

C. R. Soc. Biol., 1996, 190, 445-454.

**Résistance des insectes aux insecticides.
Mécanismes moléculaires et épidémiologie**

**Resistance of insects to insecticides.
Molecular mechanisms and epidemiology**

par J. B. BERGÉ¹, C. CHEVILLON², M. RAYMOND²
et N. PASTEUR²

¹ *INRA, Laboratoire de Biologie des Invertébrés,
BP 2078, 06606 Antibes Cedex.*

² *Institut des Sciences de l'Évolution (Génétique et Environnement),
Université de Montpellier 2, 34095 Montpellier Cedex 05.*

(reçue le 11 juillet 1996).

Summary. — The aim of this paper is to indicate the main strengths which are involved in the spread of insecticide resistance genes. These forces are more or less well known in population genetics, there are: mutations which are involved in the creation of new alleles well adapted to insecticides; migration which is responsible for the geographical extension of resistance and selection which screened among the various alleles those which are best adapted in the geographical and ecological context. The biological model described in this paper is the mosquito *Culex pipiens* which is the best known model at that time. Many works have been done on the resistance to insecticides in this species. On the other hand, the molecular mechanisms involved in insecticide resistance have been described from various invertebrates.

Résumé. — Dans cet article, nous décrivons les « forces » qui permettent aux gènes de résistance aux insecticides d'envahir les populations naturelles d'insectes. Ces forces sont bien connues en génétique des populations puisqu'il s'agit des mutations qui introduisent de nouveaux allèles dans les populations, de la migration qui permet aux gènes de se déplacer et de la sélection qui est le facteur qui filtre, parmi tous les allèles présents, ceux qui sont les mieux adaptés dans le contexte écologique où ils se trouvent. L'exemple choisi est celui du moustique *Culex pipiens* qui, dans ce domaine, est un des modèles les mieux connus. En ce qui concerne les mécanismes moléculaires de résistance, nous avons fait appel aux connaissances acquises chez plusieurs espèces, dont *C. pipiens*, pour en faire une description relativement exhaustive.

La résistance des insectes aux insecticides est un phénomène qui a des conséquences aussi bien en santé humaine qu'en agriculture. Dans le premier cas, on peut citer des maladies comme le paludisme dont la recrudescence est due en partie à la perte d'efficacité des insecticides pour lutter contre les vecteurs devenus résistants. En agriculture, la résistance des insectes aux insecticides porte préjudice aussi bien aux agriculteurs spécialisés dans la culture de végétaux qu'aux éleveurs qui doivent débarrasser leurs élevages de nombreux parasites.

Devant ces problèmes, la communauté scientifique s'est intéressée aux moyens à mettre en œuvre pour limiter les méfaits de la résistance. Il est apparu que, pour atteindre ce but, il faut déterminer les facteurs responsables de la diffusion de la résistance (ou, quand c'est possible, des gènes ou allèles qui en sont responsables) dans les populations naturelles. Pour pouvoir faire ces études, il faut une bonne connaissance des mécanismes biochimiques et génétiques de la résistance. L'objectif du présent article est de donner un aperçu de ces mécanismes et de montrer comment ils ont permis de mettre en évidence les facteurs qui contrôlent l'évolution du phénomène de résistance.

La phénoménologie de l'évolution spatiale de la résistance est toujours la même. La résistance apparaît dans une zone géographique limitée et, si la pression de sélection est continue, elle envahit peu à peu des régions de plus en plus vastes. On observe que le facteur de résistance (FR) augmente parallèlement à la dispersion de la résistance. Un des exemples les mieux connus est celui du moustique *Culex pipiens* dans le sud de la France. Ce moustique est soumis à des traitements insecticides systématiques pendant tout l'été depuis 1968 et, jusqu'en 1990, ces traitements utilisaient essentiellement l'organophosphate chlorpyrifos. Le premier cas de résistance a été détecté en 1972 près de Lunel et des études de terrain régulières sont réalisées depuis 1974. En 1978, les moustiques résistants étaient présents sur la zone côtière entre la vallée du Rhône et la frontière espagnole et le FR atteignait une valeur de 80 dans certains lieux. En 1992, la résistance avait envahi toute la côte française et existait également en Espagne, en Italie du Nord et en Corse. Le FR avait une valeur de 200.

