

Mécanismes physiologiques de la résistance des insectes aux insecticides

Michel MAGNIN^{(1) (2)}, Didier FOURNIER⁽³⁾,
Nicole PASTEUR⁽²⁾

Résumé

Les auteurs rappellent les principales connaissances actuelles concernant les mécanismes physiologiques de la résistance aux insecticides. Ces mécanismes incluent principalement une diminution de la sensibilité de la cible physiologique de l'insecticide, une augmentation de la détoxification, ou, quelquefois, une modification du comportement même de l'insecte. La nature de ces variations qualitatives ou quantitatives, encore mal connues, est discutée.

Mots-clés : Insecticides — Résistance — Oxydases — Estérases — Glutathion-transférases — Déchlorhydrase — Résistance comportementale.

Summary

PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF INSECTICIDE RESISTANCE IN INSECTS. *The authors review our knowledge of the major physiological mechanisms of insecticide resistance in insects. If behavioural resistance can occur, alone or with another mechanism, in some resistant insects, the two main mechanisms are insensitivity of the biological targets (insensitive acetylcholinesterase and "kdr") and increased detoxification by oxidases, esterases or transferases for example. In spite of a very large number of investigations, it appears that qualitative or quantitative changes affecting these mechanisms to make insects resistant, are not yet well identified. It becomes necessary to complete studies about the nature of such changes if one expects to have a new approach of resistance problem in the field.*

Key words : Insects — Insecticides — Resistance — Oxidases — Esterases — Transferases — Dechlorhydrase — Behavioural resistance.

Introduction

La lutte chimique contre les organismes nuisibles (rongeurs, arthropodes vecteurs de maladies ou destructeurs de récoltes, champignons, bactéries) se

traduit invariablement par la sélection d'individus résistants, c'est à dire capables de survivre et de se reproduire malgré la présence dans leur environnement de composés toxiques pouvant tuer les individus dits « sensibles ».

(1) Mission ORSTOM, U.R. Lutte contre les Vecteurs, 3191 route de Mende, 34060 Montpellier, France.

(2) Laboratoire de Génétique, Institut des Sciences de l'Évolution (LA 327), Université de Montpellier II, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier, France.

(3) Institut National de la Recherche Agronomique, 123 boulevard Francis Meilland, B.P. 78, 06602 Antibes.

Le premier cas de résistance à un insecticide organique, le DDT, a été décrit chez la mouche domestique en 1947 par Sacca. En 1981 Georghiou recensait 168 espèces d'arthropodes d'intérêt médical ou vétérinaire et 260 espèces intéressant l'agriculture résistantes à au moins un insecticide. Plapp (1984) estime que ce nombre dépasse aujourd'hui largement 500 espèces.

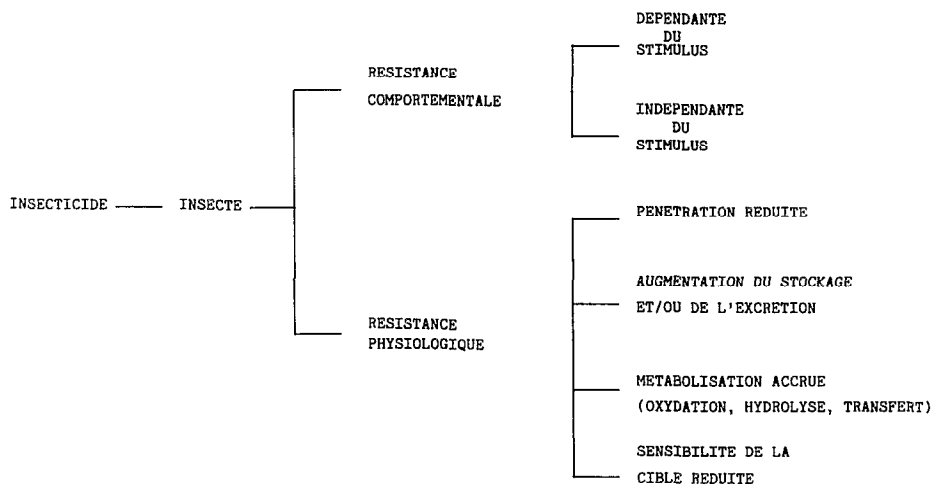
La connaissance des mécanismes de résistance permet d'envisager comment celle-ci apparaît pour un composé particulier et comment elle s'étend à un nombre de plus en plus élevé d'insecticides de familles différentes. La première constatation des 20 dernières années est l'extrême diversité de ces mécanismes bien que tous aient pour résultat ultime de diminuer l'action toxique de l'insecticide considéré.

On reconnaît généralement deux types de mécanismes, ceux qui se traduisent par des modifications comportementales et ceux qui affectent des caractères physiologiques ou biochimiques (Georghiou, 1972 ; tabl. I). Toutefois cette division est partiellement artificielle du fait que tout comportement peut s'expliquer en termes de physiologie (Lockwood *et al.*, 1984).

Nous nous proposons ici de faire le point des connaissances actuelles sur la nature des principaux mécanismes qui peuvent être modifiés lors de l'acquisition d'une résistance aux insecticides par les insectes, en envisageant successivement les phénomènes comportementaux puis les phénomènes physiologiques liés à cette résistance.

TABLEAU I

Mécanismes physiologiques de la résistance des insectes aux insecticides



1. Résistance d'origine comportementale

Dans la résistance comportementale, une population d'insectes devient résistante en évitant le contact avec le produit toxique ou en limitant la durée de ce contact de telle sorte qu'il ne soit pas létal.

