

Comment la recherche contribue-t-elle à l'amélioration de la LAV ?

Coordinateur : D. FONTENILLE

Experts : T. BALENGHIEN, D. BLEY,
J.-C. DESENCLOS, C. LAGNEAU, E. MALIN, M. SETBON

1. Qu'est-ce que la recherche en LAV ?

1.1. Les leçons de l'histoire

L'histoire de la recherche en lutte antivectorielle est parsemée de succès et d'échecs, dont on doit tirer les leçons pour imaginer le contrôle des années à venir. Un des principaux succès de la lutte antivectorielle est sans aucun doute le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (Hougard *et al.*, 1997). Des recherches intensives sur les espèces de simulies vectrices et sur leur biologie, des recherches sur les insecticides utilisables et les stratégies de rotation de produits adaptées au débit des cours d'eau, soutenue par des efforts financiers et humains considérables pendant plus de 30 ans ont permis de contrôler la transmission et de faire en sorte que la maladie ne soit plus désormais un problème de santé publique. Cette lutte contre l'onchocercose était précurseur en ce sens qu'elle a très tôt associé d'autres disciplines telles que la géographie de la santé, la sociologie, l'anthropologie... alliant également les premiers outils de détection par satellite de présence de gîtes larvaires dans les rivières. Inversement, la tentative d'éradication mondiale du paludisme par la lutte antivectorielle conduite de 1955 à 1968 s'est soldée par un échec en zone tropicale, ce qui a conduit l'OMS à réajuster sa stratégie vers des objectifs plus réalistes de contrôle de la maladie par différentes méthodes intégrant la

lutte antivectorielle. Néanmoins les bons résultats obtenus en zones tempérées, en Europe et en France métropolitaine en particulier, où le paludisme était répandu jusqu'au début du XX^e siècle, résultent de la combinaison d'actions coordonnées d'aménagement de l'environnement et d'amélioration du niveau de vie, d'une campagne soutenue de lutte contre le parasite d'une part, et contre les anophèles d'autre part, dans un contexte de transmission généralement faible et saisonnière. D'autres outils performants de LAV tels que les moustiquaires imprégnées d'insecticides ou les pièges visuels à glossines n'ont pu être obtenus que grâce à des recherches conduites en amont dans de nombreuses disciplines de la systématique aux recherches en socio-anthropologie.

Plus récemment l'exemple de l'introduction et de la diffusion du virus du Nil occidental (VWN) aux États-Unis a révélé le déficit en connaissances sur l'écologie du virus, sur les populations vectorielles et leurs compétences, sur leurs interactions avec les réservoirs aviaires, sur les perceptions et les comportements humains face à ces risques et à l'utilisation des méthodes de préventions... et sur l'influence de ces paramètres sur la diffusion et la persistance de l'infection. L'épidémie de chikungunya à la Réunion a révélé cruellement les mêmes incertitudes scientifiques. Très peu des mesures de lutte ou de prévention mises en œuvre ont réellement fait l'objet d'évaluation épidémiologique sur la base d'essais d'intervention randomisés ou quasi expérimentaux. Les interventions basées sur les insecticides ont des effets indésirables humains potentiels et écologiques et génèrent des résistances de la part des vecteurs et des populations. La perception sociale de ces mesures est donc un élément d'analyse fondamental.

1.2. Les champs de la recherche en LAV

La recherche en lutte antivectorielle se réalise dans l'ensemble des disciplines pouvant conduire à une meilleure efficacité et efficacité de la LAV. Cette recherche est donc finalisée, mais peut inclure des aspects très fondamentaux en amont, ouvrant la voie aux méthodes de lutte des 30 prochaines années. Ces recherches relèvent des sciences de l'ingénieur, des sciences biologiques, de la chimie, de l'épidémiologie, des biomathématiques, des sciences humaines et sociales mais aussi des sciences économiques et politiques. Les grands thèmes de la recherche en LAV englobent la surveillance et la biologie des vecteurs ; les relations entre les indicateurs entomologiques et les indicateurs épidémiologiques ; la nature l'utilisation et l'efficacité des produits biocides ; les matériaux et l'équipement ; les nouvelles stratégies de lutte biologique et génétique ; la participation communautaire, l'évaluation ; les perceptions, attitudes, pratiques, comportements et aspirations des populations humaines, les aspects économiques et juridiques, etc.

2. Les recherches sur la LAV

2.1. Recherche sur la surveillance des vecteurs

Le piégeage des vecteurs dans le cadre d'une surveillance entomologique peut avoir comme objectifs : 1) de détecter la présence d'un vecteur ou d'une population donnée, par exemple surveiller l'introduction d'un vecteur exotique dans une zone géographique jusque-là « indemne », surveiller la diffusion de population résultante à un insecticide ou 2) de déterminer l'abondance des vecteurs, pour estimer le risque de transmission. En effet, les modèles de transmission (modèles R_0) permettent théoriquement de fixer le seuil de densité (rapport nombre de vecteurs/nombre d'hôtes) en dessous duquel la transmission n'est pas possible. Dans le premier cas (détecter la présence), les pièges doivent être les plus sensibles possibles, dans le second (déterminer l'abondance) les pièges doivent refléter la diversité et la quantité d'insectes qui se gorgent naturellement sur les hôtes d'intérêt. De plus, les pièges doivent être simples et pratiques pour être compatibles avec une utilisation fréquente et sur le long terme lors de la surveillance.

Les méthodes de captures des vecteurs, classiques pour la surveillance, sont les pièges lumineux et pièges à CO_2 pour les moustiques, les papiers huilés éventuellement combinés à de la lumière pour les phlébotomes, les pièges à ultraviolet pour les *Culicoides*, les pièges « drapeau » pour les tiques. La littérature est très riche de descriptions de méthodes de piégeage. L'évolution des méthodes de piégeages des glossines illustre parfaitement comment la recherche permet d'obtenir des pièges de plus en plus spécifiques et sensibles (Cuisance, 1989). Les premières méthodes de captures des glossines étaient rudimentaires (captureurs, écrans imprégnés de glue), mais ont montré leur efficacité pour la lutte : élimination de *Glossina palpalis palpalis* de l'île de Principe par des écrans noirs enduits de glue portés à dos d'homme ou à bicyclette (capture d'environ 140 000 mouches en 20 mois) associés à l'élimination de faune. Le premier piège à glossine est conçu en 1930. Ce piège Harris est une enceinte surmontée d'une cage pourvue d'un dispositif antiretour (Cuisance, 1989). Au cours des années 1930, différents pièges vont être développés, la plupart sur le même principe. C'est à partir des années 1970 que les pièges vont fortement évoluer, grâce à des études sur le comportement des glossines vis-à-vis des animaux, des odeurs, des couleurs... Ainsi, un grand nombre d'observations vont améliorer l'efficacité des pièges : 1) la

forme et la taille du piège influent sur la capture, en particulier une seule forme ne peut pas être efficace pour toutes les espèces de glossines ; 2) certaines espèces (glossines de savane comme *Glossina morsitans*) sont sensibles aux mouvements, d'où l'utilisation de véhicules porteurs de grilles électrifiées ; 3) les glossines sont capables de distinguer les couleurs, certaines étant attractives (comme le bleu royal), d'autres favorisant l'« atterrissage » (comme le noir) ; 4) les glossines, en particulier celles des galeries forestières, étant sensibles aux odeurs, différentes substances peuvent être utilisées (acétone, octénol, urine...) pour augmenter les captures (Cuisance, 1989). Ces observations vont aboutir, par exemple, au piège biconique bleu et noir de Challier-Laveissière, simple, léger, pliable, bon marché et efficace surtout pour les glossines des galeries forestières, et au piège cubique bleu de Flint utilisable à poste fixe contre les glossines de savane (Cuisance, 1989). Ces exemples illustrent comment la recherche sur le comportement des vecteurs peut aboutir à l'amélioration des systèmes de piégeages dans un but de surveillance (ou dans la lutte dans le cas des glossines).

Grâce à la recherche, les pièges peuvent être parfaitement adaptés aux objectifs de la surveillance. Le meilleur moyen de suivre l'abondance des vecteurs pour l'estimation d'un risque est l'utilisation de pièges à appât animal. Certains, d'usage simple et pratique, peuvent être utilisés dans le cadre de virus à réservoirs aviaires (fièvre *West Nile*, encéphalite de Saint Louis...) (Lepore, 2004). Pour les pièges n'utilisant pas d'appât, il est nécessaire, pour une estimation du risque, d'établir la corrélation entre résultats de capture avec le piège et avec un animal appât, ou entre abondance dans le piège et niveau de transmission. Par exemple, il a été montré en Afrique du Sud durant une épizootie de peste équine, qu'un seuil de 100 *Culicoides imicola*/piège/nuit permettait de séparer les zones de transmission de celles sans transmission (Meiswinkel, 1998). Pour rechercher le virus chez des individus capturés sur le terrain, il est préférable de ne capturer que les femelles ayant déjà pris au moins un repas sanguin. Des pièges ciblant uniquement les femelles gravides peuvent être développés (Reiter, 1987 ; Reiter, 1986). Certaines espèces peuvent nécessiter le développement de pièges particuliers. Par exemple, *Aedes albopictus* est en général peu représenté dans les captures par piège à CO₂ (ratio d'environ 1/28 entre capture par piège CO₂ et capture sur appât humain (Gingrich, 2005). Des pièges à oviposition (petit récipient servant de gîte artificiel de ponte, permettant de recueillir des œufs déposés par les femelles, ou les femelles elles-mêmes si on y rajoute des écrans enduits de glue) ont été développés pour détecter la présence de cette espèce (Facchinelli, 2007). La principale difficulté étant ensuite de relier le nombre d'œufs collectés avec les densités d'adultes présents. Ce type de piège est particulièrement efficace pour détecter l'apparition d'*Aedes albopictus*

dans les zones où il est absent. En revanche lorsque l'espèce est installée et abondante, elle colonise de nombreux types de gîtes et les taux de positivité des pièges à oviposition ne reflètent plus la densité réelle.

2.2. Recherche sur la biologie des vecteurs

2.2.1. Systématique

La systématique des vecteurs constitue les fondations de l'entomologie médicale. Le vieil adage répété à des générations de cliniciens et d'entomologistes : « On ne combat bien que ce qu'on connaît bien », s'applique toujours avec acuité. Il faut savoir identifier correctement les insectes vecteurs mais également les situer dans un contexte évolutif. On considère que près de 900 000 espèces d'insectes sont déjà répertoriées, représentant plus de 80 % des espèces animales décrites. Près de 10 000 nouvelles espèces d'insectes sont publiées chaque année, et on estime entre 2 et 30 millions le nombre d'espèces restant à découvrir. À titre d'exemple, en 2005, da Cunha Ramos et Brunhes ont décrit 48 nouvelles espèces malgaches de moustiques du genre *Uranotaenia*. Si la morphologie reste l'outil le plus fonctionnel sur le terrain, on a découvert petit à petit que la plupart des vecteurs appartenaient à des complexes d'espèces morphologiquement similaires mais génétiquement différentes et reproductivement isolées. Les anophèles vecteurs de *Plasmodium* ont été à ce titre particulièrement étudiés. Parmi les 484 espèces d'anophèles reconnues en 2004, plus de 90 appartiennent à des complexes d'espèces jumelles comprenant des espèces vectrices et non vectrices (par exemple, les complexes *Maculipennis* en Europe, *Gambiae* en Afrique, *Dirus* en Asie, *Quadrimaculatus* en Amérique). La reconnaissance des espèces dans un complexe n'est pas qu'un simple exercice académique de taxonomiste, mais est importante pour mesurer le rôle joué par chacune d'elles dans la transmission, en particulier en zone de sympatrie, et pour lutter contre les « bonnes cibles ». Des logiciels d'identification à entrées multiples ont été développés, suppléant aux déficiences et à la subjectivité des clés dichotomiques classiques. Des outils moléculaires essentiellement basés sur la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) ont été élaborés permettant l'identification d'une majorité de taxons. Ainsi en Tanzanie et en Afrique du Sud, alors que des moustiques persistaient après traitement insecticide, on a cru à un échec du contrôle d'*Anopheles funestus*. Il s'est avéré, après réalisation de tests PCR, que seuls des individus d'*Anopheles parensis*, d'*Anopheles rivulorum* ou d'*Anopheles vaneedeni*, appartenant au même groupe mais exophiles et non vecteurs, s'étaient maintenus. Enfin le séquençage d'ADN ribosomique, d'ADN mitochondrial, ou d'intron et exons de gènes nucléaires, a permis d'affiner la phylogénie et la

phylogéographie de nombreuses espèces de vecteurs autrefois uniquement basées sur des caractères phénotypiques. Ainsi on a pu montrer récemment, qu'en Camargue les populations d'*Anopheles hyrcanus* et d'*Anopheles pseudopictus* constituaient une seule espèce.

2.2.2. La biologie des populations de vecteurs

Par nécessité d'inventaire (quelles espèces transmettent quels parasites à quels vertébrés ?), l'entomologie médicale est longtemps restée dans une phase d'écologie et d'épidémiologie descriptives. Rapidement le besoin de prédire l'efficacité de la lutte antivectorielle a conduit à proposer des modèles de transmission dont le plus connu est celui de Macdonald (1957) qui définit la capacité vectorielle des anophèles et le taux de reproduction de base du paludisme.

