Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS **9**

LISTE DES TABLEAUX **11**

LISTE DES FIGURES **12**

INTRODUCTION **14**

1. MOYENS DE LUTTE CONTRE LES MALADIES À TRANSMISSION VECTORIELLE **16**

1.1. LES MALADIES VECTORIELLES 16

1.1.1. Les vecteurs *16*

1.1.1.1. Définition d'un vecteur 16

1.1.1.2. Exemple des moustiques 16

1.1.1.3. Mécanisme de la piqûre d'arthropode 20

1.1.2. Les hôtes *22*

1.1.3. Les conditions d'installation d'une maladie vectorielle *22*

1.1.3.1. Les facteurs liés à la population 23

1.1.3.2. Les facteurs liés au vecteur 23

1.1.3.3. Les facteurs liés à l'environnement 23

1.1.4. Exemple de deux maladies vectorielles : la dengue et le chikungunya *25*

1.1.4.1. La dengue 25

1.1.4.2. Le chikungunya 28

1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DES MALADIES VECTORIELLES À TRAVERS QUELQUES EXEMPLES 31

1.2.1. Dans le Monde *32*

1.2.1.1. Exemple de la dengue 32

1.2.1.2. Exemple du chikungunya 33

1.2.1.3. Exemple du paludisme 33

1.2.2. État des lieux en France métropolitaine *35*

1.3. LA LUTTE ANTI-VECTORIELLE : LAV 40

1.3.1. Lutte collective *40*

1.3.2. La protection personnelle anti-vectorielle (PPAV) *41*

1.3.3. Surveillances épidémiologique et entomologique en France *41*

1.3.3.1. Surveillance épidémiologique 42

1.3.3.2. Surveillance entomologique 43

2. LES RÉPULSIFS : GÉNÉRALITÉS **45**

2.1. DÉFINITION D'UN RÉPULSIF 45

2.2. HISTORIQUE DES SUBSTANCES RÉPULSIVES 45

2.3. INDICATIONS DES RÉPULSIFS : INTÉRÊT ET PLACE DANS LA LAV 46

2.4. CARACTÉRISTIQUES DU RÉPULSIF IDÉAL 47

2.5. LES RÉPULSIFS DISPONIBLES EN OFFICINE 47

2.6. COMPOSITION CHIMIQUE DES PRODUITS RÉPULSIFS 55

2.6.1. Substances naturelles : les huiles essentielles *55*

2.6.2. Substances répulsives synthétiques d'origine naturelle *56*

2.6.3. Substances répulsives synthétiques *57*

2.7. FORMES GALÉNIQUES DES PRODUITS RÉPULSIFS 57

2.7.1. Répulsifs pour application cutanée *58*

2.7.2. Répulsifs pour imprégnation des vêtements et tissus *59*

2.7.3. Répulsifs pour diffusion atmosphérique *61*
2.7.4. Autres méthodes *62*
2.8. LÉGISLATION DES RÉPULSIFS : CONTEXTE RÈGLEMENTAIRE 63

3. MODE D'ACTION ET TOXICITÉ DES SUBSTANCES RÉPULSIVES 65

3.1. HYPOTHÈSES SUR LEUR MÉCANISME D'ACTION 65
3.1.1. Mécanismes de la transduction olfactive chez l'insecte *65*
3.1.2. Perturbation de la transduction olfactive par les répulsifs *68*
3.1.2.1. Hypothèse 1 : Destruction des OBP 68
3.1.2.2. Hypothèse 2 : Effet agoniste/antagoniste sur le complexe OR/OR7 68
3.1.3. Particularité des substances présentant un effet répulsif et insecticide *69*
3.1.3.1. Le DEET 69
3.1.3.2. Les pyréthrinoïdes 70
3.2. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ 70
3.2.1. Le DEET *71*
3.2.2. L'IR3535 ..... *71*
3.2.3. La picaridine *72*
3.2.4. Le PMD *73*
3.2.5. L'EHD *73*
3.2.6. Le DMP *73*
3.2.7. Le citronellal *74*
3.2.8. Les pyréthrinoïdes *74*
3.3. TOXICITÉ DES SUBSTANCES RÉPULSIVES 76
3.3.1. Mécanismes de toxicité(s) *76*
3.3.2. Études de toxicité *77*
3.3.3. Données de toxicovigilance *79*
3.3.3.1. Données nationales des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de 1999 à 2006 79
3.3.3.2. Données de toxicovigilance recueillies au niveau international 81
3.3.3.3. Données chez la femme enceinte 84
3.3.3.4. Données chez l'enfant 84
3.3.3.5. Cas particuliers des professionnels de la LAV : toxicité à long terme 85

4. RÉPULSIFS ET CONSEILS EN OFFICINE 87

4.1. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE EN PPAV 87
4.1.1. Recommandations générales *87*
4.1.2. Recommandations en cas de séjour en zone à risque de maladie(s) vectorielle(s) grave(s) *88*
4.1.3. Recommandations pour une protection contre Ae. albopictus en France métropolitaine *89*
4.1.4. Recommandations pour une protection contre les moustiques nuisants *89*
4.2. CHOIX DU RÉPULSIF CUTANÉ 89
4.2.1. Sélection selon l'âge : cas des enfants *90*
4.2.2. Sélection selon la condition physiologique *92*
4.2.2.1. Cas des femmes enceintes 92
4.2.2.2. Cas des femmes allaitantes 94
4.2.3. Sélection selon la nature de la substance active *95*
4.2.4. Sélection selon la durée de protection *95*
4.2.5. Sélection selon la forme galénique *96*
4.3. CONSEILS D'UTILISATION DES INSECTIFUGES 97
4.3.1. Les insectifuges cutanés *97*
4.3.2. Les répulsifs pour imprégnation *98*

4.3.3. Les répulsifs pour diffusion atmosphérique *99*
4.4. SOURCES D'INFORMATIONS POUR LE PHARMACIEN 99

CONCLUSION 100

BIBLIOGRAPHIE 101

ANNEXES 111

ANNEXE 1 : PRINCIPALES INFECTIONS HUMAINES ET ZOONOTIQUES À TRANSMISSION VECTORIELLE, AVEC LEURS CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES 111
ANNEXE 2 : CARTE DES PAYS À RISQUE DE CHIKUNGUNYA, DE DENGUE ET DE PALUDISME DANS LE MONDE 114
ANNEXE 3 : CIRCULATION DE L'INFORMATION RELATIVE AUX CAS DE DENGUE ET DE CHIKUNGUNYA EN FRANCE MÉTROPOLITAINE 116
ANNEXE 4 : LISTE DES SUBSTANCES ACTIVES DE TP 18 ET 19 INSCRITES À LA LISTE I OU IA DE LA DIRECTIVE 98/8/CE 117
ANNEXE 5 : IMPRÉGNATION D'UNE MOUSTIQUAIRE 118
ANNEXE 6 : ARBRES DÉCISIONNELS RÉSUMANT LE CHOIX DES MÉTHODES DE PPAV 120

Liste des abréviations

ACh : Acétylcholine

AChE : Acétylcholinestérase

ADEGE : Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués

AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et de travail

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail[1]

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé[2]

ARS : Agence régionale pour la santé

BHE : Barrière hémato-encéphalique

Bti : *Bacillus thuringiensis* var *israelensis*

CAPTV : Centres antipoison et de toxico-vigilance

CAS : *Chemical Abstract Services*

CASRN : *Chemical Abstract Services Registry Number*

CCTV : Centre de coordination de toxico-vigilance

CHIKV : Virus du chikungunya

CIRE : Cellule inter-régionale d'épidémiologie

CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

CL50 : Concentration létale 50

CNEV : Centre national d'expertise sur les vecteurs

CNR : Centre national de référence

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes

DAG : Diacylglycérol

DEET : N,N-diéthyl-m-toluamide

DENV : Virus de la dengue

DF : *Dengue fever*

DGS : Direction générale de la santé

DHF : *Dengue haemorrhagic fever*

DL50 : Dose létale 50

DMP : Diméthylphtalate

DO : Déclaration obligatoire

DOM-TOM : Départements et territoires d'Outre-mer

DSS : *Dengue shock syndrome*

EBAAP : éthylbutylacetylaminoproprionate

EHD : 2-éthyl-1,3-hexanediol

---

[1] Au 1er juillet 2010, l'AFSSA (agence française de la sécurité sanitaire des aliments) et l'AFSSET ont fusionné pour créer l'ANSES.

[2] ANSM ou ex-AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)

EID : Entente interdépartementale pour la démoustication
GMAP : *Global malaria action plan*
HCSP : Haut conseil de la santé publique
HE : Huile essentielle
INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INRS : Institut national de recherche et de sécurité
InVS : Institut national de veille sanitaire
IP3 : Inositol-triphosphate
IR3535 : *Insect repellent 3535*
IV : Intraveineuse
LAV : Lutte anti-vectorielle
MEDDE : Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie
MIILD : Moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée
MILDA : Moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action
NRO : Neurones récepteurs olfactifs
OBP : *Olfactory binding protein*
OMS : Organisation mondiale de la santé
PA : Potentiel d'action
PACA : Provence-Alpes-Côte-d'Azur
PBO : Piperonyl-butoxide
PLC : Phospholipase C
PMD : p-menthane-3,8-diol
PMDRBO : p-menthane-3,8-diol *rich botanical oil*
PPAV : Protection personnelle anti-vectorielle
RBM : *Roll back malaria*
RO : Récepteur olfactif (ou OR : *Odorant receptor*)
SA : Substance active
SNC : Système nerveux central
SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone
TP : Type de produit

Liste des tableaux

TABLEAU 1: PRINCIPALES DIFFÉRENCES BIOLOGIQUES DES MOUSTIQUES *ANOPHELES*, *AEDES* ET *CULEX* 18
TABLEAU 2: PRINCIPALES AFFECTIONS VECTORIELLES TRANSMISES À L'HOMME PAR LES *CULICIDAE* 18
TABLEAU 3 : LISTE NON EXHAUSTIVE DES RÉPULSIFS À DIFFUSER COMMERCIALISÉS EN FRANCE 48
TABLEAU 4 : LISTE NON EXHAUSTIVE DES RÉPULSIFS POUR IMPRÉGNATION COMMERCIALISÉS EN FRANCE 49
TABLEAU 5 : LISTE NON EXHAUSTIVE DES MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES COMMERCIALISÉES EN FRANCE 50
TABLEAU 6 : LISTE NON EXHAUSTIVE DES RÉPULSIFS CUTANÉS COMMERCIALISÉS EN FRANCE 51
TABLEAU 7 : LISTE DES 13 MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES D'INSECTICIDES, À LONGUE RÉMANENCE, RECOMMANDÉES PAR L'OMS (DEPUIS JUILLET 2012) 60
TABLEAU 8 : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES TOXICOCINÉTIQUES DES SUBSTANCES RÉPULSIVES 78
TABLEAU 9 : PRINCIPALES DONNÉES TOXICOLOGIQUES DES SUBSTANCES RÉPULSIVES CHEZ L'ANIMAL 79
TABLEAU 10 : ÉTAT DES CONNAISSANCES EN MATIÈRE DE TÉRATOGÉNICITÉ DES SUBSTANCES RÉPULSIVES 84
TABLEAU 11: EFFICACITÉ RELATIVE DES MOYENS DE PRÉVENTION DISPONIBLES CONTRE LES PIQÛRES DE MOUSTIQUES SELON LE GENRE MAJORITAIREMENT PRÉSENT 88
TABLEAU 12 : RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE CONCERNANT L'UTILISATION DES RÉPULSIFS CHEZ LES ENFANTS 91
TABLEAU 13 : RÉPULSIFS POUVANT ÊTRE UTILISÉS CHEZ LA FEMME ENCEINTE 93
TABLEAU 14 : PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES SUBSTANCES RÉPULSIVES UTILISABLES PENDANT LA GROSSESSE 93
TABLEAU 15 : RÉSULTATS DE QUELQUES ÉTUDES ÉVALUANT LA DURÉE DE PROTECTION DES RÉPULSIFS VIS-À-VIS DES MOUSTIQUES 96

Liste des figures

FIGURE 1 : CLASSIFICATION DES *CULICIDAE* OU MOUSTIQUES 17
FIGURE 2: CYCLE DE VIE DU MOUSTIQUE 19
FIGURE 3 : LES ÉTAPES DE LA TRANSMISSION VECTORIELLE PAR UN MOUSTIQUE FEMELLE 21
FIGURE 4 : FACTEURS INFLUENÇANT LE RISQUE ÉPIDÉMIQUE 23
FIGURE 5: INFOGRAPHIE EXPLIQUANT LES MODALITÉS DE SURVENANCE D'UNE ÉPIDÉMIE DE DENGUE OU DE CHIKUNGUNYA DANS LE SUD DE LA FRANCE 24
FIGURE 6: LES DEUX CYCLES DE TRANSMISSION DES DENV 26
FIGURE 7: CHRONOLOGIE DES DONNÉES VIROLOGIQUES ET SÉROLOGIQUES AU COURS DE LA DENGUE 27
FIGURE 8: CHRONOLOGIE DES DONNÉES VIROLOGIQUES ET SÉROLOGIQUES AU COURS DU CHIKUNGUNYA 29
FIGURE 9: CYCLE DE TRANSMISSION DU CHIKV 30
FIGURE 10: NOMBRE ANNUEL MOYEN DE CAS DE DENGUE ET NOMBRE ANNUEL MOYEN DE PAYS NOTIFIANT DES CAS À L'OMS, 1995-2007 32
FIGURE 11: ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS HEBDOMADAIRES DE CHIKUNGUNYA LORS DE L'ÉPIDÉMIE DE 2006 À LA RÉUNION 33
FIGURE 12 : ESTIMATION DU NOMBRE DE DÉCÈS DUS AU PALUDISME EN ‰ DE LA POPULATION, 2006 34
FIGURE 13 : ÉVOLUTION DE LA MORTALITÉ DUE AU PALUDISME EN AFRIQUE EN CAS D'ATTEINTE DES OBJECTIFS DU GMAP 35
FIGURE 14: PHOTOGRAPHIE D'*AE. ALBOPICTUS* OU "MOUSTIQUE-TIGRE" 35
FIGURE 15: ÉVOLUTION DE L'IMPLANTATION D'*AE. ALBOPICTUS* EN FRANCE MÉTROPOLITAINE ET EN CORSE ENTRE 2004 ET 2010 37
FIGURE 16 : EXTENSION DE LA ZONE COLONISÉE PAR *AE. ALBOPICTUS* EN 2011 37
FIGURE 17 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS DE DENGUE ET CHIKUNGUNYA RAPPORTÉS PAR LES LABORATOIRES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE DE 2005-2006 À 2009 38
FIGURE 18 : DISTRIBUTION DES CAS IMPORTÉS D'INFECTION À CHIKUNGUNYA EN FRANCE MÉTROPOLITAINE PAR MOIS DE DÉBUT DES SIGNES, 2005-2006 38
FIGURE 19 : BILAN DE LA SURVEILLANCE DES CAS DE DENGUE ET DE CHIKUNGUNYA ENTRE LE 1ER MAI ET LE 6 SEPTEMBRE 2012 39
FIGURE 20: MODALITÉS D'INTERVENTION DES EID SELON LES RÉSULTATS DE LA SURVEILLANCE ENTOMOLOGIQUE 44
FIGURE 21: EXEMPLE D'UN ROLL-ON ANTI-MOUSTIQUES 58
FIGURE 22: EXEMPLE DE BRACELETS ANTI-MOUSTIQUES 59
FIGURE 23: EXEMPLE D'UN SERPENTIN FUMIGÈNE 61
FIGURE 24: EXEMPLES DE DIFFUSEURS ÉLECTRIQUES (1) SOUS FORME DE PLAQUETTES CHAUFFANTES ET (2) SOUS FORME LIQUIDE 62
FIGURE 25: NATURE DE L'ÉVALUATION DES SUBSTANCES BIOCIDES 64
FIGURE 26 : PHOTOGRAPHIES AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE DES ORGANES OLFACTIFS DE MOUSTIQUE (*AE. AEGYPTI* FEMELLE) 65
FIGURE 27 : STRUCTURE D'UNE SENSILLE TRICHOÏDE 66
FIGURE 28 : FONCTIONNEMENT D'UN RÉCEPTEUR IONOTROPE 66
FIGURE 29 : UN MODÈLE POSSIBLE DE FONCTIONNEMENT DU DIMÈRE DE RÉCEPTEURS OLFACTIFS EN CAS DE FORTE STIMULATION ODORANTE 67
FIGURE 30 : UN MODÈLE DE FONCTIONNEMENT POSSIBLE DU DIMÈRE DE RÉCEPTEURS OLFACTIFS EN CAS DE FAIBLE STIMULATION ODORANTE 67
FIGURE 31 : UN MODÈLE DES PROPRIÉTÉS AGONISTES ET ANTAGONISTES DES RÉPULSIFS SUR LE COMPLEXE OR/OR7 D'*AE. AEGYPTI* 69
FIGURE 32: STRUCTURE CHIMIQUE DU DEET 71
FIGURE 33: STRUCTURE CHIMIQUE DE L'IR3535 72
FIGURE 34 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA BÉTA-ALANINE 72

Rapport-Gratuit.com

FIGURE 35: STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PICARIDINE 72
FIGURE 36: STRUCTURES CHIMIQUES DU P-MENTHANE 3,8-DIOL (1) ET DU MENTHOL (2) 73
FIGURE 37: STRUCTURE CHIMIQUE DE L'EHD 73
FIGURE 38: STRUCTURE CHIMIQUE DU DMP 74
FIGURE 39: STRUCTURE CHIMIQUE DU CITRONELLAL 74
FIGURE 40 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PERMÉTHRINE 75
FIGURE 41 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA DELTAMÉTHRINE 75
FIGURE 42: ARBRE DÉCISIONNEL SIMPLIFIÉ PERMETTANT LA SÉLECTION D'UN RÉPULSIF CHEZ L'ENFANT 92
FIGURE 43 : ARBRE DÉCISIONNEL SIMPLIFIÉ PERMETTANT LA SÉLECTION D'UN RÉPULSIF CUTANÉ CHEZ LA FEMME ENCEINTE 94

Introduction

Le nombre de voyageurs a considérablement augmenté ces dernières années, que ce soit à destination de pays industrialisés ou de pays en développement, notamment tropicaux. En France, chaque année, plus de 4 millions de personnes (touristes, professionnels ou migrants) partent vers des zones à risque sanitaire élevé (Bouchaud *et al*., 2009). Dans ces régions, les conditions de vie (manque d'hygiène, température ambiante, environnement sanitaire précaire, etc.) favorisent l'installation endémique, voire l'apparition épidémique de certaines maladies. Parmi ces dernières, les maladies vectorielles transmises par les insectes représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité. Ainsi, les moustiques (*Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, etc.) transmettent des infections à plus de 700 millions de personnes chaque année. On compte parmi elles le paludisme et les arboviroses[3] comme la dengue, ou la fièvre jaune (Bouchaud *et al*., 2009). De même, notons que d'autres arthropodes sont aussi des vecteurs potentiels comme les tiques qui transmettent la maladie de Lyme, et les poux qui transmettent la fièvre récurrente cosmopolite (SMV et SFP, 2010).

Cependant, les pays industrialisés sont, depuis quelques années, eux aussi menacés par ces maladies à transmission vectorielle avec l'extension de la répartition de certains vecteurs, comme *Aedes albopictus* dans le sud de l'Europe (La Ruche *et al.*, 2010a). Ce moustique est un vecteur compétent pour la dengue et le chikungunya, et représente donc un risque notamment en France métropolitaine.

Certaines de ces pathologies vectorielles bénéficient de moyens de prophylaxie spécifiques comme la vaccination (fièvre jaune, encéphalite à tiques, encéphalite japonaise) ou la chimioprophylaxie (paludisme), et d'autres de traitements (maladie de Chagas, maladie de Lyme) (InVS, 2012b). Or, pour toutes ces infections, le moyen le plus efficace de protection reste la prophylaxie d'exposition aux piqûres de leur(s) vecteur(s). Cette protection ou lutte antivectorielle (LAV) repose sur deux grands axes. D'une part, la réduction du nombre d'arthropodes dans l'environnement par la lutte collective permet d'abaisser les niveaux de transmission. Elle repose sur des méthodes physiques (élimination des gîtes larvaires), biologiques (utilisation de prédateurs de vecteurs), génétiques (réduction du potentiel reproducteur des vecteurs) et biocides (emploi d'insecticides et de répulsifs) (ANSES, 2011 ; Carnevale & Robert, 2009). D'autre part, il est nécessaire que chacun se protège individuellement des piqûres d'insectes vecteurs par l'utilisation de diverses méthodes, parmi lesquelles les répulsifs cutanés ont une place essentielle : on parle de protection personnelle anti-vectorielle (PPAV) (SMV et SFP, 2010).

[3] Une arbovirose est une infection liée à un arbovirus (« *arthropod-borne virus* »), c'est-à-dire un virus transmis par un arthropode à un vertébré (l'homme est souvent un hôte accidentel) (Ministère en charge de la santé, 2011).

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Depuis la seconde guerre mondiale, l'utilisation des répulsifs s'est largement généralisée, avec la découverte de nouvelles molécules de synthèse comme le DEET, commercialisé en 1956 (Katz *et al.*, 2008). Ce dernier est utilisé chaque année par environ 200 millions de personnes pour se protéger contre les insectes. Plus récemment, de nouvelles substances actives ont fait leur apparition sur le marché (IR3535, KBR3023 et PMD) et semblent avoir une efficacité comparable à celle du DEET vis-à-vis des insectes nuisants et/ou vecteurs de maladies. Cependant, l'efficacité des différents répulsifs est peu documentée alors qu'il existe un nombre conséquent de produits commercialisés. Des études récentes ont également remis en question l'emploi des répulsifs à cause d'une possible toxicité neurologique du DEET et d'un manque de données concernant son mécanisme d'action (Lapied *et al.*, 2010).

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé publique souvent au premier rang lors d'une demande de conseils à l'occasion d'un voyage pour éloigner les insectes potentiellement vecteurs de maladies, ou même lors d'une demande de conseils pour éloigner les insectes nuisants. Sa position de professionnel de santé de proximité lui confère un rôle important d'information de la population vis-à-vis de la protection contre les arthropodes hématophages, et notamment les moustiques.

En effet, depuis l'implantation du moustique-tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine, la problématique de LAV est différente : il s'agit de protéger la population de moustiques piquant le jour, et ce durant toute la saison d'infestation (c'est-à-dire de mai à novembre). Le pharmacien d'officine a donc pour mission de recommander des moyens de lutte efficaces contre les piqûres d'*Aedes* (notamment l'usage de répulsifs cutanés) et de sensibiliser la population à l'importance de l'élimination des gîtes larvaires (limitation des points d'eaux stagnantes). Il doit également être apte à dispenser des conseils de bon usage des produits répulsifs et à répondre aux inquiétudes ou questionnements des patients vis-à-vis de l'émergence des arboviroses transmises par les moustiques (comme la dengue et le chikungunya) et des moyens de LAV et PPAV qui en découlent.

L'objectif de ce travail est donc de permettre au pharmacien d'officine d'acquérir ou de renforcer ses connaissances en matière de LAV et de produits répulsifs anti-moustiques en réalisant une synthèse des informations récentes. Dans un premier temps, la problématique des maladies vectorielles (vecteurs, installation, épidémiologie, dispositifs de surveillance, etc.) sera abordée. Dans un second temps, la notion de répulsif sera détaillée (définition, produits disponibles, formes galéniques, législation, mode d'action, toxicité, etc.). Enfin, la dernière partie s'attachera à répertorier les conseils que le pharmacien doit dispenser aux personnes qui souhaitent se protéger des piqûres de moustiques, aussi bien nuisants que vecteurs.

1. Moyens de lutte contre les maladies à transmission vectorielle

Il existe à l'heure actuelle plusieurs façons de lutter contre les maladies à transmission vectorielle, parmi lesquelles la LAV collective et la PPAV. Cette prévention est également assurée et coordonnée via les réseaux de surveillance épidémiologique et entomologique mis en place au niveau national.

1.1. Les maladies vectorielles

1.1.1. Les vecteurs

1.1.1.1. Définition d'un vecteur

Un vecteur désigne tout arthropode hématophage (se nourrissant de sang) qui assure la transmission biologique active d'un agent pathogène d'un vertébré à un autre vertébré (homme ou animal) (SMV et SFP, 2010 ; CNEV, 2012). Cette transmission peut être biologique, si l'agent pathogène passe par une étape de modification et/ou de multiplication dans l'organisme du vecteur, ou mécanique, dans le cas contraire (SMV et SFP, 2010).

Les arthropodes – du grec *arthron* : « articulation » et *podos* : « pied », sont des animaux invertébrés dont le corps segmenté est recouvert de chitine, et dont les pattes sont articulées (Guillaumot, 2009). Au sein des arthropodes, on distingue les insectes – dont les diptères (moustiques, simulies, phlébotomes, taons), les siphonaptères (puces), les hémiptères (punaises) et les anoploures (poux) – des arachnides, avec les acariens (tiques) (SMV et SFP, 2010). Ces deux classes réunissent la plupart des vecteurs.

Ils peuvent être responsables de différentes pathologies d'origine bactérienne (borréliose de Lyme, etc.), virale (chikungunya, fièvre jaune, dengue, etc.), ou parasitaire (paludisme, maladie de Chagas, etc.) (SMV et SFP, 2010 ; InVS, 2012b ; InVS, 2011d).

1.1.1.2. Exemple des moustiques

Les moustiques sont des insectes de l'ordre des Diptères (deux ailes), du sous-ordre des Nématocères (antennes longues), et de la famille des *Culicidae* (corps fusiforme recouvert d'écailles) (Institut Louis Malardé, 2012). On dénombre plus de 3000 espèces de moustiques à travers le Monde, dont une centaine de vecteurs (Moustiques infos, 2012). Seuls les moustiques femelles peuvent être vecteurs de maladies puisqu'elles sont, à la différence des mâles, hématophages : les repas de sang sont nécessaires à la maturation de leurs œufs (Guillaumot, 2009).

Les moustiques sont répartis en trois sous-familles (Figure 1). Les principaux genres de moustiques sont *Aedes, Anopheles* et *Culex*.

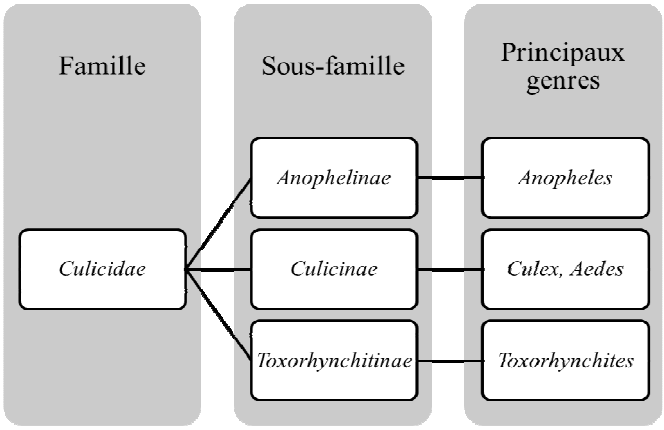


Figure 1 : Classification des *Culicidae* ou moustiques (*Anopheles Group*, 2012)

- ***Différences entre les principaux genres de moustiques***

L'activité des moustiques femelles varie selon le genre, ce qui implique une LAV adaptée. Ainsi, les moustiques du genre *Aedes*, pouvant transmettre les virus de la dengue et du chikungunya, piquent habituellement le jour (dits diurnes). Pour se protéger de ces moustiques, il est donc recommandé d'utiliser des vêtements couvrants imprégnés d'insecticides et des répulsifs cutanés toute la journée. À l'opposé, les moustiques des genres *Culex* et *Anopheles*, potentiellement vecteurs des virus West Nile ou à encéphalite et des *Plasmodium* (paludisme), piquent préférentiellement entre le coucher et le lever du soleil (dits nocturnes). La protection contre leur piqûre doit donc être maximale la nuit avec l'usage de répulsifs cutanés et surtout de moustiquaires imprégnées (InVS, 2011b).

Le tableau 1 compare les caractéristiques biologiques des trois principaux genres de moustiques. Selon les genres de moustiques, l'activité hématophage est également variable en termes de mode de piqûre et d'aspect de la piqûre. Par ailleurs, des paramètres tels que l'habitat préférentiel participent aux critères de choix des stratégies de LAV.

Tableau 1: Principales différences biologiques des moustiques *Anopheles, Aedes* et *Culex* (SMV et SFP, 2010)

Différences	***Anopheles***	***Aedes***	***Culex***
Habitat préférentiel	Préférentiellement rural mais également péri-urbain ou urbain surtout en Afrique	Variable selon les espèces, mais parfois strictement urbain	
Horaire des piqûres	Nocturne (mais espèces crépusculaires en Amérique du Sud)	Diurne	Nocturne
Mode de piqûre	En une fois	Harcèle son hôte jusqu'à avoir pris un repas complet	Ordinairement, en une fois
Type de vol	Silencieux	Bruyant	
Aspect de la piqûre	Non douloureuse, peu de signes inflammatoires	Sensible avec signes inflammatoires plus ou moins importants	

Grâce à ces données comparées concernant l'habitat, l'activité et le mode de piqûre des moustiques, il est possible de définir les mesures de protection contre leur piqûre les plus adaptées (*cf.* Partie 4.1 : Recommandations de bonne pratique en PPAV).

- ***Moustiques nuisants et/ou vecteurs***

Selon la zone géographique, les différents moustiques peuvent être vecteurs de maladies ou « simplement » nuisants. Ainsi, à La Réunion, les *Culex* ne sont que des nuisants, alors qu'ils peuvent transmettre des virus comme le West Nile en Océanie (Moustiques infos, 2012). Le tableau 2 présente les principales maladies transmises par les moustiques ou *Culicidae.*

Tableau 2: Principales affections vectorielles transmises à l'homme par les *Culicidae* (SMV et SFP, 2010)

Moustiques vecteurs	**Agents pathogènes**	**Maladies**
Anopheles	*Plasmodium sp.*	Paludisme
Aedes	*Flavivirus*	Fièvre jaune Dengue
	Alphavirus	Chikungunya
Culex	*Flavivirus*	Infection à West Nile virus Encéphalite japonaise
Tous les genres de moustiques	*Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*	Filariose lymphatique

- ***Cycle de vie du moustique***

L'existence d'un moustique est rythmée par quatre stades de développement (œuf, larve, nymphe et adulte). On dit donc des moustiques qu'ils sont des insectes à métamorphose complète (holométaboles) car le passage de l'état larvaire à l'état adulte se fait par un état intermédiaire nymphal (Guillaumot, 2009).

Le cycle biologique du moustique se décompose en deux phases :

- Une phase aquatique pré-imaginale[4] (« avant les adultes » : œuf, larve et nymphe),
- Une phase aérienne (stade adulte).

La phase aqueuse, indispensable à la transformation des œufs en adultes donc indispensable à la survie de l'espèce, est une cible majeure pour les actions de lutte anti-vectorielle.

Les différents stades de développement du moustique sont décrits dans la figure 2.

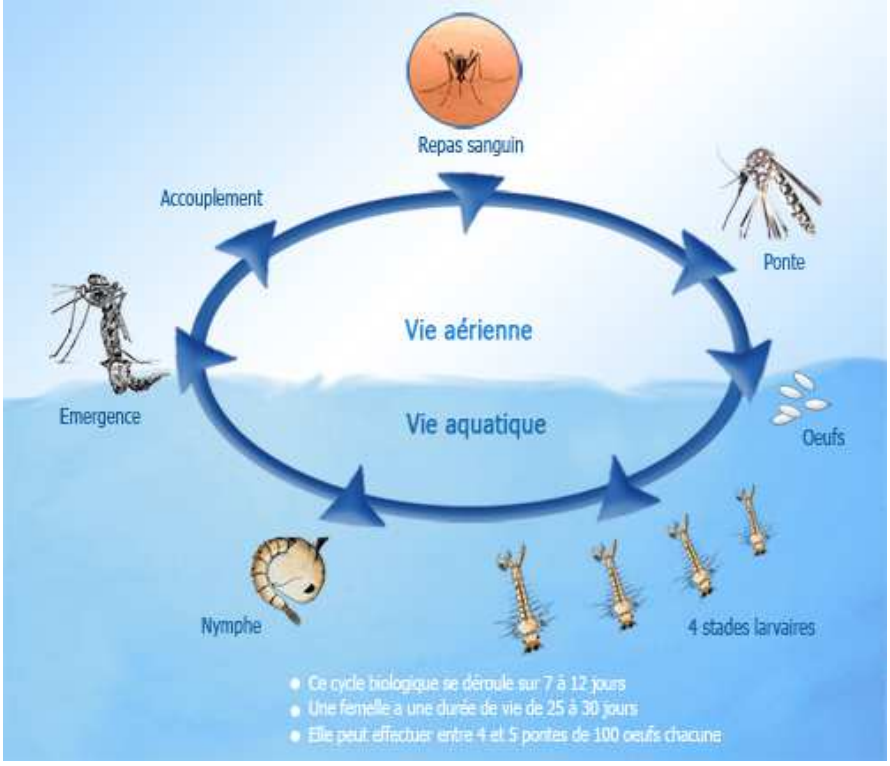


Figure 2: Cycle de vie du moustique (Institut Louis Malardé, 2012)

Après accouplement, la femelle fécondée fait un premier repas de sang pour prélever les nutriments nécessaires à la maturation de ses œufs. Elle n'a besoin d'être fécondée qu'une fois puisqu'elle dispose d'un système de stockage des spermatozoïdes qui lui permet de pondre de façon répétée jusqu'à la fin de sa vie.

[4] L'*imago* est l'adulte chez les arthropodes (SMV et SFP, 2010).

Environ trois jours plus tard, la femelle moustique est prête à pondre. Elle est à la recherche d'un gîte d'eau stagnante propice au développement de ses larves. La majorité des gîtes sont créés par l'homme : ils peuvent être domestiques (vases d'appartement, soucoupes de pots de fleurs, etc.) ou péri-domestiques (ornements de jardins, coupelles de plantes vertes, vieux pneus, poubelles, puits, bassins, abreuvoirs pour animaux, récipients abandonnés, etc.). La femelle *Aedes* peut également choisir des gîtes naturels pour pondre ses œufs : trous d'arbres, plantes à grandes feuilles, noix de coco, etc. (Ministère en charge de la santé, 2010). Il existe en effet des différences de typologie de gîtes larvaires selon les genres de moustiques : eaux résiduelles peu profondes dans les ravines ou les champs pour *Anopheles,* gîtes anthropiques en milieu urbain pour *Aedes,* eaux plutôt riches en matières organiques pour *Culex*, etc. (Guillaumot, 2009). Le moustique femelle pond environ 50 à 400 œufs à la surface de l'eau. Les œufs peuvent être très résistants dans l'environnement (œufs d'*Aedes*), ils peuvent s'adapter aux conditions climatiques : si les conditions sont défavorables (sécheresse, basse température), ils entrent en phase de dormance (diapause), sinon ils sont prêts à éclore en 1 ou 2 jours pour laisser place à des larves d'environ 2 millimètres.

Les larves subissent trois mues avant d'atteindre leur taille maximale d'environ 10 millimètres en 6 à 12 jours selon les conditions environnementales (Guillaumot, 2009 ; Institut Louis Malardé, 2012). Elles respirent généralement grâce à un siphon en se collant à la surface de l'eau et se nourrissent de plancton, de matière organique ou de petits animaux aquatiques. Au bout de 6 à 10 jours, la larve de stade 4 donne naissance à une nymphe. C'est ensuite qu'a lieu l'émergence : en moins de 5 minutes, la nymphe va s'ouvrir au niveau du thorax pour laisser le moustique adulte ou « *imago* » s'élever en déployant ses pattes, ses ailes et ses antennes pour ensuite s'envoler.

Les moustiques adultes mesurent, selon les espèces, de 5 à 20 millimètres (le mâle est généralement plus petit que la femelle et possède des antennes plumeuses). Les mâles se nourrissent de nectar de fleurs et de jus de fruits, alors que les femelles s'alimentent essentiellement avec du sang (Guillaumot, 2009 ; Institut Louis Malardé, 2012).

1.1.1.3. Mécanisme de la piqûre d'arthropode

Pour la plupart des arthropodes, seules les femelles adultes sont hématophages : ce sont donc les seules qui piquent. En effet, une fois les femelles fécondées, elles sont à la recherche de protéines, présentes dans le sang des hommes et animaux (tous les vertébrés en général), pour la maturation de leurs œufs (Guillaumot, 2009 ; Moustiques infos, 2012).

- ***Repérage de l'hôte***

Les insectes, et notamment les moustiques femelles, repèrent leur proie par les odeurs corporelles (acide lactique) et le dioxyde de carbone (CO_2) émis. À proximité, le moustique

utilise la perception des mouvements, des formes, des couleurs, et de la chaleur pour atterrir sur la peau et effectuer son repas de sang (Guillaumot, 2009 ; ARS Corse, 2012). Le moustique utiliserait également l'ouïe pour repérer sa cible puisqu'il serait plus attiré par les personnes parlant fort (Maurille, 2005).

- ***Facteurs favorisants***

Plusieurs facteurs augmentent le risque d'être piqué par un arthropode. D'après une étude sur les moustiques du genre *Aedes*, les conditions extérieures comme la luminosité, la température ambiante (de 15 à 32°C), l'humidité (jusqu'à 85%) ou encore la pression atmosphérique pourraient influer sur la fréquence de piqûre. De même, l'humidité et la température du corps humain ainsi que les odeurs émises par l'homme (dioxyde de carbone de l'air expiré, acides aminés et hormones sexuelles provenant de la sueur, du sébum ou du sang circulant) peuvent attirer les moustiques femelles (Maurille, 2005 ; Carnevale & Robert, 2009).

- ***Piqûre par le moustique***

La première étape du cycle de transmission d'une maladie vectorielle correspond à la contamination de l'arthropode par un malade dont l'agent pathogène circule dans le sang périphérique. Le sang contaminé est aspiré par le labre (canal alimentaire) jusqu'à l'œsophage et l'estomac (Figure 3). L'agent pathogène traverse ensuite la paroi de l'estomac pour se répliquer dans les glandes salivaires du vecteur. La phase qui sépare la contamination du moustique vecteur par un repas de sang et l'infection de ses glandes salivaire est appelée période d'incubation extrinsèque (Guillaumot, 2009).

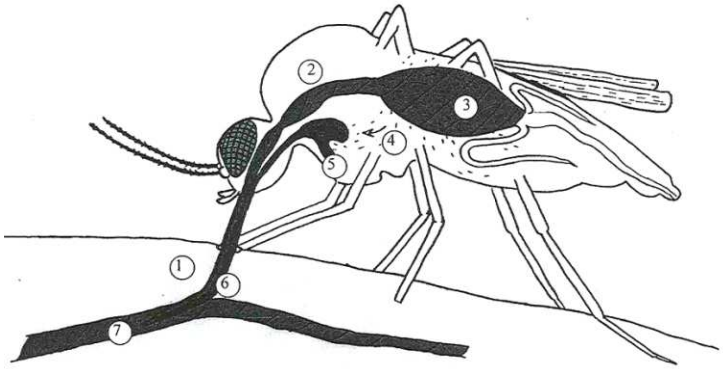


Figure 3 : Les étapes de la transmission vectorielle par un moustique femelle (Moustiques Infos, 2012) (1) labre ; (2) œsophage ; (3) estomac ; (4) paroi de l'estomac ; (5) glandes salivaires ; (6) labium et hypopharynx

Lors de son prochain repas de sang, le moustique femelle prélèvera du sang par le labre et injectera également de la salive par l'hypopharynx, comme à chaque piqûre puisqu'elle contient des composants anesthésiants et anticoagulants. La salive étant contaminée par

l'agent pathogène présent dans les glandes salivaires, cette nouvelle piqûre inocule l'individu. Le cycle de transmission est lancé et potentiellement multipliable, tant que le contact vecteur-hôte-pathogène subsiste.

L'étape de développement du pathogène dans le vecteur peut être plus ou moins longue selon l'espèce du vecteur et la nature de l'agent pathogène. Ainsi, la multiplication du virus de la dengue et sa migration vers les glandes salivaires de l'*Aedes* dure en moyenne dix jours (Ministère en charge de la santé, 2010). Le moustique infecté peut ensuite piquer pour transmettre l'arbovirus durant toute sa vie et également le transmettre à la génération suivante (transmission transovarienne). Il joue ainsi le rôle de vecteur et de réservoir (OMS, 2012 ; INRS, 2010). Concernant le virus du chikungunya (CHIKV), la phase de réplication au sein de l'organisme du moustique vecteur nécessite 5 à 7 jours. Après ce délai, le moustique devient infectant et peut transmettre le CHIKV.

1.1.2. Les hôtes

Selon l'agent pathogène et l'espèce de l'arthropode vecteur, l'hôte peut être différent. Il est donc difficile de les répertorier. Il peut s'agir de rongeurs, de mammifères sauvages, d'oiseaux, de primates ou encore d'humains (espèces anthropophiles ou zoophiles) (SMV et SFP, 2010). Les principales maladies vectorielles ainsi que leurs hôtes sont répertoriés en annexe 1.

1.1.3. Les conditions d'installation d'une maladie vectorielle

Pour qu'une pathologie à transmission vectorielle s'installe dans une zone jusque-là indemne, plusieurs conditions doivent être réunies, notamment une population suffisamment dense de vecteurs compétents et d'hôtes, et l'introduction du virus par l'arrivée de sujets virémiques (cas d'importation) (La Ruche *et al*., 2010a).

