face aux résistances.

Comment fonctionne cette famille chimique? Quelles sont les résistances rencontrées? Pour tout savoir sur cette famille à « trois atomes d'azote ».

Les triazoles sont une famille de fongicides bien connue, qui regroupe notamment le cyproconazole, l'époxiconazole et le prothioconazole.

Utilisés en agriculture depuis une bonne trentaine d'années, les triazoles ont une action à la fois préventive et dans une certaine mesure curative. Leur fonctionnement est spécifique: ils bloquent chez le champignon la synthèse des stérols, et plus précisément de l'ergostérol, en inhibant l'activité de la « 14- α déméthylase ». Encore plus précisément, ils bloquent le site actif de cet enzyme qui est également un cytochrome P450 (CYP51p) (tableau 1).

▶ En inhibant la synthèse d'ergostérol, indispensable à l'intégrité de la cellule, les triazoles provoquent la mort du champignon.

Claude Mauméné
c.maumene@arvalisinstitutduvegetal.fr
ARVALIS – Institut du végétal

Un fongicide à la loupe

Le mode d'action des triazoles



▲ En bloquant la synthèse des stérols, les triazoles ont une action contre les principales maladies du blé (ici septoriose sur blé tendre).

Relation entre les altérations du gène CYP51 et la réponse *in vitro* aux IDM (Inhibiteurs de DÉMéthylation) des souches résistantes de *Septoria tritici* (tab.1)

Phénotypes	Réponse aux IDM		Modification de CYP51p
	Générale	Exceptions	
TriR1, TriR3	LR	• MR: triadiménol • S: diniconazole, fénarimol, fluquinconazole, hexaconazole, triflumizole	Y137F
TriR2, TriR4	LR		G460D, Y461S/H ou Δ Y459/G460
TriR5*	LR	• S: bitertanol, difénoconazole, fenbuconazole, tébuconazole, triticonazole	G136A + Y461S/H ou Δ Y459/G460
TriR6	MR	• HR: triflumizole • LR: dichlobutrazole, prochloraze, prothioconazole, cyproconazole	I381V + Y459D/S ou Y461S/H/R
TriR7	MR	• HR: triflumizole	I381V + Δ Y459/G460
TriR8	MR	• LR: bitertanol, dichlobutrazole, prothioconazole, cyproconazole • S: prochloraze	G379A + I381V + Δ Y459/G460

* Pour le prochloraze, les résistances fongicides les plus élevées sont enregistrées avec les souches TriR5
LR: faiblement résistant. MR: moyennement résistant. HR: fortement résistant. S: sensible
 Δ : délétion

Source : INRA - UMR BIOGER CPP - Versailles

Pour les 8 phénotypes identifiés, la résistance est déterminée par une ou plusieurs mutations dans le gène CYP51. Le changement d'un seul nucléotide conduit à une substitution d'acide aminé qui intervient à une position précise de la protéine cible des IDM, produite par le gène CYP51. Exemple : I381V, l'isoleucine (I) placée en position 381 est remplacée par la valine (V). Le séquençage du gène a montré par ailleurs qu'il conduit à une protéine comportant 544 ou 542 acides aminés et que cette différence est déterminée par une double délétion Δ Y459/G460 (absence de 6 nucléotides dans CYP51). C'est la combinaison des différentes mutations, associée ou non à la délétion, qui détermine les 8 phénotypes.

Les matières actives d'autrefois restent d'actualité

Au champ, même si une érosion générale a été constatée au cours des dix dernières années, les matières actives autrefois les plus efficaces restent, en valeur relative, parmi les plus efficaces aujourd'hui... Le classement a donc peu varié. Il faut pourtant souligner certaines nuances parfois importantes, comme dans le cas du prochloraze. La population de *S. tritici*, initialement sensible aux triazoles (TriLR) est progressivement devenue résistante, jusqu'à être composée à plus de 75 % de souches résistantes (phénotypes TriR6, TriR7 et TriR8). TriR7 et TriR8 restent sensibles ou très faiblement résistants au prochloraze. Cela explique et cautionne le regain d'intérêt pour cette molécule, en mélange avec d'autres triazoles efficaces sur les autres catégories de souches. À ce jour, aucune souche de champignon fortement résistante aux IDM (Inhibiteurs de Déméthylation) n'a été décelée.

Les IDM représentent près de 25 % du marché mondial des fongicides : ils sont utilisés en agriculture mais aussi en médecine dans les traitements contre les mycoses, sans affecter les cellules humaines.

Cette faculté de blocage leur permet de neutraliser les agents pathogènes: l'ergostérol est en effet une molécule spécifique des champignons. Elle est indispensable à la structure des membranes et au maintien des échanges cellulaires. En bloquant la synthèse de l'ergostérol, le fongicide empêche le développement du champignon et notamment l'élongation du tube germinatif et la croissance mycélienne.