Les relations entre les vecteurs et les agents pathogènes qu'ils transmettent ont été « revisitées » d'un point de vue évolutif. Ce concept n'est pas fondamentalement nouveau puisque dès 1932, Charles Nicole écrivait, dans ses Leçons au Collège de France sur le Destin des maladies infectieuses, « Avec le paludisme et l'anophèle..., il a fallu, pour l'adaptation naturelle, un ensemble de circonstances favorables que nous ne pouvons espérer de rencontrer entre nos mains et que la nature n'a rencontré qu'une fois, vraisemblablement ». Ce n'est cependant que petit à petit que des travaux expérimentaux de spécificité (notion qualitative) et de compétence vectorielle (notion quantitative) ont permis de préciser les liens entre les acteurs du cycle. Les mécanismes génétiques de la compétence vectorielle commencent à être connus depuis l'utilisation de la génétique quantitative appliquée aux insectes (recherche de gènes de traits quantitatifs, QTL) et le développement des outils de génomique fonctionnelle (PCR en temps réel, puces à ADN, interférence d'ARN). C'est surtout chez *Anopheles gambiae*, vecteur majeur de *Plasmodium* humains en Afrique, que les connaissances progressent le plus rapidement. Il a été montré que ce moustique, comme les autres insectes, développe une immunité cellulaire impliquant des processus de mélanisation et de phagocytose par des hémocytes, ainsi qu'une immunité humorale via des peptides antimicrobiens. Le génome complet de ce moustique a été séquencé et en partie annoté (Holt *et al.*, 2002). De nombreux gènes intervenant dans la reconnaissance des pathogènes, la modulation et la régulation des signaux ou la synthèse de protéines effectrices ont été identifiés, en comparant des souches réfractaires et permissives, et leurs mécanismes d'expression ont en partie été élucidés. De même, des QTL impliqués dans le caractère réfractaire au virus de la dengue ont été identifiés chez *Aedes aegypti*. Récemment d'autres vecteurs ont été séquencés : *Aedes aegypti*, *Culex pipiens*, *Ixodes ricinus*, *Pediculus humanus*. Des programmes de séquençage soit de génomes complets, soit de banque de cDNA, de plusieurs autres

espèces de vecteurs sont en cours : *Anopheles funestus*, *Glossina palpalis*, *G. morsitans morsitans*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*.

Une avancée conceptuelle majeure en entomologie est la prise en compte non pas simplement de l'espèce vectrice, mais du système vectoriel dynamique dans son ensemble. L'unité fonctionnelle n'est plus l'espèce, mais les populations de vecteurs, de parasites, d'hôtes, adaptées à un moment donné à un environnement lui-même changeant (Fontenille et Simard, 2004). L'étude des vecteurs est alors une composante de l'éco-épidémiologie. Les progrès considérables en génétique des populations de vecteurs accomplis ces dernières années ont permis de mieux comprendre les liens entre chacun des acteurs des systèmes vectoriels, et de mieux appréhender l'importance de phénomènes de co-adaptation et de co-évolution. De nombreuses recherches ont été conduites sur l'adaptation, physiologique, génétique, morphologique, comportementale, des vecteurs à des environnements en évolution, en particulier suite à des changements climatiques et environnementaux. Ces résultats ont en grande partie été obtenus grâce au développement de nombreux nouveaux outils de biologie moléculaire (comparaisons de séquences d'ADN, polymorphisme nucléotidique, marqueurs microsatellites, SNPs), mais également par un regain d'études descriptives et explicatives sur les comportements et les traits de vie des vecteurs (choix du partenaire sexuel des vecteurs, du gîte de repos et du gîte larvaire des moustiques, identification de gènes impliqués dans ces comportements et compréhension des mécanismes de leur expression). La composante socio-anthropologique a été également mieux prise en considération. Ainsi il a été bien montré que le développement et l'expansion de la dengue en Asie, en Amérique du Sud et dans les Caraïbes sont fortement corrélés à l'urbanisation et au niveau de vie. De même, les phénomènes de recolonisation des habitations par des triatomes sylvestres vecteurs de la maladie de Chagas, sont en partie liés aux comportements humains (déplacements, élevage, types de maison et nature de l'environnement péri-domestique).

2.3. Recherche sur les produits biocides

2.3.1. Nouveaux insecticides

Consécutivement à la mise en application de la directive 98/8/CE, la plupart des anciens biocides efficaces et peu coûteux (les organophosphorés et les carbamates en général), non notifiés ou non soutenus par leur fabricant, ont disparu (le téméphos, le malathion) ou sont en passe de l'être (fénitrothion). Leur retrait du marché biocide aurait dû en toute hypothèse laisser le champ libre à de nouvelles substances actives ou à des anciens répondants davantage aux nouveaux critères toxicologiques, sociétaux et

environnementaux. Des contacts informels pris avec les fabricants dès 2003 confirmaient que le contrôle des moustiques nuisants ou vecteurs n'est pas un marché prioritaire pour la plupart des fabricants, en raison de sa faible rentabilité.

Des considérations de coût, d'acceptabilité, de sécurité, et plus récemment de respect de l'environnement ont conduit les industriels, les instituts de recherche et les agences internationales à proposer de nouvelles molécules utilisables contre les vecteurs telles que des insecticides d'origine biologique (*Bacillus thuringiensis israelensis* (*Bti*) efficace contre les simulies et certains moustiques, *B. sphaericus* (*Bs*) contre les moustiques du genre *Culex*, Spinosad de la famille chimique des naturalistes issu de bactéries actinomycète), des pyréthrinoïdes, peu toxiques contre les homéothermes, ou des régulateurs de croissance, mimétiques d'hormone d'insectes.

Le *Bti* et le *Bs*, produits déjà anciens, présentent l'avantage d'un spectre toxicologique particulièrement favorable et d'une grande sélectivité de l'ensemble des organismes non cibles, mais ne peuvent toutefois prétendre, malgré leur bonne efficacité avérée, à une totale polyvalence. Des efforts ont été réalisés par le fabricant pour diversifier les formulations (tablette, briquette, granulés en sachet hydrosoluble, granulés autodispersibles, mélange de *Bti* et de *Bs*) en réponse à la diversité des situations de terrain. Ces évolutions techniques sont explorées systématiquement par les opérateurs, permettant de pousser le plus loin possible les recommandations d'emploi.

Le diflubenzuron (nom commercial : Dimilin[®]) est un inhibiteur de développement (famille des benzoyl urées) qui interfère sur la synthèse de la chitine constituant l'exosquelette. Il est peu ou pas utilisé jusqu'à présent en raison de son mode d'action ne se manifestant qu'au moment des mues (et posant des difficultés d'appréciation notamment sur des espèces au développement lent). Ces effets sur la faune aquatique et terrestre non cible (en particulier les arthropodes holo ou hétérométaboles) ont été évalués en microcosmes (collaboration Inra de Rennes et EID Méditerranée) et ne sont pas négligeables, limitant le champ d'application d'un tel produit en milieu naturel. Il s'agit toutefois d'un produit intéressant contre les espèces urbaines (*Cules pipiens molestus*, *Cx. quinquefasciatus*, *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti*), de par sa persistance d'action ou dans le cadre de programme d'alternance visant à gérer le risque d'apparition de phénomènes de résistance.

Deux autres régulateurs de développement à mode d'action différent (mimétiques de l'hormone de croissance) et agissant à très faible concentration sont également soutenus en Europe et méritent d'être évalués : le pyriproxifène et le S-méthoprène. Une des pistes d'investigation

envisagée est d'évaluer l'intérêt de mélanges extemporané avec le *Bti*, permettant d'accroître son efficacité par synergie des deux modes d'action, les doses de chaque substance pouvant être réduites.

Concernant les perspectives de nouveautés, il faut souligner l'initiative de la société Dow Agrosociences de développer le spinosad sur le marché des larvicides. Le spinosad est une substance active appartenant à une nouvelle famille d'insecticides, les naturalytes, dérivés des métabolites (spinosyn A et D) d'une bactérie trouvée dans l'environnement, *Saccharopolyspora spinosa* et qui agit par ingestion sur le système nerveux de nombreuses familles d'insectes en altérant la fonction des ponts nicotiniques et Gaba. Développé initialement et déjà homologué dans certains États membres pour le contrôle des insectes déprédateurs en agriculture, son utilisation en tant que larvicide anticulicidien (en particulier contre *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*) a été évalué par l'Organisation mondiale de la santé et par une collaboration IRD-Afsset. Les tests préliminaires menés sur les milieux halophiles du littoral méditerranéen ne sont toutefois pas encourageants. Des effets sur les invertébrés non cibles (daphnies, chironomes) ont également été démontrés (collaboration Inra de Rennes, université Aix-Marseille et EID Méditerranée).

Les imagocides constituent également une catégorie de biocides particulièrement peu développée, si l'on excepte la famille des pyréthrinoïdes, le fénitrothion et le malathion étant à présent quasiment hors marché. Plus d'une vingtaine de molécules sont soutenues au niveau communautaire (TP18), mais seules quelques-unes seront sans doute utilisables dans les programmes de démoustication ou de LAV. Les imagocides sont par définition peu sélectifs de l'entomofaune non cible, aussi selon les usages visés, c'est la persistance d'action qui doit être recherchée : on cherchera généralement des substances et des formulations les moins persistantes possible pour les traitements spatiaux, et le contraire pour les applications résiduelles sur les supports intra ou périodomiciliaires.

Pour le traitement spatial, la deltaméthrine est généralement utilisée. Une autre formulation identique à base de pyréthrines naturelles synergisées (pipéronyl butoxyde) est également commercialisée. Ces produits ont fait l'objet d'essais d'efficacité et de sélectivité en particulier en Méditerranée (EID Méditerranée, 2006 à 2008) en particulier pour le remplacement du fénitrothion en milieu naturel mais aussi en Martinique et à la Réunion dans le cadre de la recherche de nouveaux outils pour la LAV (IRD - Afsset).

D'autres pyréthrinoïdes notifiés (lambda-cyhalothrine, perméthrine, esbiothrine, cyfluthrine, cyperméthrine, alpha-cyperméthrine, esfenvalérate, d-alléthrine, bifenthrine, d-tétraméthrine...) peuvent rentrer aussi dans la composition d'un nombre important de cocktails binaires ou ternaires destinés à des traitements imagocides intradomiciliaires non spécifiés (tous

les insectes/arthropodes nuisants, commensaux de l'Homme) et présentant des effets plus ou moins résiduels. Il faut néanmoins rester prudent sur les possibilités de maintien sur le marché de tous ces produits ou d'octroi d'autorisations spécifiques, notamment en raison des limites qu'imposera le coût de leur homologation.

D'autres produits pourraient être utilisés mais nécessitent des recherches opérationnelles pour vérifier l'efficacité contre les différentes espèces vectrices : le pyrèthre naturel (extrait du *Chrysanthemum cinerariaefolium*), très photolabile (et allergisant), l'étofenprox, un pyrèthrinoïde non esterifié, n'apportant que peu de nouveautés sur le plan de la sélectivité ou de la gestion de la résistance et le naled, un des rares organophosphorés notifié, et qui a fait l'objet d'une récente évaluation en Martinique en tant qu'adulticide en traitement spatial (IRD-Afsset).

Peu de pistes réellement innovantes sont proposées actuellement concernant les produits biocides. Plusieurs essais sont en cours sur les substances naturelles telles que des huiles essentielles ou des extraits de plantes comme le géraniole.

Les laboratoires de recherche peuvent également proposer de nouveaux biocides (chimiques ou bactériens) issus de criblage de banques de molécules sur des cibles spécifiques d'arthropodes nuisibles. Certaines recherches ont déjà conduit à des dépôts de brevets. Toutefois se pose ici le problème du lien entre la recherche en laboratoire et les industries pharmaceutiques qui ne se fait pas facilement. De plus, le développement et la mise sur le marché d'un nouveau produit étant très chers, il se posera pour l'industriel la question de la rentabilité d'un marché qui peut freiner les initiatives scientifiques.

2.3.2. Sensibilité/résistance aux insecticides

Le contrôle des vecteurs s'est compliqué avec l'apparition et la diffusion des résistances aux insecticides. La première étude sur la résistance des insectes aux insecticides date de 1914. En 2001, plus de 540 espèces, dont 198 d'intérêt médical, montraient une résistance à au moins une classe d'insecticide. Différentes méthodes utilisant des insecticides plus spécifiques, ainsi que des rotations ou mélanges d'insecticides, permettent de limiter la pression de sélection et donc de limiter les résistances. La gestion des résistances passe cependant par leur caractérisation. Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années concernant la compréhension de leurs mécanismes génétiques.

La résistance est un phénomène adaptatif : la résistance est le résultat de la sélection d'individus mutants capables de se reproduire en présence d'insecticides. Ces mutants préexistent dans les populations traitées ou apparaissent par migration. Les insecticides n'induisent pas

l'apparition de nouveaux gènes de résistance, ils ne font que les sélectionner (processus de sélection darwinienne). La résistance apparaît généralement dans une zone localisée, mais elle peut s'étendre rapidement par migration active, mais surtout passive puisque les moustiques peuvent se propager très loin de leur habitat naturel grâce aux avions et bateaux. Cette adaptation génétique est plus ou moins efficace selon les gènes mutés, la nature des mutations et la pression de sélection exercée. Des mécanismes de résistance variés ont été sélectionnés chez les espèces d'insectes traitées, selon la nature des insecticides utilisés et les stratégies de lutte exercées.