Georghiou (1972) a distingué deux sortes de résistances comportementales : les résistances dépendantes du stimulus qui impliquent la reconnaissance du toxique par stimulation sensorielle de l'insecte, et les résistances indépendantes du stimulus qui se

1.1. RÉSISTANCE COMPORTEMENTALE DÉPENDANTE DU STIMULUS

Des résistances comportementales dépendantes du stimulus ont été décrites chez de nombreuses espèces d'arthropodes (Lockwood *et al.*, 1984). Elles se traduisent chez les individus résistants par la capacité de reconnaître le toxique avant qu'il n'ait un effet létal. Ces résistances se développent à la suite de la sélection d'une hypersensibilité aux propriétés irritantes ou répulsives d'un toxique, ce qui, d'après

La relation entre ce type de résistance et les résistances mettant en jeu des caractères physiologiques a fait l'objet de nombreuses études montrant des corrélations tantôt positives, tantôt négatives (voir les revues de Georghiou, 1972 ; Pluthero et Singh, 1984 ; Lockwood *et al.*, 1984). En réanalysant les données disponibles, Lockwood *et al.* (1984) montrent que résistances comportementales et physiologiques coexistent souvent et ils proposent un modèle qui permet d'expliquer les diverses situations rencontrées ; pour ces auteurs le degré d'exclusivité de tout mécanisme est proportionnel à la capacité de résistance qu'il confère. Ainsi des divergences évolutives (corrélations négatives) apparaissent seulement dans les conditions particulières et on doit s'attendre à

Les modifications qui semblent les plus efficaces à la vue des taux de résistance qu'elles confèrent sont celles qui affectent la cible des insecticides et la détoxification. Les modifications touchant les autres mécanismes ont, le plus souvent, un rôle notable dans la mesure où elles renforcent l'efficacité des mécanismes précédents.

Ces divers mécanismes ont été particulièrement bien étudiés pour les insecticides agissant sur le système nerveux des insectes, soit en inhibant l'acétylcholinestérase (organophosphates et carbamates), soit en modifiant certaines propriétés de la transmission nerveuse (organochlorés et pyréthrinoides). Ces quatre classes d'insecticides étant actuellement les plus largement utilisées, nous limiterons le suite de

1.2. RÉSISTANCE COMPORTEMENTALE INDÉPENDANTE DU STIMULUS

La résistance comportementale indépendante du stimulus est par exemple celle des populations du complexe *Anopheles gambiae* s.l. des hauts plateaux malgaches qui ont été soumises à des traitements de DDT intradomiciliaires. Ces populations comprennent des individus endophiles et des individus exophiles (appartenant peut être à deux espèces jumelles) ; les traitements de DDT, en éliminant les individus endophiles, ont sélectionné les insectes exophiles qui échappent à l'action du toxique (Chauvet, comm. pers.).

2. Résistance d'origine physiologique

A partir du moment où l'insecte entre en contact avec l'insecticide, ce dernier pénètre dans son organisme et atteint, plus ou moins rapidement, les organes, cellules ou enzymes cibles dont il entrave le fonctionnement normal, indispensable à la survie. Toute modification qui permettra à la cible d'assurer sa fonction normale malgré la présence de l'insecticide sera à l'origine d'une résistance physiologique. On distingue deux types de telles modifications :

- celles qui affectent la cible en la rendant moins sensible à l'action du produit toxique ;
- celles qui permettent de diminuer la quantité de toxique atteignant la cible (réduction de la pénétration et de l'absorption, augmentation des facultés de stockage et d'excrétion, et surtout augmentation de la vitesse de métabolisation du toxique en un produit non toxique ou moins toxique, c'est à dire augmentation de la vitesse de détoxification).

2.1. MODIFICATION DE LA CIBLE

La mieux connue est celle qui affecte l'acétylcholinestérase, enzyme cible de l'action des organophosphates et des carbamates. Le rôle normal de l'acétylcholinestérase (AChE) est d'hydrolyser l'acétylcholine, médiateur chimique de la transmission nerveuse au niveau des synapses. Comme l'acétylcholine, les carbamates et les organophosphates se combinent avec l'AChE, mais le complexe AChE-insecticide est très stable et la réaction d'hydrolyse ne peut se produire. L'enzyme étant ainsi immobilisée par l'insecticide, elle ne peut plus accomplir son rôle normal vis à vis de l'acétylcholine.

Smitsaert (1964) a le premier montré que chez l'acarien *Tetranychus urticae*, la résistance au diazoxon était associée à une modification de l'acétylcholinestérase. Depuis, ce mécanisme a été identifié chez de nombreux acariens et insectes, *Boophilus microplus* (Nolan *et al.*, 1972), *Musca domestica* (Tripathi et O'Brien, 1973), *Spodoptera littoralis* (Zaazou *et al.*, 1973), *Anopheles albimanus* (Ayad et Georghiou, 1975), *Drosophila melanogaster* (Tobgy *et al.*, 1976), *Tetranychus kanzawai* (Kuwahara, 1982), *Nephotettix cincticeps* (Hama et Iwata, 1971), *Culex pipiens* (Raymond *et al.*, 1985). Il semble que la modification affecte la structure de l'enzyme de telle sorte que l'accès au site catalytique soit rendu plus difficile pour l'insecticide et parfois, mais d'une manière moindre, pour son substrat naturel, l'acétylcholine.

