

Paludisme : se protéger des piqûres d'anophèles

Associée à la prévention médicamenteuse, la protection des piqûres d'anophèles est indispensable mais non suffisante dans les zones à risque de paludisme. Les répulsifs sont nombreux, mais d'efficacité et d'utilisation très variables. Les vêtements imprégnés de perméthrine sont intéressants, mais seule la moustiquaire imprégnée a fait la preuve de son efficacité dans la prévention du paludisme.

Éric Lundwall*, Cédric Pannetier**, Vincent Corbel**, Ludovic de Gentile***, Fabrice Legros****

La meilleure définition d'un répulsif est comportementale : « Sur une surface répulsive les insectes passent moins de temps et sont présents en quantité moindre que sur une surface comparable disponible. »¹ Un répulsif peut simplement protéger de la piqûre, et toujours de façon relative. L'insecticide, comme son nom l'indique, provoque la mort de l'insecte. Le DDT (dichloro-diphényl-trichloro-éthane) et la famille des pyréthrinoïdes ont la particularité d'induire un effet *knock-down*, qui « assomme » le moustique : les perturbations physiologiques induites par ces molécules sont à l'origine d'incoordinations des mouvements, suivies d'une paralysie et de la mort de l'insecte.

Les répulsifs suscitent depuis peu un intérêt accru des chercheurs en entomologie médicale, et plus particulièrement en paludologie, pour les deux raisons suivantes.

On accorde de plus en plus d'importance aux propriétés répulsives des insecticides. En effet, outre sa toxicité vis-à-vis de l'insecte, un insecticide peut également avoir pour celui-ci un effet irritant de contact (par contact avec les

tarses) et un effet répulsif à distance (les récepteurs olfactifs sont alors mis en jeu). Ces deux dernières actions, souvent regroupées sous le terme d'effet excitorepulsif ou conduit d'évitement, provoquent la fuite de l'insecte ; elles ont été notamment observées pour le DDT et les pyréthrinoïdes.² Lorsque l'effet excitorepulsif de l'insecticide prend le dessus sur son effet *knock-down* (soit que celui-ci soit intrinsèquement faible (DDT p. ex.), soit que l'insecte soit devenu résistant), on considérait autrefois que l'insecticide devenait incapable d'interrompre la transmission de la maladie. C'est ainsi que furent arrêtées les campagnes d'aspersion par le DDT du programme global d'éradication du paludisme – peut-être à tort : on considère aujourd'hui que la simple propriété excitorepulsive de l'insecticide peut suffire à réduire le risque de piqûre, voire la transmission de la maladie.^{3,4}

En complément de la moustiquaire imprégnée, les répulsifs confèrent une protection individuelle pour les voyageurs qui restent exposés au risque de transmission du paludisme par les anophèles en fin de soirée. Les pics d'activité des anophèles

* Centre de conseils aux voyageurs, hôpital Avicenne, 93009 Bobigny Cedex. ** Laboratoire de lutte contre les insectes nuisibles, IRD, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5. *** Service de parasitologie, CHU, 49933 Angers Cedex 9. **** Centre national de référence de l'épidémiologie du paludisme d'importation et autochtone, 15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris Cedex 06. Courriel : eric.lundwall@avc.ap-hop-paris.fr

africains vecteurs du paludisme arrivent d'abord vers 1 heure du matin puis vers 5-6 heures; ces horaires sont plus ou moins décalés selon les espèces vectrices, c'est la variabilité interspécifique: ainsi, le pic d'agressivité d'*Anopheles nili* survient à 22 heures. Et dans un pays asiatique comme le Pakistan, le pic d'agressivité d'*Anopheles culicifacies*, *An. stephensi*, *An. nigerrimus* et *An. pulcherrimus* se situe entre 21 heures et 23 heures.⁵ Certaines espèces d'anophèles exophages comme *An. sudaicus* piquent en Indonésie le soir, à une heure où la plupart des gens sont à l'extérieur.⁶

Se pose alors la question de l'efficacité des répulsifs cutanés vis-à-vis des différentes espèces d'anophèles: est-elle absolue ou relative? Combien de temps dure-t-elle? À quel coût? Avec quelle observance? Et avec quel degré de preuve d'efficacité clinique vis-à-vis de la maladie? Bref, le répulsif cutané a-t-il sa place dans la prévention du paludisme?

PRINCIPAUX RÉPULSIFS

Les principales matières actives répulsives cutanées de synthèse sont, par ordre chronologique de mise sur le marché:

- le diméthylphtalate (années 1920, d'origine nord-américaine);
- l'éthyl-hexanediol (EHD) [années 1930, d'origine nord-américaine];
- le diéthyl-toluamide (DEET) [années 1950, d'origine nord-américaine];
- l'éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate (IR 3535) [années 1970, d'origine allemande];
- l'icaridine ou hydroxyléthyl-isobutyl pipéridine carboxylate (HIPC ou KBR 3023) [années 1990, dérivé de la pipéridine d'origine allemande];
- le citriodiol ou p-menthane diol (PMD) ou Mosiguard (années 1990, d'origine anglaise).

Du point de vue réglementaire, les répulsifs relevaient jusqu'à présent, en France, de la peu contraignante classe des cosmétiques: pas de test d'efficacité exigé, dossier toxicologique a minima que les formulateurs doivent tenir à la disposition des autorités sanitaires. Cela est en train de basculer du fait de la nouvelle réglementation européenne sur les biocides, comprenant insecticides et répulsifs, qui se met progressivement en place. C'est ainsi que le diméthylphtalate et l'éthyl-hexanediol sont amenés à disparaître en 2006, car ces produits n'ont pas été « notifiés » par les fabricants auprès des autorités européennes.