Certains facteurs sont également reconnus comme associés à un risque d'épidémie (CIRE Antilles Guyane, 2011). Il s'agit de facteurs propres à la population (densité, immunité, facteurs socio-économiques, etc.), à l'environnement (vecteur, conditions climatiques, etc.) et à l'agent pathogène (sérotype, pathogénicité, etc.), comme présenté sur la figure 4.

Rapport-Gratuit.com

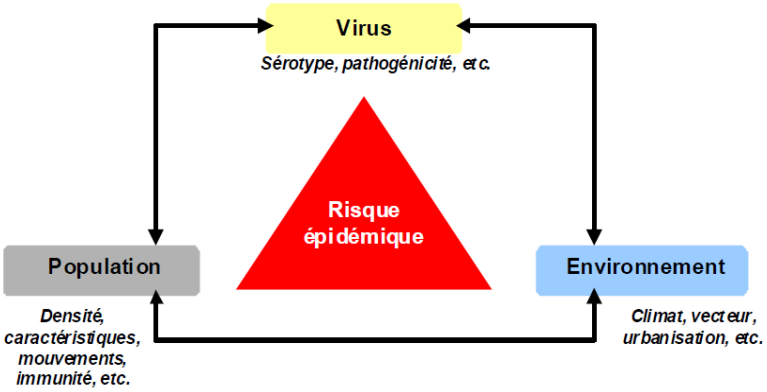


Figure 4 : Facteurs influençant le risque épidémique (CIRE Antilles Guyane, 2011)

1.1.3.1. Les facteurs liés à la population

La densité de population est un élément indispensable à la propagation d'une maladie vectorielle. Ceci est particulièrement vrai si le vecteur vit en zone urbaine et se nourrit au contact des humains, comme les moustiques du genre *Aedes*, vecteurs de la dengue et du chikungunya. De même, des conditions de vie « précaires », comme l'absence d'accès à l'eau courante et de raccordement à un réseau d'assainissement, sont favorables à la création de lieux de pontes (eaux stagnantes pour les moustiques) et donc aux contacts entre le vecteur et la population.

L'immunité de la population vis-à-vis du pathogène circulant joue un rôle majeur dans les épidémies : un taux faible favorise les épidémies fréquentes et de grande ampleur alors qu'un taux suffisamment élevé protège la population des épidémies (CIRE Antilles Guyane, 2011).

1.1.3.2. Les facteurs liés au vecteur

Les caractéristiques du vecteur peuvent aussi moduler le risque de transmission. Un vecteur qui présente un fort risque épidémique est un vecteur qui est présent selon une densité vectorielle suffisante, qui a des contacts fréquents avec son hôte et qui a une durée de vie supérieure à la période d'incubation extrinsèque du pathogène (Guillaumot, 2009 ; CIRE Antilles Guyane, 2011).

1.1.3.3. Les facteurs liés à l'environnement

Les conditions climatiques influent également sur le risque d'épidémie. La chaleur augmenterait ainsi le risque de survenance d'une épidémie par plusieurs effets sur les moustiques vecteurs de la dengue (CIRE Antilles Guyane, 2011) :

- Diminution de la période d'incubation extrinsèque (probabilité plus élevée qu'un moustique vive assez longtemps pour transmettre l'arbovirus),

- Accélération du cycle du moustique (passage plus rapide à l'âge adulte vecteur et transmission du virus à la descendance),
- Augmentation de la vitesse de réplication du virus (augmentation de la transmission).

D'une moindre manière, l'humidité et les précipitations favoriseraient les épidémies de dengue par la création de gîtes larvaires péri-domiciliaires (eaux stagnantes autour des habitations pour la ponte des œufs et le développement des larves). Paradoxalement, de fortes sécheresses (notamment en Martinique) ont déjà montré leur implication dans la survenue d'épidémies de dengue puisque la population a tendance à stocker de l'eau à l'intérieur des habitations (gîtes larvaires intra-domiciliaires) et à être moins vigilante concernant la protection personnelle contre les piqûres de moustiques. Les fortes chaleurs liées à la sécheresse sont également un facteur de risque (CIRE Antilles Guyane, 2011).

L'Institut national pour la prévention et l'éducation pour la santé (INPES), en accord avec le Ministère en charge de la Santé, a publié des outils d'information pour le grand public concernant la transmission des arboviroses tropicales comme la dengue et le chikungunya en France métropolitaine. Une affiche expliquant les modalités de survenance d'une épidémie dans le sud de la France est présentée en figure 5. Elle résume les points essentiels dans l'apparition d'une épidémie d'arbovirose en France.

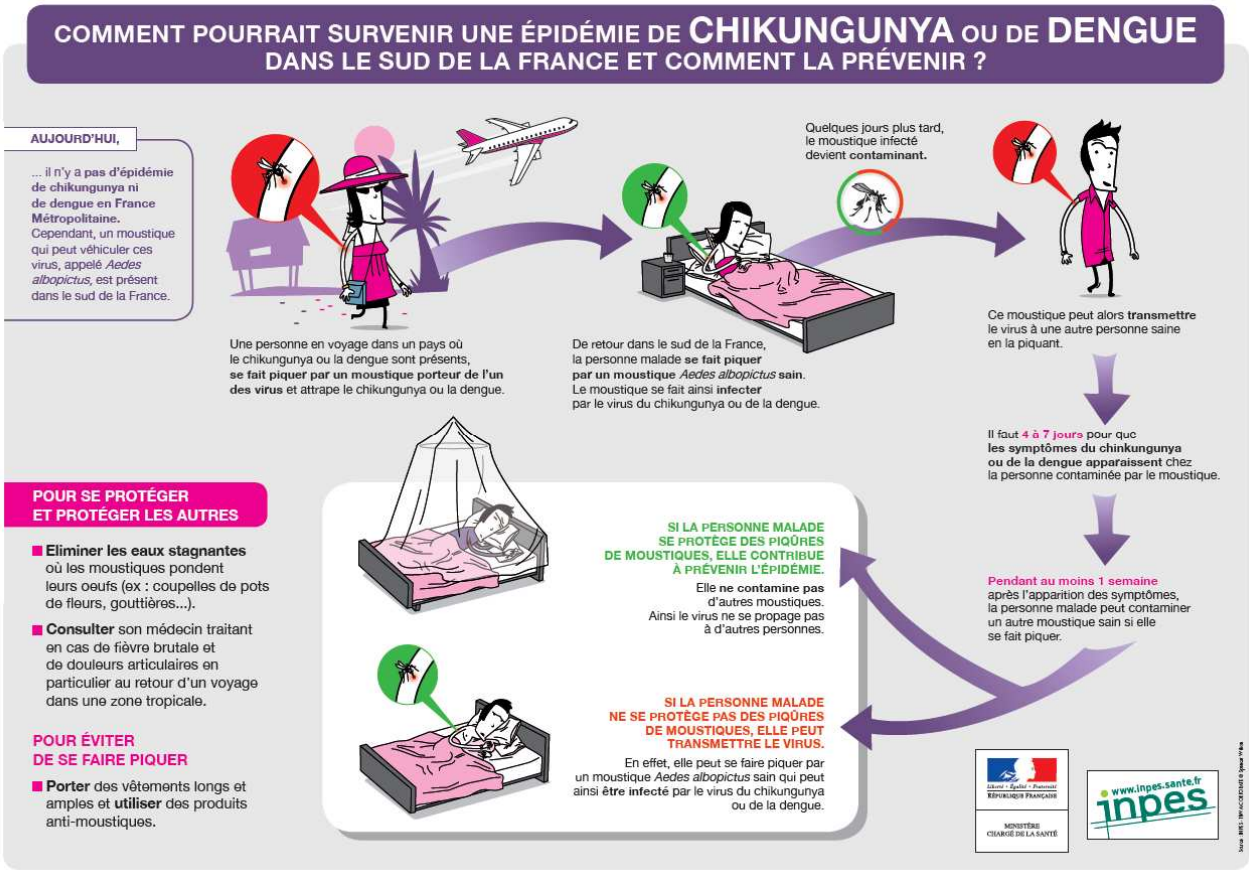


Figure 5: Infographie expliquant les modalités de survenance d'une épidémie de dengue ou de chikungunya dans le sud de la France (INPES, 2010)

RapportGratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

1.1.4. Exemple de deux maladies vectorielles : la dengue et le chikungunya

En France métropolitaine et dans les départements et territoires d'Outre-Mer (DOM-TOM), la dengue et le chikungunya représentent une menace épidémiologique importante depuis l'installation du moustique-tigre, vecteur compétent. L'émergence de ces deux pathologies sur le territoire français impose une surveillance et une protection efficace de la population vis-à-vis des piqûres d'*Ae. albopictus.* Le pharmacien d'officine est souvent en première ligne pour répondre aux demandes de conseils des patients face aux piqûres de moustiques : il doit être apte à les informer sur les moyens de protection efficaces contre les piqûres d'*Aedes* et à les sensibiliser au risque de transmission de la dengue et du chikungunya.

1.1.4.1. La dengue

La dengue, parfois appelée « grippe tropicale » est une arbovirose transmise à l'homme par les moustiques du genre *Aedes, Ae. aegypti* étant le principal vecteur (Institut Pasteur, 2011 ; OMS, 2012). Arbovirose la plus répandue dans le monde (Hatchuel *et al*., 2009), c'est une affection qui sévit principalement dans les régions tropicales et subtropicales. Néanmoins, depuis quelques années, le virus en expansion a touché les Antilles lors des épidémies de 2010 puis a fait son apparition en France métropolitaine où *Ae. albopictus,* un autre vecteur compétent pour la dengue, est désormais implanté (Institut Pasteur, 2011). La transmission a surtout progressé en zones urbaines et péri-urbaines, où le moustique *Aedes* est particulièrement actif (OMS, 2012).

- ***Le virus de la dengue***

Le virus de la dengue (DENV), un virus à ARN dont on distingue quatre sérotypes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4), appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus* (INRS, 2010 ; Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, 2012). L'infection par le virus de la dengue n'induit pas d'immunité croisée : après infection par un des sérotypes de la dengue (dengue primaire), la personne développe une immunité contre le sérotype contaminant, mais pas envers les trois autres (Dejour-Salamanca *et al.,* 2010). Ainsi, l'émergence d'un autre sérotype n'ayant jamais circulé ou pas depuis de nombreuses années, pourrait être à l'origine d'une épidémie de dengues secondaires, pour lesquelles le risque de développer une forme hémorragique grave serait multiplié par dix (HAS, 2009). Ce phénomène s'explique par l'hypothèse d'Halstead selon laquelle la primo-infection par le virus de la dengue entraînerait la production de deux types d'anticorps différents (Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, 2012) :

- des anticorps dits « homologues », qui procurent une immunité à vie contre ce sérotype,

- des anticorps dits « hétérologues » (reconnaissant les quatre sérotypes viraux) ou « facilitants », qui favorisent la multiplication virale lors d'une seconde infection, d'où le risque majoré de formes graves de dengues secondaires.

➢ *Cycle de la dengue*

Le virus de la dengue peut se transmettre selon deux cycles (Figure 6). Le cycle sylvatique ou enzootique, principalement décrit en Afrique et en Asie, correspond à la transmission du DENV d'un singe à un autre par l'intermédiaire des *Ae. furcifer* et *Ae. africanus*. C'est ce cycle qui a été décrit à l'origine chez les primates en zones rurales (les singes représentent le réservoir forestier).

Plus tard, après adaptation des virus de la dengue à d'autres espèces d'*Aedes (Ae. aegypti, albopictus* et *polynensis),* des cas humains de dengue ont été décrits. Les DENV sont transmis d'homme à homme, en zones urbaines, via un cycle épidémique (Duong *et al.*, 2009).

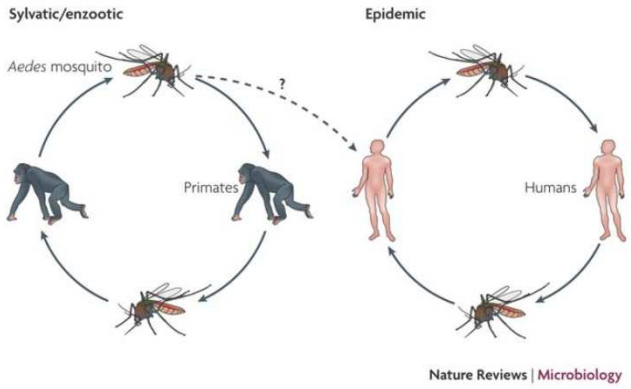


Figure 6: Les deux cycles de transmission des DENV (Whitehead *et al*., 2007)

➢ *Clinique de la dengue*

Après la piqûre infectante, la dengue se manifeste après une période d'incubation de 5 à 7 jours ou 2 à 15 jours selon les sources (Hatchuel *et al*., 2009 ; InVS, 2011d ; INPES & Ministère en charge de la santé, 2011). La phase virémique débute quelques jours avant l'apparition des signes cliniques et dure jusqu'à environ 7 jours après les premiers signes (Figure 7). Pendant cette période, la personne malade risque, si elle se fait piquer, de contaminer d'autres moustiques sains et donc d'initier une chaîne de transmission de la dengue dans son entourage (INPES & Ministère en charge de la santé, 2011). Des mesures de protection personnelle s'imposent.

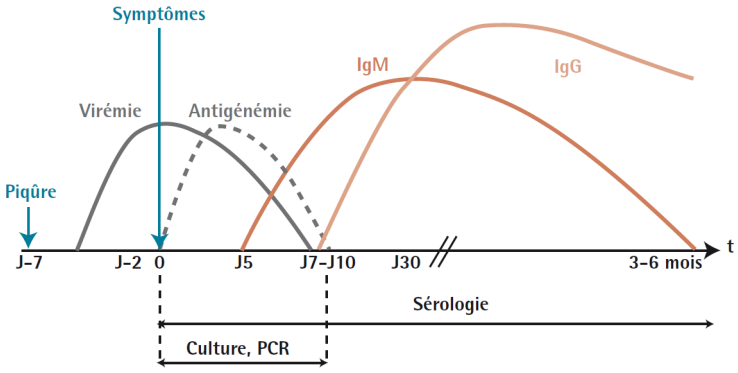


Figure 7: Chronologie des données virologiques et sérologiques au cours de la dengue (INPES & Ministère en charge de la santé, 2011)

La dengue comprend une large variété de formes cliniques : formes pauci ou asymptomatiques (quelques jours de fièvre seulement), dengue classique (DF pour « *dengue fever* »), ou dengue hémorragique (DHF pour « *dengue haemorrhagic fever* ») plus ou moins associée à un syndrome de choc (DSS pour « *dengue shock syndrome* ») (HAS, 2009). La plupart des cas de dengue sont peu ou pas symptomatiques (50 à 87%), mais les formes hémorragiques sévères potentiellement létales représentent 1 à 5% des cas de dengue (Dejour-Salamanca *et al.*, 2010).

La forme clinique classique (DF) se manifeste par un syndrome pseudo-grippal comprenant une fièvre élevée (supérieure à 38,5°C) d'apparition brutale associée à des céphalées, arthralgies, douleurs rétro-orbitaires, myalgies, courbatures, éruptions cutanées et asthénie (Hatchuel *et al.*, 2009 ; INPES & Ministère en charge de la santé, 2011 ; HAS, 2009). La dengue classique évolue sur une dizaine de jours mais la convalescence peut être longue, avec une fatigue persistante pendant plusieurs mois (INPES & Ministère en charge de la santé, 2011).

Le passage à une forme sévère survient généralement après 3 à 7 jours de fièvre au moment de la défervescence fébrile (baisse brutale de la fièvre) (INPES & Ministère en charge de la santé, 2011). La dengue hémorragique (DHF) se manifeste par l'apparition de pétéchies, d'épistaxis, de douleurs abdominales intenses, de vomissements répétés, d'hypotension, etc. (INPES & Ministère en charge de la santé, 2011 ; OMS, 2012). La DHF peut évoluer vers une forme sévère avec fuite plasmatique, détresse respiratoire, troubles de la coagulation de type CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée) et défaillances viscérales (OMS, 2012).

- ***Prévention et traitement***

Il n'existe à l'heure actuelle ni traitement curatif, ni vaccin (OMS, 2012). La prise en charge thérapeutique repose sur la surveillance et les traitements symptomatiques. Les points-clés de

la prise en charge des cas de dengue sont les suivants (INPES & Ministère en charge de la santé, 2011) :

- Information du patient à propos du risque de transmission à son entourage et des mesures de PPAV à mettre en place pendant au moins 7 jours (*cf.* Partie 4.1. Recommandations de Bonne Pratique en PPAV),
- Signalement du cas suspect ou déclaration du cas confirmé,
- Administration d'un traitement antalgique et antipyrétique, comme le paracétamol de palier 1 par exemple. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à éviter en raison du risque hémorragique,
- Hydratation suffisante *per os* avec de l'eau associée ou non à des solutés de réhydratation orale (ou intraveineuse (IV) en cas de déshydratation sévère),
- Surveillance de façon renforcée des sujets à risque de formes sévères : femmes enceintes, nouveau-nés, personnes âgées, immunodéprimés, insuffisants rénaux ou hépatiques et patients traités par antihypertenseur agissant sur le SRAA (système rénine angiotensine aldostérone),
- Surveillance des paramètres biologiques suivants : hématocrite, protéines et électrolytes sériques, gaz sanguins, plaquettes, temps de coagulation et transaminases,
- Hospitalisation et réhydratation IV en cas de DHF (Despres & Renaudat, 2008),
- Remplissage vasculaire avec correction des troubles électrolytiques, oxygénothérapie et éventuellement transfusion sanguine en cas de DSS (Guillaumot, 2009 ; Despres & Renaudat, 2008).

Plusieurs vaccins actuellement en phases II et III d'essais cliniques (Chimerivax®, Replivax®, etc.) offrent des perspectives pour l'avenir (Leorat, 2011). La principale difficulté réside dans la formulation d'un vaccin qui protège contre les quatre sérotypes du virus de la dengue à cause de la problématique des anticorps facilitants (OMS, 2011). C'est notamment le souci que rencontrent les laboratoires Sanofi Pasteur avec la mise au point de leur vaccin tétravalent baptisé « CYD-TDV ». Il a montré une protection significative contre seulement trois des quatre sérotypes ; ce vaccin chimérique reste inefficace vis-à-vis du DEN-2 (Sabchareon *et al.*, 2012).

1.1.4.2. Le chikungunya

Le chikungunya, du *makondé* (dialecte de Tanzanie) « l'homme qui marche courbé », est une arbovirose transmise à l'homme par les moustiques du genre *Aedes* (*Ae. spp*. dont *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*) (INPES & Ministère en charge de la santé, 2008). Ce nom illustre la posture caractéristique des patients atteints de chikungunya, en raison des douleurs articulaires qu'il entraîne (Institut Pasteur, 2010).

Le chikungunya a déjà provoqué de nombreuses épidémies en Asie, en Afrique et en Océanie. La transmission du virus s'est particulièrement développée dans l'Océan Indien en 2005 et 2006, notamment à La Réunion et en Inde. Enfin, depuis 2007, des cas de chikungunya ont été rapportés en Italie puis en France, où *Ae. albopictus* est implanté (Institut Pasteur, 2010).

- ***Le virus du chikungunya***

Le virus du chikungunya (CHIKV) est un virus à ARN du genre *Alphavirus* qui appartient à la famille des *Togaviridae*. Il a été isolé pour la première fois lors d'une épidémie à Entebbe (Ouganda) en 1953 (INPES & Ministère en charge de la santé, 2008).

- ***Cycle du chikungunya***

Comme la dengue, le chikungunya peut se transmettre selon deux modes : le cycle sylvatique et le cycle endémique. En milieu urbain, le virus du chikungunya est transmis d'homme à homme par l'intermédiaire des moustiques du genre *Aedes* (Gaüzère, 2011).

Après la piqûre infectante de l'*Aedes*, la personne contaminée passe par une phase silencieuse d'incubation de 4 à 7 jours (pouvant être comprise entre 1 et 12 jours) (Figure 8).

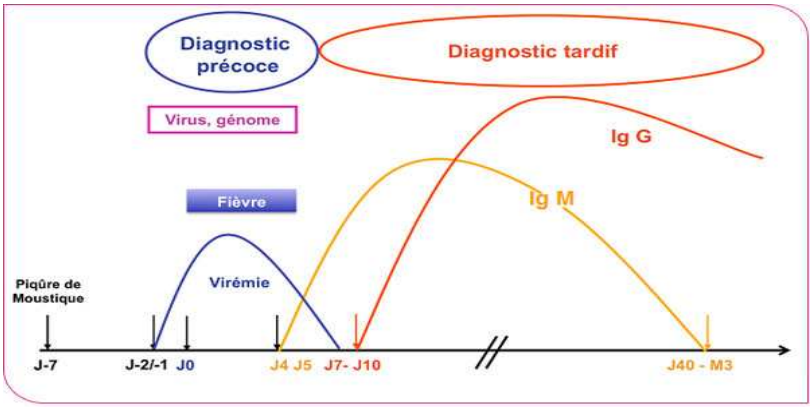


Figure 8: Chronologie des données virologiques et sérologiques au cours du chikungunya
(InVS, 2011a)

Dès l'apparition des premiers signes cliniques, l'ARN viral est présent dans la circulation sanguine pour une durée moyenne de 7 jours. Durant cette phase de virémie, l'utilisation de moyens de protection personnelle (répulsifs, moustiquaires imprégnées, etc.) est indispensable pour éviter que la personne se fasse piquer et qu'elle transmette le CHIKV à d'autres moustiques permettant ainsi d'entretenir le cycle de transmission du chikungunya dans son entourage (Figure 9) (INPES & Ministère en charge de la santé, 2008).

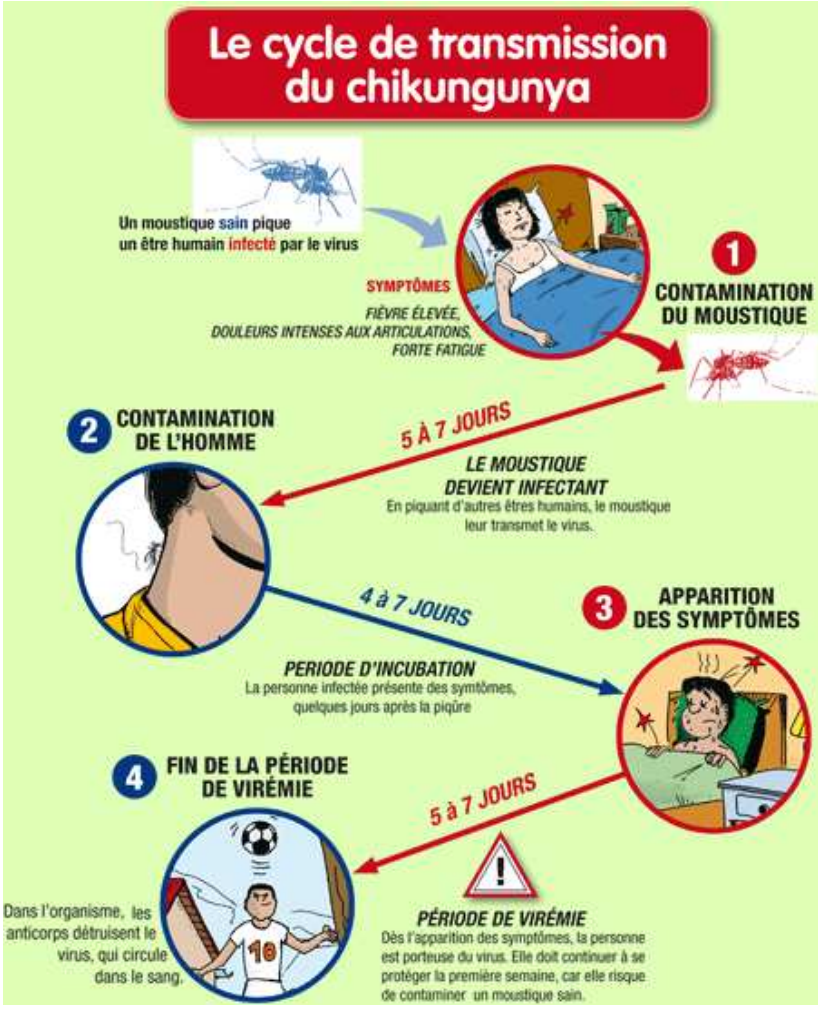


Figure 9: Cycle de transmission du CHIKV (Moustiques infos, 2012)

- ***Clinique du chikungunya***

Comme la dengue, le chikungunya présente diverses formes cliniques.

Après une période d'incubation généralement comprise entre 4 et 7 jours, la forme clinique classique de chikungunya se manifeste par l'apparition brutale d'une fièvre élevée (plus de 38,5°C) associée à des douleurs articulaires invalidantes touchant principalement les extrémités des membres (poignets, chevilles, mains) et le rachis. D'autres symptômes peuvent également survenir : des myalgies (dans 70 à 99% des cas), des céphalées ou une éruption maculo-papuleuse du tronc et des membres (dans 50% des cas). Des hémorragies mineures à type de gingivorragies ou d'épistaxis ont été décrites chez l'enfant (INPES & Ministère en charge de la santé, 2011 ; Institut Pasteur, 2010 ; Gaüzère, 2011). L'évolution peut être rapidement favorable, après une phase de convalescence de plusieurs semaines durant laquelle les arthralgies parfois invalidantes ainsi qu'une asthénie importante peuvent persister (Gaüzère, 2011). Certains patients décrivent aussi une perte de poids (liée à une dysgueusie) ou une chute de cheveux (INPES & Ministère en charge de la santé, 2008). Dans certains cas, la maladie peut évoluer vers une phase chronique caractérisée par des arthralgies persistantes

(pendant plusieurs mois, voire plusieurs années) (INPES & Ministère en charge de la santé, 2008).

Il existe également des cas de chikungunya asymptomatiques. A l'opposé, les récentes épidémies à La Réunion ont montré l'existence de formes atypiques graves ayant donné lieu à plusieurs décès. Il s'agissait le plus souvent de manifestations digestives, neurologiques ou hépatiques (INPES & Ministère en charge de la santé, 2008).

- ***Prévention et traitement***

En l'absence de traitement antiviral spécifique, la prise en charge du chikungunya est essentiellement symptomatique. Elle repose sur (Gaüzère, 2011) :

- L'information du patient à propos du risque de transmission à son entourage et des mesures de PPAV à mettre en place pendant au moins 7 jours (*cf.* Partie 4.1. Recommandations de Bonne Pratique en PPAV),
- Le signalement du cas suspect ou la déclaration du cas confirmé,
- La surveillance de façon renforcée des sujets à risque de formes sévères : femmes enceintes, nouveau-nés, personnes âgées, immunodéprimés, insuffisants rénaux ou hépatiques et patients traités par antihypertenseur agissant sur le SRAA (système rénine angiotensine aldostérone),
- Des antalgiques non salicylés (paracétamol en première intention) (INPES & Ministère en charge de la santé, 2008),
- Des AINS (dans le respect des contre-indications),
- Des corticoïdes à doses dégressives dans les formes chroniques invalidantes,
- Du méthotrexate ou des anti-TNF alpha pour les formes rhumatismales chroniques,
- Des séances de kinésithérapie après la phase fébrile,
- Un traitement en réanimation pour les formes les plus graves.

1.2. Épidémiologie des maladies vectorielles à travers quelques exemples

Afin de mieux comprendre l'intérêt des répulsifs en santé publique, il est important d'avoir quelques notions d'épidémiologie des maladies vectorielles.

Dans cette partie, seules certaines de ces pathologies seront abordées. Les moustiques sont les vecteurs des trois maladies choisies : a) la dengue, car elle a provoqué des épidémies dans les DOM-TOM) ; b) le chikungunya, puisqu'il existe actuellement un risque d'épidémie en Europe depuis l'installation d'un vecteur compétent ; et c) le paludisme, car il représente un problème de santé publique majeur (La Ruche *et al.*, 2010a ; WHO & Global malaria

programme, 2011). Dans un premier temps, l'épidémiologie de certaines de ces infections sera abordée à l'échelle mondiale, puis dans un second temps, à l'échelle nationale.

Pour plus d'informations sur les autres pathologies vectorielles, un tableau regroupant les principales infections humaines et zoonotiques à transmission vectorielle, avec leurs caractéristiques épidémiologiques, est consultable en annexe 1.

1.2.1. Dans le Monde

1.2.1.1. Exemple de la dengue

C'est l'arbovirose la plus répandue dans le monde (50 millions de cas annuels selon l'Organisation mondiale de la santé ou OMS), et elle affecte tous les continents (surtout l'Amérique latine et l'Asie). L'OMS estime que 2,5 milliards de personnes y sont exposées (soit deux cinquièmes de la population mondiale) et que 22 000 en meurent chaque année (Dejour-Salamanca *et al*., 2010 ; La Ruche *et al.*, 2010b).

Comme le montre la figure 10, la dengue est actuellement en recrudescence. Les épidémies se sont intensifiées ces dernières années : épidémies de 2008-2009 en Nouvelle-Calédonie, de 2009 au Cap-Vert, de 2010 aux Antilles françaises, de 2010 aux Comores, etc.

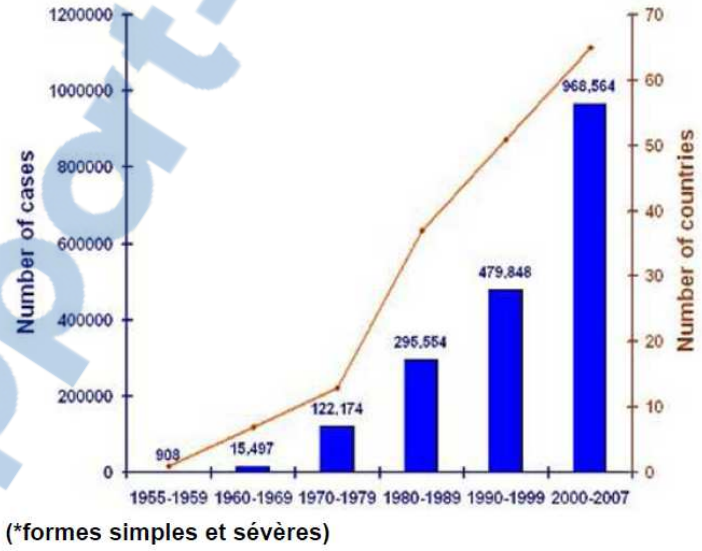


Figure 10: Nombre annuel moyen de cas de dengue et nombre annuel moyen de pays notifiant des cas à l'OMS, 1995-2007 (InVS, 2011b)

La propagation du virus a lieu dans les pays déjà touchés par la dengue, mais également dans des zones jusque-là indemnes. Ainsi, en 2010, des cas autochtones ont été déclarés en Amérique du Nord (Floride) et également en Europe (deux cas en Croatie et deux en France, à Nice dans les Alpes-Maritimes) (Ministère en charge de la santé, 2011 ; InVS, 2011b).

Rapport-Gratuit.com

1.2.1.2. Exemple du chikungunya

Cette pathologie à transmission vectorielle touche principalement deux continents, l'Afrique et l'Asie, mais aussi l'Océanie (Nouvelle-Calédonie) et depuis peu, l'Europe. L'Amérique est indemne du virus.

Ces dernières années, d'importantes épidémies ont été déclarées, notamment en 2005 et 2006 dans l'Océan Indien (Figure 11). À la Réunion, les *Aedes* ont infecté 266 000 personnes entre 2005 et 2006, soit une prévalence du chikungunya de 34%. À Mayotte, la prévalence était estimée à 38%. Le virus s'est ensuite propagé en Asie, surtout en Inde avec plus d'1,4 millions de cas estimés (Ministère en charge de la santé, 2011 ; InVS, 2011c).

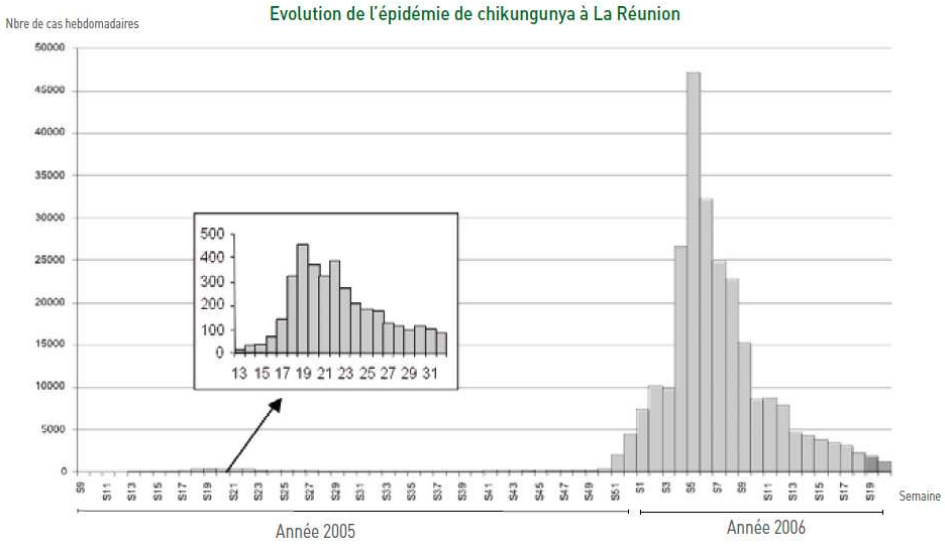


Figure 11: Évolution du nombre de cas hebdomadaires de chikungunya lors de l'épidémie de 2006 à La Réunion
(Moustiques infos, 2012)

Comme pour la dengue, la circulation du virus chikungunya s'est récemment étendue à l'Europe. En 2007, un premier cas importé d'Inde en Italie a engendré la première épidémie (InVS, 2011c). Depuis, dans le sud-est de la France métropolitaine, où une espèce d'*Aedes* est implanté (*Ae. albopictus*), un foyer de deux cas autochtones a été identifié en septembre 2010 à Fréjus (Var) (Ministère en charge de la santé, 2011 ; InVS, 2011c).

1.2.1.3. Exemple du paludisme

Le paludisme est une infection parasitaire, due à quatre espèces de *Plasmodium*, transmise par la piqûre de moustiques du genre *Anopheles.* Le paludisme est un problème de santé publique à l'échelle mondiale puisque 40% de la population y est exposée, mais il affecte tout particulièrement le continent africain.

D'après le rapport 2011 de l'OMS sur le paludisme dans le Monde, 106 pays sont en situation d'endémie palustre et 216 millions de cas de paludisme ont été déclarés[5] en 2010, dont plus de 80% en Afrique. En 2010, le nombre des décès dus au paludisme s'élève à 655 000, dont 91% en Afrique (principalement chez l'enfant). En Afrique, les décès estimés dus au paludisme représentaient 0,5 à 5‰ de la population en 2006 (Figure 12) (WHO & Global malaria programme, 2011).

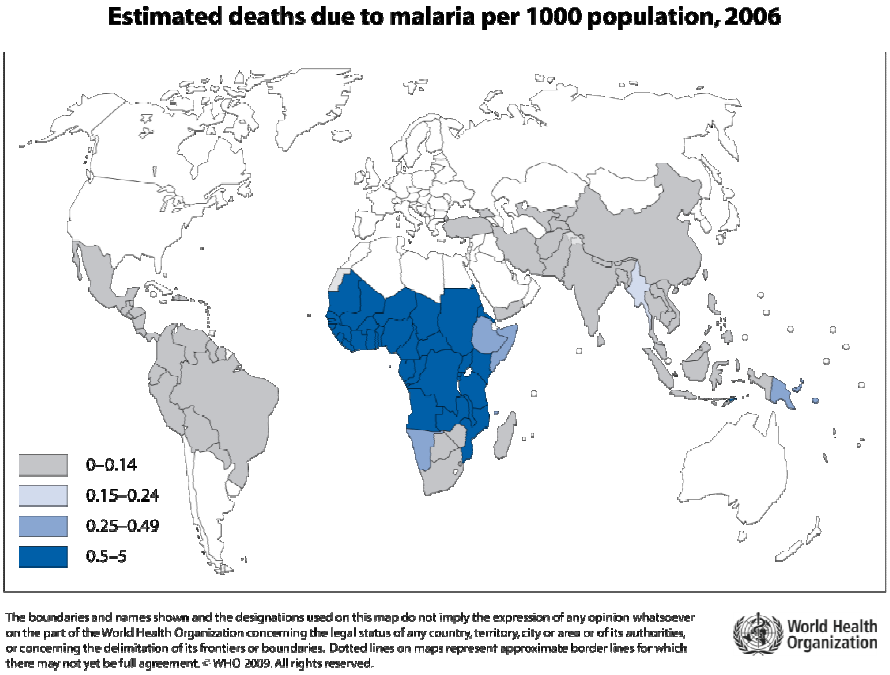


Figure 12 : Estimation du nombre de décès dus au paludisme en ‰ de la population, 2006 (WHO, 2011)

Au vu de cette situation internationale inquiétante, un plan mondial de lutte contre le paludisme (*Global Malaria Action Plan* ou GMAP), élaboré par le Partenariat RBM (*Roll Back Malaria* : « Faire reculer le paludisme ») en 2008, propose un cadre d'action global pour faire reculer le paludisme (*Roll back malaria*, 2008).

Les objectifs du GMAP à l'échelle mondiale ont été actualisés en juin 2011, au vu des progrès réalisés en 2010. En 2010, les chiffres annoncés par l'OMS montrent d'importants progrès (recul de 17% des cas de paludisme à l'échelle mondiale depuis l'année 2000, et diminution de 26% pour le nombre de décès dus au paludisme) mais il reste encore beaucoup d'efforts à faire pour atteindre les objectifs internationaux prévus (réduction de 50% du nombre de cas de paludisme en 2010). Les objectifs révisés par le partenariat RBM sont les suivants :

- Réduire le nombre de cas de paludisme de 75% en 2015, par rapport à l'année 2000,
- Réduire pratiquement à zéro le nombre de décès dus au paludisme d'ici 2015,

[5] Le paludisme, au même titre que la dengue, la fièvre jaune et le chikungunya, est une maladie à déclaration obligatoire (InVS, 2012a).

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

- Éliminer le paludisme d'ici 2015 dans dix pays supplémentaires (par rapport à 2008) et en Europe.

Une analyse, faite à partir de vingt pays africains à forte morbidité, montre qu'atteindre les objectifs de couverture antipaludique prévus par le GMAP aurait une incidence significative sur la mortalité due au paludisme (Figure 13) (WHO & Global malaria programme, 2011).

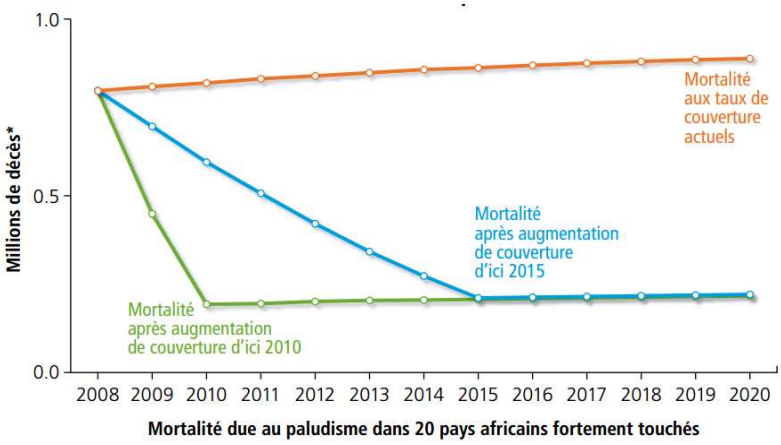


Figure 13 : Évolution de la mortalité due au paludisme en Afrique en cas d'atteinte des objectifs du GMAP (*Roll back malaria*, 2008)

Les cartes des pays et zones à risque de chikungunya, de dengue et de paludisme sont consultables en annexe 2.

1.2.2. État des lieux en France métropolitaine

Depuis 2004, le moustique *Ae. albopictus*, ou « moustique-tigre », s'est implanté dans certains départements du sud-est de la France (Var, Bouches-du-Rhône, Alpes-maritimes, Haute-Corse, etc.) (Ministère en charge de la santé & ADEGE, 2011).

Ae. Albopictus (du latin *albopictus* : « tâcheté de blanc ») (Figure 14), est reconnaissable par sa chitine recouverte de taches blanches qui lui donnent un aspect zébré. Son nom commun de « moustique-tigre » fait référence à son caractère agressif et vorace (Moustiques infos, 2012).

Figure 14: Photographie d'*Ae. albopictus* ou "moustique-tigre" (InVS, 2011d)

Ce moustique originaire d'Asie du sud-est et habituellement vecteur de maladies en régions tropicales et subtropicales, peut également transmettre des arbovirus en France métropolitaine. Sa récente propagation aux continents américain, africain et maintenant européen, a été favorisée par le commerce maritime de pneus. Ces derniers constituent en effet d'excellents gîtes pour le développement des larves de moustiques (eaux stagnantes) (Moustiques infos, 2012).

Pour mieux visualiser l'expansion du moustique-tigre, les figures 15 et 16 représentent la propagation de la zone colonisée par *Ae. albopictus* entre 2004, début de la surveillance du moustique en France, et 2011.

Le risque d'initier une chaîne de transmission (cas autochtones) dans le sud de la France métropolitaine est bien réel. En effet, il est possible d'une part, par une population suffisamment dense de vecteurs compétents (implantation d'*Ae. albopictus*) et d'autre part, par l'introduction du virus par l'arrivée de personnes virémiques (cas importés) (La Ruche *et al*., 2010a). Le risque de transmission est limité à la période d'activité du moustique-tigre, c'est-à-dire entre mai et novembre (InVS, 2011d).