Deux principaux mécanismes de résistance aux insecticides ont été mis en évidence au sein des populations traitées de moustiques (Raymond, 2001) :

– le premier, appelé résistance métabolique, correspond à une détoxification accrue de l'insecticide par des enzymes (monooxygénases, estérases, glutathione-S-transférases) qui le piègent et/ou inactivent l'insecticide avant qu'il n'atteigne sa cible. Dans les cas de résistance, ces enzymes sont souvent surproduites grâce à un processus d'amplification des gènes qui les codent ou par des mutations de régions régulatrices. Certaines résistances métaboliques restent encore imparfaitement comprises (gènes impliqués, rôle de certaines mutations, régulations...);

– le deuxième mécanisme correspond à la mutation des cibles des insecticides qui modifie leur conformation et leur affinité pour les insecticides. Ces résistances sont dans l'ensemble mieux connues (*Knock down resistance* ou acéthylcholinestérase insensible et mutations du récepteur Gaba).

Étudier et comprendre ces mécanismes permet d'améliorer la LAV. La construction de souches résistantes en insectarium, à fond génétique contrôlé, permet d'attribuer des niveaux de résistance à différents insecticides à une mutation identifiée. La mise au point de tests de détection de ces mutations (détection biochimique ou moléculaire) va permettre de mesurer leur fréquence en populations naturelles. Ces fréquences vont être corrélées à des facteurs environnementaux (traitements biocides, données écologiques...) et à des facteurs génétiques (dominance et valeurs sélectives variables des différents génotypes).

En général, et c'est une chance, les moustiques résistants présentent, en l'absence d'insecticide, une valeur adaptative réduite par rapport aux individus sensibles (Lenormand, 1999). La mutation influence négativement un certain nombre de caractères phénotypiques autres que la résistance. On parle d'effets pléiotropes délétères ou de coût adaptatif.

Une stratégie possible pour diminuer la proportion d'insectes résistants, tout en maintenant un contrôle là où cela est nécessaire, est de cibler les traitements dans des zones plus restreintes en ménageant des zones non traitées à proximité. Les moustiques sensibles gagnent alors

globalement la compétition avec les résistants et augmentent en fréquence en zone non traitée, mais aussi en zone traitée via la migration. Cette stratégie n'est pas toujours applicable et dépend du coût du mécanisme de résistance sélectionné.

Les études en laboratoire ont montré que le coût est variable selon les gènes et les mutations responsables de la résistance. De plus, le coût adaptatif d'un gène de résistance peut être partiellement ou totalement restauré par la sélection de nouvelles mutations dans le gène de résistance ou dans d'autres gènes. Dans ce cas, la diminution ou l'organisation des traitements insecticides n'a plus d'incidence sur la fréquence des individus sensibles et la lutte devient plus difficile.

2.3.3. *Répulsifs, association insecticides/répulsifs*

Le caractère polluant des insecticides et le développement de la résistance aux insecticides utilisés communément dans la LAV ont conduit les industriels, les instituts de recherche et les agences internationales à s'intéresser aux répulsifs. Ces molécules couramment utilisées pour la protection personnelle contre la piqûre des insectes font à présent l'objet d'un regain d'intérêt en santé publique. Trois stratégies de lutte contre la transmission des maladies à vecteurs impliquant les répulsifs sont actuellement étudiées : 1) l'utilisation en application cutanée des répulsifs seuls ou en complément de l'utilisation communautaire des moustiquaires ou de différents matériaux imprégnés ; 2) l'imprégnation de différents matériaux avec des répulsifs seuls ; et enfin 3) l'utilisation de combinaisons de répulsifs et d'insecticides à des doses réduites pour l'imprégnation de différents matériaux.

L'application cutanée systématique de répulsif à toute une population peut permettre de réduire la transmission du paludisme (Rowland *et al.*, 2004a). Lorsque ce traitement est utilisé en complément de l'utilisation de moustiquaires standard, l'impact sur la transmission du paludisme est alors considérablement accrue (Rowland *et al.*, 2004b). L'application cutanée de répulsifs peut être un bon outil d'appoint dans des situations de crise (protection d'une population de réfugiés), mais il apparaît difficile d'établir des programmes de lutte contre le paludisme avec des applications cutanées pour des raisons sociales et économiques. Néanmoins, l'application cutanée journalière reste un bon moyen de se protéger, lutte contre la transmission d'autres agents pathogènes tels que les virus chikungunya ou dengue, transmis par des moustiques diurnes du genre *Aedes*. Les répulsifs sont également efficaces contre les autres insectes hématophages (phlébotomes, culicoïdes, simulies, etc..) et contre les tiques.

Les répulsifs peuvent être utilisés autrement que sur la peau. Récemment, des études ont montré que le DEET présentait en plus de son

fort effet répulsif des propriétés insecticides (Moss, 1996 ; Licciardi *et al.*, 2006). Forts de cette observation, des chercheurs ont étudié la possibilité d'imprégner différents matériaux (moustiquaires, vêtements, etc.) pour lutter contre la transmission de différentes maladies à vecteurs. Les premiers résultats sont encourageants tant au niveau de la protection personnelle (vêtements imprégnés), que de la protection communautaire (moustiquaires imprégnées) (N'Guessan *et al.*, 2006).

Enfin, de récentes études ont montré l'intérêt grandissant d'utiliser des combinaisons de molécules dans le cadre de la gestion de la résistance aux insecticides. Des combinaisons entre OPs ou carbamates et différents répulsifs (DEET et KBR3023) ont été étudiées en laboratoire et sur le terrain. Les premiers résultats font état d'une très forte synergie entre les OPs ou carbamates et les 2 répulsifs (Pennetier *et al.*, 2005, 2007). Ces interactions positives permettent de recréer les caractéristiques des pyréthrinoïdes (effets irritant, KD et léthal) et ce, en appliquant des doses réduites d'insecticides. Enfin, lorsqu'elles ont été évaluées sur les terrains, les moustiquaires imprégnées de ces combinaisons se sont avérées aussi efficaces que les moustiquaires standard imprégnées de pyréthrinoïde (deltaméthrine à 25mg/m²) contre des populations de vecteur de paludisme sensibles aux insecticides et beaucoup plus efficaces contre des populations d'*Anophele gambiae* résistantes aux insecticides. De plus, l'utilisation de moustiquaires imprégnées de ces mélanges ne semble pas induire de pression de sélection sur les gènes de résistance *Kdr* et *Ace1^R* (Pennetier *et al.* soumis).

Néanmoins la recherche concernant les répulsifs et leur utilisation en santé publique n'en est qu'à son début. Malgré 50 ans d'utilisation massive en application cutanée, les modes d'action des répulsifs ne sont toujours pas bien décrits. Des recherches fondamentales concernant l'olfaction et les effets des répulsifs sur le système nerveux des insectes s'avèrent indispensables et urgentes. Des recherches se développent actuellement dans l'étude de petites molécules qui fonctionneraient comme antagonistes des récepteurs chimio sensoriels des moustiques dans le but de détruire leur système olfactif. Ces répulsifs de deuxième génération pourraient remplacer le DEET et la Picaridine utilisés depuis des années comme répulsifs contre les insectes. De même, l'identification de molécules agonistes ou antagonistes aux récepteurs à CO₂ présents chez les moustiques contribue également au développement de nouveaux répulsifs. Par ailleurs les répulsifs sont des molécules extrêmement volatiles, ce qui pose un problème quant à la rémanence des matériaux qui en sont imprégnés ; une étroite collaboration entre chimistes, biologistes et industriels est donc nécessaire pour entreprendre des recherches dont l'objectif sera la fabrication de formulations rémanentes de répulsifs voire de matériaux à longue durée d'action. Enfin, comme pour toute nouvelle molécule, il est indispensable de

développer des programmes de recherche visant à étudier la toxicologie des produits seuls ou en combinaison. Enfin la question de l'efficacité des répulsifs seuls ou en combinaison avec d'autres moyens de lutte doit être mesurée au niveau populationnel sur le terrain. Il s'agit là d'une question de recherche en santé publique qui implique, lors de la mise en œuvre de programme de lutte impliquant cette approche des protocoles d'évaluation comparative expérimentale ou quasi expérimentale.

2.3.4. *La relation pesticides en agriculture/résistance des vecteurs*

L'utilisation des insecticides en agriculture peut avoir deux effets directs sur les populations d'insectes vecteurs de pathogènes à l'homme ou à l'animal : par une action non spécifique ces insecticides tuent également les vecteurs et, de manière plus préoccupante, ces insecticides en créant une pression de sélection, sélectionnent l'apparition de résistances aux insecticides chez les vecteurs.

En Camargue, entre 1971 et les années 2000, les riziculteurs ont protégé les cultures de *Chilo suppressalis*, un insecte lépidoptère ravageur du riz, en utilisant des insecticides (fenitrothion, trichlorfon, chlorfenamidine, alphametrine) non spécifiques. Une conséquence a été de détruire en même temps un des vecteurs potentiels du paludisme (*Anopheles hyrcanus*) et un des vecteurs du virus West Nile (*Culex modestus*) qui se développent dans les rizières. L'utilisation, dans les années 2000, du tebufenozide et du *Bacillus thuringiensis kurstaki*, des insecticides spécifiques des lépidoptères et non toxiques pour les culicidés, a eu pour conséquence une augmentation très importante des densités d'*Anopheles hyrcanus* et de *Culex modestus*. (Ponçon *et al.*, 2008).

Après quarante ans d'utilisation intensive des insecticides organochlorés (OCs) et organophosphorés (OPs) en agriculture, et en particulier sur les cultures cotonnières, les experts de l'OMS et de la FAO reconnaissent à la fin des années 1980 l'évidence d'une sélection de la résistance des insectes vecteurs de maladies par les pratiques phytosanitaires agricoles (WHO, 1986 ; PEEM, 1987 ; FAO, 1987). Parmi 48 espèces d'anophèles devenues résistantes, des populations appartenant à 13 d'entre elles étaient présumées avoir été sélectionnées par les insecticides agricoles. D'autres exemples étaient rapportés chez les genres *Culex* et *Simulium*. Dans le cas où les traitements agricoles co-existent avec les opérations de lutte antivectorielle, l'importance relative de l'un ou de l'autre facteur sur le processus de sélection n'est pas toujours évidente. Elle va dépendre avant tout du comportement de chaque espèce qui détermine le degré d'exposition aux insecticides utilisés. Lines (1988) met en parallèle l'impact de ces deux facteurs sur la sélection des Anophèles dans des zones de cultures de coton

irriguées au Salvador (Georghiou, 1982) et au Soudan (Hemingway, 1983). La sélection des insectes vecteurs par les insecticides agricoles apparaît évidente lorsque : 1) les traitements agricoles réduisent les populations de vecteurs avant qu'elles ne deviennent résistantes ; 2) les niveaux de résistance augmentent pendant les périodes de traitements et déclinent légèrement après ; 3) les niveaux de résistance sont plus élevés en zone agricole ; 4) les vecteurs sont déjà résistants avant la mise en place d'une lutte antivectorielle.

L'identification puis le suivi du gène de résistance aux organochlorés et aux pyréthriinoïdes (gène *kdr*) dans les populations anophéliennes a confirmé la continuité du processus de sélection des Anophèles par les traitements agricoles en Côte d'Ivoire (Chandre *et al.*, 1999) et au Burkina Faso (Diabaté *et al.*, 2002). Dans cette région, la fréquence allélique du gène *kdr* est très élevée dans les populations collectées dans les zones cotonnières par rapport aux populations des zones cultivées mais non traitées. D'abord trouvé uniquement chez les individus de la forme Savane, ce gène est maintenant retrouvé chez toutes les formes moléculaires du complexe *Anophele gambiae* (Diabaté *et al.*, 2004). Des mécanismes de résistance de type métabolique sont également sélectionnés dans les populations d'*Anophele gambiae* du nord Cameroun par les traitements du coton (Chouaibou *et al.*, 2008). Quant au rôle des cultures maraîchères, il est plus difficile à établir car elles sont pratiquées sur de petites superficies et toujours à proximité des centres urbains où la lutte antivectorielle est fréquente. Cependant en zone tropicale, les légumes sont cultivés toute l'année, toujours à proximité de points d'eau (puits, trous, marigots, bas fonds...) et ils reçoivent une protection chimique intensive. C'est d'ailleurs dans des périmètres maraîchers urbains qu'ont été récemment collectés, au Burkina Faso et au Bénin, des *Anophele gambiae* résistants aux OPs et portant la mutation Ace1R (Djogbenou *et al.*, 2008).

Les insecticides de la famille de pyréthriinoïdes sont devenus indispensables à la lutte antivectorielle pour des raisons d'efficacité, de toxicité et de coût. Si leur utilisation en agriculture ne peut être évitée elle peut, dans certains cas, être fortement restreinte. C'est notamment le cas de la culture cotonnière en Afrique subsaharienne organisée en filière et où la stratégie de protection est décidée à l'échelle nationale voire régionale. Il existe maintenant des alternatives chimiques aux pyréthriinoïdes en agriculture (spinosad, indoxacarb, régulateurs de croissance), mais aussi d'autres stratégies de protection (coton biologique, variétés génétiquement modifiées) qui peuvent réduire considérablement l'impact des pratiques agricoles sur la sélection des vecteurs du paludisme. Une cartographie régionale de la résistance des populations anophéliennes en fonction des stratégies utilisées dans les différents systèmes de cultures permettrait de confirmer cette hypothèse.