Sont surtout présents sur le marché français l'IR 3535, le DEET et le citriodiol.

QUELLE EFFICACITÉ RÉELLE ?

Jusque dans les années 1950, l'armée américaine recourait à un mélange de diméthylphtalate et d'éthyl-hexanediol, afin d'élargir au maximum le spectre d'activité

répulsive. En 1957, ce mélange fut supplanté par le DEET isolément, celui-ci s'étant révélé « remarquablement polyvalent, égal ou supérieur au répulsif considéré jusque-là comme le plus efficace contre chaque espèce d'insectes. »⁷

Puis surgit une exception de taille: un test publié en 1977 montra que le diméthylphtalate était plus efficace que le DEET vis-à-vis d'une espèce du genre *Anopheles*, et que l'éthyl-hexanediol était, lui, plus efficace vis-à-vis de deux espèces d'anophèles⁸ (tableau 1). La parade: recourir contre l'anophèle à une concentration d'au moins 50 %, l'anophèle tolérant le DEET à basse concentration. C'est ainsi qu'Ultrathon, répulsif dosé à 35 % de DEET que la firme 3M produit pour l'armée américaine, ne protège d'*Anopheles dirus* que pendant... 40 minutes, contre plus de 3 heures de protection pour une concentration de DEET de 50 %⁹ (tableau 2). Pourtant, Ultrathon a fait l'objet d'une formulation spéciale, avec adjonction au DEET d'un polymère censé ralentir son évaporation et son passage transcutané - afin d'apporter la même durée d'efficacité que du DEET dosé à 75 %. On peut tirer deux enseignements de ces études: jusqu'à preuve du

Efficacités des répulsifs, DEET, diméthylphtalate, EHD, contre deux variétés d'anophèles et une d'*Aedes*

RÉPULSIF	DURÉE DE PROTECTION EN MINUTES*		
	<i>Aedes aegypti</i>	<i>Anopheles quadrimaculatus</i>	<i>Anopheles albimanus</i>
DEET	426	96	87
Diméthylphtalate	53	415	42
EHD	130	380	158

Tableau 1 * Moyenne de 6 tests chez 6 sujets, appliquant 250 mg du répulsif sur l'avant-bras (d'après la réf. 8). DEET: diéthyl-toluamide; HED: éthyl hexanediol.

Protection offerte par des concentrations croissantes de DEET vis-à-vis d'*Anopheles dirus* et d'*Aedes albopictus*

CONCENTRATION DE DEET (nom commercial)	DURÉE DE PROTECTION MOYENNE EN MINUTES*	
	<i>Anopheles dirus</i>	<i>Aedes albopictus</i>
20 % (Autan ancienne formule)	5,0 ± 4,6	> 180
35 % (Ultrathon)	40,0 ± 8,2	> 240
50 %	Non calculée**	> 210

Tableau 2 * Avant-bras protégés jusqu'à ce que 3 piqûres soient enregistrées (d'après la réf. 9). ** Non calculée, parce que des tests ont été arrêtés après 180 minutes sans 3 piqûres. DEET: diéthyl-toluamide.

Nombre total d'anophèles se posant sur l'homme en fonction du répulsif utilisé, lors de tests de terrain menés chez 8 sujets pendant 96 nuits au Burkina Faso

ESPÈCE D'ANOPHÈLE	SUJETS AVEC RÉPULSIF			SUJETS TÉMOINS	TOTAL
	DEET	IR 3535	KBR 3023		
■ <i>An. funestus</i>	133	162	60	272	627
■ <i>An. gambiae</i>	6 454	8 891	3 485	27 231	46 061
■ <i>Anopheles nili</i>	217	274	117	1 259	1 867
■ <i>An. pharoensis</i>	13	18	8	65	104
■ Total	6 817	9 345	3 670	28 827	48 659

Tableau 3 DEET : diéthyl-toluamide ; IR3535 : éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate ; KBR 3023 : icaridine ou hydroxyléthyl isobutyl pipéridine carboxylate (d'après la réf. 14).

contraire, la quantité de matière active prime sur la formulation ; surtout, il est impossible d'extrapoler l'efficacité d'un répulsif d'une espèce d'arthropode à l'autre et il convient de multiplier les tests.

Une étude récente, réalisée en laboratoire sur *Aedes aegypti* et publiée dans le *New England Journal of Medicine*, a remis à leur juste place la plupart des répulsifs dits naturels¹⁰ type citronnelle : ils offrent une durée de protection variant en moyenne de 3 à 20 minutes, contre plus de 5 heures pour du DEET dosé à 23,8 %. Seul le citriodiol dosé à 20 % se montre efficace pendant 2 heures – à peine plus que du DEET dosé à 6,65 %. L'IR 3535 dosé à 7,5 % est 4 fois moins efficace que du DEET dosé à 4,75 % (22,9 contre 88,4 min).

Mais vis-à-vis de l'anophèle ?

Une étude réalisée en Tanzanie chez 6 sujets pendant 3 nuits a montré que la durée d'efficacité du citriodiol dosé à 50 % est de près de 7 heures vis-à-vis d'*Anopheles gambiae* et *An. funestus* – proche de celle du DEET également dosé à 50 %.¹¹ Mais les concentrations de citriodiol disponibles sur le marché sont au maximum de 30 et 40 % ; et un test de laboratoire sur *An. stephensi* fait état d'une durée d'efficacité de 11 à 12 heures pour du citriodiol dosé à 20 et 30 % contre... 30 heures pour du DEET dosé à 50 %.¹²

Quant à l'IR 3535, dans un test de laboratoire, *An. dirus* s'y montre moins sensible qu'au DEET : 3,8 heures d'efficacité seulement contre 5,8 heures¹³ – alors que les mêmes solutions dosées à 20 % d'IR 3535 et de DEET font preuve d'une efficacité très proche vis-à-vis d'*Aedes aegypti* (9,8 contre 9,7 h) et de *Culex quinquefasciatus* (13,7 contre 12,7 h)...