Compte-tenu de ce risque de transmission secondaire, du fait qu'il n'existe aujourd'hui aucun vaccin ni traitement curatif spécifique et que des cas de formes sévères parfois létales ont été décrits, les autorités françaises ont donné le signal d'alerte et ont mis en œuvre un plan national anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole dès 2006 (Ministère en charge de la santé, 2011). Ce plan était fondé sur quatre axes :

- Renforcer la surveillance épidémiologique et entomologique pour prévenir et évaluer les risques de dissémination,
- Renforcer la lutte contre les moustiques, vecteurs potentiels de maladies,
- Informer et mobiliser la population et les professionnels de santé,
- Développer la recherche et les connaissances.

Grâce à cette surveillance renforcée et à la déclaration obligatoire (DO) des cas de dengue et de chikungunya, des rapports comparant l'évolution du nombre de cas de ces deux maladies ont été publiés. La figure 17 répertorie les épisodes métropolitains de chikungunya et de dengue déclarés par les laboratoires français de 2005 à 2009 (exclusivement des cas importés car aucun cas autochtone n'a été rapporté avant 2010). La période d'activité d'*Ae. albopictus* est comprise entre les mois de mai et de novembre, selon l'Entente Interdépartementale pour la Démoustication (EID) du littoral méditerranéen (Ministère en charge de la santé, 2011 ; La Ruche *et al*., 2010b).

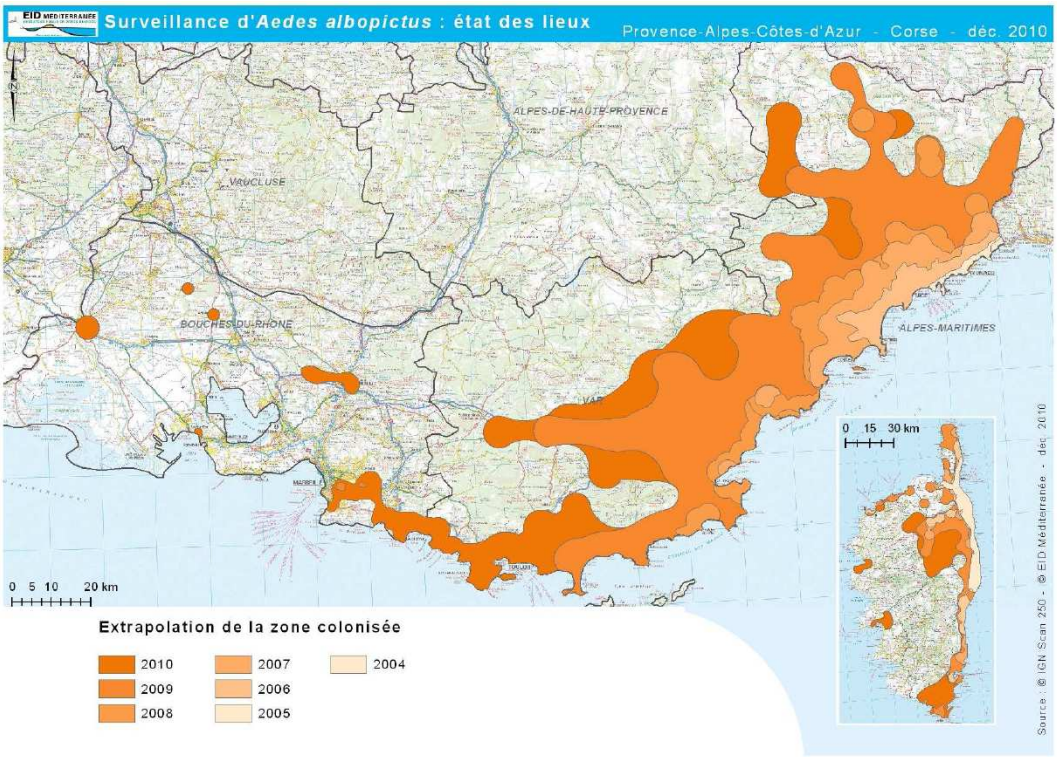


Figure 15: Évolution de l'implantation d'*Ae. albopictus* en France métropolitaine et en Corse entre 2004 et 2010
(Ministère en charge de la santé & ADEGE, 2011)

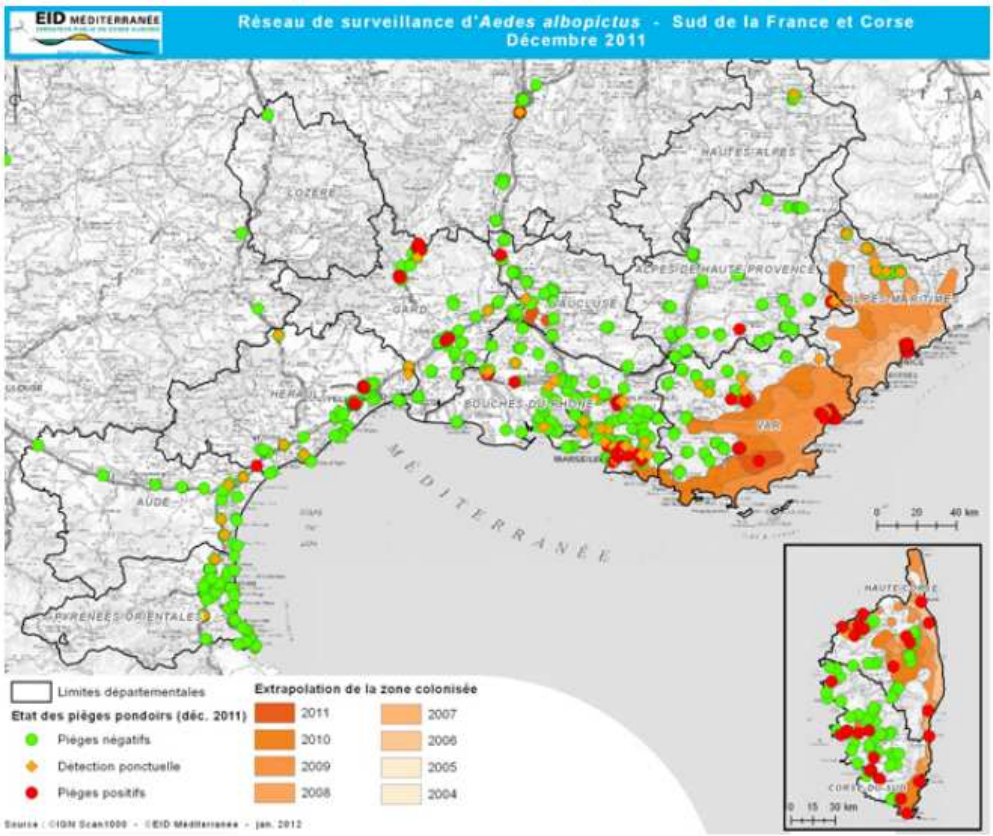


Figure 16 : Extension de la zone colonisée par *Ae. albopictus* en 2011 (EID Méditerranée, 2012) : Extension de la colonisation par *Ae. albopictus* aux départements du Vaucluse, du Gard et de l'Hérault

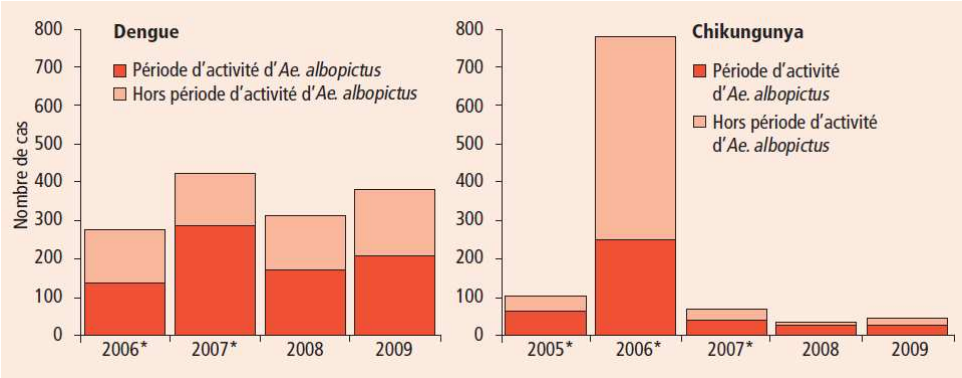


Figure 17 : Évolution du nombre de cas de dengue et chikungunya rapportés par les laboratoires en France métropolitaine de 2005-2006 à 2009 (La Ruche *et al*., 2010a)

On note que le nombre de cas de dengue importés en métropole a augmenté en 2007. Ce sont probablement les épidémies de dengue de 2007 aux Antilles françaises (Guadeloupe et Martinique) qui ont favorisé l'importation de cas en métropole. Les épidémies de Saint-Martin, de Saint-Barthélemy et de Guyane survenues en 2008 et 2009 ont sans doute eu moins d'influence sur le nombre de cas de dengue en France métropolitaine (La Ruche *et al*., 2010a).

En ce qui concerne les cas de chikungunya importés en métropole, leur nombre a subi une hausse très importante en 2006, notamment par l'influence des épidémies de 2005 et 2006 à La Réunion (Figures 17 et 18), mais aussi par la mise en place du système de DO. Puis, de 2007 à 2009, l'absence d'épidémie de chikungunya dans les TOM a entraîné une baisse non négligeable du nombre de cas importés en métropole (La Ruche *et al*., 2010a).

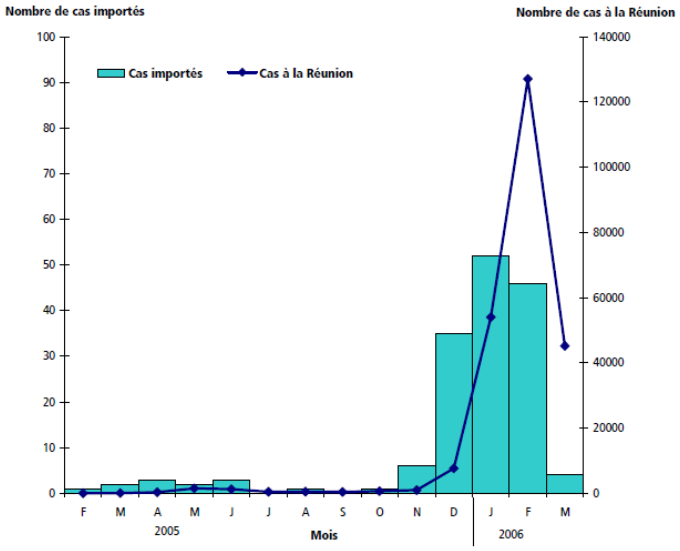


Figure 18 : Distribution des cas importés d'infection à chikungunya en France métropolitaine par mois de début des signes, 2005-2006 (Lambert *et al*., 2007)

L'année 2010 a été marquée par une très forte augmentation du nombre de cas de dengue importés en France métropolitaine (en lien avec les épidémies qui ont frappé les Antilles françaises) ainsi que l'apparition des premiers cas autochtones de dengue et de chikungunya (CIRE Sud, 2011a). Les foyers de cas autochtones ont été détectés en région Provence-Alpes-Côte-D'azur (PACA) en septembre 2010. Ils impliquaient deux cas de dengue à Nice et deux cas de chikungunya à Fréjus.

Les cas autochtones de dengue concernaient deux hommes de 18 et 60 ans, habitant à 70 mètres l'un de l'autre et sans aucune notion de voyage récent. Ils ont développé une forme clinique de dengue classique (DF) avec fièvre, myalgies, asthénie et thrombocytopénie à environ deux semaines d'écart (le premier s'est déclaré le 23/08/2010 et le deuxième le 11/09/2010). Le rapprochement spatio-temporel de ces deux cas de dengue suggère fortement l'existence d'une chaîne de transmission locale (La Ruche *et al*., 2010b).

Les cas autochtones de chikungunya concernaient deux jeunes filles de 12 ans scolarisées dans le même établissement à Fréjus et sans notion de voyage hors métropole. Elles ont présenté une forme clinique typique du chikungunya avec fièvre, asthénie, arthralgies et éruption cutanée ; le premier cas ayant été diagnostiqué le 24/09/2010 et le deuxième le lendemain. Après recherche, un cas suspect importé d'Inde, résidant également à Fréjus (à quelques dizaines de mètres du deuxième cas autchtone), avait été signalé via le réseau de surveillance le 29/08/2010. Il pourrait être à l'origine de ce foyer de cas autochtones de chikungunya (InVS, 2010).

Depuis, en 2011, le dispositif de surveillance a confirmé seize cas de dengue et trois cas de chikungunya, tous importés, sur les neuf départements français colonisés par *Ae. albopictus* (Corse du Sud, Haute-Corse, Alpes-de-Haute-Provence, Alpes-Maritimes, Bouches-du-Rhône, Var, Gard, Hérault et Vaucluse) (CIRE Sud, 2011b ; CNEV, 2012).

Pour l'année 2012, l'Agence régionale de santé (ARS) PACA a dressé un premier bilan en septembre (la surveillance a lieu du 1er mai au 30 novembre) : une vingtaine de cas importés ont été notifiés mais encore aucun cas autochtone confirmé à ce jour (Figure 19). La présence d'*Ae. albopictus* a cependant été détectée en Lot-et-Garonne au mois d'août : dix départements français sont maintenant colonisés (CNEV, 2012).

département	cas suspects	cas importés confirmés		cas autochtones confirmés		en attente d'inves-tigation	en attente de résultats biologi-ques	investigations entomologiques		
		dengue	Chik	dengue	Chik			infor-mation	pros-pection	traitement LAV
Alpes-de-Haute-Provence	14	1	0	0	0	3	0	2	2	0
Alpes Maritimes	107	4	1	0	0	2	6	15	8	3
Bouches-du-Rhône	123	10	1	0	0	5	18	24	16	1
Var	174	2	0	0	0	4	5	14	12	3
Vaucluse	25	1	0	0	0	3	1	2	1	0
Corse du Sud	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haute-Corse	14	1	0	0	0	0	0	1	1	1
Total	**467**	**19**	**2**	**0**	**0**	**17**	**30**	**58**	**40**	**8**

Figure 19 : Bilan de la surveillance des cas de dengue et de chikungunya entre le 1er mai et le 6 septembre 2012 (CIRE Sud, 2012)

1.3. La lutte anti-vectorielle : LAV

La lutte contre les vecteurs s'articule en trois grands axes : les actions collectives, la protection personnelle anti-vectorielle (PPAV) et la surveillance épidémiologique et entomologique.

La LAV inclut la lutte contre les arthropodes vecteurs ou nuisants qui posent un problème de santé publique (CNEV, 2012). En France, seuls les moustiques font l'objet de mesures collectives de LAV à proprement parler (Fécherolle, 2008). Selon le Centre National d'Expertise sur les Vecteurs (CNEV), l'objectif de la LAV est de « contribuer […] à minimiser les risques d'endémisation ou d'épidémisation, à diminuer la transmission d'agents pathogènes par des vecteurs, à gérer les épidémies de maladies à vecteur, le tout dans un cadre stratégique formalisé » (CNEV, 2012).

1.3.1. Lutte collective

La lutte anti-vectorielle collective repose sur différentes méthodes : physiques (environnementales), chimiques (biocides), biologiques et génétiques (ANSES, 2011). Les moyens de lutte employés varient selon le vecteur, le contexte épidémiologique et le niveau socio-économique de la population (CNEV, 2012). Plusieurs actions sont souvent mises en place : on parle de lutte anti-vectorielle intégrée (Fécherolle, 2008).

La lutte chimique ou biocide comprend l'utilisation d'insecticides pour diminuer l'abondance des vecteurs en ciblant un ou plusieurs stades de développement (larves, adultes). Les insecticides regroupent différentes molécules appartenant à plusieurs familles chimiques (organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes, bio-insecticides, etc.) et ayant des modes d'action variés. En France, dans la lutte contre les moustiques, les traitements de LAV reposent principalement sur le *Bti*, ou *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* (un bio-insecticide), contre les larves de moustiques (dit larvicide), et la deltaméthrine, un insecticide de type pyréthrinoïde, contre les moustiques adultes (dit adulticide). La stratégie de choix d'un insecticide pour la lutte collective dépend du contexte épidémiologique (traitements adulticides pertinents en cas d'épidémie) mais aussi de l'espèce de moustique concernée : pour lutter contre les moustiques des genres *Aedes* et *Culex*, l'insecticide doit être larvicide (gîtes larvaires d'eaux stagnantes assez limités dans l'espace) ; pour la LAV dirigée contre les *Anopheles*, le choix d'un insecticide actif sur le stade adulte est le plus approprié (moustiquaires imprégnées, pulvérisations intra-domiciliaires) (ANSES, 2011 ; Fontenille *et al.*, 2009). La lutte biocide doit être associée à d'autres mesures de LAV puisque bon nombre des substances insecticides ont un impact négatif sur l'environnement ainsi que sur les professionnels de la démoustication (certains insecticides sont des cancérogènes, des neurotoxiques ou des perturbateurs endocriniens potentiels). De plus, utilisés seuls, ils représentent une pression de sélection favorable à l'émergence de populations de moustiques résistants (Fécherolle, 2008 ; ANSES, 2011).

La lutte physique contribue à rendre l'environnement hostile à la population de vecteurs par l'élimination des gîtes larvaires (drainage, colmatage des cavités naturelles, gestion des déchets, des plans d'eau et des eaux usées, etc.) notamment en zones urbaines (ANSES, 2011 ; Fécherolle, 2008 ; Fontenille *et al.*, 2009).

La lutte biologique est fondée sur l'utilisation de prédateurs de larves de moustiques, comme certains poissons ou insectes aquatiques entomophages, ou dans une moindre mesure de parasites (Fécherolle, 2008). Les microorganismes comme le *Bti* produisent des toxines à tropisme intestinal qui entraînent des lésions de la muqueuse intestinale. Ces dernières empêchent les larves de moustiques de se nourrir : le *Bti* a donc une action larvicide (ANSES, 2011 ; Fontenille *et al.*, 2009).

Enfin, la lutte génétique, comprenant le lâcher de mâles stériles (absence de fécondation des femelles hématophages) et la manipulation génétique des femelles (insertion d'un fragment d'ADN rendant le moustique inapte à transmettre une maladie : capacité vectorielle réduite), est en voie de développement. Cette méthode est cependant très coûteuse et souvent mal vécue par la population locale, ces lâchers en masse étant source d'importantes nuisances (ANSES, 2011 ; Fécherolle, 2008).

1.3.2. La protection personnelle anti-vectorielle (PPAV)

La PPAV est définie par une stratégie de protection contre les piqûres d'arthropodes potentiellement vecteurs de maladie au niveau individuel. Pour lutter contre les moustiques, la PPAV utilise différents moyens de protection :

- Des répulsifs cutanés, qui repoussent les moustiques en modifiant leur perception olfactive,
- Des moustiquaires imprégnées d'insecticide (de type pyréthrinoïde), qui protègent de la piqûre des vecteurs à activité nocturne principalement,
- Des vêtements couvrants et tissus imprégnés de produits insecticides ou répulsifs, en complément de l'utilisation des répulsifs cutanés pour les zones découvertes,
- Et éventuellement des mesures insecticides d'appoint : aérosols, diffuseurs électriques, serpentins fumigènes, etc.

L'utilisation de moustiquaires et de dispositifs de diffusion à l'intérieur du domicile confère également une protection collective au niveau familial (SMV et SFP, 2010).

1.3.3. Surveillances épidémiologique et entomologique en France

En France métropolitaine, la surveillance s'est fortement développée depuis 2005, avec l'implantation du moustique-tigre, vecteur compétent pour les virus de la dengue et du chikungunya. Puis, en 2006, la mise en place du Plan national anti-dissémination du

chikungunya et de la dengue en métropole, prévue par le Ministère en charge de la Santé, a permis de renforcer la surveillance épidémiologique et entomologique, notamment dans les départements où *Ae. albopictus* est implanté (La Ruche *et al*., 2010a ; InVS, 2011a).

1.3.3.1. Surveillance épidémiologique

La surveillance épidémiologique repose sur deux systèmes complémentaires (Dejour-Salamanca *et al*., 2010) :

- Le réseau des laboratoires effectuant le diagnostic biologique de la dengue et du chikungunya (surveillance des cas importés en métropole depuis le 1er janvier 2006),
- La DO des cas confirmés biologiquement (importés et autochtones) depuis juillet 2006. La DO est définie par l'arrêté du 7 juillet 2006 relatif à la notification obligatoire des cas de chikungunya et de dengue, dans le cadre du plan national anti-dissémination de la dengue et du chikungunya en métropole. Elle s'effectue à l'aide d'une fiche *cerfa* n°12685-02 envoyée à l'ARS pour validation et anonymisation, puis transférée à l'Institut national de veille sanitaire (InVS) pour analyse.

Les objectifs de cette surveillance sont le recensement des cas importés, la détection rapide des cas autochtones et le suivi de l'évolution de l'incidence de tous les cas confondus, dans le but de limiter le risque de dissémination secondaire en métropole (La Ruche *et al*., 2010 ; Ministère en charge de la santé, 2011 ; InVS, 2011a).

Dans les départements du sud de la France où le moustique-tigre est présent, s'ajoute au système de surveillance national un dispositif local de signalement accéléré des cas suspects de dengue et de chikungunya. L'objectif de ce système complémentaire est de détecter de façon précoce tout cas suspect cliniquement. De façon pratique, la notification du cas suspect est envoyée à l'ARS et la demande de confirmation biologique accélérée au Centre National de Référence (CNR) des arbovirus (Ministère en charge de la santé, 2011 ; InVS, 2011a). Ce dispositif permet la mise en œuvre rapide de méthodes de LAV (démoustication autour du cas suspect), sans attendre la confirmation biologique du CNR, et active le renforcement de la surveillance entomologique (Ministère en charge de la santé, 2011 ; CIRE Sud, 2011a ; InVS, 2011a). Un schéma détaillant le circuit de l'information relative aux cas de dengue et de chikungunya en France métropolitaine est consultable en annexe 3. Dans les DOM, la surveillance est assurée par les ARS et les Cellules Inter-Régionales d'Épidémiologie (CIRE) (InVS, 2011a).

Dans le cadre de la surveillance épidémiologique et du plan national anti-dissémination de la dengue et du chikungunya, le pharmacien a pour mission, au niveau local (particulièrement dans les départements colonisés par *Ae. albopictus*) (Ministère en charge de la santé, 2011) :

- de prodiguer des conseils pour les voyageurs,

Rapport-Gratuit.com

- d'informer la population sur les mesures de lutte contre les gîtes larvaires,
- de donner les conseils adaptés concernant l'utilisation des répulsifs et autres moyens de protection.

Pour cela, il est tenu de se former vis-à-vis des répulsifs (utilisation, mode d'action, contre-indications, conseils de bon usage, etc.) et de se tenir informé des mesures prises par le gouvernement dans le cadre du plan national, notamment par la lecture des courriers aux professionnels de santé, des bulletins d'information de l'ordre des pharmaciens, et des actualités fournies par les ARS et les EID (Ministère en charge de la santé, 2011 ; Marchet, 2012). Récemment, un article consacré au conseil à l'officine à propos de la LAV (revue *Actualités Pharmaceutiques*) fait un état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine en matière de LAV et propose de se former via la consultation d'un blog dédié aux pharmaciens (http://arbovirusetpharmacien.over-blog.com) (Marchet, 2012).

1.3.3.2. Surveillance entomologique

En France métropolitaine, la surveillance entomologique est assurée par les différentes Ententes Interdépartementales pour la Démoustication : EID Atlantique, EID Méditerranée, etc. Depuis 2009, la surveillance entomologique des moustiques a été renforcée puisqu'ils sont maintenant tous considérés comme vecteurs potentiels de maladies suite à l'expertise collégiale à propos de la LAV en France, demandée par plusieurs ministères français (IRD, 2009). La démoustication est une composante de la LAV et la surveillance des moustiques, une mesure préventive de LAV.

La surveillance entomologique est particulièrement développée en Méditerranée, où le moustique-tigre est implanté. Elle a pour objectif de localiser et de suivre l'évolution de la zone colonisée par le vecteur. Elle consiste à capturer les moustiques adultes ou les œufs. Pour les adultes, on utilise des pièges attractifs physiques (émissions de CO_2) ou chimiques (attractants olfactifs) en zone rurale ou urbaine selon l'espèce de moustique recherchée (*Ae. albopictus* est essentiellement urbain). Pour capturer les œufs de moustiques, des pièges pondoirs sont mis en place : il s'agit de réservoirs d'eau dans lesquels les moustiques femelles peuvent pondre, mais la présence d'insecticide empêche la transformation des œufs en larves.

Une fois les différents stades de développement de moustiques récupérés, ils sont analysés et répertoriés (espèce, zone géographique, etc.). Cette surveillance permet ainsi de suivre l'évolution de l'implantation de certains moustiques en France et de mettre en place des actions de LAV (démoustication par traitement environnemental adulticide et/ou larvicide) ou de prévention (Figure 20) (Ministère en charge de la santé, 2011 ; EID Méditerranée, 2012 ; ADEGE, 2012 ; EID Atlantique, 2012).

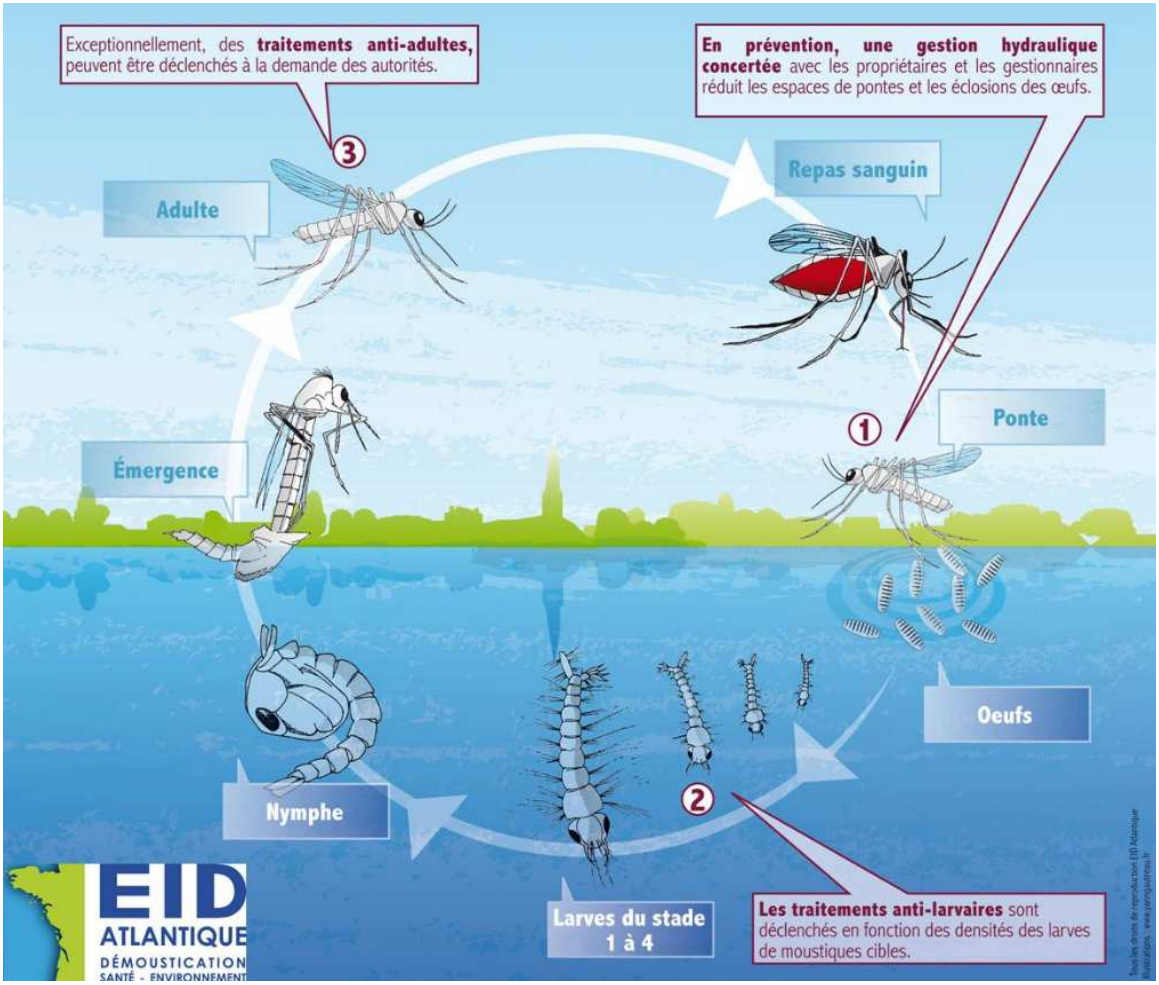


Figure 20: Modalités d'intervention des EID selon les résultats de la surveillance entomologique (EID Atlantique, 2012)

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

2. Les répulsifs : généralités

2.1. Définition d'un répulsif

L'adjectif répulsif provient du latin *repulsus* : qui exerce une répulsion (Larousse, 2012). De manière plus précise, un répulsif ou insectifuge est une substance, appliquée sur la peau ou les vêtements, capable de repousser les insectes (moustiques, mouches, simulies, moucherons, taons, tiques, puces, etc.), sans les tuer. Cette définition oppose les répulsifs aux substances insecticides, qui tuent l'insecte. Cette action nécessite un contact avec le produit : les substances n'ayant qu'une action insecticide n'empêchent donc pas la piqûre (InVS, 2012b). Notons que certains répulsifs présentent une action insecticide, et que certains insecticides sont également répulsifs.

Les répulsifs cutanés, appliqués sur les parties découvertes du corps, présentent une protection de durée variable (de l'ordre de quelques heures). La durée d'efficacité varie en effet avec de nombreux facteurs : la concentration en substance répulsive, la formulation du produit répulsif, la nature de la molécule répulsive, le volume appliqué et le rythme des applications, la température extérieure, la sudation, l'application simultanée d'un protecteur solaire, ou encore la baignade (Ministère en charge de la santé, 2008 ; Revue *Prescrire*, 2010 ; InVS, 2012b).

L'efficacité des répulsifs anti-insectes a été principalement évaluée sur les moustiques, mais leur mécanisme d'action est applicable à tous les arthropodes. Ils sont cependant inefficaces sur les hyménoptères (abeilles, guêpes, etc.) (Combemale, 2001 ; Maurille, 2005 ; SFP, 2012 ; SMV et SFP, 2010).

2.2. Historique des substances répulsives

L'utilisation de techniques pour repousser les insectes remonte à la Préhistoire. À cette époque, les hommes utilisaient la fumée dégagée par le feu et appliquaient parfois de la boue sur leur peau. Puis, à l'Antiquité, certains peuples indigènes avaient recours aux aiguilles de cèdre et à la graisse d'ours en application cutanée, alors que Dioscoride (40 – 90) commençait à utiliser les extraits de plantes comme l'absinthe et le neem (Charpentier, 2006).

C'est un peu plus tard que l'homme a commencé à utiliser les huiles essentielles pour leurs propriétés répulsives. L'huile essentielle de citronnelle, découverte en 1901, a été la substance répulsive la plus largement utilisée jusqu'aux années 1940 et est toujours actuellement présente dans de nombreuses formulations (Katz *et al.*, 2008). Le diméthylphtalate (DMP) et l'éthyl-hexanediol (EHD), tous deux d'origine nord-américaine, ont ensuite été parmi les premiers répulsifs synthétisés : le DMP, a été découvert en 1929 et l'EHD en 1935 (Combemale, 2001 ; Lundwall *et al.*, 2005).

Avec la seconde guerre mondiale, la recherche de nouveaux composés répulsifs a été stimulée par les États-Unis, les soldats américains ayant besoin d'une protection contre les maladies vectorielles transmises par les arthropodes à l'étranger (Paluch *et al*., 2010). Ainsi, en 1946, le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide) a d'abord été synthétisé par le ministère de l'agriculture des États-Unis pour un usage militaire, puis a été commercialisé en 1956 pour le grand public. Il a longtemps été considéré comme le répulsif à plus large spectre et le plus efficace jusqu'aux années 1950 (Katz *et al*., 2008).

Plus récemment, la recherche de nouveaux composés insectifuges a permis la synthèse de l'IR3535 en 1969 (Allemagne) par les laboratoires Merck (commercialisation en 1975), et de la perméthrine, un pyréthrinoïde de synthèse qui agit en tant que répulsif et en tant qu'insecticide, commercialisée pour la première fois en 1973. Puis, c'est au cours des années 1990 que le KBR3023, ou icaridine, a été synthétisé par les laboratoires Bayer (Allemagne) (Kot, 2007 ; Paluch *et al*., 2010). Enfin, le Citriodiol™ (p-menthane-3,8-diol ou PMD), découvert à la même période, est d'origine anglaise (Laboratoires Citrefine) (Lundwall *et al*., 2005 ; *Citrefine International LTD*, 2012).

2.3. Indications des répulsifs : intérêt et place dans la LAV

Les répulsifs sont utilisés pour se protéger des insectes, nuisibles et/ou vecteurs de maladies.

Dans les zones géographiques indemnes de vecteurs compétents, les produits répulsifs sont utilisés pour repousser les insectes nuisibles. La nuisance concerne la gêne, l'inflammation due à la piqûre ou à la morsure, ou les manifestations allergiques liées au contact avec l'arthropode (SMV et SFP, 2010).

Dans les zones où certains insectes vecteurs sont implantés, les répulsifs sont employés pour se protéger des piqûres d'arthropodes hématophages (moustiques, tiques, phlébotomes, etc.) et donc des maladies dont ils sont vecteurs. La transmission de la maladie vectorielle s'effectue suite à l'ingestion, par l'insecte piqueur, d'un agent pathogène avec le sang d'un hôte infecté (humain ou animal) et par injection à un nouvel hôte lors d'un autre repas de sang (SMV et SFP, 2010).

Avec l'apparition de parasites résistants aux traitements antipaludiques et d'insectes résistants aux insecticides dans les années 1990, la place des répulsifs (en application sur la peau et sur les textiles) en PPAV a pris une importance considérable. Ils représentent maintenant une stratégie essentielle dans la protection contre la piqûre des arthropodes vecteurs de maladies. Leur efficacité est souvent augmentée par l'utilisation d'autres mesures de protection (moustiquaires, vêtements couvrants, entretien péridomicilaire contre les gîtes, etc.) variant selon l'espèce d'insecte dont on cherche à éviter la piqûre (SMV et SFP, 2010).

2.4. Caractéristiques du répulsif idéal

Le répulsif idéal serait efficace contre une large variété d'arthropodes hématophages et à durée d'action prolongée. Un point important serait son absence de toxicité : son utilisation pourrait ainsi être généralisée à tout type de population (enfants, femmes enceintes, etc.). D'autres caractéristiques pourraient augmenter sa durée d'efficacité comme la stabilité chimique, la résistance à la transpiration, au lavage et au frottement, ainsi que l'absence d'absorption cutanée (absence de toxicité et plus grande partie disponible à l'évaporation). Concernant la notion de volatilité, les répulsifs doivent en effet s'évaporer pour maintenir une vapeur de concentration suffisante à la surface de la peau, permettant ainsi à la substance active répulsive d'interagir avec le système olfactif de l'insecte (Karr *et al*., 2012).

Puis, pour favoriser l'observance des applications cutanées régulières et donc garantir l'efficacité répulsive, un répulsif idéal doit avoir des caractéristiques organoleptiques rendant son application agréable (formulation adaptée) : non irritant pour la peau, non gras, peu ou pas odorant, inerte vis-à-vis des matériaux de contact (pas de dégradation des fibres de vêtements ni des plastiques par exemple), etc. Un autre point utile pour compléter cette liste serait un coût relativement faible. Ce paramètre est important pour la protection des populations vivant en zones endémiques pour certaines maladies vectorielles (Katz et al., 2008 ; SMV et SFP, 2010 ; Sorge, 2009).

2.5. Les répulsifs disponibles en officine

En France, on trouve un nombre très important de produits répulsifs qui diffèrent, tant au niveau de la composition (nature de la substance active et concentration), des indications, des modes d'utilisation que de la forme galénique. Il existe notamment des formes pour application cutanée, pour imprégnation des vêtements et tissus, et pour diffusion dans l'air ambiant. L'existence d'une multitude de produits répulsifs est liée à leur statut règlementaire de produits cosmétiques, qui est actuellement en évolution. Ainsi, les répulsifs ne sont pas considérés comme médicaments et ne font pas partie du monopole pharmaceutique : on peut alors s'en procurer aussi bien en officine, qu'en grande surface, ou encore sur internet.

Les produits répulsifs anti-moustiques sont composés de quatre molécules principales, retrouvées seules ou en association dans les spécialités commercialisées : le DEET, la picaridine, l'IR3535 et/ou le Citriodiol™. Seules ces quatre molécules, contenues à des concentrations variables selon les spécialités, ont été jugées efficaces en tant que répulsifs corporels (Ministère en charge de la santé, 2009). Certaines formulations contiennent des huiles essentielles mais leur utilisation n'est pas recommandée (SMV et SFP, 2010).

Les tableaux 3, 4, 5 et 6 présentent une liste non exhaustive des répulsifs (cutanés, pour imprégnation, pour diffusion atmosphérique) et moustiquaires imprégnées actuellement disponibles en France.