L'évolution de la résistance aux insecticides dépend de quatre facteurs : les mutations qui sont à l'origine des allèles (ou gènes) de résistance, la sélection qui trie les gènes les mieux adaptés dans l'environnement, la migration qui permet à ces gènes de se disperser hors de leur zone géographique d'origine et la dérive génétique qui est un phénomène aléatoire lié aux populations de faibles effectifs. Nous ne tiendrons pas compte de ce dernier facteur car la taille des populations de moustiques est toujours importante.

Les mécanismes biochimiques de la résistance sont connus depuis relativement longtemps. On sait que les FR les plus élevés sont atteints quand il y a modification de la cible moléculaire des produits ou quand

il y a augmentation des capacités cataboliques. Le Tableau I indique les principales cibles des insecticides et les enzymes majeures de métabolisation des insecticides chez les invertébrés.

TABLEAU I. — Cibles moléculaires a) et enzymes de détoxication b) des insecticides les plus utilisés.

a)				
Famille d'insecticide ou insecticide	Abréviation	Exemple	Cible moléculaire	Abréviation
Organophosphorés	OP	Chlorpyrifos	Acétylcholinestérases	ACE
Carbamates	CB	Propoxur		
Pyréthrinoïdes	PYR	Deltaméthrine	Canaux Na ⁺ voltage dépendants	CNaV
DDT	DDT			
Cyclodiènes	CD	Dieldrine	Récepteur GABA	GABA _r

b)		
Enzyme	Abréviation	Réaction catalysée
Estérases	EST	Hydrolyse Piégeage des insecticides
Monooxygénases à cytochrome P450	mfo	Oxydation
Glutathion transférases	GST	Conjugaison du glutathion (GSH) et de l'insecticide

LES MUTATIONS

Les mutations ponctuelles

La mutation ponctuelle qui substitue un acide aminé par un autre dans la chaîne peptidique d'une protéine est un facteur important de résistance. Par exemple, elle est responsable de la résistance des insectes à la dieldrine en provoquant une modification du récepteur GABA (GABA_r) qui devient insensible à la présence de cet insecticide. Le gène codant la seule sous-unité du récepteur GABA d'insecte a été cloné par l'équipe de French-Constant chez la Drosophile (13). La comparaison des séquences des GABA_r provenant d'insectes sensibles et résistants a montré qu'il n'y avait qu'une seule mutation significative qui remplace une alanine par une sérine en position 302 [Ala(302)Ser]. La vérification du rôle joué par la mutation Ala(302)Ser a été faite par expression hétérologue des deux types d'ARNm et mesure des courants chlore occasionnés par l'apport de GABA en présence

et en absence de dieldrine (14, 18) et par sauvetage du phénotype « résistance à la dieldrine » après transformation de la drosophile par un ADN contenant le récepteur GABA (30). Cette mutation introduit, dans la séquence du GABA_r, un site spécifique de restriction, ce qui permet de caractériser les ADN résistants par RFLP (7). Ceci a permis au groupe de French-Constant d'analyser un nombre important d'insectes, diptères ou coléoptères. Chaque fois qu'il y a résistance à la dieldrine, le RFLP montre la présence de la mutation Ala - Ser (3, 4, 15).

La liaison entre résistance aux pyréthrinoïdes et modification du canal sodium voltage dépendant est connu chez la Drosophile (2) et chez la Mouche domestique (33). Chez cette dernière, il y a deux phénotypes résistants, le phénotype *kdr* qui donne un FR de 19 et est associé à une mutation, le phénotype *superkdr* qui présente une résistance > 100 et est lié à l'existence de la mutation précédente liée à une seconde mutation. Ces mutations se retrouvent chez toutes les souches de mouches résistantes de type *kdr* et *superkdr* (34).