Enfin, une impressionnante étude de terrain portant sur 8 sujets pendant 96 nuits au Burkina Faso, avec plus de 49 000 moustiques collectés dont 95 % d'*Anopheles gambiae*, vient d'être publiée : elle compare l'efficacité du DEET, de l'IR 3535 et de l'icaridine/KBR 3023.¹⁴ L'ED₉₅, c'est-à-dire la dose de répulsif à appliquer sur la peau pour repousser efficacement 95 % d'*An. gambiae*, est proche et minime pour le DEET et l'icaridine/KBR 3023 : respecti-

vement 0,09 et 0,08 mg/cm² contre 0,2 mg/cm² pour l'IR3535 – ce qui traduit clairement la moindre sensibilité d'*An. gambiae* à l'IR 3535. Surtout, la rémanence sur la peau de l'icaridine/KBR 3023 est supérieure à celles du DEET et de l'IR 3535, avec une demi-vie d'environ 4 heures pour l'icaridine/KBR 3023 contre 3 heures pour le DEET et l'IR 3535. L'icaridine/KBR 3023 se révèle globalement plus efficace vis-à-vis des différentes espèces d'anophèles (tableau 3).

The Medical Letter a consacré en 2003 une synthèse aux répulsifs d'insectes (la dernière remontait à 1989...)^{15,16} à côté du DEET, le seul nouveau principe actif véritablement prometteur apparu depuis 1957 semble être l'icaridine/KBR 3023, sachant que d'autres dérivés de la pipéridine sont en cours de développement.¹⁷

Tenir compte des conditions réelles d'utilisation...

Il est à noter que dans l'étude de terrain du Burkina Faso, la quantité de répulsif appliquée sur la peau est standardisée. Or, en conditions réelles d'utilisation, la quantité appliquée varie d'un répulsif à l'autre, d'une forme galénique à l'autre (gel en tube ou solution en spray p. ex.) : la concentration en matière active du produit utilisé devient alors un élément essentiel. Ainsi, dans un test de terrain réalisé la nuit dans le Queensland, les sujets n'ont appliqué en moyenne que 0,98 mg/cm² d'un gel dosé à 35 % de DEET, contre 1,25 mg/cm² d'une solution dosée à 9,3 % d'icaridine/KBR 3023 et 1,67 mg/cm² d'une solution dosée à 19,2 % d'icaridine/KBR 3023 : la protection vis-à-vis de *Verrallina lineata*, *Anopheles farauti*, etc. fut supérieure à 94,7 % pendant plus de 9 h pour l'icaridine/KBR 3023 dosé à 19,2 %, supérieure à 95 % pendant plus de 7 h pour le gel de DEET dosé à 35 %, mais supérieure à 95 % pendant seulement 2 h pour l'icaridine/KBR 3023 dosé à 9,3 %.¹⁸ En conditions réelles d'utilisation, l'icaridine/KBR 3023 à une concentration d'environ 20 % semble donc également offrir une protection plus longue.

Acceptabilité de deux formulations répulsives par des soldats australiens au Timor oriental

PRODUIT	NOMBRE DE RÉPONSES (%)		
	Désagréable : collant, gras	Irritant : sensation de brûlure	Indifférent
■ Spray à 19,2 % d'icaridine/KBR 3023	10 (2,8)	42 (11,9)	98 (27,7)
■ Gel à 35 % de DEET	112 (31,7)	79 (22,3)	12 (3,4)

Tableau 4 À partir d'un total de 353 réponses (d'après la réf. 19). DEET : diéthyl-toluamide ; KBR 3023/icaridine : hydroxyléthyl isobutyl pipéridine carboxylate.

Nombre et distribution des piqûres d'*Anopheles arabiensis* chez 8 sujets assis dehors pendant 5 soirées entre 18h30 et 22h30, selon que les pieds et les chevilles étaient traités par du DEET ou non

PARTIE DU CORPS	NOMBRE DE PIQÛRES (%)	
	Sujets avec DEET	Sujets sans DEET
■ Pieds et chevilles	0 (0,0)	421 (81,1)
■ Jambes	141 (88,1)	85 (16,4)
■ Bras	4 (2,5)	7 (1,4)
■ Tête/thorax	15 (9,4)	6 (1,2)
■ Total	160 (100)	519 (100)
■ % protection	69,2	

Tableau 5 DEET : diéthyl toluamide (d'après la réf. 21).

Comme pour le médicament, l'observance est un élément essentiel dans le choix d'un répulsif. Une étude concernant les militaires australiens au Timor oriental a montré que seulement 20 % utilisaient le gel dosé à 35 % de DEET qui leur était fourni gratuitement ; beaucoup préféraient acheter localement des sprays.¹⁹ On leur demanda de comparer pendant 2 semaines, à raison de 2 applications par jour, un gel dosé à 35 % de DEET et un spray dosé à 19,2 % d'icaridine KBR 3023 : ce dernier fut mieux accepté que le DEET, la sensation de brûlure notée pour l'icaridine KBR 3023 peut être liée à l'éthanol utilisé comme solvant (tableau 4). Toujours est-il que, selon une publication récente, l'observance des militaires américains en Afghanistan pour l'utilisation d'un répulsif cutané (gel dosé à 35 % de DEET) est aussi mauvaise que celle de la chimioprophylaxie pendant le séjour et au retour : autour de 30 %.²⁰ L'homme est souvent plus sensible à la nuisance du moustique qu'à la crainte de la maladie vectorielle ; l'anophèle fait peu de bruit, et sa piqûre est souvent indolore...