Tableau 3 : Liste non exhaustive des répulsifs à diffuser commercialisés en France (ND : non déterminé ; HE : huile essentielle ; fe : femmes enceintes)

Nom Commercial	Code CIP/ACL	Fabricant	Substance répulsive et concentration	Autres composants	Forme galénique et volume	Durée de protection indiquée par le fabricant	Autres indications du fabricant	Commentaires
Akipic® HE citronnelle (en diffusion)	4786894	Laboratoires Asepta	HE de citronnelle (*Cymbopogon winterianius)* (100%)	ND	flacon 60 mL	ND		Vérifier l'absence de contre-indication aux HE
Arkoessentiel® spray moustique	9841416	Arkopharma	HE (citronnelle de ceylan, *pelargonium graveolens*, tea tree) (100%)	ND	flacon 30 mL	ND	>7 ans	Vérifier l'absence de contre-indication aux HE
Cinq sur Cinq® diffuseur électrique	7063156	Bayer Health Care	esbiothrine (3%)	ND	1 recharge liquide + 4 plaquettes	8h/plaquette/30m². 50 nuits (ou 20 jours si utilisation 24h/24)/recharge liquide	50 nuits soit 450 heures de sommeil sans moustiques ou 20 jours si le diffuseur électrique fonctionne 24h/24	
Cinq sur Cinq® recharge liquide	703162	Bayer Health Care	esbiothrine	ND	1 recharge liquide	50 nuits (ou 20 jours si utilisation 24h/24)		
Cinq sur Cinq® recharge tablette	6639329	Bayer Health Care	esbiothrine	ND	10 plaquettes	8h pour une pièce de 30 m²		
Citronella® spray ambiant	1882312	Le comptoir Aroma	HE de géranium	HE Eucalyptus citronné, citronnelle, bois de cèdre, menthe poivrée, lavande aspic, lavandin	spray 50 mL	ND	>6 ans	Vérifier l'absence de contre-indication aux HE
Citronella® solution à diffuser multi-usages	1882311	Le comptoir Aroma	HE de géranium		flacon 30 mL	ND	>6 ans	Vérifier l'absence de contre-indication aux HE
Mousticare® spray environnement	ND	Société Oasis (Famadem)	géraniol purifié	ND	spray 500 mL	2 mois sur insectes volants et rampants. 1 flacon = 335 pulvérisations		Vérifier l'absence de contre-indication aux HE
Moustifluid® patchs plein air	ND	Gifrer Barbezat	HE d'*Eucalyptus citriodora*	extrait de tomate sauvage	boîte de 24 patchs	4 à 6 h	dès la naissance, fe. Sur peau, vêtements ou objets jusqu'à 1 m de la personne. Gratter pour libérer le répulsif toutes les 30 min. Application de plusieurs patchs possible	Vérifier l'absence de contre-indication aux HE
Moustifluid® patchs bébés et jeunes enfants	4871453	Gifrer Barbezat	HE d'*Eucalyptus citriodora*	extrait de tomate sauvage	boîte de 24 patchs	4 à 6 h		Vérifier l'absence de contre-indication aux HE
Moustikologne® diffuseur double usage	7356792	Laboratoire Semes	esbiothrine	ND	flacon liquide + 10 tablettes	flacon liquide = 60 nuits; 1 tablette = 1 nuit		
Moustikologne® recharge liquide pour diffuseur	7356800	Laboratoire Semes	esbiothrine	ND	flacon 45 mL	ND		
Moustikologne® recharge 20 tablettes pour diffuseur	7356817	Laboratoire Semes	esbiothrine	ND	20 tablettes	1 tablette = 1 nuit		
Racan® spirale moustique	4542695	Cattier Dislab	pyrèthre synthétique (0,2%)	essence de citronnelle (0,05%)	12 spirales	ND		Vérifier l'absence de contre-indication aux HE
Sanoflore® air spray moustique	4406265	Sanoflore	HE (lavandin, eucalyptus citronné, citronnelle, citron, géranium, niaouli)	ND	spray 50 mL	ND		Vérifier l'absence de contre-indication aux HE
Sanoflore® diffuseur moustique	4406242	Sanoflore		ND	10 mL	ND		Vérifier l'absence de contre-indication aux HE

Tableau 4 : Liste non exhaustive des répulsifs pour imprégnation commercialisés en France (ND : non déterminé ; fe : femmes enceintes)

Nom Commercial	Code CIP/ACL	Fabricant	Substance répulsive et concentration	Forme galénique et volume	Durée de protection indiquée par le fabricant	Autres indications du fabricant
Biovectrol® Spray d'imprégnation des vêtements et moustiquaires	7739139	Katadyn France	perméthrine (4%)	spray 100 mL	2 mois ou 6 lavages pour vêtements, 6 mois pour moustiquaires	>3 ans. Traite de 10 m² de vêtements (2 pantalons, 2 chemises + chaussettes) ou 24 m2 de tissu soit 2 moustiquaires 1 place ou 1 moustiquaire 2 places
Bixan® 3CS	ND	Kwizda	bifenthrine (ND)	spray	ND	résiste bien aux lavages, application sur tous types de tissus
Cinq sur cinq® spray vêtement et tissus	9529765	Bayer Health Care	perméthrine (4%)	Spray 100 mL	2 mois et 3 lavages	>2 ans, fe
Cinq sur Cinq® kit d'imprégnation	4807685	Bayer Health Care	deltaméthrine (7,5g)	flacon 40 mL	6 mois	Livré avec 1 sac plastique, 1 paire de gants
Insect Ecran® vêtements spray	7213213	Laboratoires COOPER	perméthrine (4%)	spray 100 mL	2 mois et 5 lavages 40°C	>2 ans,fe
Insect Ecran® vêtements concentré trempage tissus	77811948	Laboratoires COOPER	perméthrine (8%)	flacon 100 mL	2 mois et 5 lavages 40°C, 6 mois pr voilages/tissus et 2 lavages 40°C	>2 ans, fe
Insect Ecran® vêtements tiques & aoutats	4339793	Laboratoires COOPER	perméthrine (4%)	spray 200 mL	1 mois et 2 lavages 40°C	>2 ans
Manouka® spray vêtements et tissus	ND	Eurosphère Terra Santé	perméthrine (4%)	spray 150 mL	5 lavages	> 36 mois
Moskito Guard spray vêtements et textiles	ND	Dakem	perméthrine (ND)	spray 100 mL	plusieurs semaines ou 3 lavages	traite environ 2 m²
Mousti 6 semaines® lotion insecticide vêtements-tissus	ND	Tracy	perméthrine (3,68%)	spray 100 mL	6 semaines ou 1 lavage	traite 2 pantalons, 2 chemises et chaussettes ou 2 moustiquaires 1 personne ou 1 moustiquaire 2 personnes. Efficace sur toiles de tentes.
Mousticare® spray vêtements	4485454	Société Oasis (Famadem)	géraniol purifié (ND)	spray 75 mL	6 semaines sans lavage	
Moustidose® spray tissu	9574464	Gilbert	bifenthrine (ND)	spray 150 mL	6 mois	>10 kg. vaporiser 24h avant utilisation. Traite environ 4m² de tissus et 5m² de moustiquaire
Moustifluid® lotion tissus et vêtements zones tropicales	4636396	Gifrer Barbezat	perméthrine (3,8%)	flacon 100 mL	6 semaines ou 2 lavages	dès la naissance, fe
Moustifluid® kit protection extrême	4636723	Gifrer Barbezat	lotion corps (IR3535 25%) + lotion tissus et vêtements (perméthrine 3,8%)	2 flacons de 100 mL	ND	>3 ans
Moustikologne® spray tissu	7888804	Laboratoire Semes	perméthrine (6%)	spray 100 mL	2 mois ou 10 lavages	traite 6m² de tissu
Parazeet® spécial tissus	ND	Omega pharma	perméthrine (ND)	spray 100 mL	2 mois ou 10 lavages pour le coton/2 mois pour le synthétique.	traite tissus et vêtements (6m²)
Parazeet® spécial tissus	ND	Omega pharma	perméthrine (ND)	spray 100 mL		traite tissus et vêtements (6m²)
Prébutix® lotion répulsive vêtements-tissus-voilages	ND	Pierre Fabre Santé	Perméthrine (4%)	spray 100 mL	4 à 6 semaines et 2 lavages	dès la naissance, fe. max 3 applications/jour. action sur insectes volants et rampants.
Repel insect® lotion vêtement	7651580	Laboratoire Cattier	Perméthrine (4%)	spray 100 mL	2 mois et 6 lavages	>3 ans. traite 3 tee-shirts/chemises, 2 pantalons, quelques paires de chaussettes, 1 chapeau
Repel Insect® Trempage Vêtements /Voilages	ND	Laboratoire Cattier	perméthrine (8%)	ND	6 mois ou 6 lavages à 60° C	traite 1 moustiquaire ou 3 tee-shirts/chemises, 2 pantalons, 3 paires de chaussettes
Skitostop® spray anti-insectes pour tissus	ND	Nikwax	perméthrine (ND)	spray	6 heures	traite tentes, moustiquaires, auvents
Steripan® lotion insecticide vêtements tissus	ND	Laboratoires Steripan	perméthrine (ND)	spray	6 semaines ou 1 lavage	
W2000® Barrage aux insectes	ND	ND	perméthrine (8g/L)	spray 1L	6 mois	1L traite 30 m² de tissus. Utilisable aussi en aspersion intra-domiciliaire

Tableau 5 : Liste non exhaustive des moustiquaires imprégnées commercialisées en France (ND : non déterminé)

Nom commercial	Code CIP/ACL	Fabricant	Substance active et concentration	Dimensions	Rémanence indiquée par le fabricant	Autres indications du fabricant	Commentaires
Bangla 1® moustiquaire imprégnation longue durée DawaPlus	6000372	Pharmavoyage (Katadyn France)	deltaméthrine (ND)	Longueur : 2m. Largeur : 1m. Hauteur : 2m.	5 ans ou 20 lavages à l'eau froide ou tiède	rectangulaire, polyester	recommandée par l'OMS
Bangla 2® moustiquaire imprégnation longue durée DawaPlus	6000389	Pharmavoyage (Katadyn France)	deltaméthrine (ND)	Longueur : 2,20m. Largeur : 2m. Hauteur : 2m.	5 ans ou 20 lavages à l'eau froide ou tiède	rectangulaire, polyester	recommandée par l'OMS
Cinq sur Cinq® moustiquaire imprégnée	ND	Bayer Healthcare	deltaméthrine (25 mg/m²)	ND	6 mois	rectangulaire	
Cabin 1® moustiquaire imprégnation longue durée DawaPlus	4240793	Pharmavoyage (Katadyn France)	deltaméthrine (40 mg/m2)	Longueur : 2m. Largeur : 0,80m. Hauteur : 1,50m.	3 ans ou 20 lavages à l'eau froide ou tiède	rectangulaire, 1 place, polyester, maille: 25/cm²	recommandée par l'OMS
Cabin 2® moustiquaire imprégnation longue durée DawaPlus	4240801	Pharmavoyage (Katadyn France)	deltaméthrine (40 mg/m2)	Longueur : 2m. Largeur : 1,60m. Hauteur : 1,50m.	3 ans ou 20 lavages à l'eau froide ou tiède	rectangulaire, 2 places, polyester, maille: 25/cm²	recommandée par l'OMS
Hamaca® moustiquaire pour hamac	ND	Pharmavoyage (Katadyn France)	perméthrine (ND)	Longueur : 2,40m. Hauteur : 0,60m. Abattant : 1,20m	6 mois	polyester, 1 place	
Moskitul® moustiquaire circulaire	ND	Christiansen	perméthrine (ND)	Nombreuses tailles	ND	polyester multifilament	
Moskitul® moustiquaire rectangulaire	ND	Christiansen	perméthrine (ND)	nombreuses tailles	ND	polyester multifilament	
Moskitul® moustiquaire triangulaire	ND	Christiansen	perméthrine (ND)	Nombreuses tailles	ND	polyester multifilament, modèle trecking	
Mosquito-Nilo-Vital-Net®	ND	Nilo Vital Pro-Hygiena	deltaméthrine (25 ou 55 mg/m²)	ND	4 ans ou 20 lavages à 40°C	100% polyester multifilament. Livrée avec fils, crochets, clous et épingles de sûreté	
Moustifluid® moustiquaire adultes	ND	Gifrer Barbezat	deltaméthrine (ND)	Hauteur : 2,5m. Embase : 6m²	12 mois ou 6 lavages	conique, en tulle polyester, accroche monopoint, pour 2 à 3 personnes	
Moustifluid® moustiquaire lit bébé	ND	Gifrer Barbezat	deltaméthrine (ND)	Hauteur : 0,65m. Longueur : 1,22m. Largeur : 0,65m.	12 mois ou 6 lavages	rectangulaire, pour lits à barreaux	
Moustikologne® moustiquaire	7198376	Laboratoire Semes	perméthrine (ND)	12 m² (160x200 cm)	6 mois	livrée avec crochets, forme triangulaire	
Moustiquaire de tête imprégnation standard	4248872	Pharmavoyage (Katadyn France)	perméthrine (ND)	Hauteur : 42 cm. Diamètre : 88 cm	10 lavages ou 6 mois en extérieur, 12 mois à l'intérieur	polyester, protège visage et cou. À porter sur un chapeau	
Moustiquaire lit bébé imprégnation longue durée DawaPlus	4240830	Pharmavoyage (Katadyn France)	deltaméthrine (ND)	Hauteur : 0,65m. Longueur : 1,22m. Largeur : 0,65m.	5 ans ou 20 lavages à l'eau froide ou tiède	polyester	recommandée par l'OMS
Moustiquaire poussette bébé imprégnation standard	4240847	Pharmavoyage (Katadyn France)	perméthrine (ND)	Longueur : 1,22m. Largeur : 1,22m	10 lavages ou 6 mois en extérieur, 12 mois à l'intérieur	polyester. Convient aux poussettes traditionnelles, coques ou landaus	
Permanet® 2.0	ND	Vestergaard Frandsen S.A.	deltaméthrine (55 mg/m^2 ± 25%)	Nombreuses tailles	plusieurs années ou 20 lavages	polyester. Forme circulaire, rectangulaire ou pour hamac. Maille : 25/cm²	recommandée par l'OMS
Prebutix® moustiquaire imprégnée	ND	Pierre Fabre Santé	deltaméthrine (2g/kg)	ND	20 lavages	polyéthylène. Crochets et ficelles fournis.	
Totem® moustiquaire longue durée DawaPlus	4240787	Pharmavoyage (Katadyn France)	deltaméthrine (40 mg/m^2)	Largeur : 6 m² au sol. Hauteur : 2,50m	3 ans ou 20 lavages à l'eau froide ou tiède	polyester, conique, 2 places. Maille : 25/cm²	recommandée par l'OMS
Travel Solo® moustiquaire imprégnation longue durée DawaPlus	4572414	Pharmavoyage (Katadyn France)	deltaméthrine (ND)	Hauteur : 1,65m. Longueur : 2,05m. Largeur : 1,05m	5 ans ou 20 lavages à l'eau froide ou tiède	polyester, pyramidale, 1 place. Livrée avec 4 anneaux de fixation au sol	recommandée par l'OMS
Treck® moustiquaire imprégnée	4449151	Pharmavoyage (Katadyn France)	deltaméthrine (ND)	Hauteur : 1,85m. Longueur : 2,10m. Largeur : 1,05m à la tête; 1,45m aux pieds.	résiste à 20 lavages ou 12 à 18 mois en extérieur, 2-3 ans à l'intérieur	polyester, conique, 1 place. Livrée avec 4 anneaux de fixation au sol.	
Treck® moustiquaire imprégnation longue durée DawaPlus	4240818	Pharmavoyage (Katadyn France)	deltaméthrine (40 mg/m^2)	Hauteur : 1,65m. Longueur : 2,05m. Largeur : 1m à la tête; 1,45m aux pieds.	ouverture (2 à 3 ans à l'intérieur	polyester, conique, 1 place. Livrée avec 4 anneaux de fixation au sol. Maille: 25/cm².	recommandée par l'OMS

Tableau 6 : Liste non exhaustive des répulsifs cutanés commercialisés en France (ND : non déterminé ; CI : contre-indication ; fe : femmes enceintes ; HE : huile essentielle)

Nom Commercial	Code CIP/ACL	Fabricant	Substance répulsive et concentration	Autres composants	Forme galénique et volume	Durée de protection indiquée par le fabricant	Autres indications du fabricant	Commentaires
ACI Repulsect®	ND	Laboratoires ACI	DEET (40%)	ND	spray 100 mL	6-8h		concentration jugée efficace
Akipic® lotion anti-insectes	7604729	Laboratoires Asepta	IR3535 (25%)	HE citronnelle	spray 75 mL	8h	>3 ans	
Aptonia® spray anti-moustiques	ND	Aptonia care	IR3535 (20%)	ND	spray 150 mL	6h		concentration jugée efficace
Aries® anti-moustiques	ND	Aries	PMD (20%)	ND	spray 100 mL	8h	>6 mois	concentration jugée efficace
Biovectrol® lotion anti-insectes spécial tropiques	4450527	Katadyn France	DEET (50%)	ND	spray 75 mL	8 à 10h	>12 ans	concentration jugée efficace
Biovectrol® lotion anti-insectes naturel spécial tropiques	4486324	Katadyn France	PMD (20%)	ND	spray 100 mL	6 à 8h	>6 mois	concentration jugée efficace
Biovectrol® famille lotion anti-insectes zones tempérées et tropicales	9811326	Katadyn France	IR3535 (20%)	ND	spray 100 mL	6 à 8h	>6 mois, fe	concentration jugée efficace
Cinq sur Cinq® lotion tropic	7119879	Bayer Health Care	IR3535 (35%)	ND	spray 75 mL	8h	>24 mois, fe	concentration jugée efficace
Cinq sur Cinq® lotion zones tempérées	4542531	Bayer Health Care	IR3535 (35%)	ND	spray 75 mL	8h	>24 mois, fe	
Citronella® spray corps 2 en 1 (avant et après piqûres)	1881321	Le comptoir Aroma	HE de citronnelle (100%)	HE Lemon grass, lavandin super, bois de cèdre, géranium et verveine exotique	spray 50 mL	ND	>3 ans	
Duopic® lotion	7659647	Evolupharm	IR3535 (20%)	extrait de margosier (huile de Neem: 2 %), parsol MCX et parsol 1789 (anti UVA - UVB)	spray 75 mL	8h	enfants et adultes (pas d'âge minimum précisé	Présence de **filtres solaires :** efficacité probablement inférieure
Hansaplast® lotion/spray anti-insectes	ND	Hansaplast	IR3535 (ND)	ND	flacon/spray 100 mL	6h contre moustiques, 4h contre tiques		
Insect Ecran® Zones Infestées peau adulte	4633593	Laboratoires COOPER	DEET (50%)	alpha bisabolol	spray 100 mL	8h	>12 ans, CI 1er trimestre grossesse	concentration jugée efficace
Insect Ecran® Spécial Tropiques adultes & enfants	4633593	Laboratoires COOPER	icaridine (25%)	ND	spray 75 mL	8h	>2 ans	concentration jugée efficace
Insect Ecran® Famille peau	9830192/ 9830186	Laboratoires COOPER	DEET (25%)	ND	spray 100/200 mL	5h	>6 mois, fe	non recommandé par l'ANSM <30 mois; concentration jugée efficace
Kapo® répulsif corporel	ND	Kapo	IR3535 (20%)	ND	spray 100 mL	8h		concentration jugée efficace
King® lotion insectifuge	ND	Sico	DEET (40%)	ND	spray 100 mL	6h		concentration jugée efficace
Manouka® spray anti-moustique zones tropicales	ND	Eurosphère Terra Santé	IR3535 (25%)	ND	spray 100 mL	7h	>36 mois, fe	concentration jugée efficace
Marie Rose® spray protection optimale	ND	Laboratoires Juva Santé	IR3535 (10%)	ND	spray 100 mL	8h	>30 mois. zones tempérées et tropicales	
Marie Rose® spray répulsif anti-moustiques	ND	Laboratoires Juva Santé	IR353 (20%)	géraniol (0,0025%)	spray 100 mL	8h	>36 mois	concentration jugée efficace

Nom Commercial	Code CIP/ACL	Fabricant	Substance répulsive et concentration	Autres composants	Forme galénique et volume	Durée de protection indiquée par le fabricant	Autres indications du fabricant	Commentaires
Marie Rose® spray répulsif universel	ND	Laboratoires Juva Santé	Citriodiol™ (10%)	citronnellal	spray 100 mL	ND	>30 mois	appliquer l'équivalent de 2ml pour 250cm² de peau
Marie Rose® huile monoï anti-moustiques	ND	Laboratoires Juva Santé	IR3535 (10%)	ND	lotion 150 mL	4h	>36 mois	
Mosiguard® naturel spray	7739116	Katadyn France	Citriodiol™ (20%)	ND	spray 100 mL	6-8h	>6 mois, fe	concentration jugée efficace
Mosiguard® naturel stick	ND	Katadyn France	Citriodiol™ (20%)	ND	stick 50 mL	6-8h	>6 mois, fe	concentration jugée efficace
Moskito Guard® lotion cutanée protection longue durée	ND	Dakem	Saltidin® (icaridine + agent waterproof) (20%)	ND	spray 75 mL	8h	>24 mois. waterproof, zones tempérées et tropicales.	concentration jugée efficace
Moskito Guard® lingettes imprégnées protection longue durée	ND	Dakem	Saltidin® (icaridine + agent waterproof) (20%)	ND	sachet de 15 lingettes	8h	>24 mois. waterproof, zones tempérées et tropicales.	
Mousticare® spray peau	4485448	Société Oasis (Famadem)	Citriodiol™ (10%)	ND	spray 50 mL	6h	>12 mois, fe	concentration jugée efficace **(25%)**
Mousticare® lingettes anti-moustiques	ND	Société Oasis (Famadem)	Citriodiol™ (20%)	ND	boîte de 40 lingettes	4h	>6 mois, fe	
Moustidose® lait répulsif zones tempérées	9689598/9689591	Gilbert	icaridine (25%)	aloé vera, glycérine, huile d'amande douce, enoxolone	spray 125 mL/50 mL	12h	>6 mois, zones tempérées	concentration jugée efficace
Moustidose® lotion répulsive zones infestées et tropicales	4791719/4791702	Gilbert	DEET (30%)	ND	spray 125 mL/50 mL	7h	>30 mois, zones infestées et tropicales	concentration jugée efficace
Moustidose® bébé enfant	7060465	Gilbert	IR3535 (12%)	enoxolone	spray 100 mL	ND	dès la naissance	non recommandé par l'ANSM <30 mois
Moustidose® lotion anti-moustiques	7060459	Gilbert	IR3535 (14%)	DEET (5%), enoxolone	ND	ND	>3 ans	
Moustidose® crème anti-moustique	7060459	Gilbert	IR3535 (14%)	DEET (5%), enoxolone	ND	ND		
Moustidose® essence citronnelle	4587019	Gilbert	HE de citronnelle (100%)	citral, citronellol, eugénol, farnésol, géraniol, limonène, linalool	flacon 30 mL	ND		
Moustifluid® lotion protectrice corps zones tempérées	ND	Gifrer Barbezat	IR3535 (20%)	ND	lotion 100 mL	7h	>6 ans, fe	concentration jugée efficace
Moustifluid® essence de citronnelle de Chine zones tempérées	ND	Gifrer Barbezat	Citronnelle de Chine (100%)	ND	lotion 75 mL	ND	>30 mois	
Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales	ND	Gifrer Barbezat	IR3535 (25%)	ND	lotion 100 mL	6h	>6 ans, fe	concentration jugée efficace
Moustifluid® lotion protectrice jeunes enfants	ND	Gifrer Barbezat	IR3535 (20%)	biofilm (limite l'absorption cutanée)	lotion 75 mL	4h en zones tropicales, 6h en zones tempérées	>12 mois, fe	concentration jugée efficace
Moustifluid® lotion zones tropicales à hauts risques	ND	Gifrer Barbezat	DEET (30%)	ND	lotion 100 mL	8h	adultes	concentration jugée efficace
Moustifluid® kit protection extrême	4636723	Gifrer Barbezat	lotion corps (IR3535 25%) + lotion tissus et vêtements (perméthrine 3,8%)		2 flacons de 100 mL	ND	>3 ans	
Moustifluid® patchs bébés et jeunes enfants	4871453	Gifrer Barbezat	HE d'E*ucalyptus citriodora* (ND)	extrait de tomate sauvage	boîte de 24 patchs	4 à 6h	dès la naissance, fe. Sur peau, vêtements ou objets jusqu'à 1 m de la personne. Gratter pour libérer le répulsif toutes les 30 min. Application simultanée de plusieurs patchs possible.	
Moustifluid® patchs plein air	ND	Gifrer Barbezat	HE d'E*ucalyptus citriodora* (ND)	extrait de tomate sauvage	boîte de 24 patchs	4 à 6h		

Support-Gratuit.com

Nom Commercial	Code CIP/ACL	Fabricant	Substance répulsive et concentration	Autres composants	Forme galénique et volume	Durée de protection indiquée par le fabricant	Autres indications du fabricant	Commentaires
Moustikologne® lotion protection extrême zones tropicales et infestées	4530864	Laboratoire Semes	icaridine (25%)	ND	spray 75 mL	12h contre *Aedes*, 8h contre *Anopheles*		concentration jugée efficace
Moustikologne® lotion haute tolérance peaux sensibles/enfants-bébés	4530870	Laboratoire Semes	IR3535 (20%)	ND	spray 75 mL	6h contre *Aedes*, 5h contre *Anopheles*	>6 mois, fe	concentration jugée efficace
Moustikologne® crème haute tolérance peaux sensibles/enfants-bébés	7934987	Laboratoire Semes	IR3535 (12,5%)	ND	crème 40 mL			
Moustikologne® lotion haute protection zones tempérées	4530887	Laboratoire Semes	icaridine (10%)	ND	spray 75 mL	9 h contre *Aedes*, 7h contre *Anopheles*	>2 ans	
Moustikologne® essence de citronnelle	6106691	Laboratoire Semes	HE de citronnelle (100%)	ND	spray 50 mL	ND	>2 ans	
Moustikologne® lotion répulsive anti-tiques	4530893	Laboratoire Semes	icaridine (25%)	ND	spray 90 mL	8h contre les tiques	>2 ans	
Parazeet® spray extra fort zones tropicales peaux normales	ND	Omega pharma	DEET (50%)	citral	spray 75 mL	8h	>12 ans	
Parazeet® spray enfants/peaux sensibles zones tropicales	ND	Omega pharma	IR3535 (20%)	ND	ND	6h	>30 mois, fe	
Parazeet® peaux normales zones tempérées	ND	Omega pharma	icaridine (10%)	ND	ND	8h	>30 mois	
Parazeet® enfants/peaux sensibles zones tempérées	ND	Omega pharma	IR3535 (12,5%)	enoxolone, citral	spray 75 mL	5h	>12 mois, fe	
Parazeet® spécial tiques forêt peaux et vêtements	ND	Omega pharma	icaridine (25%)	citral	spray 90 mL	8h	>30 mois	
Prébutix® lotion répulsive corps zone europe	ND	Pierre Fabre Santé	IR3535 (25%)	ND	spray 100 mL	ND	>30 mois. max 3 applications/jour, large spectre d'insectes	concentration jugée efficace
Prébutix® gel répulsif corps	ND	Pierre Fabre Santé	IR3535 (25%)	ND	gel 40 mL	7h	>30 mois, fe. max 3 applications/jour, large spectre d'insectes	
Prébutix® lotion répulsive corps zone tropicale	ND	Pierre Fabre Santé	DEET (30%)	ND	spray 100 mL	5h	>30 mois. max 3 applications/jour. Action sur moustiques dont anophèles	concentration jugée efficace
Prébutix® naturals lotion répulsive corps zones tropicales et europe	ND	Pierre Fabre Santé	Citrepel 75 (issu de l'HE d'*eucalyptus citriodora*) (20%)	ND	Huile sèche, spray 50 mL	7h	>30 mois. max 3 applications/jour, action sur moustiques	
Pyrel® lotion anti-moustiques	ND	Pyrel	IR3535 (20%)	ND	spray 100 mL	8h		concentration jugée efficace
Repel insect® peau adulte	ND	Laboratoire Cattier	DEET (50%)	alpha bisabolol	flacon vaporisateur 50 mL	5h	>12 ans. max 3 applications/jour	concentration jugée efficace
Repuls' moustiques 3535®	4496239	Abatout	IR3535 (20%)	ND	spray 100 mL	5-8h	>3 ans	concentration jugée efficace
Subito® anti-moustique corporel	ND	ND	DEET (30%)	ND	spray 150 mL	8h		concentration jugée efficace
Ultrathon® spray		Laboratoires 3M	DEET (34%)	terpolymère d'acrylate (fixateur)	spray 177 mL	3h	>30 mois	concentration jugée efficace
Ultrathon® crème	ND	Laboratoires 3M	DEET (34%)	terpolymère d'acrylate (fixateur)	crème 56 mL	12h	>30 mois	concentration jugée efficace
Vendome® spray anti-moustique peaux sensibles adultes	ND	Laboratoire Vendome	IR3535 (20%)	ND	spray	8h		concentration jugée efficace
Vendome® lait anti-moustique spécial enfants	ND	Laboratoire Vendome	IR3535 (10%)	ND	lait	4h	>24 mois	concentration jugée efficace

Références bibliographiques :

[1] Plaquettes d'information fournies par les laboratoires Gilbert, Gifrer Barbezat, Pierre Fabre, Katadyn France, Cooper, Moskitul et le Comptoir Aroma.

[2] CHESNAIS E., BONNEFF E. (2011). Produits antimoustiques : attaque en piqué. *Que choisir* ; 494 ; 24-27.

[3] Akipic. [En ligne], http://www.asepta.com/pages/fr/akipic.htm, consulté le 20/05/2012

[4] Arkoessentiel. La gamme Arkoessentiel. [En ligne], http://www.arkoessentiel.fr/, consulté le 12/06/2012

[5] Cinq sur Cinq. La gamme Cinq sur Cinq. [En ligne], http://www.cinq-sur-cinq.fr/, consulté le 06/05/2012

[6] Pharmaservices. Anti-moustiques. [En ligne], http://www.pharmaservices.fr, consulté le 02/07/2012

[7] Moustikologne. La gamme Moustikologne. [En ligne], http://www.moustikologne.com/index.htm, consulté le 02/07/2012

[8] InVS, Institut de veille sanitaire (2012). Recommandation sanitaires pour les voyageurs 2012. Bulletin épidémiologique hebdomadaire ; 20-21 ; 223-253.

[9] Île de la réunion : ordre des médecins. Information sur les répulsifs anti-moustiques proposés en officine pharmaceutique. [En ligne], http://www.odmreunion.net/infos_medicales/chikun_repulsifs_info_gov.html, consulté le 20/05/2012

[10] Base de données Clickadoc

[11] Moskito Guard : la protection corporelle nouvelle génération. [En ligne], http://www.moskitoguard.com/Accueil.html, consulté le 06/05/2012

[12] Rayon Rando. [En ligne], http://www.moskitoguard.com/Accueil.html, consulté le 02/07/2012

[13] Parazeet-Calmicort. [En ligne], http://www.omega-pharma.fr/produit.php?docid=414, consulté le 06/05/2012

[14] Pharmavoyage. Produits Pharmavoyage. [En ligne], http://www.pharmavoyage.com/frfr/produits-pharmavoyage/, consulté le 07/05/2012

[15] Verstergaard Frandsen. Diseases control textiles. [En ligne], http://www.vestergaard-frandsen.com/, consulté le 12/05/2012

[16] Hansaplast. [En ligne], http://www.hansaplast.fr/, consulté le 20/05/2012

[17] Marie-Rose : l'expert anti-parasitaire. [En ligne], http://www.marie-rose.fr/, consulté le 02/07/2012

[18] Pyrel. Les solutions Pyrel. [En ligne], http://www.pyrel.fr/solutions/, consulté le 06/05/2012

[19] Laboratoires Vendôme. Les produits. [En ligne], http://www.laboratoiresvendome.fr/, consulté le 12/05/2012

[20] 3M France – Santé. [En ligne], http://solutions.3mfrance.fr/wps/portal/3M/fr_FR/Healthcare-Europe/EU-Home/, consulté le 02/07/2012

[21] CCTV, Centre de Coordination de Toxicovigilance (2007). Exposition à des répulsifs antimoustiques : cas enregistrés dans la BNCI. Rapport final, novembre 2007.

2.6. Composition chimique des produits répulsifs

Parmi les substances insectifuges, on distingue les substances naturelles, les substances synthétiques d'origine naturelle (ou semi-synthétiques) et les substances totalement synthétiques.

2.6.1. Substances naturelles : les huiles essentielles

Les huiles essentielles (HE), extraites de plantes et utilisées de façon traditionnelle depuis des siècles, sont de plus en plus étudiées pour leur potentielle activité répulsive envers les arthropodes (SMV et SFP, 2010). Cependant, la substance active de l'HE n'est souvent pas strictement identifiée puisque ce sont généralement les mélanges complexes de composants de l'HE (terpènes, dérivés aromatiques, etc.) qui lui confèrent son activité répulsive (Charpentier, 2006 ; SMV et SFP, 2010).

Ce sont des composés très volatiles : l'addition de vanilline permet d'augmenter leur activité répulsive. L'HE de citronnelle serait la plus efficace, mais son action répulsive reste discutée (Combemale, 2001 ; CCTV, 2007). En effet, les HE (citronnelle, lavande, géranium, clou de girofle, menthe, soja, neem, etc.) n'ont pas l'efficacité ni la rémanence des répulsifs de synthèse (durée d'efficacité inférieure à 20 minutes) (Sorge, 2009 ; SMV et SFP, 2010). De plus, leurs composants, comme le citronnellal par exemple, ne sont pas dénués d'effets secondaires : irritations cutanées, risques allergiques, photosensibilisation, etc. L'usage des HE en tant que répulsifs cutanés pour la protection personnelle contre les insectes est donc fortement déconseillé (SMV et SFP, 2010). On distingue plusieurs HE à propriétés répulsives potentielles.

- ***L'HE de citronnelle***

Il existe deux types d'HE de citronnelle :

- L'huile essentielle de citronnelle de Ceylan (*Cymbopogon nardus,* Poaceae), qui contient environ 20% de citronnellal, 10 à 15% de géraniol et 10 à 15% de terpènes tels que le camphrène et le limonème (Combemale, 2001 ; Maurille, 2005)

- L'huile essentielle de citronnelle de Java (*Cymbopogon winterianus,* Poaceae), qui contient 40 à 60% de citronnellal et 20 à 30% de géraniol (Combemale, 2001 ; Maurille, 2005)

- ***L'HE d'eucalyptus citronné ou Qwenling***

L'HE d'eucalyptus citronné (*Corymbia citriodora,* Myrtaceae), d'origine chinoise, contient du p-menthane-3,8-diol (PMD) (Paluch *et al*., 2010). L'analogue synthétique de cette

substance active, le Citriodiol™, est actuellement utilisé dans de nombreuses formulations répulsives (Maurille, 2005).

- ***L'HE de neem tree***

L'HE de neem tree (*Azadirachta indica,* Meliaceae) est utilisée contre les piqûres de phlébotomes et de moustiques de façon très répandue en Inde (Maurille, 2005 ; Paluch *et al*., 2010).

2.6.2. Substances répulsives synthétiques d'origine naturelle

Deux molécules, actuellement utilisées en PPAV ont été synthétisées à partir d'HE : le PMD et la perméthrine (SMV et SFP, 2010). Quant à l'IR3535, une autre substance répulsive synthétique d'origine naturelle, elle dérive de la béta-alanine (CCTV, 2007).

- ***PMD***

Le Citriodiol™ est un mélange de cis et trans p-menthane 3,8-diol (CCTV, 2007). Ce dérivé semi-synthétique, provenant de l'HE d'eucalyptus citronné (*Corymbia citriodora*), est assez efficace et présente un bon rapport bénéfice-risque (SMV et SFP, 2010 ; Sorge, 2009). Il est cependant peu utilisé car il n'a pas d'avantage démontré par rapport aux autres substances et son recul d'utilisation est faible (Revue *Prescrire*, 2008). De plus, le Citriodiol™ renferme des terpènes qui sont potentiellement épileptogènes, notamment chez les jeunes enfants (CCTV, 2007).

- ***Perméthrine***

La perméthrine est une molécule synthétique dérivée du chrysanthème (*Tanacetum cinerariifolium*). Il s'agit d'un insecticide de type pyréthrinoïde qui possède des propriétés répulsives et qui est notamment utilisé pour l'imprégnation des vêtements et des moustiquaires. Dans ce cas, la perméthrine est généralement dosée à 4% (Revue *Prescrire*, 2008 ; SMV et SFP, 2010).

- ***IR3535 (Insect repellent 3535)***

L'IR3535 (éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate) est un analogue de la béta-alanine, un acide aminé (CCTV, 2007). Cette molécule, qui semble moins nocive que le DEET, est utilisée chez les enfants (Chesnais & Bonneff, 2011 ; Sorge, 2009). C'est également un des rares répulsifs non déconseillés chez la femme enceinte (InVS, 2012b ; CCTV, 2007 ; Savuic *et al*., 2006). Généralement dosée de 20 à 35%, elle offre une alternative au DEET et à l'icaridine, malgré une efficacité un peu inférieure (Revue *Prescrire*, 2008).

2.6.3. Substances répulsives synthétiques

- ***Icaridine ou Picaridine (KBR3023)***

C'est une substance de synthèse assez récente qui semble peu nocive, mais les données de sécurité sont relatives puisque le recul sur l'utilisation de cette substance est faible (CCTV, 2007 ; Sorge, 2009 ; Chesnais & Bonneff, 2011). Elle est généralement dosée à 20 ou 25% dans les formulations (Revue *Prescrire*, 2008 ; CCTV, 2007)

- ***DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide)***

Le DEET est le répulsif cutané de référence, son efficacité ayant été démontrée vis-à-vis des principaux moustiques vecteurs et son profil toxicologique étant le plus complet (Revue *Prescrire*, 2008 ; Saviuc *et al*., 2006). Il est utilisé à des concentrations variant de 20 à 50% selon les formulations : la durée de protection est concentration-dépendante mais il existe un plateau au-delà de 50% (Fradin & Day, 2002). L'Agence nationale pour la sécurité du médicament (ANSM) recommande des concentrations de DEET de 20 à 35% chez les enfants et de 50% chez l'adulte (ANSM, 2009 ; CCTV, 2007).

- ***DMP (diméthylphtalate)***

Cette substance répulsive possède une efficacité faible et de courte durée. Sa concentration optimale est de 40% (CCTV, 2007). Ce répulsif est amené à disparaître suite à la nouvelle législation européenne biocides (Maurille, 2005 ; Lundwall *et al.*, 2005).

- ***EHD (2-éthyl-1,3-hexanediol)***

L'EHD est un insectifuge d'efficacité inférieure et plus limitée dans le temps que celle du DEET. Il n'est d'ailleurs jamais utilisé seul dans les produits répulsifs commercialisés, dans lesquels sa concentration optimale est comprise entre 20 et 50% (CCTV, 2007). L'EHD est également un répulsif amené à disparaître à cause de l'évolution de la règlementation (Saviuc *et al*., 2006).

2.7. Formes galéniques des produits répulsifs

Actuellement, seules quelques molécules représentent la majorité des produits répulsifs commercialisés. La principale différence entre ces produits réside donc dans la formulation galénique. La multitude de produits commercialisés provient en effet de la recherche des laboratoires concernant la forme galénique la plus pratique, la plus efficace, la mieux tolérée, à plus longue durée d'action, etc.

Pour mieux se repérer, voici une liste (non exhaustive) des formes disponibles à l'heure actuelle en matière de répulsifs cutanés, de répulsifs pour imprégnation des tissus, et de répulsifs pour diffusion.

2.7.1. Répulsifs pour application cutanée

- ***Formes conventionnelles pour application locale : lotions, laits, gels, crèmes, etc.***

La formulation galénique (lotion, lait, crème, etc.) ne modifie pas directement l'efficacité des produits répulsifs mais peut faire varier leur volatilité, donc la durée d'efficacité, et leurs caractéristiques organoleptiques, qui conditionnent la qualité de l'application et l'observance (Revue *Prescrire*, 2010).

Concernant la notion de volatilité, l'utilisation récente de polymères à libération lente, de techniques de micro-encapsulation et d'associations à des fixateurs permettent d'augmenter la durée d'action des répulsifs cutanés. Le DEET, qui subit particulièrement le phénomène d'absorption cutanée (formulations avec de l'éthanol), a fait l'objet d'une étude montrant une augmentation de la durée d'efficacité et une diminution de l'absorption cutanée avec la formulation de microcapsules sphériques de DEET (Sorge, 2009 ; Combemale, 2001 ; Karr *et al*., 2012).

Les produits sous forme de spray sont généralement faciles à appliquer et à étaler sur les zones de peau découvertes. Mais pour les enfants, la vigilance s'impose avec les formes liquides et les sprays puisqu'il existe un risque important de projection oculaire, d'ingestion accidentelle ou d'inhalation (Sorge, 2009 ; Combemale, 2001).

- ***Autres formes pour application cutanée***

Roll-on

Cette présentation (Figure 21) permet l'application de lotions cutanées. À la différence des sprays, cette forme semble plutôt réservée aux zones de peau peu étendues, comme les poignets et les chevilles par exemple, l'application paraissant fastidieuse avec un roll-on...

La faible surface d'application peut, à l'opposé, être vue comme un avantage pour la protection du visage (précision, absence de risque de projection oculaire, etc.).

Figure 21: Exemple d'un roll-on anti-moustiques (Megapara, 2012)

Bracelets

D'après l'Union Fédérale de Consommateurs « *Que choisir* », les bracelets aux huiles essentielles (Figure 22) sont à bannir : ils sont inefficaces (Chesnais & Bonneff, 2011). Selon une étude, ils ne diffuseraient que 4 centimètres autour du point d'application, et n'offriraient aucune protection contre les piqûres de moustiques (Fradin & Day, 2002). De même, les recommandations de Bonne Pratique en PPAV les déconseillent fortement (Recommandations de BP en PPAV, 2010).

Figure 22: Exemple de bracelets anti-moustiques (M'OUST, 2012)

2.7.2. Répulsifs pour imprégnation des vêtements et tissus

- ***Lotions/kits d'imprégnations***

Les lotions sont composées de répulsifs particuliers, les pyréthrinoïdes (perméthrine et deltaméthrine principalement). En effet, ces substances possèdent à la fois une action répulsive (en agissant sur les récepteurs olfactifs des arthropodes) et une action insecticide (effet « *knock down* » par action sur les canaux sodiques) (Bohbot *et al.*, 2011).

Seuls les pyréthrinoïdes sont recommandés pour l'imprégnation des vêtements et moustiquaires : ils sont peu volatiles, sont utilisés à faible dose (peu de risque de toxicité), sont peu absorbés par la peau et rapidement métabolisés en dérivés non toxiques. Ces lotions offrent une protection passive de longue durée (rémanence de l'insecticide malgré plusieurs lavages) qui améliore l'observance. Le niveau de preuve de l'efficacité des vêtements imprégnés de pyréthrinoïdes est assez élevé (Lundwall *et al*., 2005 ; Revue *Prescrire*, 2010).

Pour l'imprégnation individuelle des moustiquaires, les fabricants ont mis au point des « kits » d'utilisation simple. La procédure d'imprégnation est décrite en annexe 5. Une moustiquaire doit être ré-imprégnée après trois lavages ou au moins une fois par an (ou tous les deux lavages et deux fois par an si les moustiques sont présents toute l'année) car chaque lavage enlèverait 20 à 50% de l'insecticide (WHO, 2002).

- ***Moustiquaires imprégnées***

Il existe également des moustiquaires déjà imprégnées de pyréthrinoïdes. Elles doivent respecter les normes définies par l'OMS en matière de composition (polyester ou polyéthylène), de maillage (25 trous/cm²), de poids, de résistance et d'imprégnation (80 mg de

pyréthrinoïde/m²). Seulement treize moustiquaires imprégnées commercialisées sont recommandées par l'OMS (Tableau 7).

Elles offrent une longue durée d'efficacité (rémanence de plusieurs années) et sont résistantes à vingt lavages (Carnevale & Robert, 2009) : on parle de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA) ou Moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée (MIILD) (WHO, 2012 ; CNEV, 2012). Ces dernières sont à privilégier par rapport aux moustiquaires à imprégner avec un kit d'imprégnation (SMV et SFP, 2010).

Tableau 7 : Liste des 13 moustiquaires imprégnées d'insecticides, à longue rémanence, recommandées par l'OMS (depuis juillet 2012) (WHO, 2012 ; Fontenille *et al.*, 2009)

Nom commercial	Type de produit	Statut de la recommandation OMS
DawaPlus® 2.0	Deltaméthrine fixée sur du polyester	Provisoire
Duranet®	Alpha-cyperméthrine incorporée dans du polyéthylène	Provisoire
Interceptor®	Alpha-cyperméthrine fixée sur du polyester	Provisoire
LifeNet®	Deltaméthrine incorporée dans du polypropylène	Provisoire
MAGNet™	Alpha-cyperméthrine incorporée dans du polyéthylène	Provisoire
Netprotect®	Deltaméthrine incorporée dans du polyéthylène	Provisoire
Olyset®	Perméthrine incorporée dans du polyéthylène	Complet
Olyset® Plus	Perméthrine avec PBO* incorporée dans du polyéthylène	Provisoire
PermaNet® 2.0	Deltaméthrine fixée sur du polyester	Provisoire
PermaNet® 2.5	Deltaméthrine fixée sur du polyester et avec une bordure renforcée	Provisoire
PermaNet® 3.0	Combinaison de deltaméthrine fixée sur du polyester et avec une bordure renforcée (panneaux latéraux) et de deltaméthrine avec PBO* incorporé dans du polyéthylène (toit)	Provisoire
Royal Sentry®	Alpha-cyperméthrine incorporée dans du polyéthylène	Provisoire
Yorkool® LN	Deltaméthrine fixée sur du polyester	Complet

*Le PBO (piperonyl-butoxide) est un synergisant : c'est un inhibiteur des oxydases impliqué dans les phénomènes de résistance aux pyréthrinoïdes (il inhibe les enzymes métabolisant les pyréthrinoïdes) (Tungu *et al.*, 2010).