Depuis les années 90, l'efficacité des triazoles est affectée par les résistances. La famille chimique reste néanmoins partiellement efficace sur septoriose, où les souches moyennement résistantes aux triazoles dominent. Sur oïdium et piétin-verse, l'efficacité de certains triazoles est souvent limitée. ■

Huit phénotypes résistants identifiés

Anne-Sophie Walker, ingénieur de recherche à l'INRA au sein de l'unité BIOGER-CPP nous explique les phénomènes de résistances des souches de *Septoria tritici* aux IBS⁽¹⁾ et plus spécifiquement aux IDM⁽²⁾.

Qu'est ce qu'une résistance à un fongicide ?

La résistance à un fongicide est souvent déterminée par une modification du patrimoine génétique (porté par l'ADN) du champignon, qui entraîne une modification de la cible. Le champignon devient ainsi moins sensible à l'action du fongicide. Il existe deux types de résistance: la résistance naturelle et la résistance acquise, pour laquelle les populations majoritairement sensibles au moment de l'introduction d'une famille chimique, sont devenues résistantes sous la pression d'utilisation de ces fongicides.

Quelles sont les résistances identifiées ?

Huit phénotypes (ou catégories de souches, caractérisées par leurs niveaux de résistance et leurs spectres de résistance croisée) de *S. tritici* faiblement à moyennement résistantes aux IDM (dont les triazoles) ont été décelés au champ. Chez les

souches les plus résistantes, plusieurs combinaisons de mutations sont observées, suggérant ainsi que les résistances aux triazoles chez *S. tritici* sont de type poly-allélique et non polygénique. Les mutations interviennent en effet sur un seul gène (*CYP51*).

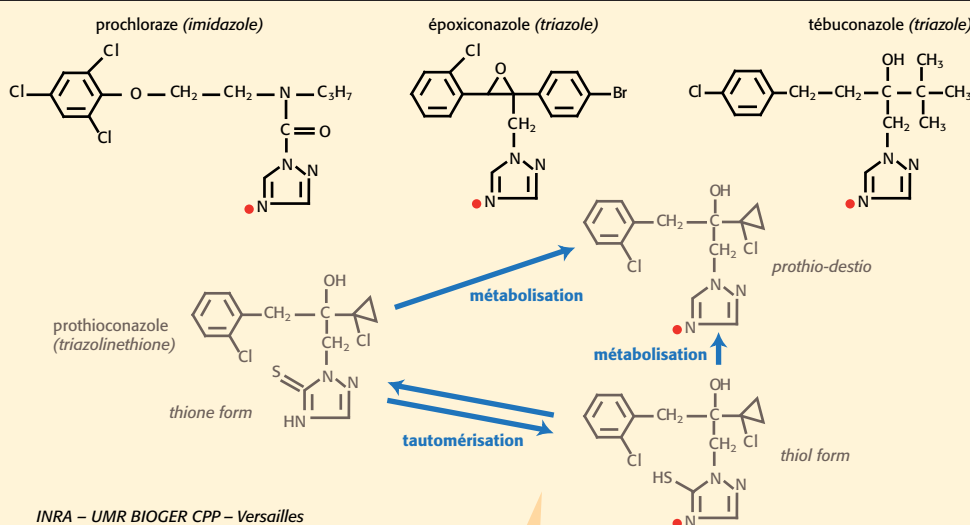
Quel est le déterminisme de la résistance aux triazoles ?

Dans le détail, la résistance est déterminée par une ou plusieurs mutations du gène *CYP51*, accompagnée ou non par une double délétion (c'est-à-dire un manque de 6 nucléotides dans la séquence du gène) (figure 1). C'est la combinaison de ces différents changements (mutation et délétion) qui va déterminer les 8 phénotypes identifiés.

Et chaque phénotype présente une sensibilité plus ou moins marquée aux différents IDM.

(1) Inhibiteur de Biosynthèse des Stéroïds, groupe auquel appartient les triazoles.
(2) Inhibiteur de Déméthylation.

Structure chimique du prochloraze, tébuconazole, époxiconazole et prothioconazole (fig. 1)



INRA – UMR BIOGER CPP – Versailles

Les triazoles et imidazoles comportent tous un hétérocycle composé de trois atomes d'azote (d'où leur nom). L'un de ces atomes d'azote (●) interagit avec le site actif de la 14- α déméthylase. Le prothioconazole (triazolinethione) se distingue des autres triazoles par la présence d'un atome de soufre sur l'hétérocycle azoté. Toutefois, sous sa forme tautomérique avec un groupement thiol (SH) ou après élimination de l'atome de soufre, il présente une structure proche des autres triazoles (les tautomères sont des couples d'isomères de constitution inter-convertibles par réaction chimique réversible appelée tautomérisation).



▲ Anne-Sophie Walker, INRA : « L'application d'un fongicide élimine en effet les souches sensibles de la population, et permet aux souches résistantes, ayant acquis une mutation leur conférant un avantage par rapport aux souches sensibles, d'augmenter leur fréquence ».