... et du comportement des anophèles

En pratique, il conviendrait de tenir compte non seulement de l'habitus de l'homme, mais aussi du comportement des anophèles vecteurs. Une étude sud-africaine publiée en 2001 a montré que 8 sujets assis exposés sans répulsif à *Anopheles arabiensis* pendant 5 soirées entre 18h30 et 22h30, vêtus d'un simple bermuda, subissent 519 piqûres, dont 81 % au niveau des pieds et des chevilles.²¹ Une application de DEET à 15 % limitée aux pieds et aux chevilles devrait provoquer un déplacement des piqûres vers le reste du corps, d'autant que l'efficacité d'un répulsif est limitée à 4 cm de son lieu d'application.²² Or, il n'en est rien, et le nombre de piqûres chute à 160 : protection de 69 % donc, avec 88 % de piqûres au niveau des jambes (tableau 5). Il semble donc indispensable d'étudier le comportement trophique (c'est-à-dire les zones du corps humain préférées pour la piqûre) afin de cibler la protection.

Enfin, un test montre que certaines espèces d'anophèles tolèrent particulièrement bien les répulsifs en général. En Australie, du DEET dosé à 35 % et de l'icaridine/KBR 3023 dosé à 19,2 % n'ont offert une protection supérieure à 95 % vis-à-vis d'*Anopheles meraukensis* et *bancroftii* que pendant 1 heure.²³

Quelle efficacité clinique démontrée en prévention du paludisme ?

En conclusion de cette efflorescence de publications récentes, si une tendance se dégage en faveur de la supériorité de l'icaridine/KBR 3023 vis-à-vis de l'anophèle, cette supériorité n'existe que pour une concentration d'au moins 19,2 %, et elle reste toute relative : certains anophèles semblent peu sensibles à tous les répulsifs.

CE QUI EST NOUVEAU

- Le développement de moustiquaires imprégnées « longue durée », avec une rémanence de plusieurs années.
- Face à la menace que constitue l'apparition de résistances aux pyréthrinoides, et en l'absence de nouvelles familles d'insecticides, la recherche en santé publique s'oriente vers une meilleure utilisation de l'existant : associations d'insecticides à modes d'action différents, associations insecticides/répulsifs...
- En matière de protection individuelle, une meilleure évaluation clinique de l'efficacité des répulsifs cutanés vis-à-vis des anophèles. À côté du DEET, qui reste le produit de référence un demi-siècle après sa découverte, apparaît une classe prometteuse de produits répulsifs dérivés de la pipéridine.

Principales marques de sprays répulsifs cutanés à visée « tropicale » vendus en pharmacie au 4^e trimestre 2004, par ordre décroissant d'unités vendues

MARQUE (laboratoire)	PRINCIPE ACTIF (concentration)
■ Cinq sur cinq Tropic (Bayer)	IR 3535 (25 %)
■ Insect Écran Peau Adulte (Osler)	DEET (50 %)
■ Moustifluid Zones Infestées (Merck MF)	IR 3535 (20 %)
■ Mousticologne Zones Infestées (Clément-Thekan)	DEET (20 %) + EHD (15 %)
■ Prebutix lotion haute protection (Pierre Fabre)	IR 3535 (25 %)
■ Repel Insect Adulte (Cattier)	DEET (50 %)
■ Moustidose lotion tropicale (Gilbert)	DEET + EHD (40 %)*
■ Mouskito Tropic (Gifrer)	DEET (30 %)
■ Mosiguard Naturel (Katadyn)	Citriodiol (40 %)

Tableau 6 Les 5 premières marques citées représentant plus de 90 % de ce marché (source IMS). * DEET + EHD = 40 %. EHD : éthyl hexanediol ; DEET : diéthyl-toluamide ; IR 3535 : éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate ; KBR 3023 : icaridine ou hydroxyléthyl-isobutyl pipéridine carboxylate.

Et à côté de cette relative richesse en évaluation récente des répulsifs sur le nombre de piqûres, quelles sont les données objectives d'efficacité clinique des répulsifs sur la prévention du paludisme ? Il n'y a qu'une seule étude publiée,¹ réalisée dans un camp de réfugiés au Pakistan. Le produit testé n'était pas un répulsif classique, mais un « savon » – un pain solide plutôt – contenant 20 % de DEET et 0,5 % de perméthrine. Cette étude contre placebo, concernant 1 148 sujets pendant 6 mois, ne mit pas en évidence de réduction du nombre de cas de paludisme à *Plasmodium vivax*, mais en revanche une diminution de 56 % du nombre d'épisodes à *P. falciparum* dans le bras savon « actif ».

Quels produits répulsifs les voyageurs français en zone d'endémie utilisent-ils ? On peut avoir une indication à partir des ventes réalisées en pharmacie pendant un trimestre d'hiver : 88 % des 176 000 unités vendues au dernier trimestre 2004 sont des sprays, avec un large éventail de matières actives et de concentrations (tableau 6).

CES PRODUITS SONT-ILS TOXIQUES ?