La caractéristique essentielle d'une résistance provoquée par une modification de l'acétylcholinestérase est qu'elle touche à la fois des carbamates et des organophosphates : la comparaison des taux de résistance croisée à ces deux types d'insecticides permet

donc d'identifier le phénomène mis en jeu dans la résistance observée (Hama, 1983).

Une autre cible susceptible de subir des modifications responsables de taux de résistance très importants est celle sur laquelle agissent les insecticides organochlorés (DDT) et les pyrèthrinoides. Sa nature exacte est encore mal connue ; on pense que ces insecticides perturbent les échanges ioniques au moment de la conduction de l'influx nerveux en modifiant le fonctionnement des canaux sodium de la membrane nerveuse (Narahashi, 1983). Ces insecticides produisent une réaction caractéristique qui se traduit par une paralysie brutale de l'insecte, réaction qui peut éventuellement disparaître si la dose n'est pas mortelle. Ce phénomène appelé « knock-down » est provoqué par des doses différentes d'insecticides chez les insectes sensibles et résistants (Farnham, 1973). Les insectes « knock-down-résistants » (kdr) semblent avoir une sensibilité nerveuse réduite à l'action de l'insecticide. Sawicki (1978) a décrit des souches résistantes affectées par des doses différentes d'insecticides (souches kdr et super-kdr). Ce mécanisme de résistance au DDT est responsable d'une résistance croisée avec les composés de la famille des pyrèthrinoides naturels et de synthèse. Ainsi chez *Culex quinquefasciatus* et *Anopheles stephensi*, la sélection à la perméthrine induit une résistance à beaucoup de composés pyrèthrinoides et au DDT par un mécanisme kdr. Inversement la sélection au DDT induit une résistance croisée à ce composé et aux pyrèthrinoides (Priester et Georgiou, 1980 ; Omer *et al.*, 1980). Cette existence de résistances croisées est un des moyens d'identification d'une modification affectant le mécanisme kdr.

2.2. MODIFICATION DE LA VITESSE DE DÉTOXIFICATION

Les insectes, comme tous les organismes vivants, possèdent naturellement des voies métaboliques qui leur permettent notamment de dégrader les produits toxiques en composés moins toxiques et/ou plus facilement excrétables (par exemple en les rendant plus solubles). Ces réactions de détoxification deviennent des mécanismes de résistance quand leur efficacité vis-à-vis du toxique considéré est accrue. Les quatre familles d'insecticides que nous considérons ici peuvent être dégradées par quatre types d'enzymes que nous envisagerons successivement : des oxydases, des estérases, des transférases et des déhydrohalogénases.

2.2.1. Dégradation oxydative

La plupart des réactions d'oxydation sont catalysées par le système MFO (oxydases à fonctions mul-

tiples) qui constitue la voie principale de dégradation des composés xénobiotiques aussi bien chez les insectes que chez les mammifères (Nakatsugawa et Morelli, 1976).

Le système MFO est un complexe d'enzymes parmi lesquelles le cytochrome P-450 semble jouer le rôle majeur (Nakatsugawa et Morelli, 1976 ; Rivière, 1980) et qui s'organise en un cycle d'oxydation.

Les réactions d'oxydation s'adressent à une très grande variété de substrats et elles sont ainsi impliquées dans la résistance de différentes souches d'insectes au DDT, aux pyrèthrinoides, aux carbamates, à certains organophosphates et à de nouvelles molécules tels les inhibiteurs de croissance (IGR) comme le diflubenzuron (Wilkinson, 1983). Le phénomène de résistance survient quand le cycle d'oxydation pour un composé donné se réalise plus rapidement et quand le produit de l'oxydation est, évidemment, moins toxique que le produit initial. L'augmentation d'une vitesse de réaction enzymatique peut avoir deux origines ; elle peut être le résultat d'une modification de la structure de l'enzyme telle que son activité catalytique est accrue, ou celui d'une augmentation de la quantité d'enzyme présente dans l'organisme considéré (Oppenoorth et Welling, 1976). Dans le cas du système MFO, nous n'avons aucune évidence convaincante de l'existence d'une modification structurale d'une des enzymes du cycle oxydatif. Des changements quantitatifs ont, par contre, été plus clairement mis en évidence, aussi bien pour le cytochrome P-450 (Hodgson et Tate, 1976) que pour le cytochrome b5, autre enzyme du cycle oxydatif (De Vries et Georgiou, 1981).

Une des propriétés du système MFO est qu'il est inductible, c'est à dire que son efficacité est accrue par des expositions à des doses sublétales de certains composés chimiques, probablement à la suite d'une augmentation de la vitesse de synthèse d'une ou de l'ensemble des protéines du cycle de réaction.

2.2.2. Réactions d'hydrolyse

Beaucoup d'insecticides (organophosphates, carbamates, pyrèthrinoides) comportent des liaisons esters qui peuvent être hydrolysées, essentiellement par des estérases ou des glutathion-S-transférases.

Les estérases constituent un groupe d'enzymes très variées que l'on a tenté de classer selon la nature des atomes participant à la liaison ester qu'elles dégradent (phosphoestérases agissant au niveau d'une liaison ester de l'acide phosphorique, carboxylestérases agissant au niveau de la fonction ester entre deux atomes de carbone, etc.) ou selon leur faculté d'être inhibées et/ou d'hydrolyser les phosphorothioates

(arylestérasés et aliéstérasés d'Aldridge, 1953 et estérasés C de Bergman, 1957, in Pasteur, 1977). Aucune de ces classifications n'est satisfaisante car il semble que nombre de ces enzymes soient capables de catalyser plusieurs types de réactions. Ainsi chez *Myzus persicae*, la même enzyme est responsable de la résistance à des organophosphates, carbamates et pyrèthrinoides (Devonshire *et al.*, 1983). Nous les appellons donc estérasés sans autre précision.