Les engrais utilisés en agriculture ne sont pas sans conséquence sur le développement des populations de vecteurs. Les engrais modernes de type NPK combinent les trois éléments de base que sont l'azote (N), le phosphore (P) et le potassium (K). Des concentrations en NPK titrant 17-23-17 mg/l et de 33-47-33 mg/l possèdent des propriétés attractives vis-à-vis des femelles gravides d'*Aedes aegypti*. En revanche, une concentration faible (8-12-8 mg/l) ou bien trop élevée (50-70-50 mg/l) n'engendre pas la moindre attraction (Darriet, Corbel, 2008). Il semblerait donc que le pouvoir attractif induit par la combinaison NPK repose sur une proportion précise de ses éléments constitutifs. Dans les régions tropicales où pullule *Aedes aegypti*, ce sont les collections d'eau disséminées à proximité des habitations qui représentent les gîtes les plus nombreux et les plus productifs. D'autre part, dans les zones résidentielles où les jardins sont nombreux, les plantes en pots et les cultures maraîchères reçoivent souvent des apports en engrais. Ces amendements sont autant de sources de contamination des eaux de pluie et d'arrosage. De même pour *Aedes albopictus*, vecteur du virus chikungunya, les gîtes de prédilection en milieu urbain sont justement les soucoupes situées en dessous des pots de fleurs. Parmi les autres moustiques d'intérêt médical, *Anopheles gambiae*, le vecteur majeur du paludisme en Afrique se trouve en abondance dans les rizières et les zones de maraîchage. Sur toutes les cultures, l'utilisation des engrais se combine aux traitements insecticides nécessaires au contrôle des ravageurs, autant d'intrants de nature minérale et organique qui possèdent des propriétés soit attractives, soit excito-répulsives et qui se retrouvent dans les eaux où viennent pondre les moustiques.

2.4. Recherche sur l'équipement et les matériaux

2.4.1. Matériel de pulvérisation

La qualité du matériel de pulvérisation est un facteur important dans l'efficacité des traitements insecticides. Les efforts de recherches portent en particulier sur l'optimisation des conditions de traitements et des systèmes de pulvérisation répondant au mieux aux nouvelles exigences en matière d'hygiène et de sécurité, (exposition des applicateurs et de la population et risque pour l'environnement). Les équipements de protection individuels (EPI) répondent aux normes en vigueur. Les modalités d'emploi de chaque appareil et produit sont décrites dans des fiches techniques spécifiques. Les améliorations possibles concernent l'ergonomie, le souci étant de préconiser des équipements adaptés à la pénibilité du travail en zones humides ou en milieux confinés. Pour le matériel, la possibilité de recourir à des systèmes de doseurs proportionnels (type Dosatron[®]) est envisagée, mais pas toujours applicable dans les traitements ultra bas volumes (UBV), pratiqués dans

certains traitements terrestres (engins chenillés, quads). D'autres améliorations ont été développées récemment (collaboration EID Méditerranée et Cemagref-Montpellier) et sont en cours d'adoption sur les engins terrestres : mise en place de DGPS embarqués et enregistrement des débits avant la sortie de buse.

Les traitements aériens pratiqués notamment en Méditerranée sont l'objet d'amélioration continue. Le nombre d'aéronefs est fixé en fonction des capacités d'épandage par unité de surface, elles-mêmes tributaires de la technique de traitement choisie, UBV ou BV. Les aéronefs sont dorénavant équipés de DGPS (Trimble®, USA), permettant d'enregistrer les andains de traitements. La mise en place de débitmètres voire d'un système de débit proportionnel à l'avancement électronique (dpae) est à l'étude par EID Méditerranée. Des essais d'épandage de granulés de *Bti* au moyen d'un avion équipé d'une trémie spéciale, et la comparaison de techniques d'épandage en ULM ou en hélicoptère sont envisagés en 2008 en comparaison des traitements par engins terrestres.

L'EID Méditerranée et le Cemagref-Montpellier développent des recherches pour obtenir des générateurs de gouttelettes mieux adaptés visant à optimiser les épandages au *Bti* par voie aérienne. Un compromis est recherché entre les propriétés antidérives indispensables en particulier lors des traitements UBV et la nécessité d'y adjoindre un antiévaporant.

Ces différentes démarches d'amélioration permanente des épandages aériens s'inscrivent délibérément dans un contexte européen nettement en défaveur de traitements agricoles par voie aérienne (voir : (1) *Vers une stratégie thématique concernant l'utilisation durable des pesticides*, 2002/2277 (INI) Rapport du Parlement européen, 3 mars 2003, 24 p. (voir p. 10) ; (2) Communication de la CE au Conseil, au Parlement européen, au comité économique et social européen et au Comité des régions : *Stratégie thématique concernant l'utilisation durable des pesticides*, COM(2006) 372 Final, 20 juillet 2006, 14 p.). Malgré leur caractère incontournable dès lors qu'il s'agit de contrôler de vastes territoires en un temps réduit, les interventions par voie aérienne ne pourront être maintenues qu'accompagnées de mesures rigoureuses apportant la preuve de leur efficacité et de la meilleure maîtrise possible des paramètres de traitement.

Des essais sont également effectués (EID Rhône-Alpes, EID Méditerranée) pour remplacer partiellement les traitements terrestres par nébulisation à froid par une pulvérisation pneumatique permettant d'améliorer les épandages larvicides (*Bti*) ou adulticides le long de linéaires (traitement de fossés ou en bordure des gîtes de repos d'adultes).

Dans la lutte contre les *Aedes* spp. vecteurs potentiels d'arboviroses, le traitement larvicide des stocks de pneus usagés ou d'autres collections d'eau difficiles d'accès reste un défi et, à défaut de solution physique, des

techniques d'application biocides doivent encore être trouvées offrant le meilleur compromis possible entre efficacité et effet durable. Enfin à cela s'ajoute la question de l'évaluation de l'efficacité (dans le temps et dans l'espace) des traitements adulticides à partir de pulvérisateurs montés sur véhicules bâchés ou par voie aérienne (voir chapitre sur l'évaluation).

2.4.2. *Matériaux imprégnés d'insecticides*

Pour certains insectes endophiles, les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides restent la règle (Triatomes, puces), mais dans le cas du paludisme, par exemple, des matériaux imprégnés à longue durée de vie (rideaux, moustiquaires) permettent d'être plus efficaces à un coup moindre, et de transférer la lutte au niveau communautaire (Hougard, 2008). Des vêtements imprégnés de pyréthriinoïdes ou de répulsifs, et résistants à plusieurs lavages, sont au stade de l'évaluation

Les premières expérimentations sur les moustiquaires imprégnées d'insecticides ont été faites dans les années 1980 par des chercheurs de l'IRD, au Burkina Faso. Les études de l'époque ont montré qu'en plus de la barrière mécanique, l'imprégnation d'insecticide permettait d'avoir une efficacité supplémentaire en termes de mortalité des moustiques et de réduction des taux de piqûres. Par la suite, de nombreuses études ont été menées sur le terrain qui ont démontré leur efficacité dans la prévention du paludisme. En plus de la protection individuelle qu'elles confèrent, les moustiquaires imprégnées peuvent induire une protection communautaire si la couverture atteint 80 % des personnes. Plusieurs essais réalisés à l'échelle opérationnelle permettent d'admettre aujourd'hui que les moustiquaires imprégnées réduisent d'environ 50 % la morbidité palustre et de 20 % la mortalité des enfants de moins de 5 ans. L'utilisation des matériaux imprégnés à grande échelle est largement soutenue par l'OMS et est intégrée dans la quasi-totalité des programmes nationaux de lutte contre le paludisme.

La principale difficulté pour garantir leur efficacité à long terme étant la ré-imprégnation régulière des moustiquaires, des recherches en collaboration avec des industriels ont été menées (sous l'impulsion des chercheurs de l'IRD) pour développer des moustiquaires longue durée. Ces moustiquaires de nouvelle génération conservent leur efficacité insecticide pendant toute leur durée de vie (> 3 ans) et résistent à plus d'une vingtaine de lavages. Ce concept a été décliné de plusieurs manières et l'on trouve maintenant des rideaux imprégnés, des vêtements imprégnés (treillis pour les militaires en opération), des couvertures imprégnées, et des bâches imprégnées notamment utilisées dans les camps de réfugiés.

Compte tenu de leur faible toxicité pour l'homme, les seuls insecticides utilisables pour les imprégnations appartiennent à la famille des

pyréthrinoides. Or, de nombreuses espèces de vecteurs ont développé des résistances à ces molécules. Les recherches s'orientent donc depuis quelques années sur des alternatives possibles aux pyréthrinoides ou des combinaisons soit de plusieurs insecticides soit d'un insecticide avec un répulsif ou un synergiste. Ces recherches demandent également à mieux comprendre le comportement de recherche de l'hôte et de piqûre des moustiques afin de mettre en place des stratégies de type push-pull sur des moustiquaires dont les traitements auront été appliqués en mosaïques.

2.5. Recherche sur les méthodes et stratégies de lutte

2.5.1. Relations entre les indicateurs entomologiques et les indicateurs épidémiologiques

Dans une perspective de santé publique, il est nécessaire pour un système vectoriel donné, d'évaluer parmi les nombreux indicateurs entomologiques disponibles ceux et/ou la combinaison de ceux qui ont une valeur prédictive acceptable pour l'amélioration de la gestion des plans de lutte souvent organisé en phases gradués, l'alerte et planifier la réponse. La réponse à cette question nécessite de concevoir, à partir des programmes de surveillance entomologique, des données environnementales, climatiques et épidémiologique, des programmes de recherche visant à évaluer et valider différents indicateurs. Ceci implique de définir des indicateurs pertinents. Plusieurs recherches se sont concentrées sur les indicateurs de risque entomologique de dengue, du paludisme, de la maladie de Chagas. Cependant aucun de ces indicateurs (indice de présence, d'abondance larvaires comme les indices de Breteau, d'habitation ou récipient pour *Aedes aegypti*) ne sont satisfaisant pour évaluer le risque et l'efficacité de la lutte (voir chapitre évaluation). La validation des indicateurs implique une collaboration très étroite entre les services d'entomologie, les organismes de surveillance et des équipes de recherche en épidémiologie, biostatistique et modélisation ce qui devrait amener le partage d'outils communs de collectes d'informations géoréférencées. Le niveau d'analyse est un élément critique et implique des approches à la fois globales au niveau d'un continent, pays ou territoire et des approches beaucoup plus localisées. Par ailleurs, il faut avoir conscience qu'un indicateur peut avoir une bonne performance dans un système vectoriel donné que l'on ne retrouve pas dans un autre.

Les outils de télédétection peuvent aider au suivi d'indicateurs. Par exemple le ministère de la Santé argentin a donné mandat à son agence spatiale nationale, la Conae, pour développer en collaboration avec le Cnes, des applications de télé-épidémiologie (*epidemiologia panoramica*) et intégrer les produits spatiaux issus de ces développements dans le système de surveillance des épidémies en vue de leur utilisation par un système

d'alerte précoce. Le Cnes est également impliqué dans le suivi de la fièvre de la vallée du Rift au Sénégal, par la détection par satellites des mares de différentes nature et le suivi de la dynamique de remplissage et d'évolution de la végétation. Le Cnes est partie prenante d'un programme sur le paludisme urbain à Dakar, et le suivi de la dengue en Argentine, détection de zones impaludées au Brésil. En Afrique, le Sénégal, le Burkina Faso, le Niger et le Mali collaborent à la mise en place d'un réseau de surveillance et d'alerte précoce pour la méningite et le paludisme. De tels systèmes sont également utilisés pour l'identification des gîtes larvaires des moustiques nuisants du Sud de la France.

L'objectif n'est pas tant d'observer l'émergence des épidémies directement par satellite, ce qui paraît illusoire, que d'être capable de déceler une évolution des conditions environnementales et climatiques qui pourraient être propices à la production de vecteurs (nature et densité des gîtes larvaires, la capacité de ces gîtes à produire des vecteurs, dynamique saisonnière) et de produire des cartes de risques utilisable par les décideurs et les opérationnels. Les modèles issus de ces études ont pour ambition, dans le cas des moustiques, de développer des cartes de distribution d'espèces, de risque entomologique et de risque épidémiologiques, et de développer les systèmes d'alerte précoce (Linthicum *et al.*, 1987 ; Rogers *et al.*, 2002).

2.5.2. L'évaluation des risques

Les chercheurs suspectent que les changements globaux modifient la distribution des vecteurs, leur capacité vectorielle et leur contact avec les parasites et les hôtes, mais dans le même temps l'évaluation des risques d'importation, d'installation et de développement de maladies à transmission vectorielle et de nouveaux vecteurs est insuffisamment développée.

Les indicateurs de risques sont souvent mal définis. Faut-il considérer la présence de vecteurs potentiels, leur abondance, l'apparition de cas sporadiques ? L'épidémie de chikungunya à la Réunion relevait de la « chronique d'une épidémie annoncée », de même que celle d'Italie de juillet 2007 (Renault *et al.*, 2007 ; Angelini *et al.*, 2008) mais des mesures énergiques n'avaient pas été prises, les « voyants » n'étant pas passés au rouge. L'évaluation des risques palustres, *West Nile*, leishmaniose, fièvre de la vallée du Rift, dengue, FCO relève uniquement (ou très majoritairement) de l'intérêt d'équipes de recherche et de financements internationaux. Le projet européen Eden implique ainsi plusieurs groupes de l'IRD, du Cirad, de l'EID, du CNRS, des Universités pour réaliser des études descriptives et explicatives, et développer des modèles de risques, par exemple pour le paludisme en Camargue (Poncon *et al.*, 2008). Une étude de risque fièvre de

la vallée du Rift (RVF) à Mayotte et à la Réunion a été conduite en 2008 à l'initiative de l'Afssa. Le ECDC a commandé une étude des risques de maladies vectorielles au niveau européen. Un rapport réalisé par un consortium international a été remis fin juillet.