La toxicité du DEET est la plus documentée, notamment chez l'enfant où 10 cas d'encéphalopathie ont été publiés. Mais une synthèse canadienne parue en 2003 remet en cause la méthodologie de ces publications :²⁴ aucun cas n'a été décrit depuis 1992 ; une origine virale n'a été éliminée dans aucun des 10 cas ; la grande étude publiée sur

les données recueillies par les centres antipoison américains de 1985 à 1989 est plutôt rassurante ;²⁵ enfin, 23 à 29 % des enfants nord-américains sont exposés au DEET alors que dans la population générale, 3 à 5 % des enfants connaissent un épisode convulsif : une relation de cause à effet est difficile à établir.

Malgré cela, les recommandations publiées par la Société de pédiatrie canadienne en 2003 sont très prudentes et préconisent de n'utiliser que des concentrations de DEET inférieures à 10 % jusqu'à l'âge de 12 ans.

– De 6 mois à 2 ans : une seule application par jour. Une 2^e application est possible si l'enfant est exposé pendant plus de 4 heures, si le risque de maladie est important, si l'enfant s'est baigné.

– De 2 ans à 12 ans : jusqu'à 3 applications par jour.

Notons que ces recommandations visent d'abord *Culex*, *Aedes* et la prévention locale du *West Nile* ; or, nous avons vu que le DEET à une concentration de 10 % est peu efficace contre l'anophèle.

Quant à la grossesse, une étude randomisée en double aveugle incluant 897 femmes enceintes en Thaïlande a montré que l'application de DEET n'avait aucune incidence négative aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse.²⁶ Et les recommandations des CDC (*Centers for diseases control and prevention*) d'Atlanta pour les voyageurs, modifiées en juillet 2003, sont beaucoup plus larges que celles des autorités canadiennes : le DEET y est conseillé à la concentration optimale de 50 % tout au long de la grossesse, dont le premier trimestre, lors de l'allaitement, et dès l'âge de 2 mois, en évitant l'application sur les mains – que l'enfant porte facilement à la bouche.²⁷ Le DEET est d'ailleurs commercialisé aux États-Unis jusqu'à une concentration de 100 %.

D'autre part, des éruptions bulleuses ont été décrites après application de DEET au niveau du pli du coude et du creux poplité,^{28,29} notamment après une nuit passée avec le membre en flexion. Dernier inconvénient : le DEET est un solvant, il peut dissoudre les verres de montres, les vernis et... les filtres solaires : en cas d'utilisation conjointe, le DEET s'applique en second, et l'indice de protection du produit solaire diminue d'environ un tiers.³⁰

Toutefois, 40 ans d'utilisation et environ 8 milliards d'applications humaines plaident en faveur du profil de sécurité du DEET.¹⁰

Tous les autres répulsifs sont beaucoup moins documentés. Les publications sur la toxicité de l'IR 3535 et du citriodiol sont rares. Celui-ci est commercialisé en France sans limite d'âge, il n'y a pas d'étude épidémiologique sur son application cutanée et son ingestion.²⁴ Il s'agit d'un métabolite du menthol, utilisé comme additif alimentaire et présent dans de nombreuses préparations : les autorités sanitaires canadiennes sont rassurantes mais, même si la forme commercialisée localement est concentrée à 10 %, elles recommandent de l'utiliser à partir de l'âge de 3 ans et de limiter à 2 le nombre d'applications quotidiennes.³¹

Efficacités comparées du DEET sur la peau et de la perméthrine sur les vêtements, utilisés séparément et en association

CIBLE	NOMBRE DE RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	DEET	PERMÉTHRINE	DEET + PERMÉTHRINE
■ Culicoïdes	6	+++	++	++++
■ Simulies	4	+++	++	++++
■ Poux de corps	4	+	+++	++++
■ Thrombiculides	8	+++	++	++++
■ Puces	4	+++	++	++++
■ Punaises	4	+	++	++
■ Moustiques	21	+++	++	++++
■ Phlébotomes	6	+++	++	++++
■ Tiques dures	8	++	+++	++++
■ Tiques molles	3	++	+++	++++
■ Mouche tsé-tsé	4	+++	++	++++

Tableau 7 DEET: diéthyl toluamide. ++++: excellente; +++: très importante; ++: importante; +: modérée à faible (d'après la réf. 39).

L'IR 3535, analogue de l'alanine, est également commercialisé sans limite d'âge par certains fabricants; d'autres préconisent un âge minimum de 12 mois pour une concentration de 10 % et de 30 mois pour une concentration de 20 %; il n'y a pas d'étude publiée concernant son innocuité chez l'homme.³² Quant à l'icaridine/KBR 3023, il n'est pas indiqué avant l'âge de 2 ans, mais cela semble aussi relever d'un principe de précaution.

Chez l'enfant, un répulsif cutané n'est utilisable que pour de brèves périodes: plus d'un tiers des parents ne tiendraient pas compte de la notice d'utilisation;³³ même correctement appliqué, le répulsif ne protège pas toujours à 100 % de la piqûre de l'anophèle même la première heure, il peut donner une fausse impression de sécurité, et on manque de recul sur la toxicité de nombreux produits. De ce point de vue, les choses ont peu évolué depuis la synthèse que *La revue Prescrire* a consacrée au sujet il y a une dizaine d'années.³⁴

PORT DE VÊTEMENTS IMPRÉGNÉS

L'étude sur l'observance des militaires américains en Afghanistan²⁰ révèle une bien meilleure acceptabilité des uniformes imprégnés de perméthrine: 82 %.