Le niveau de preuve clinique des moustiquaires imprégnées d'insecticide dans la prévention du paludisme (les anophèles piquent la nuit) est très élevé (Lundwall *et al.*, 2005). Elles protègent de manière personnelle et familiale par trois effets (Carnevale & Robert, 2009) :

- Effet dissuasif (les moustiques ont tendance à moins pénétrer dans l'habitation),
- Effet excito-répulsif (les moustiques évitent la moustiquaire et ont tendance à sortir de l'habitation),
- Effet « *knock-down* » (les moustiques sont assommés en cas de contact), parfois létal.

À l'échelle communautaire, on observe également un effet répulsif de masse si le taux de couverture des moustiquaires imprégnées est supérieur ou égal à 80% (Carnevale & Robert, 2009).

2.7.3. Répulsifs pour diffusion atmosphérique

➢ ***Serpentins fumigènes***

Les serpentins fumigènes, ou spirales à incandescence, sont dits « dispositifs répulsifs » mais diffusent en réalité des principes actifs insecticides (Figure 23).

Figure 23: Exemple d'un serpentin fumigène (Au vieux campeur, 2012)

Le support est composé de substances végétales à combustion lente (sciure de bois, écorce de noix de coco, etc.) auxquelles sont ajoutés des colorants, des molécules odorantes et des liants. Les insecticides diffusés sont principalement des pyréthrinoïdes de synthèse dosés à moins de 0,5% : esbiol, esbiothrine, bioalléthrine, etc. (CCTV, 2009 ; Carnevale & Robert, 2009). Quand le support se consume, la combustion libère l'insecticide à un taux quasiment constant pendant 6 à 8 heures (en usage extérieur, le vent active la vitesse de combustion) (Carnevale & Robert, 2009).

Il est possible d'utiliser des serpentins fumigènes dans la mesure où ils sont considérés uniquement comme mesure d'appoint dans la PPAV. Leur emploi doit être de courte durée et réservé à l'extérieur (SMV et SFP, 2010). En effet, l'inhalation répétée des fumées de combustion de ces spirales fumigènes serait un facteur de risque de cancers des voies aériennes selon une étude de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et de Travail (AFSSET). La nature des produits de combustion carcinogènes est incertaine

puisque c'est la combustion de l'ensemble des principes actifs insecticides et des excipients du support des spirales qui est en jeu (CCTV, 2009).

- ***Diffuseurs électriques***

Les diffuseurs électriques anti-moustiques (Figure 24) permettent de diffuser des insecticides de type pyréthrinoïde sous forme de plaquettes chauffantes ou sous forme liquide, de manière continue, à l'intérieur. Les plaquettes chauffées permettent un relargage de l'insecticide pendant 8 à 10 heures, alors que les formes liquides offrent une diffusion pendant environ un mois (Carnevale & Robert, 2009).

Leur utilisation est possible s'ils sont considérés seulement comme une mesure d'appoint dans la protection personnelle anti-vectorielle (SMV et SFP, 2010).

Figure 24: Exemples de diffuseurs électriques (1) sous forme de plaquettes chauffantes et (2) sous forme liquide (Santé Tropic, 2012)

2.7.4. Autres méthodes

Il est recommandé de ne pas utiliser la vitamine B1 (preuve scientifique établie) ni l'homéopathie : ces méthodes ne sont pas efficaces en tant que répulsifs cutanés (SMV et SFP, 2010 ; Fradin & Day, 2002). La souche homéopathique *Ledum palustre* peut éventuellement être utilisée pour éviter la réaction inflammatoire liée à la piqûre d'insecte, mais en aucun cas pour empêcher la piqûre (Masson, 2003).

L'utilisation de bougies à la citronnelle, d'appareils sonores à ultrasons, de raquettes électriques, de papiers et autocollants gluants sans insecticides et de rubans est fortement déconseillée (Chesnais & Bonneff, 2011 ; SMV et SFP, 2010).

La température obtenue par la climatisation ne permet pas de réduire la survie ni l'activité des vecteurs mais la ventilation perturbe le vol des moustiques et les engourdit sans les tuer. La climatisation/ventilation ne doit donc pas être utilisée comme seul moyen de PPAV mais doit être associée à des pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides et à une moustiquaire imprégnée d'insecticide (Revue *Prescrire*, 2010 ; SMV et SFP, 2010 ; InVS, 2012b ; SFP, 2012).

Rapport-Gratuit.com

2.8. Législation des répulsifs : contexte règlementaire

La réglementation des produits répulsifs subit actuellement un changement majeur.

Il y a quelques dizaines d'années, les produits répulsifs étaient assimilés par le Code de la santé publique aux « produits cosmétiques et d'hygiène corporelle », classe qui exige peu d'études d'efficacité et d'innocuité (Lundwall *et al.*, 2005 ; Revue *Prescrire*, 2010). La réglementation allégée les concernant ne prévoyait pas de système de déclaration d'effets indésirables bien défini (Marchet, 2011).

Les insectifuges sont désormais considérés comme des produits biocides, et ce, depuis l'adoption de la directive européenne les concernant en février 1998 (MEDDE, 2011). Ils appartiennent à la catégorie des produits antiparasitaires (Groupe 3) et sont classés dans les types de produits (TP) 19 (« Répulsifs et appâts »). On les différencie des substances insecticides qui appartiennent au TP18 (« Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes »). Par définition, les biocides sont des produits actifs « destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles » et sont donc « susceptibles d'induire des effets néfastes sur l'homme, l'animal ou l'environnement » (ANSM, 2012).

Dans l'objectif de maîtriser les risques liés à ces produits, pour l'homme et pour l'environnement, les molécules répulsives font l'objet de la directive européenne 98/8/CE sur les produits biocides. Le but de cette directive communautaire est d'harmoniser et de renforcer la réglementation européenne les concernant, en les soumettant à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cet encadrement de leur mise sur le marché est en effet nécessaire au vu de leur toxicité potentielle et de la nécessité de prouver leur efficacité (MEDDE, 2011).

La première étape de cette procédure d'autorisation correspond à l'établissement d'une liste de substances actives biocides autorisées au niveau européen. Chaque pays doit donc évaluer un certain nombre de substances répulsives. En France, c'est le Ministère de l'Écologie, du Développement Durable et de l'Énergie (MEDDE) qui représente l'autorité compétente, l'agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) qui coordonne l'évaluation des substances, et l'ANSM qui est notamment chargé de l'évaluation des TP19 (MEDDE, 2011). Cet enregistrement va ainsi amener un certain nombre de molécules à disparaître, comme le DMP et l'EHD, puisque les industriels ne notifient pas leur intention de soutenir ces substances auprès des autorités européennes (Lundwall *et al*., 2005). Les molécules actuellement en cours d'instruction en France sont : le DEET, le KBR3023, l'IR3535 et le mélange de cis et trans p-menthane 3,8-diol (PMD) parfois appelé PMDRBO (PMD Rich Botanical Oil) (Citriodiol™) (SMV et SFP, 2010).

L'évaluation des produits répulsifs contenant les substances autorisées (inscrites à l'annexe I ou IA de la directive 98/8/CE) représente la deuxième étape de la mise œuvre de cette directive européenne. L'objectif est de soumettre ces produits déjà commercialisés à

l'obtention d'une AMM pour dix ans maximum (phase de transition), puis de faire de même pour les nouveaux produits, non mis sur le marché avant une date fixée (nouveau régime règlementaire applicable). En France, le MEDDE délivre l'AMM après consultation des rapports d'évaluation de l'ANSES et de l'ANSM (ANSM, 2012).

Les substances répulsives des TP18 et TP19 actuellement inscrites sur la liste positive sont répertoriées en annexe 4. L'ensemble de la procédure d'enregistrement des produits répulsifs est résumée par la figure 25.

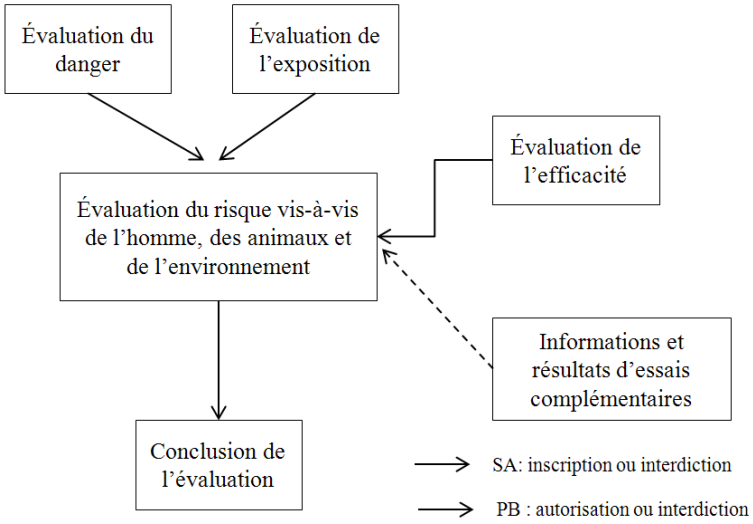


Figure 25: Nature de l'évaluation des substances biocides (MEDDE, 2011) (SA : Substances actives ; PB : Produits biocides)

En outre, en cette période transitoire, les fabricants de produits répulsifs doivent respecter certaines obligations en matière d'étiquetage (article 10 de l'arrêté du 19 mai 2004 qui impose une taille minimale d'étiquetage, la rédaction des mentions en français, l'identification du responsable de la mise sur le marché, l'identification de la ou des substance(s) dangereuse(s), l'identification des dangers, etc.) et de déclaration (à l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) pour les données de toxicovigilance, et au MEDDE avant leur mise sur le marché) (MEDDE, 2007 ; MEDDE, 2011).

Concernant le système de déclaration d'effets indésirables, il est actuellement encore flou. Selon le service de pharmacovigilance d'Angers, si l'effet indésirable survient à la suite d'une utilisation correcte du répulsif (à dose thérapeutique et selon la voie d'utilisation recommandée), la notification par le pharmacien doit être adressée à la cosmétovigilance. Si l'effet indésirable survient dans un autre cas que le précédent, il relève de la toxicovigilance.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

3. Mode d'action et toxicité des substances répulsives

3.1. Hypothèses sur leur mécanisme d'action

Le mode d'action des répulsifs n'est pas encore clairement établi, leurs structures chimiques étant très variées. Ils provoqueraient chez l'insecte une perturbation du système olfactif, ce qui l'empêcherait de repérer son hôte (SMV et SFP, 2010 ; Combemale, 2001). En effet, l'olfaction joue un rôle majeur dans les évènements comportementaux qui conduisent la femelle moustique à sa « proie » humaine et les répulsifs sont utilisés pour entraver ce processus (Bohbot *et al*., 2011).

3.1.1. Mécanismes de la transduction olfactive chez l'insecte

Les moustiques détectent les odeurs grâce à leurs antennes. Ces organes sont hérissés de minuscules poils, ou sensilles (900 à 1000 par antenne). On en dénombre cinq types chez le moustique, dont les sensilles trichoïdes qui représentent environ 90% des sensilles de l'antenne (Figure 26) (Longour, 2012 ; Ghaninia, 2007).

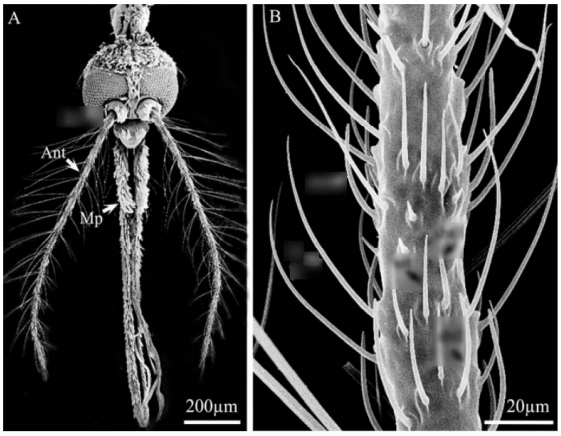


Figure 26 : Photographies au microscope électronique à balayage des organes olfactifs de moustique (*Ae. aegypti* femelle) (Ghaninia, 2007) (A) *Ant* : antennes et *Mp* : palpes maxillaires ; (B) Aspect des sensilles trichoïdes

Les sensilles trichoïdes contiennent un à trois neurones récepteurs olfactifs (NRO). Leurs dendrites se prolongent dans la lymphe sensillaire vers les trois cellules accessoires (thécogène, tormogène et trichogène). Enfin, les axones de NRO s'étendent vers le lobe antennaire via le nerf antennaire (Figure 27). Les cellules accessoires auraient un rôle dans le développement des sensilles chez l'insecte et seraient responsables de la sécrétion de protéines olfactives de transport ou OBP (*Olfactory Binding Protein*) (Ghaninia, 2007 ; Chouquet, 2008).

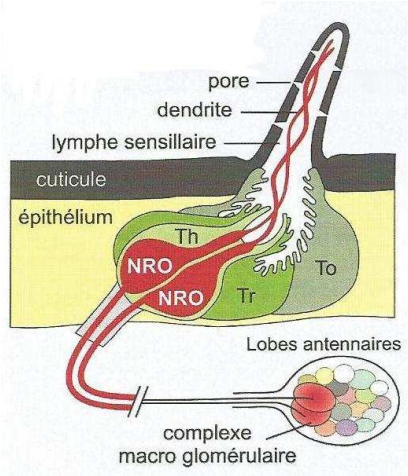


Figure 27 : Structure d'une sensille trichoïde (Lucas, 2010) Th : cellule thécogène ; Tr : cellule trichogène ; To : cellule tormogène ; NRO : neurones récepteurs olfactifs

Les molécules odorantes émises par l'homme pénètrent dans les sensilles de l'antenne du moustique au niveau de pores et sont solubilisées dans la lymphe sensillaire, où elles sont transportées par des OBP vers les NRO (Paluch *et al*., 2010). À leurs surfaces, les complexes odorant-OBP se lient à des récepteurs olfactifs (RO) membranaires.

Jusqu'aux années 2006-2008, il était admis que les RO étaient des récepteurs membranaires métabotropes couplés à des protéines G (identification de la protéine Gq). Ils entraînaient une cascade de transduction impliquant l'activation d'une phospholipase C (PLC) et l'intervention de messagers cellulaires inositol-triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG) (Paluch *et al*., 2010).

Cependant, depuis la découverte d'une inversion des extrémités terminales des RO au niveau de la membrane plasmique (extrémités N-terminale intracellulaire et C-terminale extracellulaire), cette hypothèse a été réfutée : il n'y a pas d'interaction possible entre le RO et la protéine G puisque le site d'interaction avec cette protéine se retrouve hors de la cellule (Lucas, 2010). De récentes études expliquent que les RO d'insectes seraient des récepteurs ionotropes, indépendants des protéines G (Figure 28) (Lucas, 2010 ; Benton, 2006 ; Bohbot & Dickens, 2012).

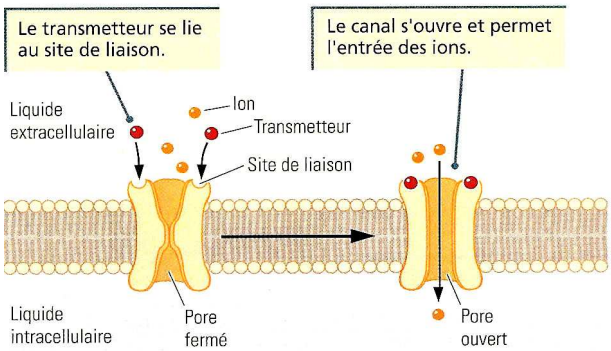


Figure 28 : Fonctionnement d'un récepteur ionotrope (Kolb & Whishaw, 2002)

Ces publications montrent également l'existence d'un RO atypique (OR83b chez la drosophile, OR7 chez *Ae. aegypti*, etc.), un co-récepteur de type canal cationique non sélectif. Ce dernier forme avec le RO conventionnel, sous-unité variable sélective d'un ligand-odorant, un hétéromère : leur co-expression est nécessaire pour obtenir une réponse olfactive (Lucas, 2010 ; Benton, 2006 ; Bohbot & Dickens, 2012 ; Ha & Smith, 2009 ; Sato *et al*., 2008).

Il existe actuellement plusieurs hypothèses concernant le mode de fonctionnement de cet hétéromère de récepteurs olfactifs, selon l'intensité de la stimulation odorante (Figures 29 et 30) (Chouquet, 2008).

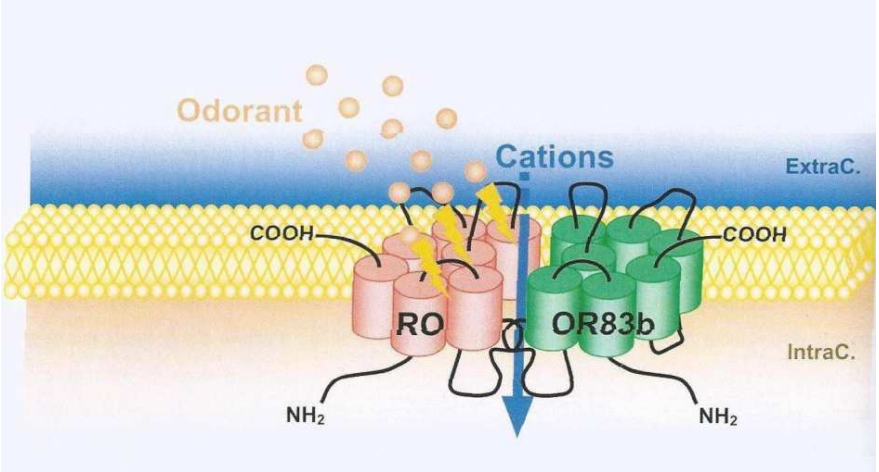


Figure 29 : Un modèle possible de fonctionnement du dimère de récepteurs olfactifs en cas de forte stimulation odorante (Chouquet, 2008) La liaison des molécules odorantes au récepteur spécifique (RO) provoquerait un changement de conformation du dimère RO-OR83b qui permet l'entrée de cations dans le NRO.

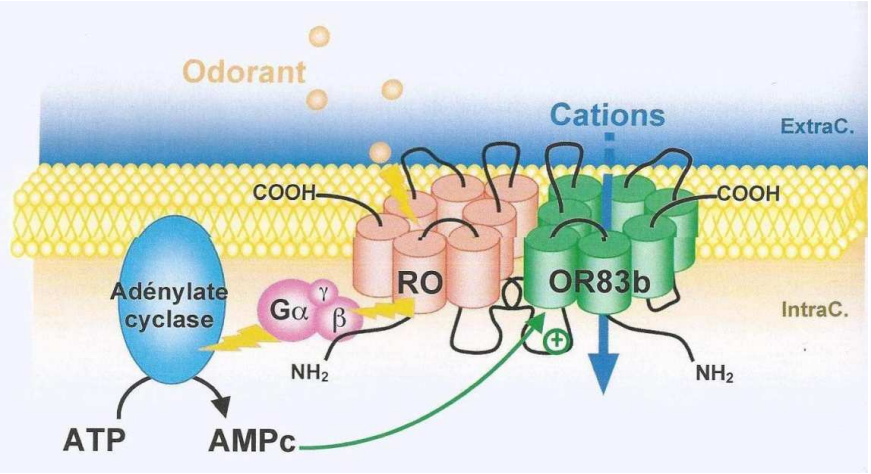


Figure 30 : Un modèle de fonctionnement possible du dimère de récepteurs olfactifs en cas de faible stimulation odorante (Chouquet, 2008) (AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; ATP : adénosine triphosphate) La liaison des molécules odorantes au récepteur spécifique RO induirait un changement de conformation activant une protéine G, dont la sous-unité Gα activerait l'adénylate cyclase. La production d'AMPc (second messager) permettrait l'ouverture du récepteur canal OR83b et ainsi l'afflux de cations dans le NRO.

La fixation d'un ligand-odorant au complexe macromoléculaire OR/OR7 du moustique (ou OR/OR83b de la drosophile) entraînerait, dans les deux cas (faible et forte stimulation odorante), un afflux de cations au niveau intracellulaire, ce qui conduirait à une dépolarisation du NRO avec transmission du potentiel d'action le long de l'axone vers le lobe antennaire (cerveau du moustique) (Sato *et al.*, 2008). Le moustique percevrait alors le message odorant (par exemple, un potentiel repas de sang) et pourrait réagir en conséquence (Longour, 2012).

3.1.2. Perturbation de la transduction olfactive par les répulsifs

Il existe plusieurs hypothèses quant à l'action des répulsifs sur l'olfaction du moustique. Voici un résumé des hypothèses les plus récentes.

3.1.2.1. Hypothèse 1 : Destruction des OBP

Les répulsifs, qui sont des molécules volatiles, pourraient agir en détruisant les OBP. Le transport des ligand-odorants jusqu'aux NRO serait alors compromis, et le message odorant signalant une présence humaine, inhibé (Katz *et al*., 2008).

Certains chercheurs ont ainsi identifié une protéine GPRor7 qui facilite la liaison odorant-OBP : elle représente une cible potentielle intéressante pour les répulsifs (Katz *et al*., 2008).

3.1.2.2. Hypothèse 2 : Effet agoniste/antagoniste sur le complexe OR/OR7

Le mécanisme d'action des répulsifs sur les récepteurs olfactifs n'est pas encore clairement établi. Plusieurs études, testant l'activité du DEET, de l'IR3535 et du KBR3023 (picaridine) sur différents RO (notamment OR2 et OR8) *d'Ae. aegypti* en l'absence et en la présence des ligand-odorants spécifiques de ces RO (respectivement indole et (R)-(--)-1-octénol-3-ol[6]), ont révélé une action double des répulsifs, en particulier du DEET (Figure 31) (Bohbot & Dickens, 2010 ; Bohbot *et al.*, 2011 ; Bohbot & Dickens, 2012). Il apparaît clairement que le DEET peut à la fois inhiber ou au contraire stimuler la réponse des RO, l'effet (et l'intensité de l'effet) étant dépendant du type de RO (composition en sous-unités), du type de molécule répulsive, et de la présence ou non d'odorant :

- En l'absence de ligand-odorant :
  - Le DEET possède une action agoniste sur l'OR2 alors qu'il n'active pas le récepteur OR8,
  - L'IR3535 et le KBR3023 n'ont pas d'action agoniste sur l'OR2, ni sur l'OR8.

[6] L'indole et le (R)-(--)-1-octénol-3-ol sont des molécules odorantes, attirant les moustiques, qui peuvent être émises par l'homme au niveau de la peau, de l'air expiré ou encore de la sueur (Longour, 2012 ; Bohbot *et al.*, 2011).

- En présence de ligand-odorant :
  - Le DEET présente une forte action antagoniste sur l'OR8 et inhibe l'OR2 de façon moins intense,
  - L'IR3535 et le KBR3023 exercent une action antagoniste sur les deux récepteurs OR2 et OR8.

La conséquence de l'action antagoniste du répulsif est que le message odorant n'est pas transmis jusqu'au lobe antennaire du moustique, empêchant ainsi toute piqûre de la part du moustique.

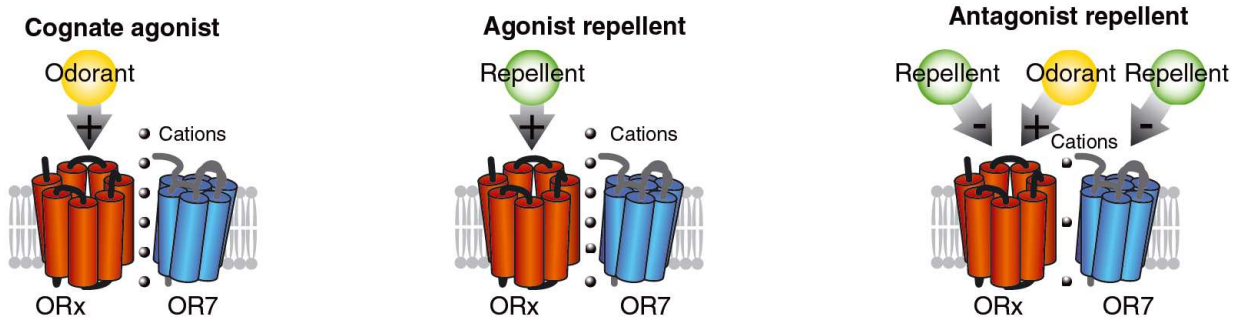


Figure 31 : Un modèle des propriétés agonistes et antagonistes des répulsifs sur le complexe OR/OR7 d'*Ae. aegypti*
(Bohbot *et al.*, 2011)

Il est précisé que des concentrations importantes de répulsif sont nécessaires pour bloquer le complexe OR/OR7, par rapport aux doses de ligand-odorants suffisantes pour activer ce même complexe. Ces concentrations correspondent à celles proposées par la plupart des produits répulsifs commercialisés (Bohbot & Dickens, 2010).

3.1.3. Particularité des substances présentant un effet répulsif et insecticide

La frontière entre les insecticides et les répulsifs est parfois ténue : certains répulsifs, comme le DEET, montrent un effet insecticide sur certains insectes et certains insecticides (de type pyréthrinoïde) possèdent également un effet répulsif (Revue *Prescrire*, 2010).

3.1.3.1. Le DEET

En plus de son caractère répulsif, dépendant d'une interaction avec les NRO, le DEET se comporte comme un insecticide, en perturbant la transmission synaptique cholinergique (Corbel *et al.*, 2009 ; Lapied *et al.*, 2010 ; Bohbot & Dickens, 2010). Ces publications expliquent qu'en présence de DEET, l'acétylcholine (ACh) n'est pas efficacement hydrolysée par l'acétylcholinestérase (AChE) au niveau du système nerveux central (SNC) : il en résulte une accumulation d'ACh au niveau de la fente synaptique, induisant une hyperexcitabilité des

cellules du SNC potentiellement létale chez le moustique (Corbel *et al.*, 2009 ; ANSES, 2010).

Ces études récentes remettent en cause l'inscription du DEET en tant que répulsif (TP 19), qui devrait, d'après ces données, être reclassé au rang d'insecticide (TP 18). Cependant, les laboratoires produisant les produits répulsifs n'ayant pas revendiqué l'effet insecticide du DEET, le MEDDE explique qu'aucune modification n'est prévue à ce jour (ANSES, 2011).

3.1.3.2. Les pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes exercent leur effet insecticide en prolongeant la durée d'ouverture des canaux sodium, de façon suffisante pour atteindre le seuil de déclenchement des potentiels d'action (flux d'ions sodium continu). Les effets neurotoxiques induits sont de type convulsions, ataxie, incoordinations comportementales, paralysies ou « *knock-down* », et mort de l'insecte (ANSES, 2011 ; Lundwall *et al*., 2005). L'effet répulsif des pyréthrinoïdes serait lié à leur action via les RO (Bohbot *et al.*, 2011) ou via des modifications de la réponse des NRO (Lucas & Renou, 1992).

Les pyréthrinoïdes sont, eux, inscrits au répertoire des substances biocides de TP18 (« Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes») et sont, à la différence des autres répulsifs (cutanés) cités dans ce travail, des répulsifs pour imprégnation des tissus (ANSES, 2010).

3.2. Relations structure-activité

Les substances répulsives sont classées en différentes familles chimiques structurelles :

- Les amides (DEET, IR3535),
- Les pipéridines (picaridine),
- Les diols (EHD, PMD),
- Les phtalates (DMP),
- Les dérivés des huiles essentielles (citronellal),
- Les pyréthrinoïdes.

Leur appartenance à différentes classes chimiques rend difficile l'établissement d'un lien entre structure et activité répulsive.

3.2.1. Le DEET

Il est également appelé N,N-diéthyl-m-toluamide ou encore N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide (CASRN 134-62-3[7]). Sa formule brute est la suivante : $C_{12}H_{17}NO$. Seul l'isomère méta est utilisé (Combemale, 2001), car c'est l'isomère le moins toxique pour l'homme (CCTV, 2007).

Il appartient à la famille des alkylamides aromatiques (Figure 32). Selon une étude de *McCabe et al*. (1954), les diéthylbenzamides substitués sur le noyau aromatique ont une activité répulsive plus importante que ceux qui ne le sont pas, et d'autant plus s'il s'agit d'une substitution par des groupements alkyles, ce qui est le cas du DEET (méthyle). De récents essais avec substitution du noyau par des dérivés hydroxyle, alkoxy et dihalogène ont montré une efficacité répulsive moindre que le DEET (alkyle). De même, une étude avec différentes longueurs de chaîne carbonée entre le noyau et le groupement amide a défini la longueur optimale, à savoir un carbone seulement. Plus on augmente le nombre de carbones séparant le benzène de l'amide, plus l'efficacité répulsive diminue (Paluch *et al*., 2010).

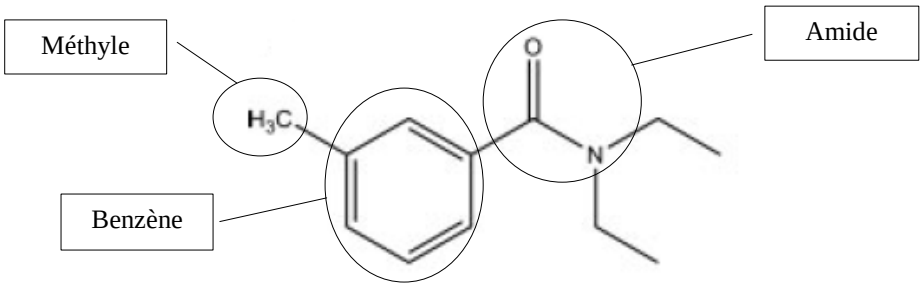


Figure 32: Structure chimique du DEET (Paluch *et al*., 2010)

Il est principalement utilisé en tant que répulsif, mais il s'agit également d'un solvant de certains polymères (CCTV, 2007). En effet, les répulsifs contenant du DEET sont susceptibles d'altérer les plastiques (bracelets de montre, montures de lunettes, etc.).

Sa concentration optimale est de 30 à 50% chez l'adulte. Au-delà de 50%, on constate un effet plateau (CCTV, 2007).

3.2.2. L'IR3535

Il s'agit d'un nom commercial (*Insect Repellent 3535*), mais il est accepté dans le langage courant. On peut aussi trouver cette molécule sous le nom d'EBAAP (SMV et SFP, 2010). EBAAP rappelle les initiales de sa formule chimique : éthylbutylacetylaminoproprionate. On

[7] Le CASRN (*Chemical Abstract Services Registry Number*) est un numéro unique international qui désigne une substance donnée. Il n'a aucune signification chimique mais c'est un lien de recherche sur une substance chimique spécifique (CAS, 2012).

peut également trouver cette molécule sous le nom de N-acétyl-N-butyl-bêta-alanilate-d'éthyle ou encore 3-(N-n-Butyl-N-Acetyl)-aminopropionic acid ethyl ester (CASRN 52304-36-6) (CCTV, 2007). Sa formule brute est la suivante : C11H21NO3 (Kot, 2007).

L'IR3535 possède un groupement amide (Figure 33), comme le DEET (Paluch *et al*., 2010). Il s'agit d'un analogue structural de la bêta-alanine (Figure 34), un acide aminé (CCTV, 2007).

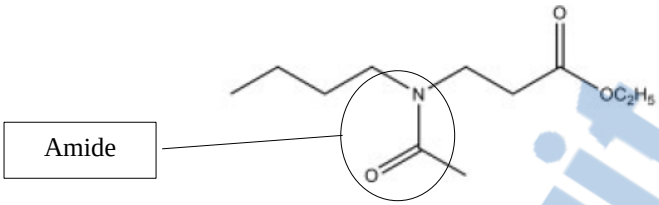


Figure 33: Structure chimique de l'IR3535 (Paluch *et al*., 2010)

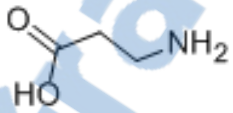


Figure 34 : Structure chimique de la béta-alanine (*Chemical Book*, 2012)

3.2.3. La picaridine

Elle est aussi connue sous le nom commun d'icaridine, de formule brute $C_{12}H_{23}NO_3$ (Kot, 2007). Son nom commercial est KBR3023 (SMV et SFP, 2010), et son nom chimique 1-methylpropyl, 2-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinecarboxylate (CASRN 119515-38-7) (Saviuc *et al*., 2006). On peut aussi la trouver sous le nom de spécialité Bayrepel® (Kot, 2007).

La picaridine est un dérivé pipéridine (amine cyclique) (Figure 35). C'est une molécule de synthèse développée en 1996 par les laboratoires Bayer, suite à des études de relation structure-activité. En effet, le KBR3023 possède une configuration spatiale proche de celle du DEET (CCTV, 2007).

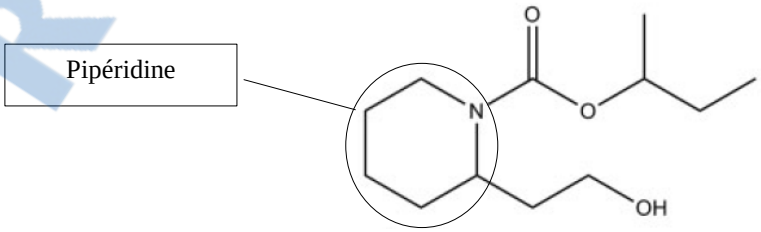


Figure 35: Structure chimique de la picaridine (Paluch *et al*., 2010)

Rapport-Gratuit.com

3.2.4. Le PMD

Il est aussi appelé PMDRBO, pour *P-Menthane-3,8-diol Rich Botanical Oil*. Cette molécule, produite par synthèse chimique, est l'analogue synthétique d'un dérivé de l'huile essentielle d'eucalyptus *Corymbia citriodora* (SMV et SFP, 2010).

Il s'agit d'un mélange de cis et trans p-menthane 3,8-diol (CASRN 42822-86-6) (Kot, 2007). Citriodiol™ est le nom déposé d'un produit répulsif contenant 64% de PMDRBO associé à deux autres isomères (SMV et SFP, 2010).

Le PMD est un terpène dont la structure est analogue à celle du menthol (Figure 36). C'est également l'un des métabolites principaux du menthol (CCTV, 2007). Il fait partie de la famille chimique des diols : il possède deux groupements alcool.

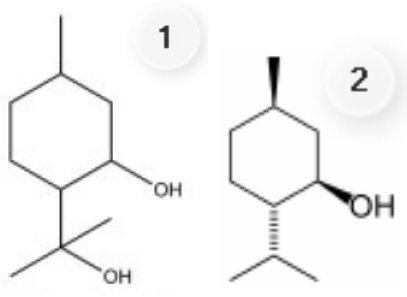


Figure 36: Structures chimiques du p-menthane 3,8-diol (1) et du menthol (2) (Paluch *et al.*, 2010 ; CCTV, 2007)

3.2.5. L'EHD

L'EHD ou 2-éthyl-1,3-hexanediol (CASRN 94-96-2) est un insectifuge qui est amené à disparaître (Saviuc *et al*., 2006). Il est parfois aussi appelé « Rutgers 612 ». Il existe plusieurs diastéréoisomères de l'EHD qui ont tous la même activité (Paluch *et al.*, 2010). Il fait partie de la famille chimique des diols : il possède deux groupements alcools (Figure 37).

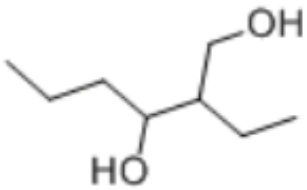


Figure 37: Structure chimique de l'EHD (*Chemical Book*, 2012)

3.2.6. Le DMP

Le DMP ou diméthylphtalate est également connu sous le nom de diméthylbenzène 1-2 dicarboxylate (CASRN 131-11-3). C'est un répulsif qui est amené à disparaître (CCTV, 2007).

Il fait partie de la famille chimique des phtalates. Les phtalates sont des dérivés (sels ou esters) de l'acide phtalique : ils sont composés d'un noyau benzénique et de deux groupements carboxylates placés en ortho et substitués par des groupements alkyles de longueur variable (Figure 38) (INSERM, 2011).

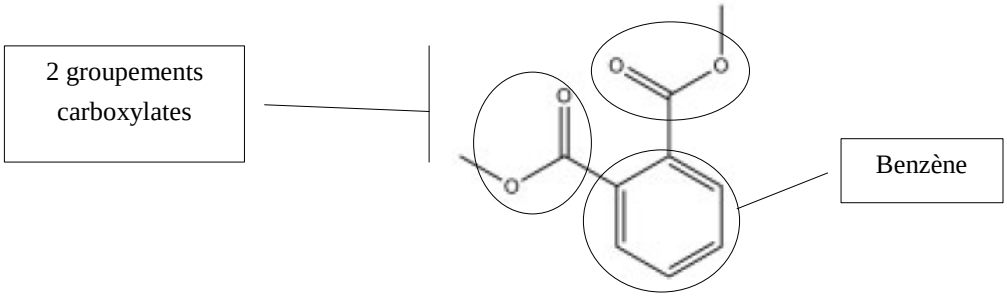


Figure 38: Structure chimique du DMP (Paluch *et al*., 2010)

3.2.7. Le citronellal

Le citronellal est parfois aussi appelé 3,7-diméthyl-6-octenal ou rhodinal. Sa formule brute est la suivante : $C_{10}H_{18}O$ (CASRN 106-23-0) (*Chemical Book*, 2012).

C'est un aldéhyde monoterpénique (il est constitué de deux molécules isoprènes C_5H_8) (Figure 39).

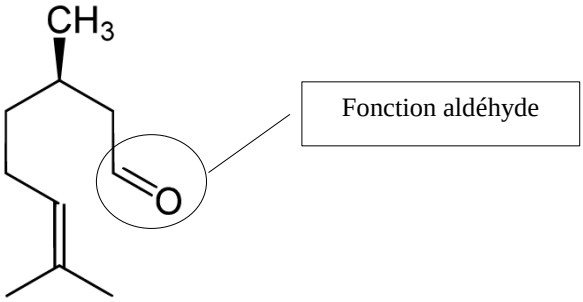


Figure 39: Structure chimique du citronellal (Wikimedia Commons, 2008)

3.2.8. Les pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes sont des analogues de synthèse des pyréthrines, issus des métabolites secondaires du chrysanthème (*Asteraceae*). Ce sont des esters de l'acide chrysanthème monocarboxylique : ils sont constitués d'un cyclopropane substitué par un groupe carboxylate (en position 1), deux groupes méthyle (en position 2) et un groupe isobutényle (en position 3). Les groupes méthyle rattachés à la liaison double dans le groupe isobutényle sont substitués par des atomes d'halogène : deux chlores pour la perméthrine, deux bromes pour la deltaméthrine par exemple (Figures 40 et 41) (MDDEP, 2012).

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Les pyréthrinoïdes agissent tous en perturbant la cinétique d'inactivation des canaux sodium voltage-dépendants, vitaux pour le fonctionnement de la plupart des cellules car responsables de la génération des potentiels d'action. Ils ralentissent l'inactivation de ces canaux : la durée d'ouverture des canaux sodium est donc prolongée, ainsi davantage d'ions sodium traversent la membrane et la dépolarisent. On distingue ensuite deux classes de molécules pyréthrinoïdes selon leur structure chimique (présence ou non d'une liaison α-cyanée) et leur action neurotoxique (ANSES, 2011 ; Breckenridge *et al.*, 2009 ; Pennetier, 2008) :

- Les pyréthrinoïdes de type I, dont la perméthrine (Figure 40) et la bifenthrine, qui ne possèdent pas de liaison α-cyanée. Ils prolongent la durée d'ouverture des canaux sodium voltage-dépendants juste assez pour atteindre le seuil de déclenchement de potentiels d'actions (PA) et entraîner une activité électrique répétitive. Chez l'insecte, les effets neurotoxiques provoqués par cet état d'hyperexcitation sont des tremblements, des prostrations et des effets « *knock-down* » (paralysies).

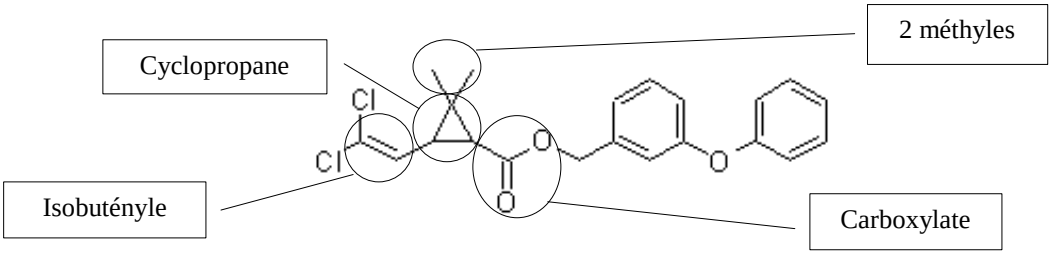


Figure 40 : Structure chimique de la perméthrine (*US National Library of Medicine*, 2012)

- Les pyréthrinoïdes de type II, dont la deltaméthrine (Figure 41) et la cyperméthrine. Ils possèdent un groupement α-cyano qui leur confère un potentiel insecticide plus important (ANSES, 2010). Ils ralentissent également l'inactivation des canaux sodium, mais sur une période beaucoup plus longue, entraînant une dépolarisation prolongée de la membrane et une transmission continue de l'influx nerveux. Les effets neurotoxiques observés chez l'insecte sont plutôt de type ataxie, hypersalivation, incoordinations motrices, convulsions ou mort de l'insecte.