2.5.3. Lutte génétique

– La technique de lâcher massif de mâles stériles (TIS). Cette méthode a été utilisée avec succès sur la mouche myasigène *Cochliomyia hominivorax*, avec un succès localisé sur les glossines à Zanzibar (alors que les résultats étaient décevants sur le continent africain au Nigeria, en Tanzanie et au Burkina Faso), mais a été un échec sur les anophèles. De nouveaux projets de recherche visant à évaluer la faisabilité de lâcher de mâles stériles d'*Anopheles arabiensis*, vecteur du paludisme et d'*Aedes albopictus*, vecteur de dengue et chikungunya, sont en cours d'élaboration à l'île de la Réunion, ainsi qu'au Soudan et en Italie. (Helinski *et al.*, 2008).

– La maîtrise récente de la transgénèse chez les moustiques, l'identification progressive de gènes d'intérêt et le développement de colonies d'insectes génétiquement réfractaires à divers agents pathogènes laissent entrevoir une possible utilisation de moustiques génétiquement modifiés incapables de transmettre des virus ou des parasites à l'Homme. Le développement de techniques de paratransgénèse, mettant à profit la présence de bactéries symbiotiques (par exemple de type *Wolbachia*) est également exploré. Les gènes introduits dans les populations naturelles pourraient concerner le comportement (la zoophilie) ou l'immunité (blocage des cycles extrinsèques des *Plasmodium*, des virus de la dengue, etc.). L'utilisation de moustiques transgéniques nécessite évidemment un nombre considérable de recherches en amont pour s'assurer de la faisabilité de l'approche (capacité reproductive des moustiques modifiés, réponse évolutive des parasites et virus, innocuité, acceptabilité par les populations humaines).

2.5.4. Utilisation des *Wolbachia*

Les *Wolbachia* sont des protéobactéries endocellulaires très répandues chez les arthropodes. Elles sont transmises maternellement par l'intermédiaire des œufs. Ne conférant pas d'avantages physiologiques intrinsèques à leurs hôtes, elles manipulent leur sexualité de différentes manières incluant la féminisation des mâles génétiques, la parthénogenèse, le *male-killing* ou encore l'incompatibilité cytoplasmique. Toutes ces manipulations favorisent leur propre transmission et l'invasion des populations des hôtes. Chez les moustiques, les *Wolbachia* provoquent des incompatibilités cytoplasmiques (IC) qui conduisent à une mort prématurée des embryons (Yen, Barr, 1973). Ces incompatibilités sont mises en évidence lors de croisements entre mâles

infectés et femelles non infectées ou entre des individus infectés par des variants *Wolbachia* incompatibles, ce pattern de croisements modulant directement la dynamique d'invasion de la bactérie.

Les premiers essais de lutte antivectorielle par lâchers de mâles incompatibles avec les femelles de terrain datent du début des années 1970 et ont été réalisés par l'EID Méditerranée sur l'espèce *Culex pipiens*. On sait aujourd'hui que de nombreuses espèces de moustiques sont infectées par *Wolbachia* (c'est le cas, par exemple, de *Culex pipiens/quinquefasciatus* et d'*Aedes albopictus*). Il a été montré que chez certaines espèces (*Culex pipiens*) ces *Wolbachia* ont un polymorphisme extrême qui se traduit dans les populations naturelles par de nombreux types d'incompatibilité. Chez d'autres espèces (*Aedes albopictus*) les *Wolbachia* sont au contraire très peu polymorphes, voire monomorphes, et les souches d'origines géographiques différentes ne montrent pas d'incompatibilité cytoplasmique. Des expériences sont actuellement en cours pour infecter des moustiques qui ne le sont pas naturellement dans le but de les rendre incompatibles avec les populations naturelles.

Ces recherches permettent d'envisager qu'à terme une lutte génétique basée sur les incompatibilités cytoplasmiques pourrait être mise en place, au moins chez certaines espèces et dans certaines régions du monde. Comme pour les moustiques transgéniques, il sera nécessaire de s'assurer de la capacité des mâles lâchés à féconder des femelles de terrain.

Le séquençage du génome de *Wolbachia* de différentes espèces devrait permettre dans les prochaines années de progresser dans notre connaissance des gènes impliqués dans les phénomènes d'incompatibilité. Ces études génomiques pourraient conduire à l'identification de nouveaux produits biocides produits par ces bactéries qui entraînent la stérilité des moustiques.

2.5.5. Lutte biologique

Il est désigné sous le terme de lutte biologique, les ennemis naturels des insectes qui regroupent les organismes prédateurs ainsi que l'ensemble des parasites et pathogène des insectes. L'intérêt de la lutte biologique depuis les années 1960, découle des nombreux incidents écologiques dus à l'utilisation de biocides et de l'augmentation des résistances des insectes aux insecticides chimiques.

2.5.5.1. LES POISSONS ET LES INSECTES PREDATEURS

La faune prédatrice des larves de moustiques se compose principalement des poissons larvivores et de certains insectes aquatiques entomophages. Parmi les poissons larvivores les plus agressifs, se distingue *Poecilia reticulata* (guppy), un redoutable prédateur des larves d'anophèles (Sabatinelli *et al.*, 1990). Pour les insectes prédateurs, quantité

d'entomophages aux capacités prédatrices intéressantes ont été relevés, comme les libellules, les dytiques, les gyrins, les notonectes et les ranatres (Darriet, Hougard, 1993).

2.5.5.2. LES PARASITES OU AGENTS ENTOMOPATHOGENES

Les nématodes parasites : *Ramanomermis culicivorax* est le seul nématode parasite des insectes, qui au vu de sa virulence sur les larves de moustiques et de ses grandes facilités de production, pourrait devenir un agent de lutte biologique potentiellement exploitable (Petersen, 1985). D'autres nématodes tels que *Heterorhabditis bacteriophora* et *Steirnermema carpocapsae* sont en cours d'évaluation en laboratoire et sur le terrain.

Les microsporidies : les microsporidies ne présentent pas de réel intérêt dans des actions de lutte contre les moustiques. Les quantités à employer seraient en effet si importantes qu'elles dépasseraient les concentrations raisonnablement applicables sur le terrain.

Les champignons : à l'heure actuelle, seul *Lagenidium giganteum* est considéré comme un candidat potentiellement utilisable dans des campagnes de lutte contre les moustiques (Brey, Papierock, 1987).

Les virus : malgré la découverte du premier virus entomopathogène il y a de cela près de 25 ans, peu d'études ont été réalisées sur le terrain. La principale raison en est la grande difficulté de produire ces agents pathogènes en masse (Federici, 1985). Les densovirus pourraient peut-être être utilisés dans certains cas.

Les Bactéries entomopathogènes : il existe des bacilles qui possèdent un pouvoir entomopathogène si élevé, que dans ces cas, pathogénécité est synonyme d'activité insecticide. *Bacillus thuringiensis var israelensis (Bti)* et *Bacillus sphaericus* sont utilisés depuis plusieurs années dans les programmes de lutte contre les simulies et les moustiques (Hougard, Back, 1992). Le spinosad est un composé insecticide (métabolite) synthétisé par la bactérie *Saccharopolyspora spinosa*, du groupe des actinomycètes. Les études de laboratoire et de terrain réalisées avec ce bio larvicide ont montré une bonne activité larvicide, aussi bien sur les souches sensibles que résistantes aux organophosphorés, aux carbamates et aux pyréthriinoïdes (Darriet *et al.*, 2005).

2.6. Recherche en sciences humaines et sociales

2.6.1. Histoire, géographie, psychologie... des perspectives à ne pas négliger

Les recherches en sciences humaines et sociales, dans le domaine de la lutte antivectorielle englobent de très nombreuses disciplines. La plupart

du temps, ces recherches sont d'ailleurs conduites dans des **programmes à caractère interdisciplinaires**, au sein-même des SHS et entre SHS et sciences biomédicales. En effet, les projets finalisés en LAV sont souvent initiés par les sciences biomédicales, mais ils doivent intégrer la question de l'acceptabilité des populations face à des mesures proposées et, par ailleurs, la complexité des situations et des comportements humains nécessite de réunir ensemble des chercheurs de différentes disciplines pour élaborer un objet commun de recherche.

Les grandes disciplines des sciences humaines et sociales mobilisables sur des sujets de recherche en Lav sont essentiellement la géographie, l'histoire, les sciences sociales et politiques, la psychologie, l'anthropologie, l'économie.

L'**apport de la géographie** est majeur (inscription dans l'espace de processus biologiques et humains, notion de territoire, d'échelles, de méthodes d'analyse spatiale, de disparités, ruptures, continuités, etc.). Des questions fondamentales concernent les aménagements agricoles et urbains et la nécessité d'intégrer la problématique moustique dans la prise en compte des risques sanitaires dans les études d'impact. De très nombreux travaux sur les liens entre grands aménagements, urbanisation, et maladies vectorielles ont été publiés. Si le lien est intuitif entre l'eau et les moustiques, et la plupart des insectes hématophages, l'analyse précise de facteurs géographique et climatiques en jeu nécessitent des recherches en profondeur. Plutôt que de reprendre ces nombreux travaux, on se référera à l'expertise collégiale « Grands travaux et maladies à vecteurs au Cameroun », ou aux travaux sur le fleuve Sénégal (Handschumacher *et al.*, 1998), au Kenya pour le paludisme (Mushinzimana *et al.*, 2006), sur la dengue dans les villes (Knudsen et Slooff, 1992), etc.

La **profondeur historique** est également très importante. Si l'on prend l'exemple de l'épidémie de chikungunya à la Réunion, il aurait été intéressant de savoir quelles avaient été les campagnes de sensibilisation en matière de paludisme avant son éradication, si l'épidémie de dengue de 1977/78 avait donné lieu à des actions particulières, etc. La question de la mémorisation est en effet un aspect important (que mémorisent les populations d'une catastrophe, comment ce qui est mémorisé se transmet-il, cela a-t-il une incidence sur les comportements en cas de récurrence...) ? C'est d'ailleurs une question qui recoupe largement celle de la perception des risques et qui convoque à ce titre autant les historiens que les socio-politologues.

S'agissant des **socio-politologues**, on aborde ici la question de la gouvernance et du risque (cf. chapitres 3 et 6). La démoustication en est un bon exemple dans la mesure où elle donne lieu à un vaste débat social entre différents groupes de la société. Cet exemple suffit pour illustrer que la

construction du risque se fait en fonction des outils et des ressources que les différents acteurs mobilisent. Parmi ces outils et ressources, on compte les articles dans la presse locale, les pétitions citoyens, les rapports ministériels, les colloques scientifiques, les bulletins et sites Web des associations, les émissions à la radio et à la télévision... C'est une dimension qu'il faut prendre en compte si les décideurs veulent essayer d'atteindre une meilleure gestion dans des situations de crise...

Par exemple, à propos du rôle de la presse, on peut s'interroger sur la question du cas présumé de chikungunya en Île-de-France largement couvert par la presse nationale en été 2008, et des commentaires produits dans la presse réunionnaise (exemple de titres « La population sera-t-elle accusée ? », ou encore « Pourquoi une telle différence de traitement entre la Réunion et la France ? », mais aussi des commentaires plus positifs « Lutte contre le chikungunya ; la Réunion est un atout pour l'Europe »). On notera à ce propos que l'évaluation des risques suit toujours un double processus : surestimation et sous-estimation des risques (cf D. Duclos). Au niveau individuel, on observe une amplification de la perception des risques quand les médias s'accaparent de la question du risque (F. Zonabend), quand le seuil de tolérance des riverains est dépassé (par exemple, par une augmentation des moustiques en période estivale), quand la population est confrontée à l'expérimentation d'un nouveau traitement antimoustiques (par exemple, le cas du *Bti*). En revanche, les stratégies d'euphémisation augmentent avec la proximité du site à risque. Il s'agit d'une réaction caractéristique des humains face à un risque quelconque. Plus les individus sont confrontés régulièrement et quotidiennement à un certain risque plus ils développent des stratégies de minimisation des nuisances (K. Languewich).

Les recherches sur la LAV sur ces questions gagneraient d'ailleurs en contre point aux travaux des socio anthropologues à intégrer ceux des psychologues qui pourraient apporter un regard pertinent sur les niveaux d'implication personnelle des individus (G. Rouquette...).

2.6.2. *Les recherches en psychosociologie*

Ces recherches sont rares. Leur objet central est d'identifier, d'une part, les perceptions de l'acceptabilité et de l'efficacité de la LAV en fonction des caractéristiques socio-démographiques des personnes et, d'autre part, de mettre en évidence un lien, s'il existe, entre ces perceptions, croyances, sentiments, etc. et les comportements des acteurs exposés au risque vectoriel et à la LAV.

Ces recherches gagneront à être menées dans des contextes d'exposition différents et face à des niveaux de risque différenciés. Le contexte épidémiologique est en effet déterminant : une situation

épidémique ne donne pas lieu aux mêmes perceptions de la LAV et aux mêmes comportements de protection qu'une situation d'alerte ou lors d'une endémie.

2.6.2.1. LES RECHERCHES SOCIO-EPIDEMIOLOGIQUES

À cheval entre recherches compréhensives ou explicatives et recherche évaluative, ces enquêtes visent à corrélérer les données perceptives et comportementales des acteurs en situation d'exposition avec leur statut indemne/infecté. Prolongeant ces travaux, d'autres plus précis viseront à mettre en évidence d'une part, les modalités sélectives qu'utilisent les acteurs (les formes adoptées de LAV et leur niveau d'observance) et, d'autre part, l'impact de ce choix sur la protection contre les piqûres de moustiques.