La protection passive qu'offre l'imprégnation des vêtements par la perméthrine permet donc une meilleure observance, grâce notamment à la rémanence de l'insecticide malgré plusieurs lavages. Et le niveau de preuve de l'efficacité de vêtements imprégnés de perméthrine est assez élevé. Une étude randomisée en double aveugle chez 172 militaires pendant plus d'un mois a montré qu'en Colombie le seul port de vêtements imprégnés permettait de prévenir le paludisme dans 75 % des cas:³⁵ 3 cas de paludisme à *Plasmodium vivax* dans le bras perméthrine, alors qu'il y eut dans le bras placebo 9 cas à *P. vivax*, 1 cas à

P. falciparum et 1 cas à *P. vivax* et à *P. falciparum*. Mais le port de vêtements imprégnés par les militaires français en Côte d'Ivoire, s'il a permis une certaine protection des piqûres d'anophèles, n'a pas diminué l'incidence du paludisme.³⁶

En pratique, la dose de perméthrine efficace sur un vêtement vis-à-vis de l'anophèle est de 150 mg/m², sachant qu'un pantalon, ou une chemise, ou 10 paires de chaussettes représentent environ 1 m². Si l'on vise une efficacité persistante après 5 lavages, il faut partir d'une concentration initiale de 1 g/m².

Chez l'enfant, les vêtements imprégnés ne peuvent être conseillés que pour de brèves périodes, car on ne dispose d'aucune étude épidémiologique. Cela dit, le profil toxicologique de la perméthrine est bien connu et rassurant:³⁷ il existe aux États-Unis et en Espagne une crème scabicide dosée à 5 % de perméthrine (Elimit), qui n'est pas contre-indiquée chez le nourrisson et la femme enceinte.³⁸

Le DEET et la perméthrine restent les deux produits de référence pour traiter, respectivement, la peau et les vêtements, car il s'agit des produits les plus documentés³⁹ (tableau 7).

LES MOUSTIQUAIRES IMPRÉGNÉES

Le niveau de preuve clinique dans le cadre de la prévention du paludisme est plus élevé pour les moustiquaires imprégnées d'insecticide (deltaméthrine, perméthrine).⁴⁰ Elles procurent une protection personnelle au dormeur, et leurs propriétés insecticides protègent également la communauté (effet de masse) si elles sont utilisées avec une couverture d'au moins 80 % de la population. Constituant l'outil majeur de prévention du paludisme au niveau communautaire, la moustiquaire imprégnée est la stratégie de lutte recommandée par l'Organisation mondiale de la santé.⁴¹ Récemment, sont apparues de nouvelles technologies qui permettent de

développer des moustiquaires imprégnées à longue durée d'action (Olyset [Sumitomo] ; Permanet [Vestergard]), avec une rémanence de plusieurs années et une résistance à 20 lavages.

Les pyréthri-noïdes sont les seuls insecticides recommandés pour l'imprégnation des moustiquaires en raison de leur rapidité de mode d'action, de leur effet excitorepulsif, des faibles doses d'utilisation, et de leur innocuité pour l'homme.⁴² Cependant, l'utilisation massive de pesticides agricoles, notamment contre les ravageurs du coton et du riz, a entraîné la sélection de résistances aux pyréthri-noïdes chez plusieurs espèces de moustiques, dont des vecteurs majeurs du paludisme en Afrique.⁴³

Aujourd'hui, la résistance des anophèles aux pyréthri-noïdes impliquant le gène *Kdr* (*knock down resistance*) n'a pas réduit l'efficacité collective des moustiquaires imprégnées, car les femelles résistantes sont moins irritées par les pyréthri-noïdes que les moustiques sensibles de la même espèce, et absorbent par conséquent des doses plus importantes d'insecticides au niveau des tarsi.⁴⁴ Cependant, ce contact prolongé du moustique avec la moustiquaire imprégnée lui permet de prendre plus facilement un repas sanguin,⁴⁵ ce qui représente pour le dormeur un risque de transmission d'agents pathogènes.

Face à la menace que constitue le développement de cette résistance chez les insectes vecteurs, il est indispensable d'envisager de nouvelles stratégies permettant de maintenir une efficacité maximale des moustiquaires. Une possibilité est d'associer différents insecticides à modes d'action différents, soit en mélange,^{46,47} soit en alternance dans le temps (rotation) ou dans l'espace (mosaïque).⁴⁸ Les mélanges d'insecticides font actuellement l'objet d'un regain d'intérêt, tant en agriculture qu'en santé publique, depuis la mise en évidence d'interactions synergistes entre des pyréthri-noïdes et des carbamates ou des organophosphorés vis-à-vis d'insectes fortement résistants aux pyréthri-noïdes.⁴³ Toutefois, les risques de toxicité des mélanges d'insecticides pour l'homme et la faune non cible demeurent, à ce jour, inconnus, ce qui limite encore leur utilisation en santé publique.

Une autre piste de recherche consiste à reconstituer, à partir de composés non pyréthri-noïdes, un produit insecticide ayant les caractéristiques propres aux pyréthri-noïdes, à savoir leur faible toxicité, leur rapidité d'action à faible dose et leur effet irritant. Une étude récente en laboratoire a montré que le mélange d'une faible dose d'un carbamate comme le propoxur et de DEET avait les

POUR LA PRATIQUE

- Avant la mise sous moustiquaire, il est possible de réduire le nombre de piqûres d'anophèles grâce au port de vêtements imprégnés de perméthrine (bonne observance) et grâce à l'application sur la peau d'un répulsif fortement dosé en matière active (moins bonne observance), avec par ordre décroissant d'efficacité : DEET à 50 % ou icaridine/KBR 3023 à 20 %, puis citradial à 40 % et IR 3535 à 25 %.
- Là où la densité des anophèles est grande, ni le port de vêtements imprégnés ni l'application d'un répulsif cutané n'ont fait la preuve d'une diminution du risque d'impaludation, et la chimioprophylaxie est toujours indispensable.

mêmes caractéristiques qu'une CL₁₀₀ (concentration létale pour 100 % des moustiques exposés) de deltaméthrine, en raison d'une forte synergie entre ces deux composés.⁴⁹ Les recherches en cours sur l'efficacité de matériaux traités (vêtements et moustiquaires) permettent d'envisager une utilisation de mélanges d'insecticides non pyréthri-noïdes et de répulsifs dans le cadre de la lutte contre les vecteurs du paludisme.