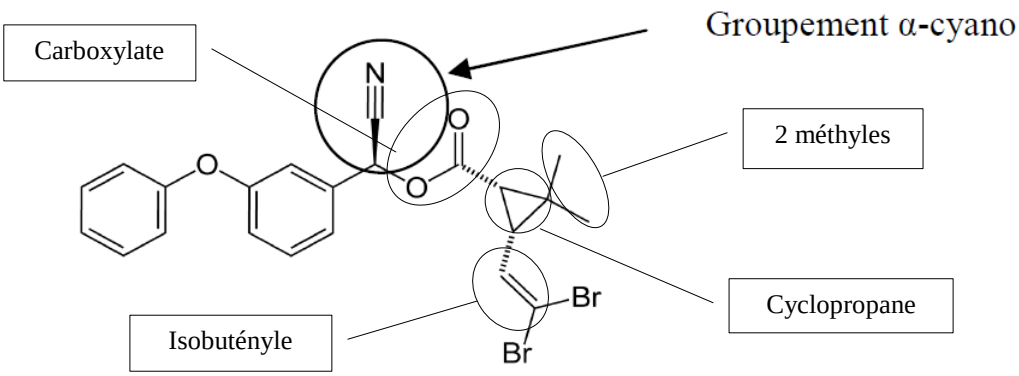


Figure 41 : Structure chimique de la deltaméthrine (ANSES, 2010)

3.3. Toxicité des substances répulsives

3.3.1. Mécanismes de toxicité(s)

Les effets toxiques des substances répulsives découlent généralement de leur mécanisme d'action premier. Ici, seuls les mécanismes de toxicité du DEET et des pyréthrinoïdes seront abordés car ce sont les plus étudiés.

Ainsi, le DEET inhibe les AChE au niveau du SNC des insectes (effet répulsif recherché) mais aussi des humains (effets toxiques indésirables). Il en résulte une accumulation d'ACh au niveau de la fente synaptique, induisant une hyperexcitabilité des cellules du SNC. Cet état d'hyperexcitabilité pourrait engendrer des effets neurotoxiques de type céphalées, tremblements, salivation, transpiration voire convulsions (ANSES, 2010). Suite à une expérimentation d'électrophysiologie sur des neurones isolés de blatte, un autre mécanisme de toxicité est proposé : le DEET entraînerait une élévation de la concentration de calcium intracellulaire altérant les fonctions neuronales et l'activité synaptique (Corbel *et al.*, 2009). Une récente étude suggère également l'existence d'un phénomène de compétition entre le DEET et des insecticides de type carbamates (qui sont également des inhibiteurs de cholinestérases) au niveau du site actif de l'AChE. Cette interaction serait responsable d'une potentialisation/synergie de la toxicité neurologique. Cette association pourrait en partie expliquer les symptômes observés chez les vétérans de la guerre du Golfe, durant laquelle le DEET et le pyridostigmide bromide (un carbamate) ont été utilisés de façon simultanée (Corbel *et al.*, 2009 ; ANSM, 2009 ; Lapied *et al.*, 2010). Cependant, d'après l'ANSES, les résultats de ces publications nécessitent confirmation par des tests *in vivo* et à des doses plus proches de celles utilisées pour application cutanée chez l'homme (ANSES, 2010). De par son action anticholinestérasique, le DEET aurait également un rôle dans le développement de tumeurs. En effet, l'accumulation d'ACh provoquée par le DEET au niveau de la fente synaptique provoquerait l'activation des récepteurs muscariniques, ce qui stimulerait l'angiogénèse (prolifération, migration et adhésion cellulaires) (Clère *et al.*, 2012).

De la même façon, les pyréthrinoïdes, qui ont pour cible les canaux sodium voltage-dépendants des insectes, sont susceptibles d'agir sur ces mêmes canaux chez l'homme. Le SNC des mammifères serait cependant beaucoup moins sensible à l'action neurotoxique de ces insecticides que celui des insectes. Les effets neurotoxiques observés après exposition massive aux pyréthrinoïdes (ingestion, protection inadéquate, etc.) sont variables selon la substance active impliquée (ANSES, 2010 ; Breckenridge *et al.*, 2009 ; Ray & Fry, 2006) :

- Les pyréthrinoïdes de type I induisent des syndromes T pour « *tremors* » ou tremblements : tremblements progressifs de tout le corps, réactions de sursaut exagérées, prostration, paralysies, etc.

- Les pyréthrinoïdes de type II provoquent des syndromes CS pour « *choreathetosis/salivation* » ou choréoathétose[8] et salivation : salivation, incoordination progressive, choréoathétose généralisée, convulsions toniques, paralysie des muscles respiratoires voire mort.

L'étiologie de ces intoxications pourrait également correspondre à d'autres mécanismes de toxicité : diminution du temps d'ouverture des canaux chlore voltage-dépendants (hyperexcitabilité cellulaire), action sur les canaux calcium voltage-dépendants, inhibition du complexe récepteur GABA-chlore (convulsions), etc. (ANSES, 2010).

3.3.2. Études de toxicité

Il existe de nombreuses études de toxicité des répulsifs chez l'animal, mais très peu portent sur la toxicité de la reproduction, la toxicité du développement (chez l'animal juvénile) et la toxicité chronique des produits répulsifs (Sorge *et al*., 2009).

Les tableaux 8 et 9 résument les principales données toxicocinétiques (absorptions orale et cutanée, distribution, métabolisme et élimination) et toxicologiques (symptômes, DL50[9]) des substances répulsives.

[8] La choréoathétose est une manifestation neurologique caractérisée par l'association de mouvements choréiques (mouvements brusques, irréguliers et incontrôlables du corps entier) et d'athétose (mouvements involontaires lents et ondulatoires touchant les membres et la face).
[9] DL50 : La DL50, ou dose létale 50, correspond à la dose de substance toxique causant la mort de 50% de la population animale.

Tableau 8 : Principales caractéristiques toxicocinétiques des substances répulsives (CCTV, 2007 ; ANSES, 2010 ; Koren *et al.*, 2003 ; INRS, 2007) ND : non déterminé ; PO : *per os* ; Voie cut. : voie cutanée

Substance active	Absorption cutanée	Absorption orale	Distribution	Métabolisme	Élimination
DEET	17% chez l'animal, 6-8% chez l'homme (ou 4 à 5 fois plus faible chez l'homme que chez rat*); pic plasmatique 4h après exposition (1g/kg chez le rat)	80 à 90% chez le rat ; pic plasmatique 1h après exposition (200 mg/kg chez rat)	ND	Complet par CYP450 (PO ou voie cut.) selon 2 voies majeures : hydroxylation en méta du groupement méthyle du noyau aromatique ; N-désalkylation du groupement N-éthyle	Élimination rapide : urinaire (10-15%) (74-91% chez le rat) et fécale : 3-7% chez le rat. ½ vie d'élimination : 2,5h
IR3535	40% en 48h chez le rat	ND	ND	Transformation en forme acide	Urinaire (½ vie plasmatique < 1 h)
KBR3023	1,7 - 3,8%	ND	ND	Environ 15 métabolites	ND
Deltaméthrine	0,23 à 3,6% chez le rat** ; pic plasmatique 1-2h après exposition chez l'homme	75% chez le rat**	Dans tous les tissus, mais de façon plus importante dans les graisses (chez rat, souris, vache)	Oxydation, hydrolyse des esters, α-cyano transformé en thiocyanate, ± conjugaison => métabolites inactifs	Urinaire (métabolites conjugués) (51-59%) et fécale (10-26%) chez l'homme 96h après exposition. ½ vie de 10 à 13,5h chez l'homme.

*Selon l'ANSES (ANSES, 2010)

**Absorption fortement augmentée avec un solvant huileux (la deltaméthrine est lipophile)

Tableau 9 : Principales données toxicologiques des substances répulsives chez l'animal (CCTV, 2007 ; ANSM, 2009 ; ANSES, 2010 ; INRS, 2007 ; Antwi *et al.*, 2008) ND : non déterminé ; PO : per os ; Voie cut. : Voie cutanée

Substance répulsive	Symptômes intoxication aiguë	DL50 (PO)	DL50 (voie cut.)
DEET	Chez rat PO 1h après exposition: pilo-érection, augmentation des vocalises, altération de l'activité motrice, augmentation du temps de réponse à un stimulus thermique (disparition 24h après). Chez chien voie cut. : hypersalivation, agitation, incoordination motrice, dépression (disparition 19h après)	Rat : 2170 – 3664 mg/kg (1892 mg/kg)	Rat : >5g/kg Lapin : >2g/kg
IR3535	ND	Rat : > 5 g/kg	ND
KBR3023	Irritations oculaires	Chez rat et souris 4740-4743 mg/kg	Chez rat : > 5g/kg
PMD	Chez rat : irritations cutanées modérées. Chez lapin : irritations oculaires sévères	Rat : > 5g/kg	ND
EHD**	Chez rat PO : Perte de poids, démarche instable, prostration, larmoiement. Chez rat voie cut. : inflammation, érythème, œdème, desquamation.	Rat : 2710-9281 mg/kg	Rat : 8960-10251 mg/kg
Deltaméthrine*	PO : Syndrome CS (hypersalivation, diarrhée, asthénie, incoordination motrice, hypotonie, tremblements, mouvements choréiformes, convulsions, dyspnée, paralysie des muscles respiratoires, voire mort). Voie cut. : érythèmes, irritations modérées	Souris : 19 mg/kg (solvant huileux). Rat : 95 et 130 mg/kg (solvant huileux) / >4g/kg (solvant aqueux)	Rat : >800 mg/kg. Lapin : >2g/kg

*La deltaméthrine est également toxique par inhalation lorsqu'elle est utilisée sous forme de poudre (la CL50[10] est de 600 mg/m^3 chez le rat pour une exposition de 6 heures) (INRS, 2007).

**Source : Ballantyne, 2005

3.3.3. Données de toxicovigilance

3.3.3.1. Données nationales des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de 1999 à 2006

Entre 1999 et 2006, les CAPTV français ont recueilli 396 dossiers de toxicovigilance concernant des produits répulsifs (CCTV, 2007 ; Saviuc *et al.*, 2006). Les insectifuges impliqués contiennent de l'IR3535 (183 dossiers soit 46,2%), du DEET (134 dossiers soit 33,8%), de l'EHD en association (41 dossiers soit 10,4%), du KBR3023 (15 dossiers soit

[10] La CL_{50} est la concentration du produit chimique (généralement dans l'air) qui tue 50 % des animaux d'essai dans un temps donné.

3,8%) et du DMP (9 dossiers soit 2,3%). Ces substances actives (SA) sont parfois associées à des terpènes ou sont présentées sous forme de mélanges.

La grande majorité des dossiers d'exposition concernent des enfants de moins de 5 ans (76,8% des cas) dont l'exposition au répulsif est accidentelle (93,4% des cas). Les produits commerciaux impliqués sont destinés à un usage cutané dans 86% des cas, et le contact se fait majoritairement par voie orale (74,3% des cas accidentels) et par voie oculaire (11,7% des cas accidentels). Les dossiers d'expositions « non accidentelles[11] » concernent plutôt la voie cutanée (81% des cas « non accidentels »).

En ce qui concerne les conséquences cliniques de ces expositions, la majorité des cas ne présente aucun symptôme, alors que dans 29,8% des cas, un ou plusieurs symptômes sont notifiés. Ce sont les expositions « non accidentelles » qui sont les plus symptomatiques (73,1% des cas non accidentels *versus* 26,8% des cas accidentels), et ce sont les adultes et enfants de plus de 5 ans qui sont principalement concernés (62,8% des 5 ans et plus présentent des signes cliniques *versus* 19,6% des moins de 5 ans). Les symptômes relevés sont tous de gravité nulle ou minime et intéressent principalement les appareils oculaires (kératite, œdème palpébral, irritation conjonctivale, etc.) et digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, etc.).

- ***DEET***

Une fréquence importante de symptômes est associée aux répulsifs contenant du DEET comme unique SA : 43,8% des dossiers d'exposition au DEET seul sont symptomatiques. Ces symptômes semblent impliquer plus particulièrement les enfants de moins de 5 ans. Après analyse, il n'apparaît pas de hausse significative de la fréquence des symptômes quand la concentration de DEET augmente. Ces données nécessitent confirmation avec des effectifs plus importants et des classes de concentration supplémentaires. Parmi les dossiers d'exposition, aucun cas de convulsion n'a été rapporté.

- ***KBR3023***

Les répulsifs contenant du KBR3023 sont également reliés à une fréquence importante de symptômes (40% pour tous les répulsifs à base d'icaridine ; 35,7% pour les produits dont la seule SA est l'icaridine), sauf chez l'enfant de moins de 5 ans. Des signes cliniques de type kératites, céphalées, nausées, vomissements et vertiges ont notamment été rapportés. Concernant le KBR3023, il est impossible de faire un lien entre concentration et fréquence des symptômes compte tenu du manque de classes de concentrations (formulations à 20 et 25% seulement) et du faible nombre de dossiers d'imputabilité possible ou probable retenus.

[11] Les intoxications « non accidentelles » regroupent les cas d'intoxications volontaires, de mésusages, d'effets secondaires (dans le cadre d'une utilisation correcte), et d'expositions durant la grossesse.

- ***Terpènes***

La présence de terpènes ne modifie pas non plus la fréquence des symptômes de manière significative, même chez l'enfant de moins de 5 ans.

- ***EHD***

L'éthylhexanediol est une SA qui est toujours associée à d'autres SA et/ou à des terpènes. L'EHD en mélange révèle des symptômes dans 20% des cas d'exposition enregistrés, ce qui est plus faible que la fréquence tous répulsifs confondus (29,8%). Un cas de conjonctivite, un cas d'hyperhémie conjonctivale avec œdème palpébral, un cas d'urticaire ainsi qu'un cas d'éruption cutanée ont été rapportés avec des formulations contenant du DEET, de l'EHD et des terpènes. S'agissant de mélanges de SA, ces données sont ininterprétables.

- ***IR3535***

L'IR3535 présente la plus faible fréquence de symptômes (21,2% des cas d'expositions à l'IR3535 seul sont symptomatiques) parmi les répulsifs ne contenant qu'une seule SA. Des signes cliniques de type nausées, vomissements, céphalées, urticaires et crises d'asthme ont notamment été enregistrés.

3.3.3.2. Données de toxicovigilance recueillies au niveau international

- ***DEET***

Aux États-Unis, entre 1985 et 1989, les centres antipoison ont relevé environ 9000 cas d'exposition au DEET, majoritairement de type accidentel (par ingestion surtout) chez des enfants de 0 à 5 ans. Dans deux tiers des cas, aucun symptôme n'a été observé, et dans le tiers restant, la gravité des signes cliniques a été jugée mineure dans 87% des cas, modérée dans 1,8% des cas, et majeure dans 0,1% des cas (une ingestion volontaire massive de DEET a engendré un décès) (Veltri *et al.*, 1994). Puis, entre 1993 et 1997, plus de 20 000 dossiers d'expositions au DEET, de distributions similaires à la première série de données (intoxications principalement accidentelles, chez des enfants, avec des symptômes dans 30,1% des cas) ont été recueillis. Les expositions oculaires sont liées à une fréquence accrue de symptômes (84,9% sont symptomatiques), contrairement aux ingestions (9,6%) et expositions par voie cutanée (10,5%), malgré deux décès qui ont été notifiés après expositions cutanées (Bell *et al.*, 2002).

Depuis la découverte du DEET dans les années 1950, seuls 18 cas d'encéphalopathie, dont une possible origine virale n'a pas été exclue, ont été répertoriés chez l'enfant, et aucun cas depuis 1992 (Briassoulis *et al.*, 2001). Il est difficile de faire un lien de causalité entre l'exposition au DEET des enfants (23 à 29% aux États-Unis) et la fréquence de convulsions toutes causes confondues (3 à 5% chez les enfants aux Etats-Unis) (Koren *et al.*, 2003 ; Lundwall *et al.*, 2005).

Chez l'adulte, un cas de psychose aiguë (Snyder *et al.*, 1986), une observation d'encéphalopathie toxique (CCTV, 2007), deux cas d'éruptions bulleuses (Lundwall *et al.*, 2005), ainsi qu'un trouble cardio-vasculaire (hypotension artérielle et bradycardie) (Clem *et al.*, 1993) sont survenus.

En réalité, la majorité des effets indésirables observés après application topique de DEET sont de type irritatif (érythème, prurit) ou allergique. De façon plus sporadique, des signes neurologiques (ataxie, confusion, troubles d'élocution, crampes musculaires, insomnie, tremblements, contractions cloniques et convulsions) ont été décrits (CCTV, 2007 ; ANSES, 2010).

Les données de vigilance chez l'homme (recul d'utilisation d'environ 50 ans) montrent que les rares cas de neurotoxicité répertoriés sont liés à un mésusage du DEET (ingestion, projection oculaire, doses importantes, etc.) et ne reflètent donc pas les conditions normales d'utilisation (Sorge *et al*., 2009 ; ANSM, 2009). Cependant, le risque d'une utilisation à long terme, même dans des conditions normales d'utilisation, ne pourrait être négligeable. En effet, une particularité du DEET est d'être liposoluble donc potentiellement stocké dans la peau et le tissu adipeux. Ainsi, des expositions cutanées répétées pourraient être à l'origine d'effets systémiques (CCTV, 2007).

- ***KBR3023***

Très peu de données de vigilance sont disponibles pour la picaridine, étant donné son faible recul d'utilisation (commercialisée depuis 1998) et sa relative innocuité : l'application cutanée serait dénuée d'effet irritant, cancérogène, fœtotoxique et tératogène (Sorge *et al.*, 2009 ; CCTV, 2007). Un cas de dermatite de contact érythémato-oedémateuse, survenu un jour après application cutanée de picaridine et confirmé par patch-tests, a été notifié (Corazza *et al.*, 2004).

- ***IR3535***

Aucun effet indésirable marquant n'a été signalé chez l'homme après exposition à l'IR3535 (CCTV, 2007). Une étude menée chez l'homme rapporte qu'aucun cas d'irritation ou d'allergie n'a été observé après application cutanée d'IR3535 pendant 1 jour à 2 semaines (WHO, 2000). L'exposition oculaire pourrait cependant être responsable d'irritations, au vu des données obtenues chez l'animal (œdème, érythème, intolérance) (CCTV, 2007).

- ***PMD***

Malgré la présence de terpènes (0,35%) dans la composition du Citriodiol™, substances potentiellement épileptogènes, aucun cas de neurotoxicité n'a été enregistré depuis le début de sa commercialisation. De même, aucun effet indésirable n'a été rapporté lors des épidémies de chikungunya à la Réunion en 2006, alors que plus de 100 000 conditionnements à base de Citriodiol™ avaient été dispensés à la population (Sorge *et al.*, 2007). Néanmoins, d'après des

Rapport-Gratuit.com

études chez l'animal, le PMD pourrait provoquer des irritations cutanées et oculaires (CCTV, 2007).

- ***EHD***

L'éthylhexanediol étant toujours utilisé en mélange avec d'autres SA, les données de toxicovigilance sont difficilement interprétables. Il semble relativement bien toléré mais entraîne des irritations locales de la peau après application cutanée (érythèmes, oedèmes) et des irritations oculaires (de la conjonctive et de la cornée) en cas de projection (Ballantyne, 2005). Après ingestion, il serait responsable de symptômes neurologiques (vertiges, dépression du SNC) (CCTV, 2007 ; Combemale, 2001).

- ***DMP***

Très peu de données de toxicovigilance concernant le diméthylphatalte sont disponibles. Les principaux effets indésirables notés après application de DMP à forte concentration sont des brûlures de l'œil et des muqueuses. En cas d'ingestion, des nausées, des vertiges et une dépression du SNC peuvent être observés. Son inhalation provoque une irritation des voies aériennes supérieures et des vertiges (Combemale, 2001).

- ***Huile essentielle de citronnelle***

L'application dermique d'huile essentielle de citronnelle est responsable d'eczéma de contact, d'irritation cutanée, et de photosensibilisation. Un décès a été décrit chez l'enfant après ingestion de citronnelle (CCTV, 2007).

- ***Pyréthrinoïdes***

Les seules données de toxicovigilance, en lien avec l'utilisation de pyréthrinoïdes, concernent la deltaméthrine.

À la Réunion, neuf cas probables d'intoxications à la deltaméthrine, pulvérisée par une voiture de type 4x4, ont été signalés. Les signes cliniques observés sont les suivants : irritation oculaire (7), irritation ORL (5), irritation respiratoire (3), irritation cutanée (1), maux de tête (4), nausées (1), crise d'asthme (3) (ANSES, 2010). Deux cas confirmés d'urticaire de contact à la deltaméthrine ont été observés chez des professionnels (production de deltaméthrine en aérosol). Un cas de réaction anaphylactique avec bronchospasme a également été décrit (INRS, 2007).

Les effets toxiques connus sont le plus fréquemment neurologiques (paresthésies réversibles avec sensation de brûlure) et cutanéo-muqueux (irritations), et sont issus d'expositions cutanées. De très rares cas d'ingestion (accidentelle ou volontaire) ont également été décrits : des signes cliniques de type céphalées, asthénie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, irritation des voies aériennes supérieures, voire dyspnée peuvent être observés. En cas d'intoxication systémique massive, les symptômes neurologiques sont accrus (vertiges, ataxie, hypersalivation, myoclonies, convulsions, voire coma) (INRS, 2007 ; ANSES, 2010).

3.3.3.3. Données chez la femme enceinte

L'usage des substances répulsives pendant la grossesse est très peu testé : seul le DEET a fait l'objet d'une étude expérimentale chez la femme enceinte. Il s'agissait d'une étude randomisée en double-aveugle contre placebo aux deuxième et troisième trimestres de grossesse chez 897 femmes en Thaïlande (application de DEET au niveau cutané) : le passage transplacentaire a été démontré mais il n'est pas lié à une augmentation significative du risque malformatif (Sorge *et al*., 2007 ; Sorge *et al*., 2009 ; Koren *et al*., 2003).

Malgré l'absence d'études pour les autres substances répulsives ni d'études pendant le premier trimestre de grossesse, les données de pharmacovigilance sont plutôt rassurantes (Tableau 10). Le risque de toxicité n'est cependant jamais nul : il convient de respecter les recommandations de bon usage de ces produits particuliers et d'associer l'usage des répulsifs à d'autres moyens de protection contre les piqûres d'insectes.

Tableau 10 : État des connaissances en matière de tératogénicité des substances répulsives (CRAT, 2012 ; Sorge *et al*., 2009 ; ANSM, 2009)

Substance répulsive	Données chez l'animal	Données chez l'homme
KBR3023	Non tératogène	Pas de données publiées, mais pas d'éléments inquiétants
DEET	Non tératogène (voies orale, cutanée et injectable) : étude sur 2 générations chez le rat	Passage systémique et placentaire mais pas de morbidité significative. Risque de neurotoxicité, surtout si mésusage.
IR3535	Non tératogène	Pas de données publiées, mais pas d'éléments inquiétants
PMDRBO	Non tératogène	Pas de données publiées, mais pas d'éléments inquiétants

3.3.3.4. Données chez l'enfant

Les molécules répulsives ont en commun l'absence d'étude toxicologique chez l'animal juvénile. L'impact neurotoxique des substances répulsives sur le cerveau en développement des jeunes enfants est donc estimé à partir de résultats d'études et de données observées chez l'animal et chez l'adulte (Auvin, 2009 ; Sorge, 2009). Ces données sont cependant plutôt rassurantes : pas d'élément inquiétant à ce jour, sauf cas de mésusage (SMV et SFP, 2010).

Tous les cas de neurotoxicité chez l'enfant sont associés au DEET, dont le passage transcutané est établi (de 3 à 14% par 24h voire jusqu'à 56% dans certains cas) (Sorge, 2009 ; Auvin, 2009). On dénombre seulement 18 cas dans le monde entier (encéphalopathies après application topique principalement), tous avant 1992. Ils sont souvent reliés à un excès de dose : concentration trop importante et/ou nombre d'applications élevé (Briassoulis *et al.*, 2001 ; Koren *et al.*, 2003). Le risque accru de convulsions chez l'enfant exposé au DEET

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

pourrait également s'expliquer par le rapport surface corporelle/poids défavorable ou par la présence d'un excipient alcoolique qui augmente le phénomène de résorption cutanée (pas de différence significative de métabolisme ni de sensibilité des récepteurs) (CCTV, 2007).

Le DEET induit parfois des effets indésirables cutanés chez l'enfant. Selon une étude nord-américaine conduite sur 301 familles ayant employé des répulsifs cutanés chez les enfants, seuls deux effets indésirables ont été notés : un cas d'irritation oculaire après contact direct et un cas d'éruption cutanée, avec des produits contenant du DEET (Menon & Brown, 2005).

L'usage d'huile essentielle de citronnelle en application cutanée chez l'enfant a été source de phénomènes allergiques (Sorge *et al*., 2007). Le décès d'un enfant de 21 mois a été rapporté après l'ingestion de citronnelle (CCTV, 2007).

Aucun effet toxique n'a été rapporté chez l'enfant après exposition à l'IR3535, à la picaridine et au PMD (Sorge *et al.*, 2007 ; Sorge, 2009 ; Auvin, 2009).

3.3.3.5. Cas particuliers des professionnels de la LAV : toxicité à long terme

Les effets négatifs de l'exposition chronique aux substances répulsives et insecticides utilisés en LAV ne font l'objet que de très peu d'études.

Un rapport d'expertise collégiale de l'ANSES et de l'ex-AFSSAPS a été publié (ANSES, 2010), à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS), pour tenter d'évaluer les « risques neurotoxiques liés à la co-exposition des professionnels de la lutte antivectorielle au DEET et à d'autres substances insecticides ». La saisine de ces deux agences françaises fait suite à la publication de l'étude de Corbel *et al.* (2009) qui émet l'hypothèse d'une potentialisation des effets neurotoxiques du DEET lorsqu'il est associé à des insecticides ayant également une action anticholinestérasique.

Le but de cette évaluation était de réaliser une revue des études de toxicité concernant le DEET et les insecticides potentiellement neurotoxiques utilisés en LAV (seule la deltaméthrine a été retenue), afin de conclure sur le risque encouru par les professionnels de la LAV co-exposés à ces substances. Malheureusement, aucune étude expérimentale de co-exposition au DEET avec la deltaméthrine n'existe à l'heure actuelle : l'ANSES et l'ANSM se sont alors appuyés sur des études associant le DEET avec d'autres substances neurotoxiques (propoxur, perméthrine, pyridostigmine bromure, chlorpyrifos) pour tenter d'éclaircir le mécanisme d'interaction.

Les publications en question montraient une augmentation des effets neurotoxiques mais utilisaient des protocoles ne reflétant pas une utilisation normale par l'homme (voies d'administrations autres que la voie cutanée, fortes doses, etc.) et ne permettant pas d'identifier la nature (additivité, synergie, etc.) ni le mécanisme d'interaction entre le DEET et les autres neurotoxiques. De plus, l'analyse critique de l'étude de Corbel *et al.* (2009)

révèle que l'activité anticholinestérasique du DEET est faible (affinité inférieure pour les AChE par rapport à d'autres inhibiteurs comme le donépézil) et nécessite confirmation *in vivo*. Ainsi, il est à ce jour impossible de conclure à un mécanisme d'interaction lors d'une co-exposition au DEET/insecticide neurotoxique ; plusieurs hypothèses restent en suspens :

- Endommagement de la barrière hémato-encéphalique (BHE), induite par l'association de deux neurotoxiques ou par un stress extérieur, entraînant le passage de substances toxiques au niveau du SNC,
- Inhibition des AChE.

Les recommandations concernant la protection des professionnels de la LAV restent donc inchangées :

- Port d'une combinaison, de gants et d'un masque respiratoire pour limiter l'exposition à la deltaméthrine (adulticide utilisé en pulvérisation spatiales),
- Possibilité d'appliquer du DEET concentré à 15% deux fois par jour sur les zones de peau découvertes (jamais sous un équipement de protection car l'absorption cutanée serait augmentée par effet occlusif).

4. Répulsifs et conseils en officine

Les répulsifs (cutanés ou pour imprégnation) ne représentent qu'un outil de LAV. En zone à risque de maladies vectorielles, les répulsifs utilisés seuls ne permettront pas une protection suffisamment efficace contre les piqûres d'insectes vecteurs. La stratégie de protection personnelle contre les maladies vectorielles repose en effet sur un ensemble de mesures : vaccination (par exemple contre la fièvre jaune), chimioprophylaxie (contre le paludisme), moyens physiques (vêtements et moustiquaires imprégnées, climatisation, etc.), moyens chimiques (répulsifs cutanés), etc.

4.1. Recommandations de bonne pratique en PPAV

4.1.1. Recommandations générales

De façon générale, pour prévenir les piqûres d'arthropodes potentiellement vecteurs de maladies, les mesures suivantes sont recommandées (InVS, 2012b ; SMV et SFP, 2010) :

- La limitation des périodes d'exposition aux vecteurs,
- Le port de vêtements couvrants (manches longues, pantalons et chaussures fermées) imprégnés d'insecticides,
- L'application de répulsifs cutanés sur les parties découvertes,
- L'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide la nuit (en s'assurant que les mailles sont intactes et que la moustiquaire est bien positionnée par rapport au lit), et le jour pour les enfants en bas âge qui ne marchent pas (sur la poussette ou le berceau).

À ces conseils primordiaux, il est possible d'associer l'utilisation d'une climatisation, d'insecticides en bombe ou en diffuseurs électriques ainsi que des serpentins fumigènes (à l'extérieur seulement) (InVS, 2012b).

La connaissance du genre de moustique prédominant permet également de sélectionner les méthodes de LAV et PPAV les plus efficaces (Tableau 11). Deux arbres décisionnels, élaborés par la Société de Médecine des Voyages et la Société Française de Parasitologie et résumant le choix des méthodes de PPAV les plus adaptées selon le type de transmission (nocturne ou diurne), sont consultables en annexe 6.

Tableau 11: Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les piqûres de moustiques selon le genre majoritairement présent (InVS, 2012b) ++++ : les plus efficaces ; + : les moins efficaces

Vecteurs	***Anopheles* et *Culex* (piquent du coucher au lever du soleil)**	***Aedes* (piquent le jour)**
Maladies **Moyens**	**Paludisme, Filarioses, West Nile…**	**Dengue, chikungunya…**
Moustiquaire imprégnée d'insecticide	++++	+
Moustiquaire imprégnée ou non, de berceau, de poussette…pour un enfant avant l'âge de la marche	++++	++++
Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides rémanents (méthode réservée aux professionnels de la lutte anti-vectorielle, indépendante et non disponible pour les voyageurs)	+++	++
Pulvérisation intra-domiciliaire de "bombes" insecticides (disponibles dans le commerce)	++	++
Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++	++
Grillage anti-moustiques aux fenêtres et portes	++	++
Climatisation	+	+
Ventilation	+	+
Répulsifs cutanés	+++	+++
Vêtements imprégnés d'insecticide	++	++
Serpentin fumigène (extérieur)	+	+

4.1.2. Recommandations en cas de séjour en zone à risque de maladie(s) vectorielle(s) grave(s)

Souvent en première ligne lors d'une demande de conseils pour se protéger des piqûres d'insectes, le pharmacien d'officine doit être capable de répondre aux questions du patient et de l'orienter vers un médecin quand cela est nécessaire.

Ainsi, en prévision d'un séjour en zone à risque de maladie(s) vectorielle(s) grave(s), le pharmacien doit informer son patient qu'il est indispensable de consulter un médecin (généraliste ou exerçant dans un centre de vaccination internationale) pour une consultation de médecine des voyages au moins 1 à 2 mois avant le départ. Le médecin analyse le risque (lieu, conditions et durée de séjour, antécédents médicaux, traitements en cours, âge, etc.) et recommande les moyens de prévention efficaces (vaccins, répulsifs cutanés, moustiquaires imprégnées, chimioprophylaxie, etc.) contre les maladies transmises par les moustiques.

Le pharmacien peut également lui remettre des brochures informatives sur les maladies vectorielles comme celles proposées par le Cespharm (brochure « Chikungunya, dengue, paludisme, West Nile : comment se protéger ? ») ou par l'InVS (brochure « Vous allez voyager en zone tropicale : évitez le paludisme et les arboviroses »).

4.1.3. Recommandations pour une protection contre *Ae. albopictus* en France métropolitaine

Le pharmacien d'officine joue ici un rôle primordial puisque la population locale, minimisant souvent le risque de maladie vectorielle, s'adresse à lui en premier lieu à la recherche d'une solution pour se débarrasser des moustiques nuisants. Le pharmacien a pour mission de sensibiliser ses patients à la nécessité d'une protection efficace durant toute la saison d'infestation (de mai à novembre) contre le moustique-tigre qui est potentiellement vecteur de la dengue et du chikungunya, deux maladies virales qui ne disposent ni de vaccin ni de traitement (ARS Corse, 2012). La population doit connaître les deux grands moyens de lutte contre *Ae. albopictus* (ARS Corse, 2012) :

- Éliminer les lieux de pontes (eau stagnante) : recouvrir les citernes, vider régulièrement les soucoupes et vases, vérifier l'écoulement des gouttières, supprimer les pneus et détritus, couvrir les piscines et bassins désaffectés ou tout autre récipient pouvant contenir de l'eau, etc.

- Se protéger personnellement contre les piqûres (surtout le jour) : vêtements couvrants imprégnés d'insecticides, répulsifs cutanés, moustiquaires imprégnées, climatisation, diffuseurs d'insecticides, etc.

Pour appuyer ces conseils de prévention, le pharmacien d'officine peut utiliser les documents proposés par le Ministère en charge de la santé, comme le dépliant « Moustique tigre, *Aedes albopictus* : nuisances et maladies, ce qu'il faut savoir sur le moustique » ou les affichettes « Dengue - Chikungunya : éliminons les lieux de ponte » et « Dengue - Chikungunya : protégeons-nous ! », ou par l'EID Méditerranée (brochure « Soyez secs avec les moustiques »).

4.1.4. Recommandations pour une protection contre les moustiques nuisants

Pour se protéger des piqûres de moustiques nuisants (en France métropolitaine, dans les régions où le moustique-tigre n'est pas implanté), le pharmacien peut dispenser quasiment les mêmes conseils que pour la lutte contre *Ae. albopictus* en distinguant bien les méthodes de PPAV à privilégier selon que les moustiques piquent le jour ou la nuit (*Cf.* Annexe 6).

4.2. Choix du répulsif cutané

Concernant les répulsifs cutanés, il est recommandé d'utiliser les produits dont les molécules actives sont actuellement en cours d'évaluation de leur innocuité et de leur efficacité, c'est-à-dire le DEET, la picaridine, l'IR3535 et le Citriodiol™ (SMV et SFP, 2010).

Parmi ces substances répulsives, la sélection d'une d'entre elles tient compte de différents paramètres. Ainsi, en dehors des paramètres définissant les conditions du voyage (lieu, durée, modalités), le choix du répulsif cutané adéquat est déterminé par l'âge (enfant ou adulte (pas de recommandations particulières pour les personnes âgées)), la condition physiologique (grossesse, allaitement), la nature de la substance active (tolérance), la forme galénique (spray, lotion, etc.) ou encore la durée de protection. Ces critères doivent être pris en compte par le pharmacien pour un conseil adapté et sécurisé.

4.2.1. Sélection selon l'âge : cas des enfants

Chez l'enfant, il n'y a pas de consensus international pour les recommandations de protection anti- vectorielle. Ainsi, d'un pays à un autre, la réglementation diffère en matière d'âge limite d'utilisation, de concentrations en substances actives et de fréquence d'application des répulsifs cutanés. Il s'agit d'évaluer la balance bénéfice-risque, et chaque pays y va de ses arguments (Sorge *et al*., 2009).

En France, les recommandations de l'ANSM visent à éviter l'utilisation des répulsifs chez les enfants de moins de 30 mois. Cette limite d'âge, basée sur « une immaturité du système enzymatique et de la barrière hémato-encéphalique et/ou l'absence d'étude chez l'animal juvénile » (Sorge *et al*., 2009), est actuellement remise en question : la BHE serait en fait fonctionnelle dès la naissance, et les systèmes enzymatiques permettant le métabolisme hépatique et la clairance rénale seraient efficaces à partir de 1 à 6 mois. C'est donc plutôt le caractère liposoluble des substances répulsives (capacité à passer la BHE) qui restreint leur usage chez les jeunes enfants, d'autant plus que le volume de distribution varie constamment au cours du développement de l'enfant (Auvin, 2009 ; SMV et SFP, 2010).

Ainsi, certains répulsifs sont actuellement utilisables dès l'âge de 6 mois (DEET, Citriodiol™ et IR3535) et sont fortement recommandés en zone à risque de maladie vectorielle grave (Tableau 12) (SFP, 2012). Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) conseille même l'usage de répulsifs dès l'âge de 2 mois, de façon brève, pour la prévention de maladies graves : le DEET a été utilisé dès 2 mois à des concentrations inférieures à 30% lors des épidémies de dengue aux Antilles françaises (Hatchuel *et al.*, 2009). Les enfants de moins de 2 mois présenteraient une hyperperméabilité cutanée aux substances liposolubles (Sorge, 2009).

Le nombre d'applications quotidiennes varie avec l'âge de l'enfant : une par jour avant un an, deux par jour entre 1 et 12 ans et trois par jour après 12 ans (Tableau 12) (Sorge, 2009 ; SFP, 2012).

Tableau 12 : Recommandations de bonne pratique concernant l'utilisation des répulsifs chez les enfants (SFP, 2012)
En cas d'exposition aux anophèles, la concentration minimale efficace du DEET est de 30%. Le DEET est déconseillé chez les enfants ayant des antécédents de convulsions.

Âge	Nombre maximum d'applications par jour	DEET*	Picaridine	Citriodiol PMDRBO	IR3535
6 mois-âge de la marche	1	10-30%		20-30%	20%
âge de la marche-24 mois	2	10-30%		20-30%	20%
24 mois-12 ans	2	20-30%	20-30%	20-30%	20-35%
> 12 ans	3	20-50%	20-30%	20-30%	20-35%

*En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des Plasmodium, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%.

En dehors des situations où le risque de maladie vectorielle est important, l'ANSM recommande l'usage de l'IR3535 en première intention, au vu des résultats de l'évaluation européenne en cours (InVS, 2012b).

Dans le choix du répulsif pour un enfant, un autre critère que l'âge et le risque de maladie est à prendre en compte : la durée d'exposition aux vecteurs. En effet, pour les séjours de longue durée (3 mois ou plus) en zones à risque, les recommandations concernant l'utilisation quotidienne de répulsifs sont plus prudentes : les autres mesures de protection antivectorielle doivent être privilégiées : moustiquaires imprégnées, vêtements couvrants et imprégnés, etc. (Sorge, 2009).

De même, la forme galénique du produit répulsif revêt une importance considérable pour un bon usage et une observance optimale. Les parents doivent ainsi éviter les sprays (risque de projection oculaire) et les flacons non sécurisés (risque d'ingestion). Les lotions aux propriétés galéniques agréables (étalement facile, texture non collante, odeur agréable) (pour l'observance) et à étiquetage clair (pour la sécurité d'emploi) sont à privilégier (Hatchuel *et al.*, 2009).

Pour choisir un répulsif cutané chez l'enfant, le pharmacien peut s'appuyer sur l'arbre décisionnel simplifié présenté en figure 42.