2.6.2.2. LES RECHERCHES SOCIO-EPIDEMIO-ENTOMOLOGIQUES

Quand elles sont possibles, ces recherches viennent compléter les précédentes en ajoutant un volet entomologique qui regrouperait les données d'observation entomologiques (gîtes, capacité et densité vectorielle, etc.) ainsi que les données géoréférencées de la LAV, essentiellement celles concernant la lutte chimique et mécanique.

2.6.3. *La dimension anthropologique*

D'une façon générale, il faut noter le déficit de recherches en sciences sociales et en anthropologie en particulier sur ces questions de LAV. Il y a donc nécessité à documenter les savoirs des populations, d'autant que pour atteindre une bonne connaissance du réel, il faut, bien entendu, recueillir les discours mais aussi observer les pratiques, ce qui peut permettre d'apprécier les écarts entre discours et pratiques et de tenter d'en comprendre les fondements.

On pourrait pour cela s'appuyer sur les travaux existants en anthropologie de la santé, en particulier dans les pays du Sud, et aussi sur quelques travaux qui commencent à voir le jour sur des conduites de prévention individuelle (cf. par exemple, ceux menés sur l'usage de la moustiquaire en Afrique subsaharienne dans le cadre du programme *Roll Back malaria* de l'OMS).

Ces travaux mettent d'ailleurs souvent en valeur des savoirs et pratiques dites « indigènes » qui sont porteuses de sens et qu'il faut connaître et décrypter pour imaginer pouvoir agir auprès des populations. Les anthropologues considèrent que la distinction entre sens commun et savant, entre perceptions ordinaires et mesures scientifiques, ne signifie pas qu'il existe deux univers étanches. En ce qui concerne les risques sanitaires

liés aux problèmes environnementaux, il n'y a pas de frontières imperméables entre discours savants et discours populaires. Fabiani montre à quel point les savoirs scientifiques peuvent être conditionnés par des conceptions extrascientifiques.

Des débats se sont d'ailleurs fait jour chez les scientifiques sur ces questions pour savoir quel doit être leur niveau d'implication entre les populations et les décideurs. En effet, les travaux en anthropologie de la santé (O. De Sardan...) montrent qu'il y a souvent une tendance forte à stigmatiser les populations (celles qui n'ont pas compris, qui ne sont pas observantes...) tout en omettant de considérer les perceptions et les pratiques des professionnels dans leur rapport à leurs patients, par exemple. En matière de LAV, il serait intéressant, à côté des études à développer sur les connaissances et comportements des populations en matière d'adhésion et d'usage de mesures de protection collectives et individuelles, de prendre aussi en compte le rôle des acteurs de la LAV (agents Drass, responsables, etc.) et du corps médical en situation épidémique ou endémique.

Cet aspect amène aussi à considérer qu'il existe à toutes les échelles d'étude des diversités, et des travaux dans le champ de la santé ont bien montré qu'il était insuffisant de travailler sur ce que l'on définirait comme des zones à risques et/ou des groupes à risques, et qu'il faut aussi s'intéresser à des situations à risques qui prennent en compte à la fois des conditions naturelles et humaines. En ce sens, la notion de vulnérabilité paraît plus intéressante à utiliser et correspond d'ailleurs à de nombreuses approches récentes sur les questions socio environnementales.

Enfin, ces quelques réflexions conduisent aussi à penser que ces travaux s'inscrivent dans un contexte plus général des recherches qui examinent les interfaces environnement/santé et que dans ce champ récent une bonne façon de conduire des recherches est de s'appuyer sur des approches conceptuelles et méthodologiques plus appropriées.

Par exemple, au niveau méthodologique il semble intéressant de choisir l'unité domestique (famille et habitat) à la fois comme cadre et objet d'étude, qui serait un niveau d'investigation qui se situerait entre l'individu, la cohorte ou encore la population. Cette démarche convient assez bien à l'anthropologue qui peut ainsi s'intéresser aux fonctionnements collectifs régis par la parenté et l'alliance ou prendre en compte la dimension du genre qui est essentielle en matière de gestion de l'univers domestique ou de la santé des membres d'un groupe.

Au niveau conceptuel, une bonne entrée pour effectuer des recherches sur la LAV en SHS serait de travailler sur le concept de qualité de vie (cf. définition OMS) qui se situe au croisement de problématiques environnement/santé tout en intégrant les interfaces biologie/culture,

perception/mesure et individuel/collectif (D. Bley). Elle pourrait peut-être permettre de discuter quelques questions essentielles pour améliorer une politique de LAV, telle que la relation nuisant/vecteur, savoir profane/savoir scientifique, engagement individuel/collectif.

2.6.4. Les recherches en économie

Certaines avancées récentes en économie théorique ou appliquée ont un réel intérêt pour l'amélioration de la lutte antivectorielle. En effet, ces avancées vont :

- d'une part, permettre une meilleure **évaluation économique** et plus généralement globale des stratégies de prévention ou de traitement de ces maladies ;

- d'autre part, mettre en évidence les mécanismes par lesquels on peut affecter pratiquement les **incitations des agents économiques** (publics ou privés) et donc leurs comportements dans le cadre de la LAV.

Concernant l'évaluation des politiques ou stratégies de LAV, il a été noté dans le chapitre sur l'évaluation économique, la difficulté et l'importance qu'il y a à bien mesurer les coûts directs et surtout indirects de la maladie. La principale caractéristique des coûts indirects réside dans le fait qu'ils sont supportés par les individus touchés par la maladie (par exemple, le temps passé en diagnostic ou soin, ou encore la douleur), leur entourage (par exemple, les coûts de réorganisation des activités quotidiennes qu'impose la maladie au sein du ménage), ou encore leurs employeurs (par exemple, l'absentéisme ou une perte de productivité des employés malades). Ces coûts sont peu ou pas observables, car ils ne font pas l'objet d'une comptabilité précise de la part des ménages ou des entreprises touchés. Ils sont pour certains intangibles (qualité de vie). Pourtant ils sont importants à prendre en considération car ils peuvent avoir un impact sur le choix de la « meilleure » stratégie comme le montrent de nombreuses publications d'évaluations économiques sur les maladies vectorielles.

Face à ces défis méthodologiques, il existe ainsi des développements prometteurs sur :

- l'approche par la disposition à payer (*Willingness To Pay* (WTP)). L'utilisation de techniques d'enquêtes et statistiques plus sophistiquées permet de limiter les biais traditionnels et d'obtenir des évaluations plus robustes pour certains types de coûts. Par exemple, on peut de cette façon appréhender des aspects qualitatifs liés à la pathologie (par exemple, la douleur), à l'acceptation de certaines mesures sanitaires ou réglementaires (par exemple, l'usage d'insecticides ou l'interdiction de déposer des récipients remplis d'eau dans les cimetières), etc. ;

– la mesure de coûts d'externalités positives ou négatives (voir paragraphe sur l'approche économique) par l'utilisation croissante des systèmes d'informations géographiques ;

– la normalisation des méthodes de mesures des coûts qui permettrait de pouvoir comparer des études réalisées dans différentes régions ou pour d'autres pathologies ou d'autres stratégies de santé.

Dans la gouvernance actuelle de la LAV et dans son application, on a déjà souligné (voir paragraphes sur la gouvernance et l'approche économique) les problèmes liés aux défauts de comportements que l'on peut observer dans la délégation de gestion (collectivités publiques ou organismes de droit public) ou dans la mise en œuvre des mesures adéquates de prévention et de lutte contre les vecteurs (comportements des agents privés – ménages ou entreprises).

Pour ce qui est de l'amélioration de la relation de délégation, il existe déjà une littérature théorique abondante (Laffont, Tirole, etc.) sur les façons de limiter les inefficacités liées à cette relation d'agence (voir paragraphe sur la gouvernance). Toutefois, ces travaux demanderaient à être adaptés au contexte de la santé publique en France pour intégrer les spécificités sectorielles et institutionnelles et donner des enseignements plus ciblés.

Concernant les comportements des agents privés et leur implication dans la LAV, l'enjeu est notamment d'induire une plus grande responsabilité des ménages et des entreprises dans un cadre de **bien public global** pour lequel les agents/individus ne sont pas ou peu incités à contribuer (voir paragraphe sur l'approche économique). Il est peu vraisemblable d'envisager la généralisation de mesures coercitives assorties de sanctions financières ou pénales pour modifier les comportements. Il faut plutôt envisager des mesures qui feront prendre conscience aux agents qu'il est dans leur intérêt d'aller vers un comportement plus adapté à la LAV. Au-delà des essentielles campagnes de sensibilisation et d'information (voir l'approche Combi), cela signifie qu'il faut trouver des **mesures incitatives liant les acteurs de la LAV et les agents privés ou les communautés d'agents privés**, c'est-à-dire établir en quelque sorte des relations contractuelles sur un objectif de résultat sanitaire. Reste à savoir quel type de mécanisme incitatif on peut raisonnablement imaginer dans un tel contexte. Il y a une multitude de manières d'envisager de tels mécanismes et il n'est évidemment pas possible de les « tester » en grandeur nature. Cependant, il existe un grand nombre de développements récents en **économie expérimentale** qui traitent justement des biens publics globaux (tels que la santé ou l'environnement) et qui examinent d'un point de vue théorique puis empirique les instruments qui peuvent être utilisés pour infléchir l'attitude des agents dans le sens de plus grandes contributions au bien public global. Cette approche identifie préalablement des mécanismes incitatifs suggérés par la théorie et procède ensuite par confrontation de

« vrais joueurs » à ces mécanismes dans le cadre d'un environnement expérimental contrôlé. On peut ainsi produire à moindre coût des données en laboratoire pour examiner les performances respectives des différents mécanismes incitatifs envisagés.

3. Les acteurs de la recherche

En France, et en général en Europe et dans le monde, les recherches sur la LAV ne sont pas coordonnées, et relèvent d'initiatives souvent individuelles d'équipes de recherche du secteur public ou privé. Des orientations ou incitations sur certains thèmes peuvent être données par le marché (forte demande de répulsifs) et des bailleurs de fond (Fondation Gates et OMS sur la lutte contre les vecteurs du paludisme et de la dengue, CRVOI sur la lutte contre les vecteurs de chikungunya, Union européenne sur la lutte contre le paludisme, etc.). Certaines recherches sur la LAV peuvent trouver leur place dans des appels d'offre nationaux de l'ANR dans le cadre plus large des maladies infectieuses, ou de recherches sur l'environnement, mais l'aspect finalisé est dans ce cas plus un handicap qu'un atout.

3.1. L'industrie

Les grosses firmes industrielles de l'industrie chimique (BASF, Bayer) conduisent ou financent des recherches essentiellement pour l'agriculture et peu pour la santé publique. Certaines sociétés (comme *Bayer Environmental Science*) ont la volonté de développer leurs activités dans le secteur hygiène publique, l'estimant porteur, mais les biocides proposés restent limités à de nouvelles formulations (type émulsion aqueuse ou encapsulation) de substances actives anciennes, appartenant généralement à la famille des pyréthriinoïdes. Les biocides (larvicides et adulticides) restent majoritairement des sous-produits de la recherche agropharmaceutique. Le *Bti* et le *B. sphaericus*, quasi exclusivement spécifiques des larves de Culicidae ou de Simulidae, restent parmi les rares exceptions du genre.

Certains industriels se sont engagés dans le créneau des moustiquaires, en particulier imprégnées d'insecticides, mais les recherches développées sont la plupart du temps des améliorations de produits existants. Enfin, certaines entreprises conduisent des recherches, pas toujours avec des protocoles standardisés, sur l'efficacité de substances réputées répulsives.

3.2. Les instituts de recherche et les universités

De nombreuses universités et instituts de recherche conduisent des recherches sur l'ensemble des thèmes abordés précédemment, de recherches très fondamentales sur la biologie des vecteurs jusqu'aux sciences sociales. La plupart du temps, ces recherches ne sont pas coordonnées, chaque équipe répondant, selon sa propre stratégie aux appels d'offres régionaux, nationaux, internationaux ou venant de l'industrie (voir annexe).

3.3. Les opérateurs de lutte

Les opérateurs, tels que les EID, le CG de la Martinique ou le GIP de la Réunion, conduisent des recherches appliquées sur l'écologie des vecteurs, la résistance aux insecticides, sur de nouveaux insecticides ou de nouvelles méthodes d'utilisation et d'épandage des biocides, souvent en collaboration avec des instituts de recherche. Les opérateurs, qui sont au contact des populations, conduisent également, ou font réaliser, des recherches sur l'acceptabilité des méthodes et sur les effets non intentionnels en particulier sur l'environnement (Yébakima *et al.*, 2004, 2005 ; Serandour, 2007 ; Carron, 2007).