Les résistances aux OP et CB dues à l'ACHé présentent des caractéristiques toxicologiques variables. Ainsi, chez les drosophiles résistantes, on observe une variation continue du FR entre les valeurs observées chez des souches faiblement résistantes et des souches très résistantes (24). Ceci est lié à la présence de quatre mutations, qui peuvent être seules ou associées (21). Comme dans le cas du GABA_r, l'effet de ces mutations sur l'affinité de l'enzyme pour les OP et CB a été montré par expression des ARNm du gène de structure (*ace*) en ovocyte de xénope. Il apparaît que les fortes résistances sont toujours associées à une combinaison de plusieurs mutations (12). Chez le Moustique, il a été montré (27) qu'une AChE résistante pouvait être très résistante à quelques OP et CB tout en conservant une bonne sensibilité à d'autres molécules de ces mêmes familles d'insecticides. Cette remarque est très importante car elle suggère qu'il est possible, avec des produits existants, de maîtriser l'impact néfaste des gènes de résistance.

Les travaux en cours sur les cytochromes P450 (5), sur les malathion carboxylestérases (17, 32) et sur les glutathion transférases (11) laissent penser que les mutations ponctuelles peuvent également jouer un rôle important dans les cas de résistance par augmentation de la métabolisation des insecticides. Il ne devrait pas s'écouler beaucoup de temps avant que les preuves formelles soient apportées.

L'amplification génique

N. Pasteur a montré (23) que la résistance des moustiques *Culex pipiens* aux insecticides est associée à une augmentation d'activité estérase mesurée par des substrats chromogènes de type naphtylacétate (NA). Des études électrophorétiques faites sur des populations de nombreux pays ont révélé l'existence d'au moins trois locus (est) qui codent

de telles protéines et deux d'entre eux sont responsables de la résistance aux OP. Le locus est-3 produit les EST-A qui hydrolysent de préférence des substrats de type α -NA en donnant un produit de couleur bleue, alors que le locus est-2 qui donne les EST-B métabolise de préférence les homologues β -NA en donnant un produit de couleur rouge. Chacun des locus est-3 et est-2 ont plusieurs formes alléliques codant des estérases d'activité accrue et certaines de ces estérases sont toujours associées chez les moustiques résistants. Ainsi, on trouve toujours ESTA2 associée avec ESTB2, ESTA4 avec ESTB4 ou, encore, ESTB5 avec ESTA5. D'autres allèles sont trouvés isolés, c'est le cas de ESTB1 qui n'est pas associée à une activité élevée d'une estérase A ou de ESTA1 qui n'est pas associée à une activité élevée d'une estérase B (voir Tableau II).

TABLEAU II. — Caractéristiques des estérases surproduites chez le moustique *C. pipiens*.

Caractéristiques	Estérases A	Estérases B
Substrat	α -NA	β -NA
Locus	est-3	est-2
Allèles	A1, A2, A4, A5	B1, B2, B4, B5, B6, B7
Phénotype	ESTA	ESTB
Coamplification génique		A2B2 A4B4 A5B5
Mode d'action	Séquestration insecticide	Séquestration insecticide
Activité élevée due	Surproduction d'enzyme	Surproduction d'enzyme
Surproduction d'enzyme		
avec amplification génique	A2, A4 et A5	Tous les allèles B
sans amplification génique	A1	

Les estérases ayant des activités élevées chez les moustiques résistants ont été purifiées, des anticorps ont été obtenus (10) et les ADN codant pour ces protéines ont été isolés aussi bien pour est-2 (20) que pour est-3 (29, 31). L'augmentation d'activité est due à une surproduction protéique (19) engendrée par une amplification génique (20) pour l'ensemble des allèles ESTA et ESTB, à l'exception de ESTA1 qui est surproduite sans amplification génique. L'unité d'amplification, ou amplicon, a une longueur d'au moins 20 kb et contient les ADN codant ESTA et ESTB qui sont co-amplifiées chez les moustiques où l'on observe une association d'un allèle A avec un allèle B. Par contre, l'amplicon contenant l'allèle codant ESTB1 (qui est surproduite indépendamment d'une estérase A) ne contient pas le gène est-3 (29).