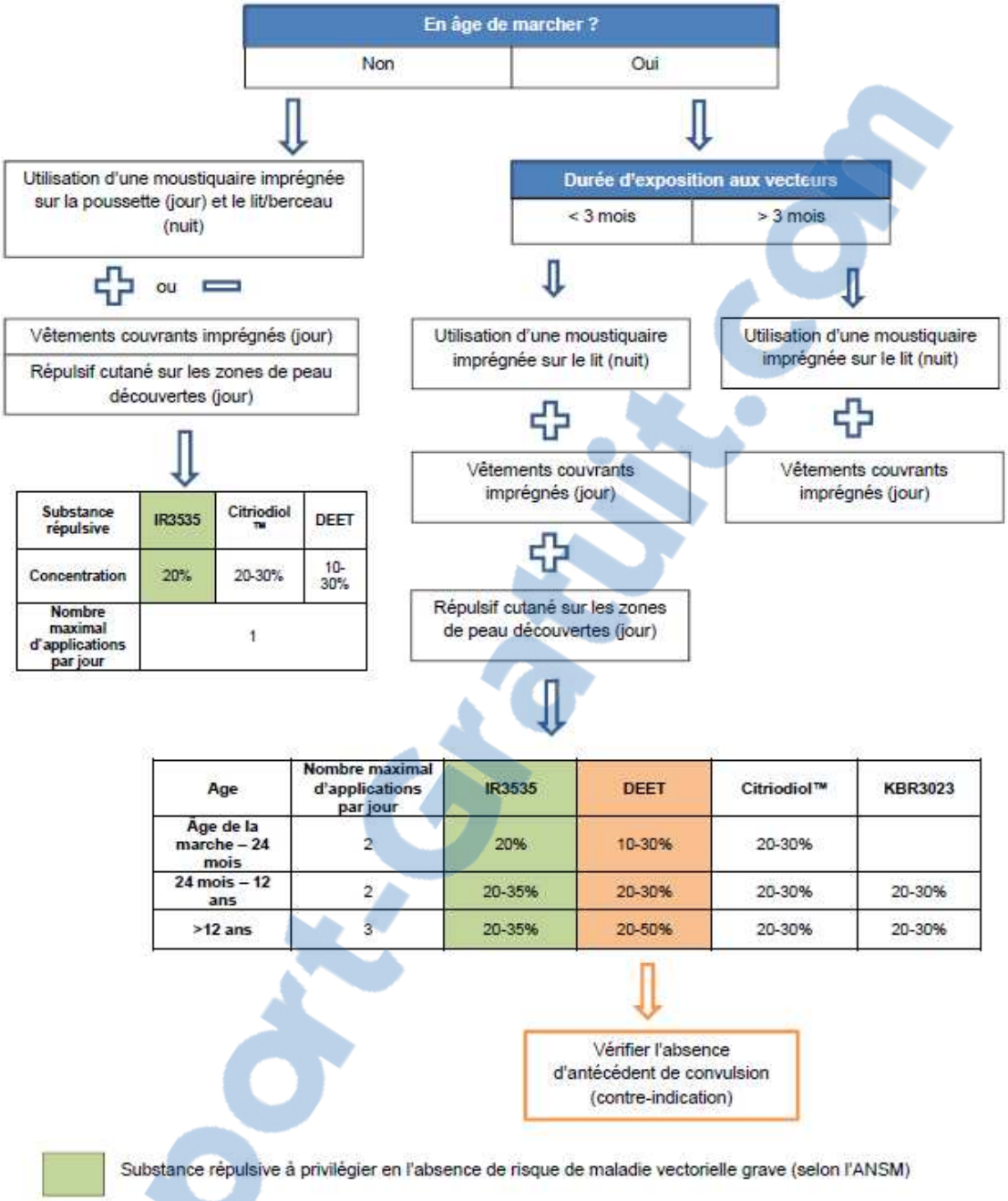


Figure 42: Arbre décisionnel simplifié permettant la sélection d'un répulsif chez l'enfant (adapté de SFP, 2009 et Sorge, 2009)

4.2.2. Sélection selon la condition physiologique

4.2.2.1. Cas des femmes enceintes

Chez la femme enceinte, l'utilisation de répulsifs corporels n'est pas recommandée en première intention. Il est conseillé d'utiliser une moustiquaire imprégnée la nuit et des vêtements couvrants imprégnés la journée, c'est-à-dire de privilégier les moyens physiques et

Rapport-Gratuit.com

de limiter les périodes d'exposition aux vecteurs. Par exemple, si le lieu de séjour est abondant en *Anopheles*, il convient d'éviter de sortir en fin de journée et la nuit (SFP, 2012).

Cependant, si le risque de maladie grave à transmission vectorielle est élevé, les répulsifs cutanés peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse, à la concentration efficace la plus faible possible (SFP, 2012).

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) recommande l'utilisation des répulsifs suivants chez la femme enceinte (Tableau 13) (CRAT, 2012). Ce centre ne précise pas les fréquences d'applications à respecter.

Tableau 13 : Répulsifs pouvant être utilisés chez la femme enceinte (CRAT, 2012)

Répulsif	Concentration
KBR3023	25%
DEET	50%
IR3535	25%

Les recommandations sanitaires aux voyageurs, qui concernent la PPAV en zone à risque de maladies vectorielles graves, incluent également le PMDRBO parmi les répulsifs utilisables pendant la grossesse, mais proposent des concentrations globalement plus faibles que le CRAT (Tableau 14). Cependant, en dehors de ces zones à risque grave, l'ANSM privilégie l'usage de l'IR3535 dont l'évaluation est rassurante. Concernant les applications, leur fréquence journalière est limitée à trois, quel que soit le lieu de séjour ou la substance active employée (InVS, 2012b).

Tableau 14 : Principales caractéristiques des substances répulsives utilisables pendant la grossesse (InVS, 2012b ; SMV et SFP, 2010)

Répulsif	Concentration (%)	Nombre maximum d'applications par jour	Durée de protection (vis-à-vis des *Anopheles*)
KBR3023	20%	3	4 heures
DEET	30%		
IR3535	20%		
PMDRBO	20%		

Pour sélectionner un répulsif cutané chez la femme enceinte, le pharmacien peut s'aider de l'arbre décisionnel adapté présenté en figure 43.

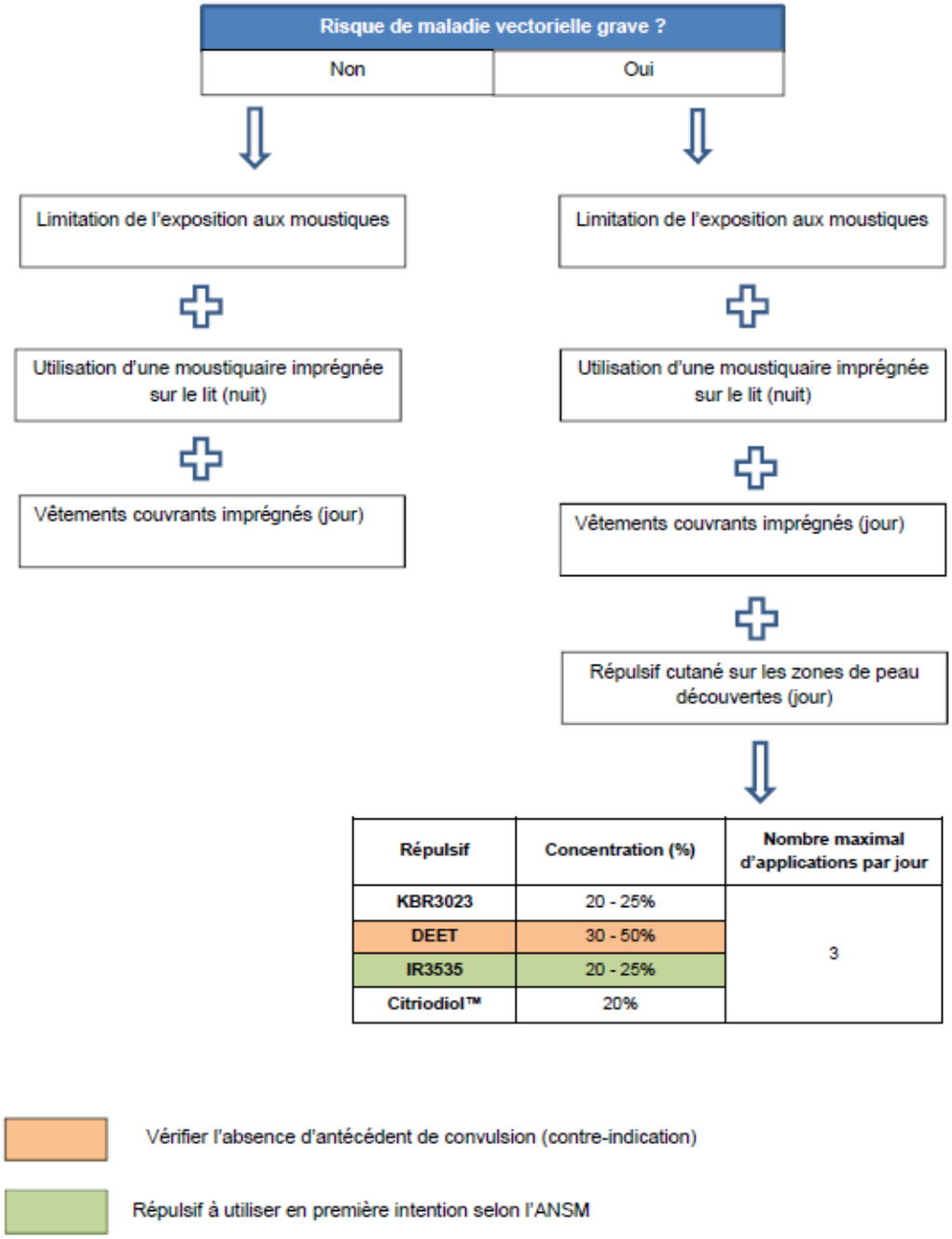


Figure 43 : Arbre décisionnel simplifié permettant la sélection d'un répulsif cutané chez la femme enceinte (adapté de InVS, 2012b ; SMV et SFP, 2010 et CRAT, 2012)

4.2.2.2. Cas des femmes allaitantes

L'utilisation de produits répulsifs pendant l'allaitement est possible, voire recommandée si le risque de maladie vectorielle grave est élevé. Il faut néanmoins respecter quelques règles simples (InVS, 2012b). La femme qui allaite, en plus de respecter les mêmes précautions que tout autre adulte, doit proscrire l'application au niveau mammaire et veiller à bien se laver les mains avant de mettre l'enfant au sein (InVS, 2012b ; SFP, 2012).

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

4.2.3. Sélection selon la nature de la substance active

La nature de la substance active (mécanisme d'action, mécanisme de toxicité, effets secondaires, etc.) constitue un critère de sélectivité ou de non-sélectivité d'un produit insectifuge. Ainsi, le pharmacien doit vérifier l'absence de contre-indication à la substance répulsive.

Voici une liste indicative (non exhaustive) des contre-indications associées aux principales substances répulsives :

- Le DEET et les terpènes (huiles essentielles) sont fortement déconseillés en cas d'antécédents de convulsions. Les personnes épileptiques devront donc exclure les produits répulsifs en contenant (SFP, 2012).
- Les pyréthrinoïdes, contenus dans les kits d'imprégnation ou les diffuseurs électriques, sont fortement déconseillés aux personnes présentant une pathologie pulmonaire, comme l'asthme en particulier (risque d'irritation pulmonaire au contact des pyréthrinoïdes). Elles doivent privilégier l'achat de textiles ou moustiquaires pré-imprégnés (SMV et SFP, 2010).
- Les terpènes (huiles essentielles, Citriodiol™) sont à éviter en cas d'antécédents de photosensibilisation ou d'allergie (SMV et SFP, 2010).

4.2.4. Sélection selon la durée de protection

La durée de protection des répulsifs est appréciée par des tests de laboratoire ou des études de terrain. Le tableau 15 rapporte les résultats, à titre informatif, de quelques essais évaluant la durée d'efficacité des substances répulsives vis-à-vis de certaines espèces de moustiques.

Il est clair que la comparaison des durées de protection qu'offre tel ou tel répulsif est impossible tant les protocoles des essais diffèrent au niveau des conditions expérimentales, de l'échantillonnage, des espèces de moustiques testés, des doses appliquées, des formulations utilisées, etc. (Pennetier, 2008). Cependant, les données apportées par les recommandations de bonne pratique en PPAV peuvent être retenues : pour une protection de 4 heures contre les *Anopheles*, et supérieure à 4 heures contre *Aedes* et *Culex*, il peut être utilisé du DEET (à une concentration minimale comprise entre 30 et 50%), de l'IR3535 (à une concentration minimale comprise entre 20 et 35%), du Citriodiol™ ou de l'icaridine (à une concentration minimale comprise entre 20 et 30%) (SMV et SFP, 2010).

Il est néanmoins essentiel de retenir que la durée d'action d'un produit insectifuge dépend avant tout de facteurs liés à l'utilisateur, tels que l'observance des applications, la quantité appliquée ou la transpiration, de facteurs environnementaux (température, humidité, baignade) et de facteurs liés à la formulation galénique (nature du solvant, encapsulation, adjonction de polymères, gel ou spray etc.).

Tableau 15 : Résultats de quelques études évaluant la durée de protection des répulsifs vis-à-vis des moustiques (T : température ambiante ; H : humidité ; ND : non déterminé)

Substance répulsive	Étude	Concentration ou dose de substance active	Moustique(s) testé(s) (genre(s))	Durée de protection observée	Conditions environnementales
DEET	Costantini *et al.*, 2004 (étude de terrain)	0,09 mg/cm² de peau (95% de protection)	*Anopheles gambiae*	Demi-vie : 3h	T : 25-33 °C/H : 30-94%
	Uzzan *et al.*, 2009 (étude de terrain)	50%	*Anopheles++/Culex/Mansonia*	8h (90% de protection)	ND
	Fradin & Day, 2002 (laboratoire)	23,8%	*Aedes aegypti*	5h	T : 24-32°C/H : 60-70%
IR3535	Fradin & Day, 2002 (laboratoire)	7,5%	*Aedes aegypti*	22,9 min	T : 24-32°C/H : 60-70%
	Costantini *et al.*, 2004 (étude de terrain)	0,2 mg/cm² de peau (95% de protection)	*Anopheles gambiae*	Demi-vie : 3h	T : 25-33 °C/H : 30-94%
Citriodiol™	Uzzan *et al.*, 2009 (étude de terrain)	20%	*Anopheles++/Culex/Mansonia*	8h (90% de protection)	ND
		50%			
	Fradin & Day, 2002 (laboratoire)	20%	*Aedes aegypti*	2h	T : 24-32°C/Humidité : 60-70%
Icaridine	Costantini *et al.*, 2004 (étude de terrain)	0,08 mg/cm² de peau (95% de protection)	*Anopheles gambiae*	Demi-vie : 4h	T : 25-33 °C/Humidité : 30-94%
	Uzzan *et al.*, 2009 (étude de terrain)	20%	*Anopheles++/Culex/Mansonia*	8h (90% de protection)	ND
	Carnevale & Robert, 2009 (laboratoire)	0,3 mg/cm² de peau	*Culex*	6-7h (95% de protection)	ND

4.2.5. Sélection selon la forme galénique

La formulation d'un répulsif a des conséquences non négligeables sur :

- L'observance : le choix d'une formulation agréable (odeur, texture, aspect sur la peau) et facile à appliquer est un élément déterminant pour une bonne observance de la protection répulsive. Les sprays seraient plus appréciés que les gels (Lundwall *et al.*, 2005),

- La rémanence au niveau de la peau : le solvant utilisé (hydrophile ou lipophile) module le taux d'évaporation (plus il augmente, plus la durée d'action du répulsif est faible) ainsi que le phénomène d'absorption (plus le répulsif est résorbé au niveau de

la peau, moins il est efficace). L'utilisation de techniques de micro-encapsulation ou d'association à des fixateurs permet d'améliorer la rémanence (Karr *et al.*, 2012),

- La tolérance : le choix du solvant et des autres excipients est important puisque certains d'entre eux peuvent occasionner des désagréments. L'éthanol peut, par exemple, engendrer des irritations ou brûlures (Lundwall *et al.*, 2005),

- La sécurité d'utilisation du conditionnement : les formes sprays sont pratiques mais souvent sources de mésusage car elles augmentent notamment le risque de projection oculaire. De même, les formes liquides augmentent le risque d'ingestion et d'inhalation chez les enfants (Sorge, 2009 ; Combemale, 2001).

Lors du conseil d'un répulsif cutané, le pharmacien doit s'attacher à évaluer ces critères (vérification de la composition, lecture de la notice d'utilisation, etc.) pour que le produit soit adapté aux attentes et aux besoins du patient.

4.3. Conseils d'utilisation des insectifuges

Pour une protection efficace contre les piqûres de moustiques vecteurs ou nuisants, ainsi qu'une bonne tolérance vis-à-vis des substances répulsives, il convient de respecter quelques recommandations concernant l'utilisation des insectifuges (cutanés, pour imprégnation, pour diffusion atmosphérique, etc.). Ces conseils de bon usage font partie de la mission de prévention du pharmacien ; ils doivent accompagner la vente de ces produits.

4.3.1. Les insectifuges cutanés (Auvin, 2009 ; SFP, 2012 ; Sorge *et al.*, 2009 ; SMV et SFP, 2010)

- Leur utilisation doit se limiter aux zones de peau découvertes : il est inutile d'en appliquer sous les vêtements.

- Ils ne doivent pas être appliqués sur les mains, ni sur les muqueuses, les yeux ou la bouche (irritations modérées à intenses selon la substance). Les formes aérosols nécessitent une grande prudence car elles exposent au risque de projection oculaire.

- En cas de lésions cutanées ou d'antécédents d'allergies cutanées, le port de vêtements couvrants imprégnés doit être privilégié.

- Le rythme des applications doit être adapté aux personnes (se référer aux fréquences maximales d'application par jour selon l'âge et les conditions physiologiques : grossesse, etc.) et à l'activité des vecteurs présents sur le lieu de séjour ou de voyage (protection maximale la nuit pour *Anopheles* et *Culex*, le jour pour *Aedes*).

- Une nouvelle application est nécessaire en cas de baignade, de transpiration importante ou de frottements (InVS, 2012b ; Maurille, 2005).

- La protection solaire doit être étalée avant le répulsif cutané (au moins 20 minutes) : les crèmes solaires (anti-UV) diminuent l'efficacité des répulsifs et réciproquement (Ministère en charge de la santé, 2008 ; SMV et SFP, 2010) : la protection solaire diminuerait d'environ un tiers (Lundwall *et al.*, 2005). Les formulations qui associent les deux types de protection sont donc à éviter (le pharmacien doit connaître la composition des produits qu'il délivre).

- Pour l'enfant, l'application doit être réalisée par les parents. Elle doit respecter le visage et les mains pour diminuer le risque d'ingestion par voie orale. La peau de l'enfant doit être lavée le soir, avant de le protéger sous la moustiquaire, et à la fin de l'exposition aux vecteurs pour retirer le produit répulsif. L'éducation des parents est un élément clé de l'utilisation correcte de l'insectifuge et de l'observance de la protection antivectorielle des enfants (Sorge *et al.*, 2009 ; Menon & Brown, 2005).

- Pour les porteurs de lentilles de contact, un lavage des mains attentif est recommandé avant toute manipulation. Il existe un risque d'irritation avec tous les répulsifs et un risque particulier d'altération des lentilles par le DEET (SMV et SFP, 2012).

- Les produits contenant du DEET altèrent les plastiques : les montures de lunettes et bracelets de montres doivent être retirés (ou protégés) pendant l'exposition au DEET.

4.3.2. Les répulsifs pour imprégnation

- Il est recommandé de porter des gants tout au long de la procédure d'imprégnation et de se laver les mains à la fin. Les étapes détaillées de la procédure d'imprégnation d'une moustiquaire sont disponibles en annexe 5 (WHO, 2012).

- En cas de contact cutané accidentel ou de projection oculaire avec des pyréthrinoïdes, il est impératif de rincer immédiatement et abondamment à l'eau pendant 15 minutes. En cas de lésion, de douleur ou de gêne, il faut consulter un médecin (INRS, 2007).

- Les lotions et kits d'imprégnation sont déconseillés en cas d'asthme ou toute autre pathologie pulmonaire, en raison d'un risque d'irritation pulmonaire au contact des pyréthrinoïdes (SMV et SFP, 2010).

- Il peut être envisagé de tenir un calendrier des imprégnations pour moustiquaire afin d'améliorer l'observance: elles doivent être ré-imprégnées tous les trois lavages ou une à deux fois par an (SMV et SFP, 2010).

4.3.3. Les répulsifs pour diffusion atmosphérique

- Il est déconseillé de placer un nourrisson à proximité d'un diffuseur d'insecticide (SFP, 2012).
- De même, les diffuseurs sont déconseillés aux personnes présentant une pathologie pulmonaire, et en particulier les asthmatiques : il y a un risque d'irritation pulmonaire au contact des pyréthrinoïdes (SMV et SFP, 2010).
- Les serpentins fumigènes ne doivent être utilisés qu'en extérieur et de façon occasionnelle : les produits de combustion représenteraient un facteur de risque de cancers des voies aériennes (SMV et SFP, 2010 ; CCTV, 2009).

4.4. Sources d'informations pour le pharmacien

Pour réactualiser régulièrement ses connaissances en matière de LAV, être au courant des éventuelles alertes ou informations épidémiologiques et trouver des outils d'information, le pharmacien peut s'appuyer sur plusieurs sites web ou revues dont le contenu est validé :

- Le site santé du Ministères des Affaires Sociales et de la Santé : http://www.sante.gouv.fr/ ;
- Le site de l'EID Méditerranée : http://www.eid-med.org/, et celui dédié au moustique-tigre : http://www.albopictus.eid-med.org/ ;
- Le bulletin épidémiologique hebdomadaire et les recommandations sanitaires pour les voyageurs (document publié chaque année), disponibles sur le site de l'InVS : http://www.invs.sante.fr/ ;
- Le blog d'information sur les arbovirus dédié aux pharmaciens : http://arbovirusetpharmacien.over-blog.com ;
- Les lettres aux professionnels de santé ;
- Les bulletins d'information de l'ordre des pharmaciens ;
- Le site du Cespharm : http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante ;
- Le site de l'INPES : http://www.inpes.sante.fr/default.asp ;
- Les sites des ARS ;
- Le site du CNEV : http://www.cnev.fr/ ; etc.

Conclusion

Les répulsifs font l'objet de fréquentes demandes en officine, que ce soit pour se protéger des moustiques nuisants ou vecteurs. Ces substances, à mode d'action encore incertain et aux effets toxiques notables en cas de mésusage (malgré le peu de données de toxicovigilance disponibles à l'heure actuelle), doivent inciter à la prudence. De plus, les substances répulsives sont présentes dans de très nombreuses spécialités (aux concentrations et formulations variables) et ne font pas partie du monopole pharmaceutique : elles sont donc disponibles dans de nombreux points de vente sans aucun conseil. Le pharmacien a pourtant un rôle important à jouer dans le choix du produit répulsif et dans la dispensation de conseils de bon usage, pour une protection anti-moustiques efficace et sécurisée.

Les répulsifs représentent une stratégie essentielle dans la lutte contre les maladies vectorielles, même s'ils doivent être associés à d'autres méthodes de prévention pour une protection optimale. Dans une logique de LAV, notamment dans les départements colonisés par *Ae. albopictus*, l'information de la population par le pharmacien vis-à-vis des moyens de protection personnelle autres que les répulsifs et des solutions permettant d'éliminer les gîtes larvaires, peut représenter un atout considérable pour limiter la survenue de cas de dengue et de chikungunya.

Enfin, l'association d'une substance répulsive avec un insecticide non pyréthrinoïde a montré des effets synergiques permettant d'envisager son usage pour l'imprégnation de moustiquaires. En effet, ce mélange pourrait conférer une durée d'efficacité prolongée de plusieurs semaines et contourner la résistance de certaines souches d'*Anopheles* résistantes aux pyréthrinoïdes : peut-être est-ce un outil prometteur dans la lutte contre le paludisme et d'autres maladies vectorielles… ?

ADEGE, Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués (2012). [En ligne], *www.adege.eu*, consulté le 29/03/2012.

Anopheles Group. Les moustiques ou *Culicidae* [En ligne], http://www.levashina-aggroup.com, consulté le 02/03/2012.

ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2010). Co-exposition des professionnels de la lutte anti-vectorielle au DEET et aux insecticides. Avis de l'Anses et de l'Afssaps. Rapport d'expertise collective. Octobre 2010.

ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2011). Rapport d'expertise collective : Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle. Novembre 2011.

ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2012). Biocides. [En ligne], http://www.afsset.fr/index.php?pageid=770&parentid=424, consulté le 02/05/2012.

ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2009). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé suite à la demande d'avis relatif à une étude de toxicité du N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide (DEET).

ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2012). Les biocides. [En ligne], http://www.ansm.sante.fr/Activites/Biocides-Appareils-de-desinfection-par-voie-aerienne/Les-biocides/%28offset%29/0#paragraph_35100, consulté le 15/05/2012.

ANTWI FB., SHAMA LM., PETERSON R.KD. (2008). Risk assessments for the insect repellents DEET and picaridin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* ; 51 ; 31–36.

ARS Corse. Les maladies à transmission vectorielle. [En ligne], http://www.ars.corse.sante.fr/Dengue-et-Chikungunya.120081.0.html, consulté le 06/03/2012.

Au vieux campeur. Spirale anti-moustique boîte. [En ligne], http://www.auvieuxcampeur.fr/terre/protection-et-hygiene-de-la-personne/protection-anti-insecte/repulsif-atmospherique/spirale-anti-moustiques.html, consulté le 10/06/2012.

AUVIN S. (2009). Neurotoxicité des répulsifs chez l'enfant : état des connaissances. *Archives de pédiatrie* ; 16 ; 769-770.

BALLANTYNE B. (2005). 2-Ethyl-1,3-hexanediol. *Journal of Applied Toxicology* ; 25 ; 248–259.

BELL JW., VELTRI JC., PAGE BC. (2002). Human Exposures to N,N-diethyl-m-toluamide insect repellents reported to the American Association of Poison Control Centers 1993-1997. *International Journal of Toxicology* ; 21(5) ; 341-52.

BENTON R. (2006). Visions & reflections. On the origin of smell : odorant receptors in insects. *Cellular and Molecular Life Sciences* ; 63 ; 1579-1585.

BOHBOT J. & DICKENS J. (2010). Insect repellents : modulators of mosquito odorant receptor activity. *PLoS ONE* 5 (8).

BOHBOT J., FU L., LE T., *et al*. (2011). Multiple activities of insect repellents on odorant receptors in mosquitoes. *Medical and Veterinary Entomology* ; 25 ; 436-444.

BOHBOT J. & DICKENS J. (2012). Odorant receptor modulation : Ternary paradigm for mode of action of insect repellents. *Neuropharmacology* ; 62 ; 2086-2095.

BOUCHAUD O., CONSIGNY P.-H., COT M. *et al*. (2009). Médecine des voyages : Médecine tropicale. Collection Abrégés. Issy-les-Moulineaux : Éditions Elsevier Masson SAS.

BRECKENRIDGE CB., HOLDEN L., STURGESS N., *et al.* (2009). Evidence for a separate mechanism of toxicity for the Type I and the Type II pyrethroid insecticide. *NeuroToxicology* ; 30 ; 17-31.

BRIASSOULIS G., NARLIOGLOU M., HATZIS T. (2001). Toxic encephalopathy associated with use of DEET insect repellents : a case analysis of its toxicity in children. *Human & experimental toxicology* ; 20 (1) ; 8-14.

CARNEVALE P. & ROBERT V. (2009). Les anophèles : Biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle. Collection Didactiques. Marseille : Éditions IRD.

CAS, Chemical Abstract Services (2012). Content : Cas registry and CASRN FAQs. [En ligne], http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs, consulté le 14/09/2012.

CCTV, Centre de Coordination de Toxicovigilance (2007). Exposition à des répulsifs antimoustiques : cas enregistrés dans la BNCI. Rapport final, novembre 2007.

CCTV, Centre de Coordination de Toxicovigilance (2009). Exposition aux spirales fumigènes anti-moustiques enregistrés dans la BNCI : analyse des données des Centres antipoison et de toxicovigilance (juillet 1999 – mai 2009). Rapport CCTV, décembre 2009.

CHARPENTIER G. (2006). Les répulsifs contre les insectes hématophages. *Antennae* ; 13 (2) ; 5-8. *Bulletin de la société d'entomologie du Québec*.

Chemical Book (2012). CAS DataBase List. [En ligne], http://www.chemicalbook.com/CASDetailList_11800_EN.htm, consulté le 05/03/2012.

CHESNAIS E. & BONNEFF E. (2011). Produits antimoustiques : attaque en piqué. *Que choisir* ; 494 ; 24-27.

CHOUQUET B. (2008). La transduction olfactive chez les insectes : étude moléculaire et fonctionnelle de trois protéines de la voie des phosphoinositides chez la noctuelle *Spodoptera littoralis.* 297 pages. Thèse de doctorat : physiologie et physiopathologie. Université Pierre et Marie Curie, Paris VI. N° 2008PA066422.

CIRE Antilles Guyane (2011). Spécial Dengue aux Antilles : bilan des épidémies de 2010. *Bulletin de Veille Sanitaire* ; 9-10.

Rapport-Gratuit.com

CIRE Sud (2011a). Premiers cas autochtones de chikungunya et de dengue en France métropolitaine en 2010. *Bulletin de Veille Sanitaire* ; 3 ; 4-5.

CIRE Sud (2011b). Veille Hebdo : Surveillance chikungunya, dengue. *Le point épidémiologique*, n°2011-48, Provence-Alpes-Côte-D'azur et Corse.

CIRE Sud (2012). Veille Hebdo : Surveillances Chikungunya, Dengue, West-Nile, Toscana. *Le point épidémiologique* n°2012-36, Provence-Alpes-Côte-D'azur.

Citrefine International LTD. Citriodiol : natures repellent. [En ligne], http://www.citriodiol.co.uk/contact.html, consulté le 20/04/2012.

CLEM JR., HAVEMANN DF., RAEBEL MA. (1993). Insect repellent (N,N-diethyl-m-toluamide) cardiovascular toxicity in an adult. *The annals of pharmacotherapy* ; 27 (3) ; 289-293.

CLÈRE N., APARE-MARCHAIS V., LAURET E. *et al*. (2012). Effects of N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET) in the cellular processes leading to angiogenesis. VIIème congrès de physiologie, de pharmacologie et de thérapeutique, Dijon, 4-6 avril 2012.

CNEV, Centre National d'Expertise sur les Vecteurs. [En ligne], www.cnev.fr, consulté le 06/03/2012.

COMBEMALE P. (2001). La prescription des répulsifs. *Revue de Médecine Tropicale* ; 61 ; 99-103.

CORAZZA M., BORGHI A., ZAMPINO MR., *et al.* (2004). Allergic contact dermatitis due to an insect repellent : double sensitization to picaridin and methyl glucose dioleate. *Acta Dermato Venereologica* ; 85 (3) ; 264-265.

CORBEL V., STANKIEWICZ M., PENNETIER C., *et al.* (2009). Evidence for inhibition of cholinesterases in insect and mammalian nervous system by the insect repellent deet. *BMC biology* ; 7 ; 47.

COSTANTINI C., BADOLO A., ILBOUDO-SANOGO E. (2004). Field evaluation of the efficacy and persistence of insect repellents DEET, IR3535, and KBR3023 against *Anopheles gambiae* complex and other Afrotropical vector mosquitoes. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* ; 98 ; 644-652.

CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (2012). Protection contre les piqûres de moustiques et de tiques chez la femme enceinte. [En ligne], http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12, consulté le 29/03/2012.

DEJOUR-SALAMANCA D., LA RUCHE G., TARANTOLA A. (2010). Cas de dengue déclarés en France métropolitaine 2006-2008 : une évolution souhaitable de la déclaration. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* ; *11* ; 101-104.

DESPRES P. & RENAUDAT C. (2008). La dengue et sa prévention : partie I, la dengue. Institut Pasteur.

DUONG V., VONG S., BUCHY P. (2009). Dengue et autres arboviroses en Asie du Sud-Est. *Revue de Médecine Tropicale* ; 69 ; 339-344.

EID (Entente Interdépartementale pour la Démoustication) Atlantique (2012). [En ligne], http://www.eidatlantique.eu/, consulté le 29/03/2012.

EID (Entente Interdépartementale pour la Démoustication) Méditerranée (2012). [En ligne], http://www.eid-med.org, consulté le 29/03/2012.

FECHEROLLE J. (2008). Évaluation de l'efficacité des actions de lutte anti-vectorielle en France : état des lieux et recommandations. 50 pages. Mémoire de l'école des hautes études en santé publique.

FONTENILLE D., LAGNEAU C., LECOLLINET S. *et al.* (2009). La lutte antivectorielle en France – Disease vector control in France. Collection Expertise collégiale. Marseille : Éditions IRD.

FRADIN MS. & DAY JF. (2002). Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *New England Journal of Medicine* ; 347 ; 13-18.

GAÜZÈRE B. (2011). Infection à virus Chikungunya. CHR de La Réunion. Saint-Denis. [En ligne], http://medecinetropicale.free.fr/, consulté le 19/03/2012.

GHANINIA M. (2007). Olfaction in mosquitoes : neuroanatomy and electrophysiology of the olfactory system. 45 pages. Thèse de doctorat de l'université suédoise des sciences d'agriculture.

GUILLAUMOT L. (Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie) (2009). Les moustiques et la dengue. [En ligne], http://www.institutpasteur.nc/spip.php?article160#generalites, consulté le 5/03/2012.

HA T. & SMITH D. (2009). Odorant and pheromone receptors in insects. *Frontiers in Cellular. Neuroscience* ; 3 ; 10.

HAS, Haute Autorité de Santé (2009). Détection de l'antigène NS1 de la dengue : Rapport d'évaluation technologique.

HATCHUEL Y., CÉCILE W., THOMAS L., *et al*. (2009). Mesures de protection contre les moustiques aux Antilles françaises durant les épidémies de dengue. *Archives de Pédiatrie* ; 16 ; 760-762.

INPES & Ministère en charge de la santé (2008). Dossier spécial : Chikungunya, points sur les connaissances et la conduite à tenir (document réservé aux professionnels de santé).

INPES (2010). La dengue : les outils d'informations. [En ligne], http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/maladies-moustiques/dengue/dengue-outils.asp, consulté le 15/03/2012.

INPES & Ministère en charge de la santé (2011). Dengue et chikungunya : point sur les connaissances et la conduite à tenir (document à destination des professionnels de santé).

INRS (2007). Fiche toxicologique (FT 193) : deltaméthrine. Édition 2007. [En ligne], http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/recherche-fichetox-criteres.html, consulté le 31/05/2012.

INRS (2010). Virus de la dengue : agent de la dengue. [En ligne], http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/%28allDocParRef%29/FCDengue?OpenDocument, consulté le 19/03/2012.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale (2011). IPubli : Phtalates. [En ligne], http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Synthese.html, consulté le 15/04/2012.

Institut Louis Malardé (ILM). Les moustiques : qu'est-ce qu'un moustique ? [En ligne], http://www.ilm.pf/infomoustiques, consulté le 06/03/2012.

Institut Pasteur (2010). Fiches maladies : chikungunya. [En ligne], http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/chikungunya, consulté le 19/03/2012.

Institut Pasteur (2011). Fiches maladies : dengue. [En ligne], http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/dengue, consulté le 02/02/2012

Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (2012). La Dengue : 4 virus, l'homme et le moustique.... Institut Pasteur Nouvelle Calédonie. [En ligne], http://www.institutpasteur.nc/la-dengue-4-virus-lhomme-et-le-moustique/, consulté le 22/08/2012.

InVS, Institut de veille sanitaire (2010). Cas autochtones d'infection à chikungunya dans le Var : point au 27 septembre 2010. [En ligne], *http://www.invs.sante.fr/presse/2010/le_point_sur/point_chik_270910/index.htm*, consulté le 29/03/2012.

InVS, Institut de veille sanitaire (2011a). Dossiers thématiques : chikungunya. [En ligne], http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Chikungunya, consulté le 29/03/2012.

InVS, Institut de veille sanitaire (2011b) – Département international. Dengue : bilan épidémiologique et grandes tendances ; mise à jour mai 2011.

InVS, Institut de veille sanitaire (2011c) – Département international. Chikungunya : situation internationale et grandes tendances ; mise à jour mai 2011. [En ligne], http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue/Donnees-epidemiologiques, consulté le 18/12/2011.

InVS, Institut de veille sanitaire (2011d). Maladies à transmission vectorielle. [En ligne], *http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle*, consulté le 29/03/2012.

InVS, Institut de veille sanitaire (2012a). Maladies à déclaration obligatoire. [En ligne], http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Maladies-a-declaration-obligatoire/31-maladies-a-declaration-obligatoire, consulté le 29/03/2012.

InVS, Institut de veille sanitaire (2012b). Recommandation sanitaires pour les voyageurs 2012. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* ; 20-21 ; 223-253.

IRD, Institut de Recherche et de Développement (2009). Expertise collégiale : la lutte antivectorielle en France. [En ligne], http://www.ird.fr/les-partenariats/expertise-et-consultance/l-expertise-collegiale/liste-des-expertises-collegiales, consulté le 05/02/2012.

KARR J., SPEAKER T., KASTING G. (2012). A novel encapsulation of N,N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET) favorably modifies skin absorption while maintaining effective evaporation rates. *Journal of Controlled Release* ; 160 (3) ; 502-508.

KATZ T., MILLER J. et HEBERT A. (2008). Insect repellents : historical perspectives and new developments. *Journal of the American Academy of Dermatology* ; 58 (5) ; 865-871.

KOLB B. & WHISHAW I.Q. (2002). Cerveau et comportement. 1ère édition. Collection Neurosciences & Cognition. Paris : Éditions De Boeck. 646 pages.

KOREN G., MATSUI D., BAILEY B. (2003). DEET-based insect repellents : safety implications for children and pregnant and lactating women. *Journal de l'association médicale canadienne* ; 169 (3) ; 209-212.

KOT E. W. Y. (2007). Évaluation de l'efficacité et de la toxicité des répulsifs dans le cadre de l'épidémie de chikungunya. Thèse d'exercice : pharmacie. Université René-Descartes : Paris 5. 105 pages. N° 2007PA05P013.

LA RUCHE G., DEJOUR-SALAMANCA D., DEBRUYNE M., *et al*. (2010a). Surveillance par les laboratoires des cas de dengue et de chikungunya importés en France métropolitaine 2008-2009. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* ; 31-32 ; 325-329.

LA RUCHE G., SOUARÈS Y., ARMENGAUD A. (2010b). First two autochthonous dengue virus infections in metropolitain France, September 2010. *Eurosurveillance* ; 15 (39).

LAMBERT J., COUTURIER E., VAILLANT V. (InVS) (2007). Infection à chikungunya : Étude descriptive des cas importés en France métropolitaine, 2005-2006.

LAPIED B., LAVIALLE-DEFAIX C., STANKIEWICZ M. (2010). Le paradoxe répulsif en Santé Publique : peut-on recommander des composés à mode d'action inconnu pour se protéger des insectes nuisants et vecteurs de maladies ? Colloque Santé-Environnement-Santé-Travail SEST, janvier 2011, Paris.

LAROUSSE Dictionnaire (2012). [En ligne], http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/r%C3%A9pulsif, consulté le 04/01/2012.

LEORAT J-F. (2011). La dengue : un vaccin à l'horizon 2015. Thèse d'exercice : pharmacie. Université Joseph Fourrier : Grenoble. 127 pages. N° 2011GRE17020.

LONGOUR M. Le moustique est un expert en odeur humaine. [En ligne], http://www.belcampus.com/index.php?option=com_content&view=article&id=174:moustik&catid=3:newsflash, consulté le 16/04/2012.

LUCAS P. (2010). Bases cellulaires et moléculaires du codage et de la transduction phéromonale. Mémoire scientifique pour l'obtention de l'HDR. Université Pierre et Marie Curie – Institut National de la Recherche Agronomique. UMR 1272 PISC « Physiologie de l'insecte : Signalisation et Communication ».

LUCAS P. & RENOU M. (1992). Electrophysiological study of the effects of deltamethrin, bioresmethrin, and DDT on the activity of pheromone receptor neurones in two moth species. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 43, 103–115.

LUNDWALL E., PENNETIER C., CORBEL V. (2005). Paludisme : où en est la prophylaxie d'exposition ? *La Revue du Praticien* ; 55 (8) ; 3-11.

MARCHET A. (2011). Les arboviroses tropicales émergentes en France (dengue et chikungunya) : étude du rôle du pharmacien d'officine dans la lutte anti-vectorielle. Thèse d'exercice : pharmacie. Faculté de Pharmacie, Angers. 185 pages. N°2011ANGE0129.

MARCHET A., L'AMBERT G., LICZNAR P. *et al*. (2012). Conseil à l'officine à propos de la lutte antivectorielle contre le moustique tigre en région Paca. *Actualités pharmaceutiques* ; 516 ; 35-38.

MASSON Jean-Louis (2003). L'homéopathie de A à Z. Éditions Marabout. Collection Marabout pratique. 224 pages.

MAURILLE S. (2005). Les substances répulsives dans la protection du voyageur contre les piqûres d'arthropodes hématophages : étude comparée du DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide). Thèse d'exercice : pharmacie. Faculté de pharmacie d'Angers. 92 pages. N° 2005ANGE0134.

McCABE ET., BARTHEL WF., GERTLER SI. *et al.* (1954). Insect repellents. III. *N,N*-diethylamides. *Journal of Organic Chemistry* ; 19 ; 493–498.

MDDEP, Ministère du développement durable, de l'environnement et des parcs du Québec (2012). Pesticides : guide de classement des pesticides par groupe chimique. [En ligne], http://www.mddep.gouv.qc.ca/pesticides/guide/description_p-u.htm, consulté le 16/09/2012.

MEDDE, Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie (2007). Guide à l'intention des responsables de la mise sur le marché de produits biocides : lignes directrices sur l'étiquetage des produits biocides mis sur le marché en France. 28/08/2007. [En ligne], http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/GuideEtiquetageBiocides28aout07.pdf, consulté le 12/09/2012.

MEDDE, Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie (2011). La réglementation sur les produits biocides. Mardi de la DGPR, 05/04/2011.

Megapara : le plus grand choix en parapharmacie. Mosi-guard Natural Roll-On. [En ligne], http://www.megapara.fr/parapharmacie/mosi-guard/45596/mosi-guard-natural-roll-on-60ml-32530-.html, consulté le 02/03/2012

MENON KS. & BROWN AE. (2005). Exposure of children to deet and other topically applied insect repellents. *American Journal of Industrial Medicine* ; 47 ; 91-97.

Ministère en charge de la santé (2008). Chikungunya - Répulsifs corporels : réponses aux questions les plus fréquentes. [En ligne], http://www.sante.gouv.fr/chikungunya-repulsifs-corporels-reponses-aux-questions-les-plus-frequentes.html, consulté le 06/03/2012.

