

Avis de Soutenance

Madame Sara KAAKI

Biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Evaluation in vitro des propriétés pharmacologiques des néonicotinoïdes, sulfoximines et butenolides sur les récepteurs nicotiniques neuronaux d'insectes et de mammifères

dirigés par Monsieur Steeve THANY

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : P2E - Physiologie, Ecologie et Environnement

Soutenance prévue le **mardi 29 avril 2025** à 14h00

Lieu : 3 Rue de Chartres, bâtiment EGS, 45100 Orléans

Salle : des thèses

Composition du jury proposé

M. Steeve THANY	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Pierre CHARNET	Centre National de la Recherche Scientifique	Rapporteur
M. Luc BELZUNCES	Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement	Rapporteur
M. Stéphane MORTAUD	Université d'Orléans	Examineur
M. Cyrille ORSET	Université de Caen	Examineur
Mme Emiliane TAILLEBOIS	Université d'Orléans	Co-encadrante de thèse

Mots-clés : Récepteurs cholinergiques, Electrophysiologie, Butenolides, Néonicotinoïdes, Sulfoximines,

Résumé :

L'utilisation des insecticides néonicotinoïdes et des nouvelles classes d'insecticides, les sulfoximines (sulfoxaflor) et les buténolides (flupyradifurone), est à l'origine de nombreuses polémiques concernant leur impact sur les organismes non cibles, tels que les mammifères et les pollinisateurs. Ces insecticides agissent principalement sur les récepteurs neuronaux de l'acétylcholine de type nicotinique (nAChRs). Ces récepteurs sont impliqués dans la transmission synaptique, la mémoire et l'apprentissage. Parmi ces récepteurs, les sous-types $\alpha 7$ et $\alpha 4\beta 2$ sont les plus exprimés dans le cerveau des mammifères, avec le sous-type $\alpha 4\beta 2$ qui est exprimé sous deux stœchiométries différentes : $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ et $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$. En utilisant ces deux sous-types de récepteurs, nous avons démontré que les insecticides néonicotinoïdes et leurs dérivés agissent comme des agonistes du récepteur homomérique $\alpha 7$ humain. D'autre part, sur le récepteur $\alpha 4\beta 2$, seule la stœchiométrie à faible sensibilité $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ est activé par ces composés. La stœchiométrie à haute sensibilité $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ est quant à elle insensible. En introduisant des mutations spécifiques sur les sous-unités $\alpha 7$, $\alpha 4$ et $\beta 2$, nous avons constaté une augmentation de la sensibilité du récepteur $\alpha 7$ et de la stœchiométrie $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ aux insecticides, ainsi qu'un gain de fonction pour la stœchiométrie $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$. Des travaux identiques menés sur le récepteur hétéromérique $\alpha 1\alpha 8\beta 1$ de l'abeille *Apis mellifera* ont montré que l'imidaclopride et le sulfoxaflor sont des agonistes partiels de ce récepteur. Pour conclure, au cours de cette thèse, nous avons démontré que l'effet des insecticides néonicotinoïdes et de leurs dérivés dépend fortement du sous-type de récepteur nicotinique présent dans le cerveau, inclus leur stœchiométrie.