Bien que ces estérases fixent les insecticides, elles ne les métabolisent pas ou elles les métabolisent très lentement (8). La résistance est due au fait qu'elles sont présentes en grande quantité et dans des tissus essentiels (système nerveux, sous-cuticule, tube digestif) (22) pour que leur action de piégeage permette une détoxification efficace.

Un système de résistance par surproduction estérasique a aussi été mis en évidence chez le puceron. Les mécanismes moléculaires sous-tendant cette surproduction sont identiques à ceux existant chez les moustiques (9).

La surproduction sans amplification génique

On observe aussi une surproduction de cytochrome P450 (5) et des protéines à activité GST (11) dans de nombreux cas de résistance. Cette surproduction n'est pas associée à une amplification génique et pourrait être due à une dérégulation de la transcription (1).

LA MIGRATION

Le rôle de la migration des gènes de résistance aux insecticides peut être montré à différents niveaux géographiques. Au niveau régional, la cartographie des gènes de résistance existant dans le sud de la France chez le moustique *C. pipiens* depuis 1974 a montré que l'ESTB2 est apparue en 1986 près de Marseille (probablement à Marignane). En l'espace de huit ans, ESTB2 a remonté la vallée du Rhône jusqu'à Lyon et s'est étendue à l'est et à l'ouest jusqu'à Montpellier (28). Ces résultats sont compatibles avec les études qui ont montré que les flux géniques sont très importants dans le sud de la France (6).

Au niveau mondial, l'étude de la distribution des ESTB surproduites chez les moustiques résistants montre de grandes différences. Ainsi ESTB4 et ESTB5 sont localisées au pourtour méditerranéen. Par contre, ESTB1 a une distribution relativement large puisqu'on la trouve en Amérique du Nord et du Sud, dans les Caraïbes, en Polynésie et en Chine. Cependant, la plus grande distribution géographique est celle de ESTB2 qui se trouve dans toute la zone de distribution de *C. pipiens*.

La variabilité de l'amplicon contenant les gènes de structure coamplifiés ESTB2 et ESTA2 a été analysée par deux méthodes indépendantes chez des moustiques provenant de populations d'origines géographiques très différentes. Tout d'abord en étudiant les patrons de restriction de l'ADN s'hybridant avec un clone du gène ESTB2 avec 13 enzymes de restriction (26). Ensuite en séquençant un intron du gène ESTA2 (16). Ces analyses n'ont révélé aucune variation, ni sur l'ADN codant ni sur l'ADN non codant. Dans le premier cas, on peut arguer d'une pression de sélection en faveur de la présence de ces estérases, mais il est plus difficile d'utiliser le même argument pour l'ADN non codant qui n'est soumis à aucune pression de sélection connue. Malheureusement, jamais un haplotype non amplifié conte-

nant les allèles codant ESTA2 et ESTB2 n'a été trouvé. On peut cependant comparer ce résultat avec ceux obtenus avec des moustiques chez lesquels les estérases A et B ne sont pas amplifiées. Toutes les études (16, 25) révèlent une très forte variabilité tant au niveau d'une localité qu'entre différentes régions. On peut montrer que la probabilité pour que l'amplicon portant les gènes codant ESTA2 et ESTB2 ait été amplifié deux fois est inférieure à 10^{-10} . Il est donc probable que cette amplification s'est produite une seule fois, et que sa distribution géographique actuelle est le résultat de la migration du gène. On suppose que l'origine géographique de cette amplification se trouve quelque part entre l'Afrique de l'est et l'Inde car les souches de laboratoire les plus anciennes qui la possèdent viennent de cette région. A partir de cette zone, cette amplification aurait été introduite dans d'autres continents par transport passif, probablement en empruntant les moyens de transports humains (avions, bateaux...).