Les glutathion-S-transférasés (GST) représentent un ensemble d'enzymes capables de catalyser un grand nombre de réactions de détoxification relativement voisines, en utilisant le glutathion (GSH) comme cofacteur (Jakoby, 1976). On les classe souvent par leur spécificité pour le groupe réactif du substrat (glutathion-S-aryl et -alkyl transférasés).

Les réactions d'hydrolyse catalysées soit par des estérasés soit par des GST semblent jouer un rôle très important dans les phénomènes de résistance aux organophosphates chez de nombreux insectes.

Une augmentation de la détoxification estérasique est reconnue chez *Culex tarsalis* (Darrow et Plapp, 1960 ; Apperson et Georghiou, 1975), *Culex pipiens* et *Culex quinquefasciatus* (Pasteur *et al.*, 1981 ; Yasutomi, 1970 ; Jiang *et al.*, 1980 ; Georghiou et Pasteur, 1978), *Culex tritaeniorhynchus* (Yasutomi, 1971), *Aedes taeniorhynchus* (Seawright et Mount, 1975), *Musca domestica* (Plapp, 1976), *Myzus persicae* (Devonshire et Needham, 1975 ; Devonshire, 1977), *Nephotettix cincticeps* (Motoyama et Dauterman, 1974), *Spodoptera exigua* (Fournier *et al.*, en préparation), *Anopheles stephensi* (Hemingway, 1982), *Chrysomya putoria* (Townsend et Busvine, 1969), *Plodia interpunctella* (Beeman et Schmidt, 1982). Dans leur revue, Villani *et al.* (1983) citent également : *Aedes aegypti*, *Simulium damnosum*, *Aphis fabae*, *Laodelphax striatella*, *Heliothis virescens*, *Dermetes maculatus*, *Tribolium castaneum* et *Tetranychus kanzawai*. Deux mécanismes peuvent expliquer l'augmentation de la détoxification par les estérasés. Chez la mouche domestique c'est un changement qualitatif de l'enzyme qui lui permet de dégrader plus rapidement le malathion et le malaoxon (Oppenoorth et Welling, 1976). Souvent c'est cependant une augmentation de la quantité d'enzyme qui est responsable de la résistance. Ainsi chez *Myzus persicae* et chez *Culex quinquefasciatus* de Californie, les souches résistantes possèdent une plus grande quantité d'estérasés que les souches sensibles et ceci semble dû à un mécanisme de duplications multiples du gène codant pour l'enzyme (Devonshire et Sawicki, 1979 ; Mouchès *et al.*, 1985).

Motoyama *et al.* (1984) chez *Nephotettix cincticeps*, El-Guindy *et al.* (1982) chez *Spodoptera littoralis*, suggè-

rent que les estérasés jouent un double rôle vis-à-vis des organophosphates, d'une part par leur activité hydrolytique, d'autre part par un rôle de stockage en se liant irréversiblement avec la molécule d'insecticide et en assurant ainsi la protection de la cible acétylcholinestérase. Un mécanisme similaire semble être présent chez *Culex quinquefasciatus* résistant au téméphos (Guany, résultats non publiés).

Comme pour les oxydases à fonctions multiples, il est possible que l'activité estérasique soit inducible par l'action de faibles quantités d'insecticides (Liu Wei-de et Georghiou, 1982-1983).

Une augmentation de la détoxification par les GST a été mise en évidence dans des souches de mouches domestiques résistantes au diazinon (Lewis, 1969), au parathion (Oppenoorth *et al.*, 1972), à l'aziphos-méthyl (Motoyama *et al.*, 1983). Chez cet insecte, il semble qu'il existe plusieurs formes de GST, différant par leurs affinités de substrats et présentes dans différentes souches résistantes (Motoyama *et al.*, 1983 ; Clark et Dauterman, 1982).

2.2.3. Déhydrohalogénéation

Cette réaction de détoxification est connue pour le DDT (p,p'DDT) qui est dégradé en DDE par une déchlorhydrase ou DDT-ase (O'Brien, 1967). Cette déchlorhydrase a une spécificité modérée, pouvant dégrader le DDD, produit du métabolisme du DDT, mais non le o,p'DDT. Comme les GST, la déchlorhydrase utilise le glutathion comme cofacteur ; il semblait que les activités GST d'une part, DDT-ase d'autre part, fussent indépendantes, mais Clark et Shamaan (1984) suggèrent que, chez la mouche domestique, il s'agit de la même enzyme.

Les modifications affectant la DDT-ase sont de deux types. Chez *Musca domestica*, différentes formes apparemment codées par les allèles d'un même gène sont responsables de niveaux de résistance différents (Sawicki, 1979 ; Oppenoorth, 1984), mais il est également possible que l'enzyme soit présent en quantités variables dans les différentes souches résistantes (Oppenoorth, 1984).