3.4. Les agences

L'InVS, l'Afssa, l'Afsset ne sont pas des établissements de recherche. L'Afssa est quant à elle un établissement de veille, d'expertise et de recherche. Dans le cadre de leurs fonctions de surveillance et de veille sanitaire, ces agences collectent et analysent de nombreuses informations sur les risques infectieux humains et animaux, incluant ceux transmis par les vecteurs qu'ils soient zoonotiques ou non, et les risques pour l'environnement. L'InVS et l'Afssa sont aussi en première ligne en cas d'alerte et d'investigation d'épidémies/épizooties. Pour ses missions, l'InVS coordonne, anime et soutient financièrement un réseau de 47 Centres nationaux de référence dont plusieurs concernent les infections transmises par les vecteurs (arbovirus, lyme, paludisme, rickettsioses, leishmaniose...) et dispose d'antennes régionales (Cire dont une au niveau des DFA et une autre de la Réunion et de Mayotte). C'est le partenaire national désigné de l'ECDC pour la surveillance et l'alerte au niveau européen et il conduit une veille internationale très active sur les risques émergents. Il s'agit donc d'un partenaire important de la recherche en santé publique, que ce soit pour des projets planifiés ou des situations d'urgence. Pour le développement et l'adaptation de ses systèmes de surveillance, il collabore avec des équipes de recherche. Les activités de surveillance de l'InVS ont un intérêt

particulier pour les travaux de recherche appliqués en particulier sur la recherche du lien entre indicateurs entomologique et épidémiologiques, le monitoring et l'évaluation des programmes de LAV et la modélisation.

L'Afssa s'implique directement dans des recherches à travers ses équipes mixtes par exemple avec l'Inra.

3.5. Les bailleurs de fonds

Les bailleurs de fond ont un rôle essentiel dans l'orientation et la réalisation des recherches. Il serait fastidieux de les citer tous. Les principaux, concernant les recherches conduites en France sont : l'OMS, la FAO, l'Union européenne à travers ses divers programmes, les agences nationales ou régionales de financement : ANR, CRVOI, Afsset, conseil régionaux, les fondations telles que Bill et Melida Gates, *Wellcome trust*, etc.

4. Recommandations

Dans l'avenir les recherches sur la lutte antivectorielle visant à une meilleure maîtrise de maladies infectieuses transmises par vecteurs devront non seulement intégrer les progrès récents des techniques et concepts, mais surtout prendre en compte les évolutions de l'environnement planétaire, des modes de vie et des aspirations des sociétés. Les changements globaux récents : climatiques (réchauffement, pluviométrie, saisonnalité), environnementaux (déforestation, urbanisation, agriculture) et sociétaux (démographie, pauvreté, déplacements) influencent des systèmes vectoriels issus d'une lente co-évolution. Des maladies émergent, d'autres voient leur aire de distribution se modifier, certaines maladies historiques, comme le paludisme, sont en recrudescence mondiale ces dernières années.

Les recherches futures sur les vecteurs devront s'articuler autour de quelques grands thèmes :

- la connaissance des mécanismes de la transmission vectorielle ;
- l'évaluation du risque entomologique ;
- le développement de stratégies de contrôle de la transmission moins polluantes, plus ciblées et durables.

4.1. Comprendre ce qu'est un vecteur

Au regard du nombre d'espèce d'arthropodes, les vecteurs d'agents pathogènes ne constituent qu'une infime minorité. Les études de

systematique, utilisant les données morphologiques, morphométriques, biologiques, comportementales, génétiques et de génomique devront se poursuivre, en particulier à l'intérieur des complexes d'espèces. Le développement de réseaux de collaborations internationales, la généralisation et la simplification des outils taxonomiques actuels (logiciels génériques d'identification, kits d'identification moléculaire, *barcode*) devront pallier la raréfaction des entomologistes médicaux taxonomistes.

La capacité vectorielle (abondance, durée de vie, contact avec l'homme, fréquence des repas de sang...) d'un arthropode hématophage est dépendante de l'environnement dans lequel il vit. Les relations de l'insecte avec son milieu (comportement et spécificité trophique, comportement reproducteur, recherche des gîtes de pontes et de repos, compétence vectorielle, susceptibilité aux symbiotes et pathogènes d'insectes, etc.) devront être étudiées avec plus de précision et à l'aide de nouveaux outils (analyses multivariées, modèles environnementaux). Les bases génétiques de l'adaptation au milieu seront recherchées. La compréhension des mécanismes de la transmission nécessite donc d'abord de parfaitement caractériser, dans les populations naturelles et en laboratoire, les phénotypes que l'on étudie. La seconde étape consiste à identifier quels gènes et quels allèles sont impliqués, exprimés ou réprimés en fonction des comportements ou mécanismes physiologiques qui font d'un insecte un vecteur.

Il n'y a pas de transmission si l'Homme n'est pas piqué. Le comportement hématophage des arthropodes est conditionné par de multiples stimuli, visuels, olfactifs, gustatifs et physiques permettant la localisation et l'identification des hôtes, généralement spécifique des espèces ou genres de vecteurs (phlébotomes et rongeurs, *Culex* et oiseaux, anophèles et homme, puces et chauves-souris, etc.). Si des médiateurs chimiques ont déjà été identifiés, l'expression des gènes impliqués reste méconnue. La publication du génome de plusieurs vecteurs ouvre de nouvelles perspectives pour l'étude des mécanismes génétiques de discrimination des odeurs et du choix de l'hôte pour le repas sanguin. Ces recherches pourraient déboucher sur le développement de pièges basés sur l'attraction.

La spécificité vecteur-parasite reste pour le moment une immense boîte noire. Parmi les 3 500 espèces de moustiques décrites, une dizaine seulement transmet naturellement les virus de la dengue à l'homme. Grâce aux travaux sur la drosophile et les lépidoptères, l'immunité des insectes est maintenant mieux connue. La connaissance de la réponse des anophèles aux *Plasmodium* a considérablement progressé ces dernières années (Cohuet *et al.*, 2006). Des recherches similaires doivent être développées sur les autres systèmes vectoriel (Culicoides – virus *Blue Tongue*, *Aedes* – virus de la dengue ; phlébotomes – *Leishmania* ; glossines – trypanosomes ; Triatomés – *T. cruzi*, etc.) en utilisant les nouveaux outils de génomique,

protéomique et bio-informatique à notre disposition. L'identification et la compréhension de l'expression des gènes d'intérêt dans les populations naturelles d'insectes, dans un contexte de co-évolution des parasites, des vecteurs et de l'homme sont une priorité et seront facilités par l'annotation des génomes de chaque hôte et vecteur.

4.2. Évaluer et prédire les risques de transmission vectorielle

Les importants changements globaux modifient ou vont modifier la densité et la distribution des vecteurs, leur capacité vectorielle et leur contact avec les parasites et les hôtes. Ces changements peuvent augmenter ou diminuer l'incidence d'une maladie à transmission vectorielle. Certains vecteurs sont ainsi en expansion dans le monde, tel *Aedes albopictus* vecteur potentiel des virus chikungunya et de la dengue. Cette espèce d'origine asiatique est maintenant présente sur tous les continents, transportée passivement par route et par mer. D'autres vecteurs pourraient voir leur aire de distribution se déplacer induisant une disparition de la maladie par endroit et une apparition ailleurs. Ce pourrait, par exemple, être le cas de la leishmaniose humaine cutanée à *L. tropica*, transmise dans des foyers semi arides du pourtour méditerranéen par le phlébotome *P. sergenti*. L'expansion du virus *West Nile* en Amérique du Nord, transmis par les moustiques, suscite une inquiétude justifiée en Europe, suite à l'émergence d'épisodes dans plusieurs pays (Roumanie, Russie, France, Italie...). Face à un catastrophisme parfois peu rationnel, les recherches pluridisciplinaires en lutte antivectorielle et sur les vecteurs devront permettre d'appréhender les effets possibles de ces modifications et les moyens d'y faire face. La première étape est d'entreprendre un travail de fond sur les indicateurs de risque (cf. autres chapitres). Ces recherches doivent se matérialiser par le développement d'outils d'évaluation de risque basé sur des travaux de modélisations statistiques et théoriques validés, en particulier en intégrant les aspects géographiques et utilisant les outils spatiaux. Le potentiel des équipes françaises dans ce champ, s'il est certes limité quantitativement, a montré sa capacité à mener des travaux réguliers d'excellent niveau ces dernières années, aussi bien dans le champ des infections humaines qu'animales. Le bilan bibliographique de la contribution de la modélisation à la LAV (voir question 11 « Quelles sont les coopérations régionales et internationales ? ») a montré un dynamisme certain que ce soit dans le champ de la modélisation de la diffusion géographique d'un vecteur que de la transmission des infections vectorielles. Une demande européenne de recherche appliquée en santé publique s'est beaucoup fait sentir ces dernières années et offre des possibilités de consortium européen que des équipes françaises pourraient initier. Le constat est aussi, qu'à ce jour, les travaux de modélisation de la transmission ont peu concerné les infections

impliquant un réservoir zoonotique (infection à *West Nile*, FVR...) beaucoup plus complexe à concevoir et développer que quand un seul hôte est impliqué. Outre le développement, la calibration et la validation des modèles, un besoin important de production d'estimation des paramètres nécessaires au fonctionnement des modèles se pose et implique le développement en parallèle des projets de recherche cognitif sur les systèmes vectoriels.

4.3. Améliorer les méthodes de lutte actuelles et développer de nouvelles approches

La lutte contre les vecteurs est confrontée à un double défi : mettre davantage à profit la somme considérable de connaissances accumulées depuis de nombreuses années et faire preuve d'innovation. L'approche immédiate, pragmatique, et déontologiquement prioritaire est de mieux utiliser et de perfectionner les outils dont on dispose et qui ont déjà fait leur preuve. La lutte chimique doit être plus spécifique, moins polluante, plus efficace. Pour ce faire, et en raison du peu de molécules nouvelles arrivant sur le marché, la recherche doit approfondir l'intérêt d'association d'insecticides déjà existants, soit en mélange, soit en mosaïque, soit encore en rotation dans le temps. Des moustiquaires encore plus efficaces, plus durables et moins chères devront être élaborées. De nouveaux matériaux imprégnés d'insecticides, bâches pour camps de réfugiés, vêtements, rideaux, nappes de restaurant, sont actuellement en cours d'évaluation et pourraient être utilisés contre un grand nombre de vecteurs (moustiques, puces, phlébotomes...) et insectes nuisants. Les quelques rares nouvelles molécules insecticides continueront toutefois d'être évaluées et de nouvelles approches utilisant les répulsifs, seuls ou en association avec des insecticides, devront être abordées. Un des freins majeurs à l'efficacité de la lutte antivectorielle est l'acceptabilité des méthodes proposées par les populations. Des recherches associant entomologistes et spécialistes en sciences humaines devront s'intensifier afin de mieux répondre à la demande, aux besoins et aux possibilités financières des habitants et des collectivités. L'éducation sanitaire devra être renforcée. Concernant les voyageurs en zone à risque plus élevé, en particulier en zone tropicale, des solutions simples et efficaces devront être proposées associant vêtements imprégnés et répulsifs à longue durée d'action. La gestion de la résistance aux insecticides est une priorité. Cela nécessite de poursuivre les recherches sur les mécanismes génétiques en particulier concernant les résistances d'origine métabolique. La connaissance des structures génétiques des populations de vecteurs et des flux géniques devra permettre de prévoir et limiter la diffusion de ces résistances. Des outils de détection de la résistance plus faciles d'utilisation et adaptés au terrain (Kits PCR ou

immuno-enzymatiques, voire puces à ADN) devront être développés. Enfin il faudra attacher une attention particulière aux facteurs socio-anthropologiques de sélection des résistances, et aux liens entre l'utilisation des insecticides en agriculture et en santé publique.

Un des objectifs de la recherche sur la lutte antivectorielle sera d'évaluer des méthodes de contrôle non chimiques. Même si, dans l'immense majorité des cas, la lutte biologique contre les vecteurs s'est révélée décevante (le succès majeur venant de l'utilisation de toxines d'origine biologique issues de *Bacillus*), il est nécessaire de poursuivre des recherches dans ce domaine (autres bactéries, virus, champignons, parasites, prédateurs). Les données de terrain de biologie des populations et les résultats issus des études de génomique devront être mis à profit pour imaginer de nouvelles méthodes de contrôle. Les comportements trophiques particuliers (absorption de sucs végétaux, par exemple) pourraient être utilisés pour faire ingérer aux insectes des substances antivirales ou antiparasitaires. Une meilleure connaissance du choix du partenaire sexuel, du gîte de repos et du gîte larvaire, l'identification de gènes impliqués et la compréhension des mécanismes de leur expression pourraient permettre de développer des leurres olfactifs ou visuels.

La connaissance des mécanismes génétiques de reconnaissance et de contrôle des parasites par les vecteurs ouvre des voies prometteuses pour le contrôle. L'OMS, la fondation Bill et Melinda Gates, parmi d'autres, soutiennent la recherche de nouvelles méthodes de lutte génétique (TIS, *Wolbachia*, RNAi, etc.). Les équipes de recherche françaises doivent s'engager sur cette voie, dans le cadre de collaborations internationales. La mise en œuvre sur le terrain de ces nouvelles stratégies nécessitera des évaluations sur le terrain avec des approches expérimentales communautaires (essai d'intervention en cluster randomisé ou quasi expérimental) avec un volet d'évaluation sociale. Ces approches de recherche en santé publique nécessitent un savoir-faire conceptuel, méthodologique, opérationnel et éthique qui n'est pas l'apanage des équipes de recherche française plus rompues à l'exercice de l'essai clinique randomisé classique, en comparaison des équipes anglo-saxonnes.

4.4. Coordonner les efforts de recherche multidisciplinaires

Les vecteurs ne connaissent pas les frontières. Les recherches doivent être conduites au niveau européen, ou méditerranéen, et parfois mondial. À l'échelle de la France il n'y a pas, pour le moment, de véritable coordination nationale de la recherche sur la LAV.