LA SÉLECTION

Les échecs des traitements insecticides sont dus à la présence de gènes de résistance à des fréquences plus élevées qu'elles ne l'étaient avant les traitements. Il n'est plus à démontrer qu'en présence d'insecticides, les gènes de résistance sont sélectionnés et, peu à peu, augmentent en fréquence. Par contre, on connaît encore très mal la nature des forces de sélection qui agissent sur ces gènes quand les traitements sont interrompus.

Nos études du moustique *C. pipiens* sur un transect de 800 km, entre Valence (Espagne) et la frontière italienne, ont montré une forte homogénéité du polymorphisme de plusieurs gènes non sélectionnés par les insecticides (gènes neutres vis-à-vis de la sélection), ce qui indique que les échanges génétiques entre moustiques des différents points de cette zone sont très importants. En d'autres termes, ces résultats indiquent que tout nouveau gène apparaissant en un endroit précis envahira très rapidement l'ensemble de la zone. Or, quand on étudie les gènes de résistance, on constate au contraire une très forte hétérogénéité : leur fréquence est extrêmement élevée dans les populations des régions traitées et beaucoup plus faible dans les régions non traitées. Cela suggère que, dans les régions non traitées, les gènes de résistance sont contre-sélectionnés. Des recherches sont en cours pour mesurer l'intensité de la contre-sélection agissant sur les gènes de résistance. Par exemple, on a étudié les variations de la fréquence des gènes de résistance chez les femelles hibernantes puisqu'au cours de l'hiver, il n'y a aucun traitement anti-moustique. Il a été montré que si la fréquence des gènes codant les estérases surproduites (ESTA1 et ESTA4/ESTB4) ne subit aucune modification, celle du gène codant l'acétylcholinestérase résistante (ACER) passe de 25 à 9 %, ce qui traduit une mortalité des porteurs de cet allèle d'environ 1 % par jour. D'autres expériences sur les stades larvaires ont montré que les esté-

rases surproduites sont aussi contre-sélectionnées, mais à un degré moindre que le gène ACER. Par ailleurs, il existe des interactions entre gènes en ce qui concerne l'intensité de la contre-sélection.

CONCLUSION

L'évolution de la résistance aux insecticides, et plus généralement aux xénobiotiques, est le résultat de l'interaction de multiples facteurs. Les organismes disposent de nombreux mécanismes codés par des gènes très variés pour contourner l'effet nocif des insecticides et il semble aujourd'hui que les mutations donnant naissance à de fortes résistances sont des événements relativement rares, voire uniques chez chaque espèce.

Il en découle que, si un gène n'est pas introduit à partir d'une autre région, l'apparition d'une résistance est un phénomène relativement aléatoire, dépendant du gène présent dans la population considérée au moment où on utilise un insecticide. Tout gène donnant à ses porteurs un léger avantage sera sélectionné, même si son coût est élevé. Ce coût, que l'on peut mettre en évidence par l'étude de la contre-sélection en absence d'insecticide, est un facteur important à mesurer. En effet, l'évolution de la fréquence des gènes de résistance résulte de la balance entre avantage et coût et est donc sous la dépendance de l'intensité et de la fréquence des traitements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amichot M., Brun A., Cuany A., Helvig C., Salaun J. P., Durst F. & Bergé J. B., Expression study of CYP genes in *Drosophila* strains resistant or sensitive to insecticides. In: Cytochrome P-450. 8th Int. Conference. Lechner M. C., Ed., John Libbey Eurotext, Paris, 1994, pp. 689-692.
2. Amichot M., Castella C., Cuany A., Bergé J. B. & Pauron D., Target modification as a molecular mechanism of pyrethroid resistance in *Drosophila melanogaster*. *Pest. Biochem. Physiol.*, 1992, 44, 183-190.
3. Andreev D., Rocheleau T., Phillips T. W., Beeman R. W. & ffrench-Constant R. H., A PCR diagnostic for cyclodiene insecticide resistance in the red flour beetle *Tribolium castaneum*. *Pest. Sci.*, 1994, 41, 345-349.
4. Anthony N. M., Brown J. K., Markham P. G. & ffrench-Constant R. H., Molecular analysis of cyclodiene resistance-associated mutations among populations of the sweetpotato whitefly *Bemisia tabaci*. *Pest. Biochem. Physiol.*, 1995, 51, 220-228.
5. Brun A., Cuany A., Bergé J. B. & Amichot M., Regulation of the expression of CYP6 A2 in insecticide resistant strains of *Drosophila melanogaster*. *Insect Biochem. Molec. Biol.*, 1996 (accepté).
6. Chevillon C., Pasteur N., Marquine M., Heyse N. & Raymond M., Population structure and dynamics of selected genes in the mosquito *Culex pipiens*. *Evolution*, 1995, 49, 997-1007.
7. Cousteau C. & ffrench-Constant R. H., Detection of cyclodiene insecticide resistance-associated mutations by single-stranded conformational polymorphism analysis. *Pest. Sci.*, 1995, 43, 267-271.