2.3. AUTRES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES INTERVENANT DANS LA RÉSISTANCE : PÉNÉTRATION ET ABSORPTION, STOCKAGE, EXCRÉTION

Les modifications affectant ces mécanismes ne semblent pas pouvoir à elles seules être responsables de forts taux de résistance (Tahori, 1971) et leur rôle semble être essentiellement de renforcer l'efficacité des mécanismes décrits précédemment (modification de la cible et détoxification). Une exception notable

toutefois concerne le stockage assuré par certaines

mécanismes, tout au moins pour les classes d'insecti-

Des modifications du développement de la membrane péritrophique qui sert de véhicule à l'excrétion du DDT ont été observées chez *Aedes aegypti* (Abedi et Brown, 1961, in Tahori, 1971).

Des modifications de la pénétration de l'insecticide à travers la cuticule ont été décrites chez divers insectes, *Musca domestica* (Sawicki et Farnham, 1968 ; Sawicki et Lord, 1970 ; Plapp, 1976 ; De Vries et Georghiou, 1981), *Aedes aegypti* (Matsumura et Brown, 1963), *Culex pipiens* (Stone et Brown, 1969), *Culex tarsalis* (Apperson et Georghiou, 1975), *Heliothis*

lette et de la chitine des insectes s'effectue selon les lois de diffusion simple et de filtration. Il utilise aussi les voies d'absorption physiologique de l'oxygène et des nutriments. Les principaux paramètres intervenant sur le taux de pénétration sont le coefficient de partition lipides/eau des pesticides, leur degré de dissociation, le gradient de concentration au travers des membranes, le poids moléculaire des composés et la nature des solvants employés lors des traitements. Tous ces paramètres doivent être pris en considération lors d'une étude du rôle de l'absorption dans la résistance à un insecticide.

L'existence de barrières membranaires s'opposant au transport de l'insecticide vers sa cible organique, au aussi été montrée chez *Blattella germanica* résistante à la dieldrine ; l'insecticide pénètre moins vite dans le système nerveux des souches résistantes (Matsumura, 1983).

Conclusion

L'apparition de la résistance chez un insecte est le résultat de la sélection d'une modification (mutation) apparue au niveau d'un ou plusieurs gènes. Les connaissances que nous avons des mécanismes de résistance constituent une aide importante dans l'identification de ces gènes, étape indispensable aux recherches qui permettront de comprendre comment la résistance évolue dans le temps et dans l'espace, et éventuellement de la contrôler.

Nous avons vu que deux types de modifications physiologiques sont responsables de taux de résistance importants : la modification des cibles des insecticides considérés et la détoxification de ces derniers. Il existe aujourd'hui des méthodes simples pour identifier la présence de ces deux types de

Ainsi la simple mise en évidence de résistances croisées entre carbamates et organophosphates d'une part, entre DDT et pyrèthri-noïdes d'autre part, suggère fortement qu'une partie au moins de la résistance observée est due à une modification de la cible respective de ces composés : acétylcholinestérase et kdr. Dans le cas de l'acétylcholinestérase, des techniques enzymologiques relativement simples comparant les propriétés d'inhibition de l'enzyme de la souche résistante et de celle de la souche sensible en présence de carbamates et d'organophosphates, permet-

tion peuvent être aussi caractérisés à partir de tests biologiques pratiqués en présence de synergistes, c'est à dire de composés qui en inhibant certaines enzymes de détoxification suppriment l'action qu'elles ont sur la résistance. Ainsi une baisse du taux de résistance observé lors d'un test biologique en présence de DEF, sera l'indication de l'intervention d'hydrolases (estérases ou glutathion-S-transférases) dans la résistance de l'insecte étudié. Le même résultat en présence de butoxyde de pypéronyle indiquera l'intervention d'une dégradation oxydative (Ranasinghe et Georghiou, 1979). Bien que l'absence de modification de la résistance en présence d'un synergiste ne puisse pas être interprétée comme l'absence de détoxification accrue, un résultat positif permet d'orienter rapidement les recherches dans une voie particulière. Récemment, divers travaux ont porté sur la réalisation de tests biochimiques simples permettant de mettre en évidence une modification de l'activité de certaines enzymes dans les souches d'insectes résistants (estérases : Pasteur et Georghiou, 1981 ; acétylcholinestérase : Raymond *et al.*, sous presse). Les études actuelles tendent à généraliser la mise au point de ces tests aux différents systèmes enzymatiques liés à la résistance actuellement connus. Ces tests devront être applicables à une détection rapide des individus résistants dans la nature. Il semble également que des techniques immunologiques ou de biologie moléculaire permettront, dans un proche avenir, de réaliser cette détection.

REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. Guy Chauvet, Jean Bergé et Michel Raymond qui nous ont conseillés dans la rédaction de cet article.

Manuscrit accepté par le Comité de Rédaction le 18 novembre 1985.