Ministère en charge de la santé (2009). En pratique, comment se protéger des piqûres d'insectes et autres arthropodes ? [En ligne], *http://www.sante.gouv.fr/en-pratique-comment-se-proteger-des-piqures-d-insectes-et-autres-arthropodes.html*, consulté le 06/01/2012.

Ministère en charge de la santé (2010). Généralités sur la dengue : réponses aux questions les plus fréquentes.

Ministère en charge de la santé (2011). Guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole.

Ministère en charge de la santé & ADEGE (2011). Surveillance du moustique exotique *Aedes albopictus* en France métropolitaine.

M'OUST. Bracelet anti-moustique. [En ligne], http://www.bracelet-anti-moustique.fr/fr/, consulté le 05/04/2012.

Moustiques Infos. [En ligne], http://moustiquesinfos.sante.gouv.fr/spip.php?rubrique19, consulté le 06/03/2012.

OMS, Organisation mondiale de la santé (2011). Distribution d'un vaccin contre la dengue : prendre de l'avance. *Bulletin de l'OMS* ; 89 (7) ; 469-544. [En ligne], http://www.who.int/bulletin/volumes/89/7/11-030711/fr/index.html, consulté le 19/03/2012.

OMS, Organisation mondiale de la santé (2012). Thèmes de santé : Dengue. [En ligne], http://www.who.int/topics/dengue/fr/, consulté le 18/03/2012.

PALUCH G., BARTHOLOMAY L., COATS J. (2010). Mosquito repellents : a review of chemical structure diversity and olfaction. *Pest Management Science* ; 66 ; 925-935.

PENNETIER C. (2008). Interactions entre insecticides non-pyréthrinoïdes et répulsifs pour la lutte contre *Anopheles gambiae* : Mécanismes, efficacité et impact sur la sélection de la résistance. Thèse de doctorat de l'Université Montpellier I : Sciences Chimiques et Biologiques de la Santé. 207 pages. N°2008MON1T004.

RAY D.E. & FRY J.R. (2006). A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. *Pharmacology & Therapeutics* ; 111 ; 174-193.

Revue *Prescrire* (2008). Mieux se protéger des infections liées aux moustiques : répulsifs et moustiquaires imprégnées d'insecticide. *Prescrire* ; 296 ; 436-445.

Revue *Prescrire* (2010). Prévention des piqûres de moustiques ou des morsures de tiques. *Idées-Forces Prescrire* ; 321.

Roll Back Malaria (2008). Plan d'action mondial contre le paludisme : pour un monde sans paludisme (GMAP). [En ligne], http://www.rbm.who.int/fr/index.php, consulté le 02/05/2012.

SABCHAREON A., WALLACE D., SIRIVICHAYAKUL C. *et al*. (2012). Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren : a randomised, controlled phase 2b trial. *The Lancet*, septembre 2012.

Santé Tropic : produits santé voyage pour la protection du voyageur. Diffuseur électrique DUO anti-moustiques ANTI. [En ligne], http://www.santetropic.com/moustiques-et-insectes/diffuseurs-electriques/diffuseur-electrique-duo-anti-moustiques-anti, consulté le 18/04/2012.

SATO K., PELLEGRINO M., NAKAGAWA T., *et al.* (2008). Insect olfactory receptors are heteromeric ligand-gated ion channels. *Nature* ; 452 ; 1002-1006.

SAVIUC P., GARNIER R., COCHET A. (2006). Expositions par répulsifs antimoustiques enregistrés par les Centres antipoison et de toxicovigilance, France, 2000-2006. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire thématique* ; 23-24.

SFP, Société Française de Pédiatrie (2012). Groupe de Pédiatrie Tropicale : Recommandations aux enfants voyageurs. [En ligne], www.sfpediatrie.com/groupes-de-specialites/gpt/recommandations.html, consulté le 12/05/2012.

SMV et SFP, Société de médecine des voyages et Société française de parasitologie (2010). Recommandations de bonne pratique – Texte court : « protection personnelle anti-vectorielle ou protection contre les insectes piqueurs et les tiques ».

SNYDER JW., POE RO., STUBBINS JF., *et al.* (1986). Acute manic psychosis following the dermal application of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in an adult. *Journal of Toxicology, Clinical Toxicology* ; 24 ; 429-439.

SORGE F. (2009). Prévention par insectifuge chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie* ; 16 ; 115-122.

SORGE F., IMBERT P., LAURENT C., *et al*. (2007). Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. *Archives de Pédiatrie* ; 14 ; 1442-1450.

SORGE F., IMBERT P., MOULIN F., *et al.* (2009). Protection antimoustique chez l'enfant : recommandations du Groupe de Pédiatrie Tropicale. *Archives de Pédiatrie* ; 16 ; 771-773.

TUNGU P., MAGESA S., MAXWELL C. *et al.* (2010). Evaluation of PermaNet 3.0 a deltamethrin-PBO combination net against *Anopheles gambiae* and pyrethroid resistant *Culex quinquefasciatus* mosquitoes: an experimental hut trial in Tanzania. *Malaria Journal* ; 19 ; 9-21.

US National Library of Medicine (2012). Toxnet : Toxicology Data Network : Permethrin. [En ligne], http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+6790, consulté le 31/05/2012.

UZZAN B., KONATE L., DIOP A. *et al.* (2009). Efficacy of four insect repellents against mosquito bites : a double-blind randomized placebo-controlled field study in Senegal. *Fundamental & Clinical Pharmacology* ; 23 ; 589-594.

VELTRI JC., OSIMITZ TG., BRADFORD DC., *et al. (*1994). Retrospective analysis of calls to poison control centers resulting from exposure to the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) from 1985-1989. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* ; 32 (1) ; 1-16.

WHITEHEAD S., BLANEY J., DURBIN A. *et al*. (2007). Prospects for a dengue virus vaccine. *Nature Reviews Microbiology* ; 5 ; 518-528.

WHO, World Health Organization (2000). Report of the fourth WHOPES Working Group meeting. Geneva, WHO document WHO/CDS/WHOPES/2001.2.

WHO, World Health Organization (2002). Guide pour le traitement et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide. [En ligne], http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_RBM_2002.41_fre.pdf, consulté le 13/09/2012.

WHO & Global Malaria Programme (2011). Rapport 2011 sur le paludisme dans le monde : résumé et points essentiels.

WHO, World Health Organization (2011). Global Health Observatory Map Gallery. [En ligne], http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx, consulté le 02/05/2012.

WHO, World Health Organization (2012). WHO recommended long-lasting insecticidal mosquito nets. [En ligne], http://www.who.int/whopes/Long_lasting_insecticidal_nets_Jul_2012.pdf, consulté le 12/09/2012.

Wikimedia Commons (2008). Citronellal. [En ligne], https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Citronellal.svg, consulté le 14/09/2012.

Annexe 1 : <u>Principales infections humaines et zoonotiques à transmission vectorielle, avec leurs caractéristiques épidémiologiques</u> (SMV et SFP, 2010)

Maladie	Agent de la maladie	Vecteurs	Hôtes réservoirs	Répartition	Mode	Incidence en zone de transmission	Morbidité	Létalité	Tendance
	Virus (arbovirus)								
Dengue	Flaviviridae Flavivirus	*Ae. aegypti, Ae. albopictus Ae. polynesiensis*	Homme, vecteurs	Cosmopolite (dont métropole, DFA, Réunion, Mayotte, Polynésie), sauf zones froides	Endémo-épidémique	Élevée	Importante	Oui	En expansion
Encéphalite japonaise	Flaviviridae Flavivirus	*Culex tritaenio-rhynchus*	Porc, oiseaux sauvages	Péninsule indienne, Extrême-Orient, Asie du Sud-est, Papouasie	Endémo-épidémique	Élevée	Importante	Oui	En expansion sauf dans les pays qui pratiquent la vaccination
Infection à virus du Nil occidental	Flaviviridae Flavivirus	Moustiques *Culex sp.*	Oiseaux	Tous les continents dont l'Europe, le pourtour méditerranéen, la Guadeloupe	Endémo-épidémique	Faible	Potentiellement importante en cas d'épidémie	Importante en cas d'encéphalite	Expansion en Amérique du Nord et dans le pourtour méditerranéen
Encéphalite européenne à tiques	Flaviviridae Flavivirus	Tique *Ixodes ricinus*	Mammifères sauvages, vecteurs	Europe Centrale, de l'Est et du Nord Est de la France	Endémique	Faible	Importante	Modérée à importante en cas d'encéphalite	Expansion en Europe de l'Est Stable en métropole
Encéphalite asiatique à tiques	Flaviviridae Flavivirus	Tique *I. persulcatus*	Rongeurs surtout	Extrême-Orient et Sibérie	Epidémique	Faible	Elevée	Importante	En expansion
Fièvre Jaune	Flaviviridae Flavivirus	Moustique *Aedes sp.*	Singes, vecteurs	Afrique subsaharienne, Amazonie (dont Guyane)	Cas isolés Epidémies	Faible	Importante	Elevée	Instabilité* (vaccination)
Chikungunya	Togaviridae Alphavirus	*Ae. aegypti, Ae. albopictus*	Homme, singes, vecteurs	Afrique, Océan indien (dont Réunion, Mayotte), Asie, Europe du Sud dont France. Potentielle : DFA, Pacifique,	Epidémique	Élevée	Importante	Faible	Épidémies récurrentes tous les 10-20 ans
Infection à virus Toscana	Bunyaviridae Phlebovirus	Phlébotomes	Homme (autres mammifères), vecteurs	Pourtour méditerranéen	Endémique	Faible	Modérée	Nulle	Stable mais mieux reconnue
Fièvre de la Vallée du Rift	Bunyaviridae Phlebovirus	Moustiques *Culex, Aedes*	Ruminants, vecteurs	Afrique, Océan Indien (dont Mayotte)	Endémo-épidémique	En cours de documentation à Mayotte	Importante	Faible	En expansion

Maladie	Agent de la maladie	Vecteurs	Hôtes réservoirs	Répartition	Mode	Incidence en zone de transmission	Morbidité	Létalité	Tendance
Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	Bunyaviridae Nairovirus	Tiques *Ixodidae* dont *Hyalomma sp.*	Mammifères sauvages, vecteurs	Europe, Asie, Afrique	Endémo-épidémique	Faible	Importante	Elevée	Stable

Maladie	Agent de la maladie	Vecteurs	Hôtes réservoirs	Répartition	Mode	Incidence en zone de transmission	Morbidité	Létalité	Tendance
	Bactéries								
Fièvre Q ou coxiellose	*Coxiella burnetii*	Tiques	Mammifères	Cosmopolite	Endémique	Élevée	Importante	Oui	Epidémie en cours aux Pays-Bas. Ailleurs stable
Fièvre des tranchées	*Bartonella quintana*	Pou de corps	Homme	Cosmopolite	Endémique	Élevée	Importante	Oui	En expansion chez les SDF et les populations en grande précarité
Fièvre de Oroya = Maladie de Carrion	*Bartonella baciliformis*	Phlébotomes		Dans les hautes vallées de la cordillère des Andes, en Amérique du Sud intertropicale	Endémique	Élevée	Importante	Oui	Stable
Borréliose de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Tiques *Ixodes sp.*	Rongeurs, cervidés, oiseaux, vecteurs	Hémisphère nord	Endémique	Élevée	Importante	Très faible	En expansion
Fièvre récurrente à tiques	*Borrelia crocidurae*	Tique *Alectorobius sonrai*	Rongeurs	Afrique de l'Ouest	Endémique	Élevée	Importante	Faible	Stable
Fièvre récurrente à poux	*Borrelia recurrentis*	Pou de corps	Homme	Potentiellement cosmopolite	Epidémique	Élevée dans les camps de réfugiés	Élevée	Élevée	Diminution
Typhus (historique) à poux = T. exanthématique	*Rickettsia prowazekii*	Pou de corps	Homme	Cosmopolite dont montagnes d'Afrique et Amérique latine	Endémo-épidémique	Variable	Importante	Faible	Stable
Fièvre boutonneuse méditerrané-enne	*Rickettsia conorii*	Tiques *Rhipicephalus sanguineus*	Vecteurs, Chiens, rongeurs	Méditerranée dont Sud-Est de la France	Endémique	Modérée	Importante	Limitée	Possible expansion
Fièvre africaine à tiques	*Rickettsia africae*	Tiques *Amblyomma sp.*	Mammifères	Afrique subsaharienne (surtout australe)	Endémique	Élevée	Modérée	Nulle	Possible expansion, mieux reconnue
Fièvre pourprée des montagnes rocheuses	*R.rickettsii*	Tiques *Dermacentor sp.*	Rongeurs Chiens	Amérique du Nord	Sporadique	Modérée	Importante	Oui	En expansion
Fièvre des broussailles	*Orientia tsutsugamushi*	Acariens *Trumbicula sp.*	Rongeurs	Extrême-Orient	Sporadique	Modérée	Modérée	Oui	Possible expansion, mieux reconnue
Peste	*Yersinia pestis*	Puces	Rat, Réservoir tellurique	Cosmopolite	Endémo-épidémique	Faible sauf à Madagascar et en République démocratique du Congo	Importante	Très élevée sans traitement (faible avec antibiotiques)	Stable

Support-Gratuit.com

Maladie	Agent de la maladie	Vecteurs	Hôtes réservoirs	Répartition	Mode	Incidence en zone de transmission	Morbidité	Létalité	Tendance
	Protozoaires								
Paludisme	*Plasmodium sp.*	Moustiques *Anopheles sp.*	Homme (et grands singes ?)	Régions intertropicales *	Endémo-épidémique	Élevée	Importante	Élevée pour *P. falciparum*	Tendance à la baisse en Guyane et à Mayotte*
Babésiose	*Babesia sp.*	Tiques	Mammifères sauvages	Cosmopolite		Risque chez le splénectomisé en Europe	Chez l'homme cas rapportés de façon importante aux USA	Elevée en Europe, faible aux USA	Stable
Leishmanioses	*Leishmania sp.*	Phlébotomes	Mammifères dont chien en métropole	Tous les continents dont Métropole, Guyane et Martinique	Endémique	Faible	Importante	Faible pour la forme cutanée, forte pour la forme viscérale	En expansion en Guyane Influence du changement climatique en métropole ?
Maladie du sommeil 1	*Trypanosoma brucei rhodesiense*	Mouches tsé-tsé	Grands ongulés sauvages	Afrique de l'Est	Foyers endémo-épidémiques	Élevée	Importante	Très élevée sans traitement	En expansion
Maladie du sommeil 2	*Trypanosoma brucei gambiense*	Mouche tsé-tsé	Homme (et porcs ?)	Afrique Ouest et Centrale	Foyers endémo-épidémiques	Élevée	Importante	Très élevée sans traitement	Stable
Maladie de Chagas	*Trypanosoma cruzi*	Triatominae	Mammifères sauvages, Homme	Amérique latine dont Guyane	Endémique	Mal estimée	Importante	Importante	Stable
	Métazoaires								
Filariose lymphatique	Filaire *Wuchereria bancrofti* *Brugia malayi*	Moustiques *Aedes*, *Anopheles* *Culex* *Mansonia*	Homme	Afrique, Océan Indien (dont Mayotte), Pacifique (dont Polynésie Française, Wallis-et-Futuna), Asie	Endémique	Faible	Peut être importante et invalidante	Non	En régression
Loase	Filaire *Loa loa*	Taons *Chrysops*	Homme	Afrique centrale de forêt	Endémique	Faible	Importante	Non	Stable
Onchocercose ou cécité des rivières	Filaire *Onchocerca volvulus*	Simulies	Homme	Afrique Ouest et centrale, Amérique du Sud	Endémique	Importante	Importante	Non	En forte régression
Filariose des séreuses (Mansonelloses)	Filaire *Mansonella sp.*	Ceratopogonides	Homme	Afrique de l'Ouest et centrale Amérique du Sud	Endémique	Importante	Faible	Non	Stable

* documents de l'OMS ou BEH pour informations récentes.

DFA = Départements Français d'Amérique

Annexe 2 : <u>Carte des pays à risque de chikungunya, de dengue et de paludisme dans le Monde</u> (InVS, 2011c ; WHO, 2011)

Figure a : Circulation du chikungunya dans le monde, bilan au 1er mai 2011 (carte DI/InVS) (InVS, 2011c)

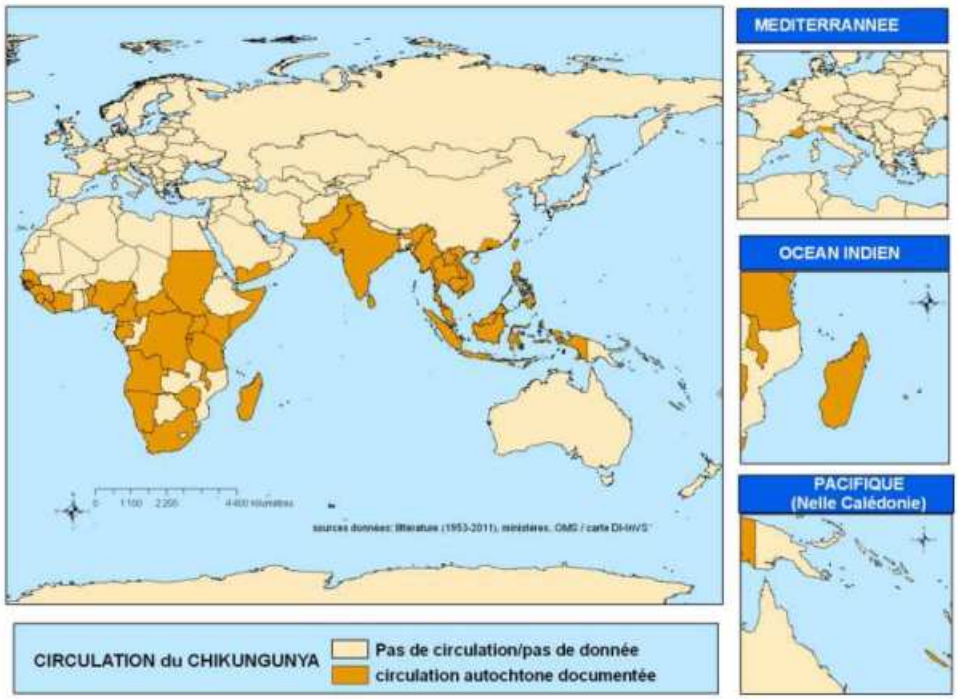
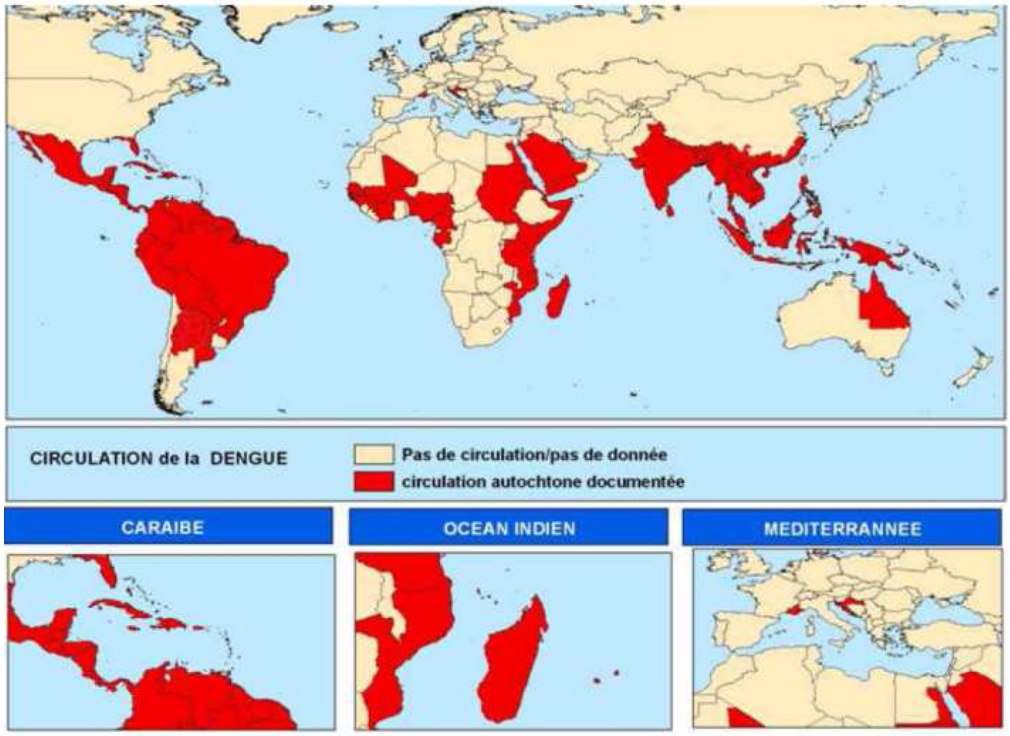
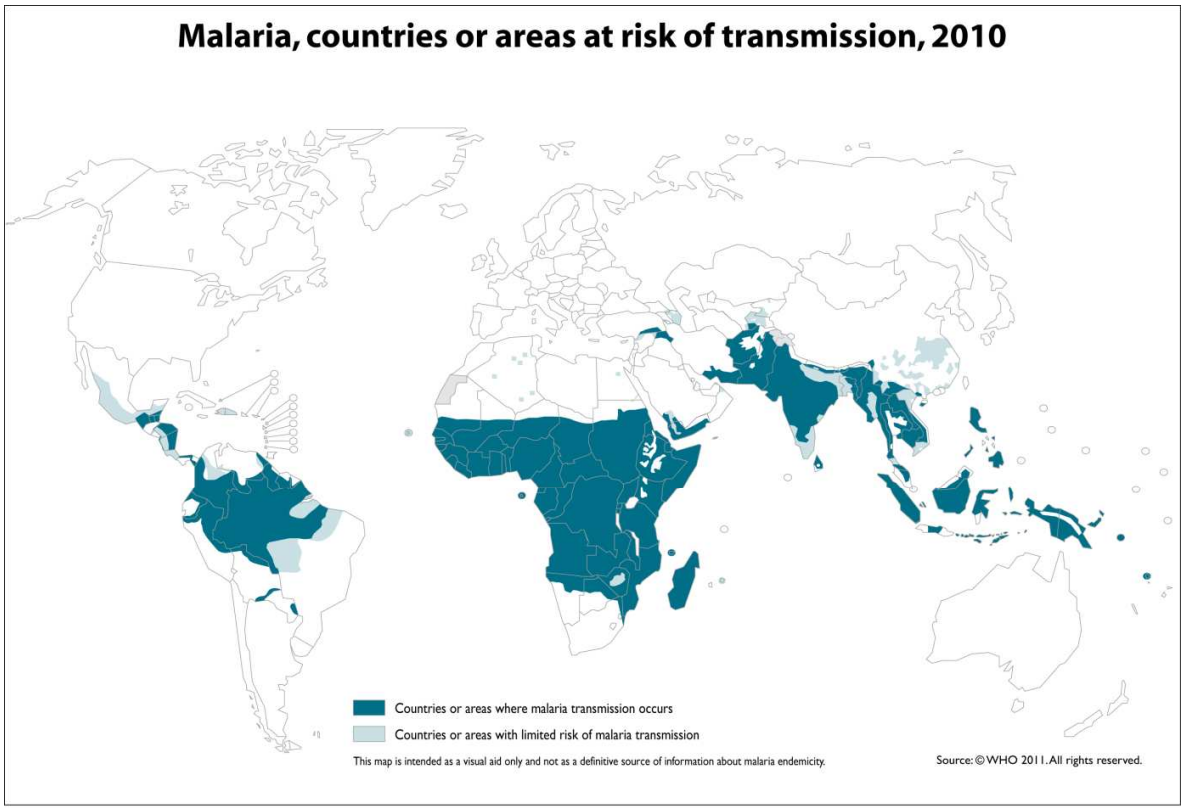


Figure b : Circulation de la dengue dans le monde, bilan au 1er mai 2011 (carte DI/InVS) (InVS, 2011c)



Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

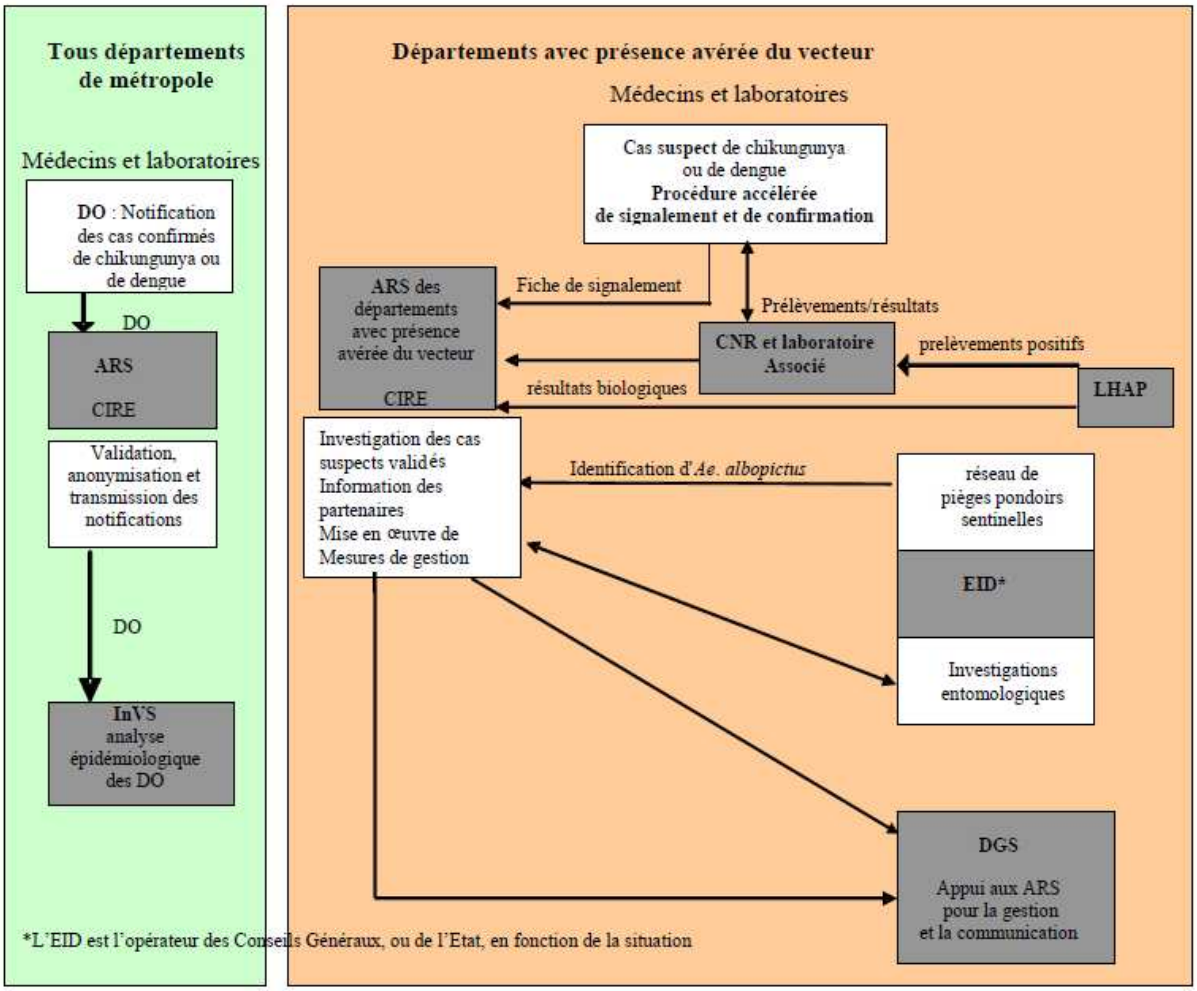
Figure c : Circulation du paludisme dans le monde, 2010 (WHO, 2011)



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

World Health Organization

Annexe 3 : <u>Circulation de l'information relative aux cas de dengue et de chikungunya en France métropolitaine</u> (Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2011)



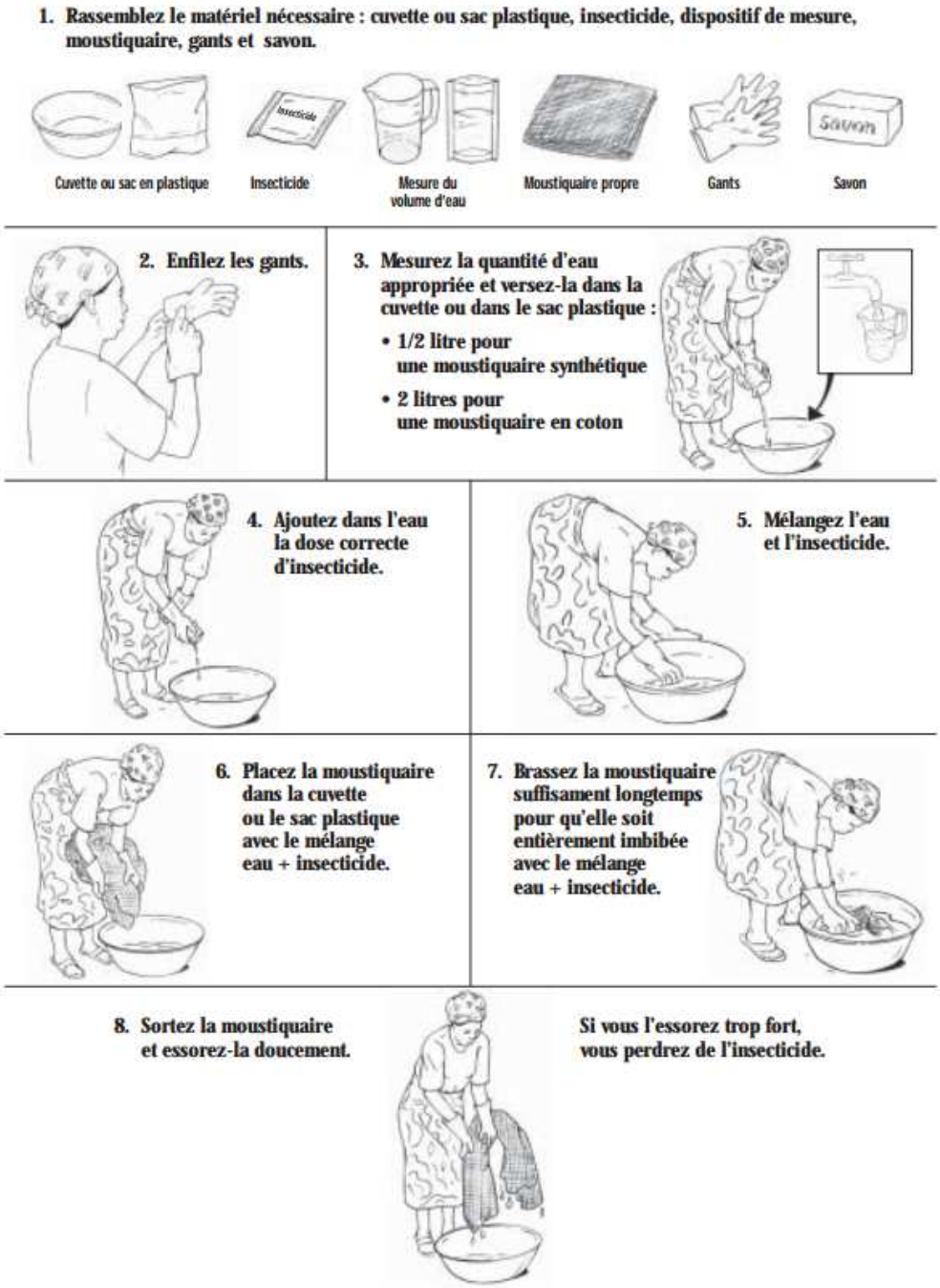
Annexe 4 : <u>Liste des substances actives de TP 18 et 19 inscrites à la liste I ou IA de la directive 98/8/CE</u> (ANSES, 2012)

Type de produit biocide	**Substance active**
TP18 « Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes »	Indoxacarbe
	Métofluthrine
	Fluorure de sulfuryle
	Azote
	Phosphure d'aluminium
	Phosphure de magnésium
	Spinosad
	Dioxyde de carbone
	Abamectine
	Imidaclopride
	Bacillus thuringiensis sous-espèce *israelensis*, sérotype H14, souche AM65-52
	Fipronil
	Lambda-cyhalothrine
	Deltaméthrine
	Bendiocarbe
	Extrait de margousier
TP19 « Répulsifs et appâts »*	**N,N-diéthyl-méta-toluamide (DEET)**
	(Z,E)-tetradeca-9,12-dienyl acetate (ZETDA)
	Acide nonanoïque
	Méthylnonylcétone

**L'IR3535, le KBR3023 et le Citriodiol™ sont actuellement en cours d'évaluation.*

Annexe 5 : Imprégnation d'une moustiquaire

Figure a : Procédure d'imprégnation (WHO, 2002)



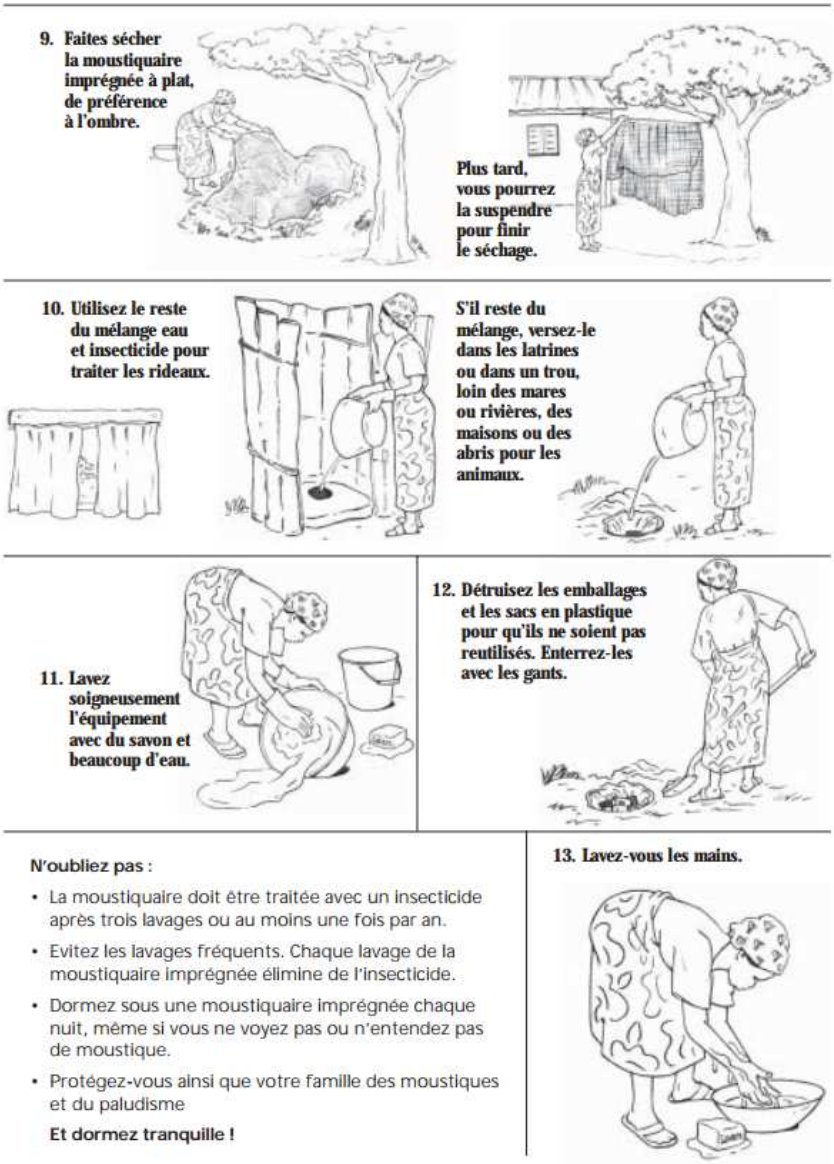


Figure b : Insecticides recommandés par l'OMS pour l'imprégnation des moustiquaires (AFSSET, 2007)

Insecticides	Formulations	Dosage (mg/m^2)
alpha-cyperméthrine	Suspension concentrée 10 %	20 à 40
cyfluthrine	Emulsion (huile dans l'eau) 5 %	50
deltaméthrine	Suspension concentrée 1 % Tablette soluble dans l'eau 25 %	15 à 25
étofenprox	Emulsion (huile dans l'eau) 10 %	200
lambda-cyhalothrine	Microcapsules en suspension 2,5 %	10 à 20
perméthrine	Concentré émulsifiable 10 %	500

Annexe 6 : <u>Arbres décisionnels résumant le choix des méthodes de PPAV</u> (SMV et SFP, 2010)

Figure a : Arbre décisionnel en cas de transmission nocturne (paludisme)

Séjour court ou itinérant			Séjour long et fixe (résidant, expatrié)	
Moustiquaire imprégnée* (++++)	OU ventilation/climatisation (+) ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)	OU moustiquaires de fenêtres et de portes (++) ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)	Moustiquaire imprégnée* (++++)	OU ventilation/climatisation (+) ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)
Vêtements longs idéalement imprégnés (++)			Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides rémanents (+++)	
Répulsifs cutanés en zone exposée (++)			Moustiquaires de fenêtres et de portes (++)	
Serpentins fumigènes§ à l'extérieur (+)			Vêtements imprégnés (++)	
			Répulsifs cutanés à l'extérieur (++)	
			Serpentins fumigènes§ à l'extérieur (+)	

++++ : essentiel. +++ : très important. ++ : important. + : complémentaire.

* En cas d'absence de moustiquaire imprégnée, utiliser une moustiquaire non imprégnée.

§ En dehors d'un contexte épidémique de lutte contre des moustiques vecteurs de maladies, le recours à des moyens de protection autres que les serpentins fumigènes doit être préféré, notamment chez les enfants, les personnes âgées, les asthmatiques et autres personnes souffrant de troubles respiratoires chez qui l'utilisation de serpentins fumigènes est déconseillée.

Figure b : Arbre décisionnel en cas de transmission diurne (dengue, chikungunya, fièvre jaune)

Séjour court ou itinérant		Séjour long et fixe (résidant, expatrié)	
Moustiquaire* de berceau, de poussette,… pour un enfant avant l'âge de la marche (++++)		Moustiquaire* de berceau, de poussette,… pour un enfant avant l'âge de la marche (++++)	
Vêtements longs imprégnés‡ (++)		Moustiquaires de fenêtres et de portes (+++)	
Répulsifs cutanés‡ (+++)		Diffuseur électrique d'insecticide (intérieur) (++)	
Diffuseur électrique d'insecticide (intérieur) (++)		Lutte péri-domiciliaire contre les gîtes larvaires (++)	
Moustiquaires de fenêtres et de portes (++)		Vêtements imprégnés (++)	
Climatisation (+)	OU moustiquaire imprégnée* (+) notamment en situation épidémique (++)	Moustiquaire imprégnée* (+)	Ventilation/Climatisation (+)
		Répulsifs cutanés (+++)	
Serpentins fumigènes§ à l'extérieur (+)		Serpentins fumigènes§ à l'extérieur (+)	

++++ : essentiel. +++ : très important. ++ : important. + : complémentaire.

* En cas d'absence de moustiquaire imprégnée, utiliser une moustiquaire non imprégnée.

‡ A privilégier pour les maladies transmises par les tiques.

§ En dehors d'un contexte épidémique de lutte contre des moustiques vecteurs de maladies, le recours à des moyens de protection autres que les serpentins fumigènes doit être préféré, notamment chez les enfants, les personnes âgées, les asthmatiques et autres personnes souffrant de troubles respiratoires chez qui l'utilisation de serpentins fumigènes est déconseillée.

Céline GOISLARD

Les répulsifs anti-moustiques à l'officine

La protection contre les piqûres de moustiques fait l'objet de fréquentes demandes de conseils à l'officine, que ce soit pour repousser les moustiques nuisants ou vecteurs. En France métropolitaine, depuis l'implantation d'*Aedes albopictus*, vecteur compétent pour la dengue et le chikungunya, le rôle de prévention du pharmacien d'officine s'est vu renforcé : une bonne connaissance des moustiques, des maladies vectorielles qu'ils transmettent, et des moyens de lutte contre leurs piqûres, lui est indispensable. Les répulsifs, outils de lutte anti-vectorielle en vente notamment en officine, font l'objet de très nombreuses spécialités malgré le faible nombre de substances actives répulsives existantes. Le manque actuel de données de toxicité concernant ces produits appelle le pharmacien à la vigilance. Des données actualisées, en termes de législation, de formulation, de mode d'action et de toxicovigilance des produits répulsifs, sont répertoriées ici, afin d'aider à une dispensation optimale par le pharmacien et un bon usage par la population.
Mots clés : répulsif, moustique, pharmacien, DEET, picaridine, IR3535, PMD, *Aedes albopictus*

Mosquito repellents : what pharmacists need to know

For pharmacists, protection against mosquito bites is subject to frequent requests for advices. Patients want to protect themselves against both mosquitoes that cause nuisance, and mosquitoes vectors of infectious diseases. In metropolitan France, since the establishment of *Aedes albopictus*, which is a vector for the transmission of dengue and chikungunya, the preventive function of the pharmacist has become more and more important. Indeed, a good knowledge of mosquitoes, vector-borne diseases transmitted by mosquitoes, and control methods to prevent mosquito bites, is essential. Repellents, which are vector control tools sold in pharmacies, are included in many different formulations despite few active substances available. The current lack of toxicity data requires the pharmacist to be careful. Updated data on legislation, formulation, mode of action and toxicity of repellents are listed here, in order to ensure an optimal dispensation by the pharmacist, and a good use by the population.
Keywords : repellent, mosquito, pharmacist, DEET, picaridin, IR3535, PMD, *Aedes albopictus*

université angers
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