8. Cuany A., Hamdani J., Bergé J. B., Fournier D., Raymond M., Georghiou G. P. & Pasteur N., Action of esterase B1 on chlorpyrifos in organophosphate-resistant *Culex* mosquitoes. *Pest. Biochem. Physiol.*, 1993, 45, 1-6.
9. Field L. M., Devonshire A. L. & Forde B. G., Molecular evidence that insecticide resistance in peach-potato aphids (*Myzus persicae* Sulz.) results from amplification of an esterase gene. *Biochem. J.*, 1988, 251, 309-312.
10. Fournier D., Bride J. M., Mouchès C., Raymond M., Magnin M., Bergé J. B., Pasteur N. & Georghiou G. P., Biochemical characterization of the esterases A1 and B1 associated with organophosphate resistance in the *Culex pipiens* complex. *Pest. Biochem. Physiol.*, 1987, 27, 211-217.
11. Fournier D., Bride J. M., Poirié M., Bergé J. B. & Plapp F., Insect glutathione-transferases. Biochemical characteristics of the major form from houseflies susceptible and resistant to insecticides. *J. Biol. Chem.*, 1992a, 267, 1840-1845.
12. Fournier D., Mutero A. & Rungger D., *Drosophila* acetylcholinesterase: expression of a functional precursor in *Xenopus* oocytes. *Eur. J. Biochem.*, 1992b, 203, 513-519.
13. ffrench-Constant R. H., Mortlock D. P., Shaffer C. D., MacIntyre R. J. & Roush R. T., Molecular cloning and transformation of cyclodiene resistance in *Drosophila*: an invertebrate γ -aminobutyric acid subtype A receptor locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 7209-7213.
14. ffrench-Constant R. H., Rocheleau T. A., Steichen J. C. & Chalmers A. E., A point mutation in a *Drosophila* GABA receptor confers insecticide resistance. *Nature*, 1993, 363, 449-451.
15. ffrench-Constant R. H., Steichen J. C. & Brun L. O., A molecular diagnostic for endosulfan insecticide resistance in the coffee berry borer *Hypothenemus hampei* (Coleoptera; Scolitidae). *Bull. Ent. Res.*, 1994, 84, 11-16.
16. Guillemaud T., Rooker S., Pasteur N. & Raymond N., Testing the unique amplification event and the worldwide migration hypothesis of insecticide resistance genes with sequence data. *Heredity*, 1996 (in press).
17. Haubruge E., Étude des phénomènes responsables de la résistance spécifique au malathion chez *Tribolium castaneum* HERBST (Col., Tenebrionidae). Thèse, Faculté des Sciences Agronomiques de Gembloux, 1995, 273 p.
18. Lee H. J., Rocheleau T., Zhang H. G., Jackson M. B. & ffrench-Constant R. H., Expression of a *Drosophila* GABA receptor in a baculovirus insect cell system. Functional expression of insecticide susceptible and resistant GABA receptors from the cyclopyrene resistance gene rdl. *FEBS Lett.*, 1993, 335, 315-318.
19. Mouchès C., Magnin M., Bergé J. B., De Silvestri M., Beyssat V., Pasteur N. & Georghiou G. P., Overproduction of detoxifying esterases in organophosphate-resistant *Culex* mosquitoes and their presence in other insects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, 84, 2113-2116.
20. Mouchès C., Pasteur N., Bergé J. B., Hyrien O., Raymond M., Robert de Saint-Vincent R., De Silvestri M. & Georghiou G. P., Amplification of an esterase gene is responsible for insecticide resistance in a California *Culex* mosquito. *Science*, 1986, 233, 778-780.
21. Mutero A., Pralavorio M., Bride J. M. & Fournier D., Resistance associated point mutations in insecticide insensitive acetylcholinesterase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 5922-5926.
22. Nancé E., Localisation chromosomique et expression tissulaire des gènes amplifiés codant les estérases impliquées dans la résistance aux insecticides organophosphorés chez *Culex pipiens*. Thèse de Doctorat, Université de Montpellier 2, 1991.
23. Pasteur N., Recherches de génétique chez *Culex pipiens pipiens* L. Polymorphisme