BIBLIOGRAPHIE

- APPERSON (C. S.) et GEORGHIU (G. P.), 1975. — Mechanisms of resistance to organophosphorus insecticides in *Culex tarsalis* Coq. *J. Econ. Ent.*, 68 : 153-157.
- AYAD (H.) et GEORGHIU (G. P.), 1975. — Resistance to organophosphates and carbamates in *Anopheles albimanus* based on reduced sensitivity of acetylcholinesterase. *J. Econ. Ent.*, 68 : 295-297.
- BEEAMAN (R.) et SCHMIDT (B. A.), 1982. — Biochemical and genetic aspects of malathion-specific resistance in the indian meal moth (Lepidoptera : Pyralidae). *J. Econ. Ent.*, 75 : 945-949.
- CLARK (A. G.) et DAUTERMAN (W. C.), 1982. — The characterization by affinity chromatography of glutathione-S-transferases from different strains of house fly. *Pest. Biochem. Physiol.*, 17 : 307-314.
- CLARK (A. G.) et SHAMAAN (N. A.), 1984. — Evidence that DDT-dehydrochlorinase from the house fly is a glutathione-S-transferase. *Pest. Biochem. Physiol.*, 22 : 249-261.
- DARROW (D. I.) et PLAPP (F. W.), 1960. — Studies on resistance to malathion in the mosquito *Culex tarsalis*. *J. Econ. Ent.*, 53 : 777-781.
- DEVONSHIRE (A. L.), 1977. — The properties of a carboxylesterase from the peach-potato aphid, *Myzus persicae* (Sulz.), and its role in conferring insecticide resistance. *Biochem. J.*, 167 : 675-683.
- DEVONSHIRE (A. L.), MOORES (G. D.) et CHIA-LIANG (C.), 1983. — The biochemistry of insecticide resistance in the peach-potato aphid, *Myzus persicae* : in Pesticide Chemistry : Human welfare and the environment. Proc. 5th international congress pest. chem., Kyoto, Japan, 29 August-4 September 1982. Volume 3. Mode of action, metabolism and toxicology. (J. Miyamoto, P. C. Kearney, D. H. Matsunaka, S. D. Murphy, eds). Pergamon Press, Oxford, UK.
- DEVONSHIRE (A. L.) et NEEDHAM (P. H.), 1975. — Resistance to organophosphorus insecticides of peach-potato aphid (*Myzus persicae*) from sugar beet in 1975. Proc. 8th Brit. Insect. Fungic. Conf., 1 : 15-19.
- DEVONSHIRE (A. L.) et SAWICKI (R. M.), 1979. — Insecticide-resistant *Myzus persicae* as an example of evolution by gene duplication. *Nature, Lond.*, 43 : 727-734.
- DE VRIES (D. H.) et GEORGHIU (G. P.), 1981. — Decreased nerve sensitivity and decreased cuticular penetration as mechanisms of resistance to pyrethroids in a (1R)-trans-permethrin-selected strain of the house fly. *Pest. Biochem. Physiol.*, 15 : 234-241.
- EL-GUINDY (M. A.), EL-REFAI (A. R. A.) et SALEK (W. S.), 1982. — The role of esterases in the defence mechanism against intoxication by fenitrothion in susceptible and field tolerant strains of *Spodoptera littoralis* Bois. *Int. Pest Control, juillet-août 1982* : 100-108.
- FARNHAM (A. W.), 1973. — Genetics of resistance of pyrethroid-selected houseflies, *Musca domestica* L. *Pestic. Sci.*, 4 : 513-520.
- GEORGHIU (G. P.), 1972. — The evolution of resistance to pesticides. *Ann. Rev. Ecol. Syst.*, 3 : 133-168.
- GEORGHIU (G. P.), 1981. — The occurrence of resistance to pesticides in arthropods : an index of cases reported through 1980. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 172 p.
- GEORGHIU (G. P.) et PASTEUR (N.), 1978. — Electrophoretic esterase patterns in insecticide resistant and susceptible mosquitoes. *J. Econ. Ent.*, 71 : 201-205.
- HAMA (H.), 1983. — Changed acetylcholinesterase and resistance in leaf-and planthoppers : 203-208, in Pesticide Chemistry : Human welfare and the environment. Proc. 5th intern. Congr. pest. chem., Kyoto, Japan 29 August-4 September 1982. Volume 3. Mode of action, metabolism and toxicology (J. Miyamoto, P. C. Kearney, D. H. Matsunaka, J. D. Murphy, eds.). Pergamon Press, Oxford, UK.
- HAMA (H.) et IWATA (T.), 1971. — Insensitive cholinesterase in the Nakagawara strain in the green rice leafhopper, *Nephotrix cincticeps* Uhler (Hemiptera : Cicadellidae), as a cause of resistance to carbamate insecticide. *Appl. Entomol. Zool.*, 6 : 183.
- HEMINGWAY (J.), 1982. — The biochemical nature of malathion resistance in *Anopheles stephensi* from Pakistan. *Pest. Biochem. Physiol.*, 17 : 179-155.
- HODGSON (E.) et TATE (L. G.), 1976. — Cytochrome P450 interactions : 115-148, in Insecticide biochemistry and physiology (C. F. Wilkinson, ed.). Plenum Press, New York.
- JAKOBY (W. B.), 1978. — The Glutathione S-transferases. A group of multifunctional detoxification proteins. *Advances in Enzymology*, Wiley-Intersciences, New York : 383-414.
- JIANG (J. L.), CHEN (Q. Y.), HUANG (G.) et ZHANG (Q. Z.), 1980. — On the properties of carboxylesterases in OP resistant and susceptible mosquitoes, *Culex pipiens pallens*. *Contrib. Shanghai Inst. Entomol.* 1 : 69-76.
- KUWAHARA (M.), 1982. — Properties of acetylcholinesterase and non-specific esterases of the Kanzawa spider mite *Tetranychus kanzawai* Kishida (Acarina, Tetranychidae). *Jap. J. appl. Ent. Zool.*, 26, 4 : 288-293.
- LEWIS (J. B.), 1969. — Detoxication of diazinon by subcellular fractions of diazinon resistant and susceptible houseflies. *Nature, Lond.*, 224 : 918.
- LIU WEI-DE et GEORGHIU (G. P.), 1982-1983. — Preliminary studies on esterase induction by temephos in organophosphate resistant *Culex quinquefasciatus* Say. *Contrib. Shanghai Inst. Entomol.*, 3 (suppl. 81-83) : 13-83.
- LOCKWOOD (J. A.), SPARKS (T. C.) et STORY (R. N.), 1984. — Evolution of insect resistance to insecticides : a reevaluation of the roles of physiology and behaviour. *Bull. ent. Soc. Am.*, 30, 4 : 41-51.
- MATSUMURA (F.), 1983. — Penetration, binding and target insensitivity as causes of resistance to chlorinated hydrocarbon insecticides : 367-386, in Pest resistance to pesticides : challenges and prospects (G. P. Georghiou et T. Saito, eds.). Plenum Press, New York.
- MATSUMURA (F.) et BROWN (A. W. A.), 1963. — Studies on organophosphorus tolerance in *Aedes aegypti*. *Mosq. News*, 23 : 26-31.
- MOTOYAMA (N.) et DAUTERMAN (W. C.), 1974. — The role of non oxidative metabolism in organophosphorus resistance. *J. Agr. Food Chem.*, 22, 3 : 350-356.
- MOTOYAMA (N.), HAYASHI (A.) et DAUTERMAN (W. C.), 1983. — The presence of two forms of glutathione S-transferases with distinct substrate specificity in OP-resistant and-susceptible housefly strains : 197-202, in Pesticide Chemistry : Human welfare and the environment. Proc. 5th intern. Congr. pest. chem., Kyoto, Japan, 29 August-4 September 1982. Volume 3. Mode of action, metabolism and toxicology (J. Miyamoto, P. C. Kearney, D. H. Matsunaka, J. D. Murphy, eds.). Pergamon Press, Oxford, UK.
- MOTOYAMA (N.), KAO (L. R.), LIN (P. T.) et DAUTERMAN (W. C.), 1984. — Dual role of esterases in insecticide resistance in the green rice leafhopper. *Pest. Biochem. Physiol.*, 21 : 139-147.