CONCLUSION

Seule la moustiquaire imprégnée a véritablement fait la preuve de son efficacité clinique dans le cadre de la prophylaxie d'exposition du paludisme. Pour la période précédant la « mise sous moustiquaire », l'utilisation adéquate de répulsifs cutanés suffisamment dosés et le port de vêtements imprégnés d'insecticide réduisent le nombre de piqûres sans qu'il soit possible, faute de données disponibles, de garantir une réduction du risque d'impaludation bien que cela semble vraisemblable. À l'inverse, là où la densité des anophèles est très grande (ce qui concerne peu en règle générale le touriste « classique »), le port de vêtements imprégnés d'insecticide et l'application d'un répulsif cutané ne peuvent vraisemblablement pas suffire à diminuer l'incidence du paludisme, ce qui renforce bien le principe de complémentarité entre prophylaxie d'exposition et chimioprophylaxie. Ces limites d'efficacité sont renforcées en pratique par le coût des produits répulsifs et par les contraintes d'utilisation, expliquant le faible taux de bonne observance de la prophylaxie d'exposition. ■

SUMMARY Malaria: prevention of *Anopheles* bites

Malaria would not exist without mosquito bites. The growing resistance to antimalarial drugs has led to an increasing role of personal protection measures. However, insect repellents are not evaluated as medicinal products, and many products available on the market contain active substances that have been poorly evaluated or present in insufficient doses. The efficacy of the most active insect repellents, DEET and icaridin/KBR 3023, like that of medicinal products, is limited by the subject's compliance, bearing in mind that the *Anopheles* bite is painless and that humans are primarily bothered by the nuisance factor of the mosquito.

Rev Prat 2005 ; 55 : 841-48

RÉSUMÉ Paludisme : se protéger des piqûres d'anophèles

Sans piqûre de moustique, il n'y pas de paludisme. L'augmentation des résistances aux médicaments antipaludiques redonne une place prépondérante aux moyens de protection personnelle. Mais les répulsifs ne sont pas évalués comme des médicaments, et de nombreux produits disponibles contiennent des principes actifs peu évalués, ou sous-dosés. Quant aux produits les plus actifs, DEET et Icaridine/KBR 3023, leur limite est, comme pour un médicament, la bonne observance, sachant que la piqûre de l'anophèle est indolore et que l'homme est d'abord sensible à la nuisance.