- enzymatique, autogénèse et résistance aux insecticides organophosphorés. Thèse, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier, 1977.
24. Pralavorio M. & Fournier D., *Drosophila* acetylcholinesterase: characterization of different mutants resistant to insecticides. *Biochem. Genet.*, 1992, 30, 77-83.
 25. Qiao C. L. & Raymond M., The same esterase B1 haplotype is amplified in insecticide resistant mosquitoes of the *Culex pipiens* complex from the Americas and China. *Heredity*, 1995, 74, 339-345.
 26. Raymond M., Callaghan A., Fort P. & Pasteur N., Worldwide migration of amplified insecticide resistance genes in mosquitoes. *Nature*, 1991, 350, 151-153.
 27. Raymond M., Fournier D., Bride J. M., Cuany A., Bergé J. B., Magnin M. & Pasteur N., Identification of resistance mechanisms in *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) from southern France: insensitive acetylcholinesterase and detoxifying oxidases. *J. Econ. Entomol.*, 1986, 79, 1452-1458.
 28. Rivet Y., Marquine M. & Raymond M., French mosquito populations invaded by A2-B2 esterases causing insecticide resistance. *Biol. J. Linnean Soc.*, 1993, 49, 249-255.
 29. Rooker S., Guillemaud T., Bergé J. B., Pasteur N. & Raymond M., Coamplification of esterase A and B genes as a single unit in the mosquito *Culex pipiens*. *Heredity*, 1996 (sous presse).
 30. Stilwell G. E., Rocheleau T. & French-Constant R. H., GABA receptor minigene rescues insecticide resistance phenotypes in *Drosophila*. *J. Mol. Biol.*, 1995, 253, 223-227.
 31. Vaughan A. & Hemingway J., Mosquito carboxylesterase Est a 2(1) (A(2)). Cloning and sequence of the full-length cDNA for a major insecticide resistance gene worldwide in the mosquito *Culex quinquefasciatus*. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 17044-17049.
 32. Whyard S., Russell R. J. & Walker V. K., Insecticide resistance and malathion carboxylesterase in the sheep blowfly, *Lucilia cuprina*. *Biochem. Genet.*, 1994, 32, 9-24.
 33. Williamson M. S., Denholm I., Bell C. A. & Devonshire A. L., Knockdown resistance (*kdr*) to DDT and pyrethroid insecticides maps to a sodium channel gene locus in the housefly (*Musca domestica*). *Mol. Gen. Genet.*, 1993, 240, 17-22.
 34. Williamson M. S., Martinez-Torres D., Bell C. A. & Devonshire A. L., Identification of mutations in the housefly para-type sodium channel gene associated with knockdown resistance (*kdr*) to pyrethroid insecticides. *Molec. Gen. Genet.*, 1996 (sous presse).
-