- MOUCHÈS (C.), FOURNIER (D.), RAYMOND (M.), MAGNIN (M.), BERGÉ (J.), PASTEUR (N.) et GEORGHIOU (G. P.), 1985. — Association entre l'amplification de séquences d'ADN, l'augmentation quantitative d'estérases et la résistance à des insecticides organophosphates chez des moustiques du complexe *Culex pipiens*, avec une note sur une amplification similaire chez *Musca domestica* L. *C.R. Acad. Sci. Paris*, sous presse.
- NAKATSUGAWA (T.) et MORELLI (M. A.), 1976. — Microsomal oxidation and insecticide metabolism : 61-114, in *Insecticide biochemistry and physiology* (C. F. Wilkinson, ed.). Plenum Press, New York.
- NARAHASHI (T.), 1983. — Resistance to insecticides due to reduced insensitivity of the nervous system : 333-352, in *Pest resistance to pesticides : challenges and prospects* (G. P. Georghiou et T. Saito, eds.). Plenum Press, New York.
- NOLAN (J.), SCHNITZERLING (H. J.) et SCHUNTNER (C. H.), 1972. — Multiple forms of acetylcholinesterase for resistant and susceptible strains of the cattle tick, *Boophilus microplus* (Can.). *Pest. Biochem. Physiol.*, 2 : 85-94.
- O'BRIEN (R. D.), 1967. — Insecticides. Action and metabolism. Academic Press, New York et London, 332 p.
- OMER (S. M.), GEORGHIOU (G. P.) et IRVING (S. N.), 1980. — DDT/pyrethroid resistance inter-relationships in *Anopheles stephensi*. *Mosq. News*, 40, 2 : 200-209.
- OPPENORTH (F. J.), 1984. — Biochemistry of insecticide resistance. *Pest. Biochem. Physiol.*, 22 : 187-193.
- OPPENORTH (F. J.), RUPES (V.), ELBASHIR (S.), HOUX (N. W. H.) et VOERMAN (S.), 1972. — Glutathione-dependant degradation of parathion and its significance for resistance in the housefly. *Pest. Biochem. Physiol.*, 2 : 262.
- OPPENORTH (F. J.) et WELLING (W.), 1976. — Biochemistry and physiology of resistance : 507-551, in *Insecticide biochemistry and physiology* (C. F. Wilkinson, ed.). Plenum Press, New York.
- PASTEUR (N.), 1977. — Recherches de génétique chez *Culex pipiens pipiens* L. Polymorphisme enzymatique, autogénèse et résistance aux insecticides organophosphorés. Thèse de Doctorat d'Etat, Université de Montpellier II, 163 p.
- PASTEUR (N.) et GEORGHIOU (G. P.), 1981. — Filter paper test for rapid determination of phenotypes with high esterase activity in organophosphate resistant mosquitoes. *Mosq. News*, 41, 1 : 181-183.
- PASTEUR (N.), ISEKI (A.) et GEORGHIOU (G. P.), 1981. — Genetic and biochemical studies on the highly active esterase A' and B associated with organophosphate resistance in the *Culex pipiens* complex. *Biochem. Genet.*, 19, 9/10 : 909-919.
- PLAPP (F. W.), 1976. — Biochemical genetics of insecticide resistance. *Pestic. Sci.*, 7 : 179-197.
- PLAPP (F. W.), 1984. — The genetic basis of insecticide resistance in the housefly : evidence that a single locus plays a major role in metabolic resistance to insecticides. *Pest. Biochem. Physiol.*, 22 : 194-201.
- PLUTHERO (F. G.) et SINGH (R. S.), 1984. — Insect behavioural responses to toxins : practical and evolutionary considerations. *Canad. Ent.*, 116 : 57-68.
- PRIESTER (T. M.) et GEORGHIOU (G. P.), 1980. — Penetration of permethrin and knockdown in larvae of pyrethroid-resistant and susceptible strains of the southern house mosquito. *J. Econ. Ent.*, 73 : 165-167.
- RANASINGHE (L. E.) et GEORGHIOU (G. P.), 1979. — Comparative modification of insecticide-resistance spectrum of *Culex pipiens fatigans* Wied. by selection with temephos and temephos-organophosphate combinations. *Pestic. Sci.*, 10 : 507-509.