RÉFÉRENCES

- Buescher MD, Rutledge LC, Wirtz RA. Effects of permethrin and DEET on bloodsucking arthropods. *Pestic Sci* 1987; 21: 165-73.
- Roberts DR, Andre RG. Insecticide resistance issues in vector-borne disease control. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50 (Suppl.): 21-34.
- Chareonviriyaphap T, Roberts DR, Andre RG *et al.* Pesticide avoidance behavior in *Anopheles albimanus*. *J Am Mosq Contr Assoc* 1997; 13: 171-83.
- Chareonviriyaphap T, Sungvornyothin, Ratanatham S *et al.* Insecticide-induced behavioral responses of *Anopheles minimus*. *J Am Mosq Contr Assoc* 2001; 17: 13-22.
- Rowland M, Downey G, Rab Abdur *et al.* DEET mosquito repellent provides personal protection against malaria: a household randomized trial in an Afghan refugee camp in Pakistan. *Tropical Medicine and International Health* 2004; 9: 335-42.
- Kawada H, Maekawa Y, Tsuda Y *et al.* Trial of metofluthrin paper strip. *J Am Mosq Control Assoc* 2004; 20: 434-7.
- Gilbert IH. Mosquito repellents. *JAMA* 1966; 196: 163-5.
- Schreck CE. Techniques for the evaluation of insect repellents: a critical review. *Ann Rev Entomol* 1977; 22: 101-19.
- Frances SP, Eikarat N, Sripongsai B *et al.* Response of *Anopheles dirus* and *Aedes albopictus* to repellents in the laboratory. *J Am Mosq Control Assoc* 1993; 9 (4): 474-6.
- Fradin MS, Day JF. Comparative Efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002; 347 (1): 13-18.
- Trigg JK. Evaluation of a eucalyptus-based repellent against *Anopheles spp.* in Tanzania. *J Am Mosq Control Assoc* 1996; 12: 243-6.
- Trongtokit Y, Curtis C. Efficacy of repellent products against caged and free flying *Anopheles stephensi* mosquitoes. *Rapport de la London School of Hygiene and Tropical Medicine pour MASTA* 2003.
- Thavara U, Tawatsin A, Chompoosri J. Repellency of IR3535 and DEET. *J Am Mosq Control Assoc* 2001; 17: 190-5.
- Costantini C, Badolo A, Ilboudo-Sanogo E. Field evaluation of the efficacy and persistence of insect repellents DEET, IR3535, and KBR 3023 against *Anopheles gambiae* complex and other Afrotropical vector mosquitoes. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 644-52.
- Insect repellents. *The Medical Letter on drugs and therapeutics* 2003; 45: 41-2.
- Insect repellents. *The Medical Letter on drugs and therapeutics* 1989; 31: 45-7.
- Klun JA, Khimian A, Margaryan A *et al.* Synthesis and repellent efficacy of a new chiral piperidin analog: comparison with DEET and Bayrepel activity in human-volunteer laboratory assays against *Aedes aegypti* and *Anopheles stephensi*. *J Med Entomol* 2003; 40 (3) 293-9.
- Frances SP, Nguyen Van Dun, Beebe NW *et al.* Repellents against rainforest mosquitoes. *J Med Entomol* 2002; 39 (3) 541-4.
- Frances SP, Cooper RD. Personal protection measures against mosquitoes. *ADF Health* 2002; 3 (2): 58-63.
- Kotwal RS, Wenzel RB, Sterling RA *et al.* An outbreak of malaria in US Army Rangers returning from Afghanistan. *JAMA* 2005; 293 (6): 678.
- Govere J. Repellent effect on *An. arabiensis*. *Medical and Veterinary Entomology* 2001; 15: 287-92.
- Maibach HI, Khan AA, Akers W. Use of insect repellents for maximum efficacy. *Arch Dermatol* 1974; 1009: 32-5.
- Frances SP, Waterson DGE, Beebe NW *et al.* Mosquito repellents in Australia. *J Med Entomol* 2004; 41 (3): 414-417.
- Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *Jamc* 2003; 169 (3): 209-12.
- Veltri J C, Osimitz T G, Bradford D C *et al.* Retrospective analysis of calls to Poison Control Centers resulting from exposure to the insect repellent DEET from 1985-1989. *Clin Toxicol* 1994; 32 (1): 1-16.
- Mc Gready R, Hamilton KA, Simpson JA *et al.* Safety of the insect repellent DEET in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 285-9.
- <http://www.cdc.gov/travel/bugs.htm>
- Lamberg SI, Mulrennan JA. Bullous reaction to DEET. *Arch Dermatol* 1969; 100: 582-86.
- Reuveni HR, Yagupsky P. DEET-containing insect repellent, adverse effects in worldwide use. *Arch Dermatol* 1982; 118: 582-3.
- Montemarano AD, Gupta RK, Burge JR *et al.* Insect repellents and the efficacy of sunscreens. *Lancet* 1997; 349: 1670-1.
- <http://www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla>
- Combemale P. La prescription des répulsifs. *Med Trop* 2001; 61: 99-103.
- Menon KS, Brown AE. Exposure of children to DEET and other topically applied insect repellents. *Am J Ind Med* 2005; 47 (1): 91-7.
- Bardelay D. Mieux prescrire les répulsifs pour se protéger des piqûres d'arthropodes. *Rev Prescr* 1994; (14) 141: 347-56.
- Soto J, Medina F, Dember N *et al.* Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniosis in colombian soldiers. *Clin Inf Dis* 1995; 21: 599-602.
- Deparis X, Frere B, Lamizana M *et al.* Efficacy of permethrin-treated uniforms in combination with DEET topical repellents for protection of French military troops in Côte d'Ivoire. *J Med Entomol* 2004; 41 (5): 914-21.
- Taplin D, Meinking TL. Pyrethrins and pyrethroids in dermatology. *Arch Dermatol* 1990; 126: 213-21.
- Judge MR, Kobza-Black A. Crusted scabies in pregnancy. *Br J Dermatol* 1995; 132: 116-9.
- Young D. Safety and efficacy of DEET and permethrin in the prevention of arthropod attack. *Military Med* 1998; 163 (5): 324-30.
- Takken W. Do insecticide-treated bednets have an effect on malaria vectors? *Trop Med Int Health* 2002; 7 (12): 1022-30.
- World Health Organisation 1997. Vector control: methods for use by individuals and communities; 388 pp.
- Zaim M, Aitio A, Nakashima N. Safety of pyrethroid-treated mosquito nets. *Med Vet Entomol* 2000; 14: 1-5.
- Chandre F, Darriet F, Manguin S *et al.* Pyrethroid cross resistance spectrum among populations of *Anopheles gambiae* s.s. from Côte d'Ivoire. *J Am Mosq Control Assoc* 1999; 15: 53-9.
- Darriet F, Guillet P, N'Guessan R *et al.* Impact of resistance of *Anopheles gambiae* s.s. to permethrin and deltamethrin on the efficacy of impregnated mosquito nets. *Med Trop* 1998; 58 (4): 349-54.
- Corbel V, Chandre F, Brengues C *et al.* Dosage-dependent effects of permethrin-treated nets on the behaviour of *Anopheles gambiae* and the selection of pyrethroid resistance. *Malar J* 2004; 3 (1): 22-30.
- Corbel V, Darriet F, Chandre F *et al.* Insecticide mixtures for mosquito net impregnation against malaria vectors. *Parasite* 2002; 9: 255-9.
- Corbel V, Chandre F, Darriet F *et al.* Synergism between permethrin and propoxur against *Culex quinquefasciatus* mosquito larvae. *Med Vet Entomol* 2003; 17: 158-64.
- Hougard JM, Corbel V, N'Guessan R *et al.* Efficacy of mosquito nets treated with insecticide mixtures or mosaics against insecticide resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) in Côte d'Ivoire. *Bull Entomol Res* 2003; 93 (6): 491-8.
- Pennetier C, Corbel V, Hougard JM. Combining a non-pyrethroid insecticide and a repellent: a new approach for controlling *Kdr* resistant mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 2005 (sous presse).

Éric Lundvall déclare avoir un lien direct avec les Laboratoires Osler - Insect Écran.