- BERGÉ (J.) et PASTEUR (N.). — Single-mosquito test to determine genotypes with an acetylcholinesterase insensitive to carbamate inhibition. *Mosq. News*, sous presse.
- RAYMOND (M.), PASTEUR (N.), FOURNIER (D.), CUANY (A.), BERGÉ (J.) et MAGNIN (M.), 1985. — Le gène d'une acetylcholinestérase insensible au propoxur détermine la résistance de *Culex pipiens* à cet insecticide. *C.R. Acad. Sc. Paris*, 300, III, 14 : 509-512.
- RIVIÈRE (J. L.), 1980. — La biotransformation. *Phygiène-Phyto-pharmacie*, 29 : 69-81.
- SAWICKI (R. M.), 1978. — Unusual response of DDT-resistant houseflies to carbinol analogues of DDT. *Nature, Lond.*, 275 : 443-444.
- SAWICKI (R. M.), 1979. — Resistance to pesticides. I. Resistance of insects to insecticides. *Span*, 22 : 50-52.
- SAWICKI (R. M.) et FARNHAM (A. W.), 1968. — Examination of the isolated autosomes of the SKA strain of houseflies (*Musca domestica* L.) for resistance to several insecticides with and without pretreatment with sesamex and TBTP. *Bull. ent. Res.*, 59 : 409.
- SAWICKI (R. M.) et LORD (K. A.), 1970. — Some properties of a mechanism delaying penetration of insecticides into houseflies. *Pestic. Sci.*, 1 : 214-217.
- SEAWRIGHT (J. A.) et MOUNT (G. A. C.), 1975. — Inheritance of malathion resistance in *Aedes taeniorhynchus* (Wiedemann). *Mosq. News*, 35 : 365-371.
- SMISSAERT (H. R.), 1964. — Cholinesterase inhibitor in spider mites susceptible and resistant to organophosphate. *Science*, 143 : 129-131.
- STONE (B. F.) et BROWN (A. W. A.), 1969. — Mechanisms of resistance to fenthion in *Culex pipiens fatigans* Wied. *Bull. Org. mond. Santé*, 40 : 401-408.
- TAHORI (A. S.), 1971. — Proceedings of the second international IUPAC congress of pesticide chemistry ; volume II : Insecticide resistance, synergism, enzyme induction. Gordon and Breach Science Publishers, New York, London, Paris.
- TOBGY (A. H.), NASRAT (G. E.), NAFEI (H.) et EL-ABIDIN SALAM (A. Z.), 1976. — Insecticide resistance. (V) : Development of resistance to parathion in *Drosophila melanogaster* with special reference to esterases. *Egypt. J. Genet. Cytol.*, 5 : 288-299.
- TOWNSEND (M. G.) et BUSVINE (J. R.), 1969. — The mechanism of malathion resistance in the blowfly *Chrysomya putoria*. *Ent. Exp. Appl.*, 12 : 243-267.
- TRIPATHI (R. K.) et O'BRIEN (R. D.), 1973. — Insensitivity of acetylcholinesterase as a factor in resistance of houseflies to the organophosphate Rabon. *Pest. Biochem. Physiol.*, 3 : 495-498.
- VILLANI (F.), WHITE (G. B.) et MILES (S. J.), 1983. — Inheritance and activity of some esterases associated with organophosphate resistance in mosquitoes of the complex *Culex pipiens* L. (Diptera : Culicidae). *Bull. ent. Res.*, 73 : 153-170.
- VINSON (S. B.) et LAW (P. K.), 1971. — Cuticular composition and DDT resistance in the tobacco budworm. *J. Econ. Ent.*, 65 : 1387-1390.
- WILKINSON (C. F.), 1983. — Role of mixed-function oxidases in insecticide resistance : 175-205, in *Pest resistance to pesticides : challenges and prospects* (G. P. Georghiou et T. Saito, eds.). Plenum Press, New York.
- YASUTOMI (K.), 1970. — Studies on organophosphate resistance and esterase activity in the mosquitoes of the *Culex pipiens* group. *Jap. J. San. Zool.*, 21 : 41-45.
- YASUTOMI (K.), 1971. — Studies on diazinon resistance and esterase activity in *Culex tritaeniorhynchus* L. *Jap. J. San. Zool.*, 22 : 8-13.
- ZAYTON (M. H.), ALL (A. M.), ABDALLAH (M. D.) et BISHARA (M. S.). — Acetylcholinesterase and aminesterase in susceptible and resistant strains of *Spodoptera littoralis* (Boisd.). *Bull. Ent. Soc. Egypt, Econ. Ser.*, 7 : 25-30.