Les relations entre les opérateurs de LAV, les équipes de recherche, les agences de veille et de sécurité sanitaire et les décideurs nationaux ou

régionaux sont insuffisantes et demeurent informelles. Une structure telle que le vectopôle montpelliérain qui se met en place à l'initiative de l'IRD, du Cirad, de l'EID, de université de Montpellier et du CNRS, avec le soutien de la région Languedoc-Roussillon pourrait jouer ce rôle de pôle fédérateur de recherche, d'expertise et de formation au niveau national et même européen. Il faudra veiller à ce que l'ensemble des disciplines soit représenté ou mobilisable, des SHS jusqu'à la modélisation mathématique.

La réponse conjointe à des appels d'offre français, européens, ou internationaux, sur des questions de LAV concernant la France, devrait permettre de fédérer les équipes. La difficulté actuelle est qu'il y a peu de bailleurs prêts à s'engager pour 4 ans dans le financement d'une recherche finalisée. L'ANR soutient des travaux plus fondamentaux, et d'autres bailleurs des travaux moins axés sur la recherche. Un appel d'offre spécifique, sur le thème de la LAV en France, pourrait être mis en place conjointement par les ministères de la Recherche, de la Santé, de l'Agriculture, de l'Écologie.

Bibliographie

ANGELINI P., MACINI P. *et al.*, 2008 – Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007. *Parassitologia* 50: 97-8.

BLEY D., VERNAZZA-LICHT N. (coord), 1997 – Qualité de vie. Santé, écologie, environnement, Prévenir, 33, 224.

BREY P. T., PAPIEROK B., 1987 – Laboratory procedure for the identification and preliminary screening of fungal pathogens of mosquito larvae. Document WHO, BCV/ICBA/7, 6.

CARRON A. 2007 – Traits d'histoire de vie et démographie du moustique *Aedes caspius* (Pallas, 1771) (Diptera : Culicidae) : impact des traitements larvicides. Université Paul-Valéry, Montpellier-III. Thèse de doctorat, 240.

CHANDRE F., DARRIET F. *et al.*, 1999 – Status of pyrethroid resistance in *Anopheles gambiae* sensu lato. *Bull. World Health Org.* 77: 230–234.

Changements climatiques, maladies infectieuses et allergiques. 2003 – *Annales de l'Institut Pasteur/actualités*, éditeur F. Rodhain.147.

CHOUAÏBOU M., ETANG J. *et al.*, 2008 – Dynamics of insecticide resistance in the malaria vector *Anopheles gambiae* s.l. from an area of extensive cotton cultivation in Northern Cameroon. *Trop Med Int Health* 13: 1-11.

CHRISTOPHIDES G. K., VLACHOU D. *et al.*, 2004 – Comparative and functional genomics of the innate immune system in the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Immunol Rev* 198: 127-148.

COHUET A., OSTA M.A. *et al.*, 2006 – *Anopheles* and *Plasmodium*: from laboratory models to natural systems in the field. *EMBO Rep* 7: 1285-9.

CUISANCE D. et RIOUX J. A., 2004 – Current status of medical and veterinary entomology in France. Endangered discipline or promising science? *Comp Immunol Microb Infec Diseases*: 27: 377-392.

CUISANCE D., 1989 – Le piégeage des tsé-tsé. Maisons-Alfort : IEMVT, 172 (Études et synthèses de l'IEMVT).

DARRIET F. CORBEL V., 2008 – Influence des engrais de type NPK sur l'oviposition d'*Aedes aegypti*. *Parasite*, 15, 89-92.

DARRIET F., CORBEL V., 2008 – *Aedes aegypti* oviposition in response to NPK fertilizers. *Parasite* 15: 89-92.

DARRIET F., DUCHON S. *et al.*, 2005 – Spinosad: a new larvicide against insecticide resistant mosquito larvae. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 21, 495-496.

DARRIET F., HOUGARD J. M., 1993 – Étude en laboratoire de la biologie et des capacités prédatrices de l'Hétéroptère aquatique *Ranatra parvipes vicina* (Signoret, 1880) à l'encontre des larves de moustiques. *Revue d'Hydrobiologie Tropicale*, 26, 305-311.

DIABATE A, BRENGUES C. *et al.*, 2004 – The spread of the Leu-Phe kdr mutation through *Anopheles gambiae* complex in Burkina Faso: genetic introgression and de novo phenomena. *Trop. Med. Int. Health* 12: 1267-73.

DIABATE A., BALDET T. *et al.*, 2002 – The role of agricultural use of insecticides in resistance to pyrethroids in *Anopheles gambiae* s.l. in Burkina Faso. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 67: 617-622.

DIMOPOULOS G., 2003 – Insect immunity and its implication in mosquito-malaria interactions. *Cell Microbiol*; 5: 3-14.

DJOGBENOU L., DABIRE R. *et al.*, 2008 – Identification and Geographic Distribution of the ACE-1 R Mutation in the Malaria.

DUCLOS D., 1991 – L'homme face au risque technique. L'Harmattan, Paris.

FABIANI J.-L., 1985 – Sciences des écosystèmes et protection de la nature. In : Cadoret, A. (ed.) Protection de la nature. Histoire et idéologie. De la nature à l'environnement. Paris, L'Harmattan : 77-95.

FACCHINELLI L., VALERIO L. *et al.*, 2007 – Development of a novel sticky trap for container-breeding mosquitoes and evaluation of its sampling properties to monitor urban populations of *Aedes albopictus*. /*Med Vet Entomol*/, 21 (2): 183-95.

FAO, 1987 – Effects of Agricultural Development on Vector-borne Diseases. FAO document AGI/MISC/12/87, 144.

FEDERICI B. A., 1985 – Viral pathogens. *Journal of American Mosquito Control Association*, 6, 62-64.

GEORGHIOU G. P., 1982 – The implication of agricultural insecticides in the development of resistance by mosquitoes with emphasis on Central America. *Proceed. int. Work. resistance to insecticides used in Public Health and Agriculture*, 22-26 Feb. 1982, Nat. Sci. Council, Sri Lanka, 95-121.

GINGRICH J. B., WILLIAMS G. M., 2005 – Host-feeding patterns of suspected West Nile virus mosquito vectors in Delaware, 2001-2002. /*Journal of the American Mosquito Control Association*/, 21 (2): 194-200.

GREENWOOD B. M., BOJANG K. *et al.*, 2005 – Malaria. *Lancet*. 365 (9469):1487-98.

HANDSCHUMACHER P., TALLA I. *et al.*, 1998 – D'une urgence en santé publique à une géographie de la santé à Richard-Toll. In : Brengues J., Hervé J. P., editors. *Aménagements hydro-agricoles et santé (vallée du fleuve Sénégal)*. Paris : Orstom éditions, : 151-68.

HELINSKI M. E., HASSAN M. M. *et al.*, 2008 – Towards a sterile insect technique field release of *Anopheles arabiensis* mosquitoes in Sudan: irradiation, transportation, and field cage experimentation. *Malar J* 7: 65.

HEMINGWAY J., 1983 – Biochemical studies on malathion resistance in *Anopheles arabiensis* from Sudan. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 77: 477-80.

HOLT R.A. *et al.*, 2002 – The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*, 298, 129-149,.

HOUGARD, 2008 – Les moustiquaires imprégnées. *Pour la Science*, 366, 48-52.

HOUGARD J. M., YAMEOGO L. *et al.*, 1997 – Twenty-two years of blackfly control in the onchocerciasis control programme in West Africa. *Parasitol Today*,:13(11):425-31.

HOUGARD J. M., BACK C., 1992 – Perspectives on the bacterial control of vectors in the tropics. *Parasitology Today*, 8, 364-366.

JAFFRE Y., OLIVIER DE SARDAN Jean-Pierre (eds), 2003 – Une médecine inhospitalière. Les difficiles relations entre soignants et soignés dans cinq capitales d'Afrique de l'Ouest, Paris, Karthala, 462.

KNUDSEN A. B., SLOOFF R., 1992 – Vector-borne disease problems in rapid urbanization: new approaches to vector control. *Bull World Health Organ* 70: 1-6.

LANGEWIESCHE K., 2008 – Entre perceptions scientifiques et perceptions populaires : les moustiques camarguais – un risque pour la santé publique ? Programme Eden, volet paludisme, Rapport Sciences sociales France, 6.

La systématique. Ordonner la diversité du vivant rapport sur la science et la technologie, rst n° 11, Académie des sciences, octobre 2000. 257.

LENORMAND T., BOURGUET D. *et al.*, 1999 – Tracking the evolution of insecticide resistance in the mosquito *Culex pipiens*. *Nature* 400:861-4.

LEPORE T. J., POLLACK R. J. *et al.*, 2004 – A readily constructed lard-can trap for sampling host-seeking mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc* /, 20 (3): 321-2.

Les formations et la transmission du savoir en entomologie actes du colloque des 24 et 25 février 2000. Palais du Luxembourg, Paris. 109.

LICCIARDI S., HERVE J. P. *et al.*, 2006 – Lethal and behavioural effects of three synthetic repellents (DEET, IR3535 and KBR 3023) on *Aedes aegypti* mosquitoes in laboratory assays. *Medical and Veterinary Entomology* 20:288-293.

LINES J. D., 1988 – Do agricultural insecticides select for insecticide resistance in mosquitoes? A look at the evidence. *Parasitology Today* 7: 17-20.

LINTHICUM K. J., BAILEY C. L. *et al.*, 1987 – Detection of Rift Valley fever viral activity in Kenya by satellite remote sensing imagery. *Science* 235: 1656-9.

MEISWINKEL R., 1998 – The 1996 outbreak of African horse sickness in South Africa - the entomological perspective. *Arch Virol Suppl* /, 14: 69-83.

MOSS J. I., 1996 – Synergism of toxicity of N,N-diethyl-m-toluamide to German cockroaches (Orthoptera: Blattellidae) by hydrolytic enzyme inhibitors. *J Econ Entomol* 89: 1151-5.

MUSHINZIMANA E., MUNGA S. *et al.*, 2006 – Landscape determinants and remote sensing of anopheline mosquito larval habitats in the western Kenya highlands. *Malar J* 5: 13.

N'GUESSAN R, ROWLAND M. *et al.*, 2006 – Evaluation of synthetic repellents on mosquito nets in experimental huts against insecticide-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100: 1091-7.

PEEM, 1987 – Report of the 7th Meeting. WHO Document VBC/87.2, 72.

PENNETIER C., CORBEL V. *et al.*, 2007 – Synergy between repellents and non-pyrethroid insecticides strongly extends the efficacy of treated nets against *Anopheles gambiae*. *Malar J* 6: 38.

PENNETIER C., CORBEL V. *et al.*, 2005 – Combination of a non-pyrethroid insecticide and a repellent: a new approach for controlling knockdown-resistant mosquitoes. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 72:739-44.

PONÇON N, TRAN A, *et al.*, 2008 – A quantitative risk assessment approach for mosquito-borne diseases: malaria re-emergence in southern France. *Malar J* 7: 147.

PONÇON N., BALENGHIEN T. *et al.*, 2007 – Effect of local anthropogenic changes on potential malaria vector *Anopheles hyrcanus* and West Nile virus vector *Culex modestus*, Camargue, France. *Emerg Infect Dis* 13: 1810-1815.

RANDOLPH S. E., 2004 – Evidence that climate change has caused “emergence” of tick-borne diseases in Europe? *Int J Med Microbiol.* 293 Suppl 37:5-15.

RAYMOND, 2001 – Principaux mécanismes de résistance aux insecticides ont été mis en évidence au sein des populations traitées de moustiques.

RAYMOND M., BERTICAT C. *et al.*, 2001 – Insecticide resistance in the mosquito *Culex pipiens*: what have we learned about adaptation ? *Genetica* 112:287-296.

REITER P., 1987 – A revised version of the CDC Gravid Mosquito Trap. *J Am Mosq Control Assoc*, 3 (2): 325-7.

REITER P., JAKOB W. L. *et al.*, 1986 – Evaluation of the CDC gravid trap for the surveillance of St. Louis encephalitis vectors in Memphis, Tennessee. *J Am Mosq Control Assoc*, 2 (2): 209-11.

RENAULT P., SOLET J. L. *et al.*, 2007 – A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg* 77: 727-31.

RODHAIN, PEREZ, 1985 – Précis d'entomologie médicale et vétérinaire. Maloine. Paris.458.

ROGERS D. J., RANDOLPH S. E. *et al.*, 2002 – Satellite imagery in the study and forecast of malaria. *Nature* 415: 710-5.

ROUQUETTE M.-L., 1988 – La psychologie politique. Paris : Presses Universitaires de France. 2^e édition revue : 1995.

SAME EKOBO A., FONDJO E. *et al.*, 2001 – Grands travaux et maladies à vecteurs au Cameroun. Expertise collégiale de l'IRD. IRD édition. 231.

SERANDOUR J., 2007 – Contribution à l'étude des moustiques anthropophiles de France : le cas particulier du genre *Coquillettidia*. Thèse de doctorat. Université Joseph-Fourrier, Grenoble.

TAKKEN W., KNOLS B. G., 1999 – Odor-mediated behavior of Afrotropical malaria mosquitoes. *Annu Rev Entomol* 44: 131-157.

Vector *Anopheles gambiae* in South-Western Burkina Faso, West Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 78: 298–302.

WHO, 1986 – Resistance of vectors and reservoirs of disease to pesticides. Tenth report of the WHO Expert Committee on Vector Biology and Control. WHO Tech. Rep. Ser. 737, 87 pp.

YEBAKIMA A., CHARLES C. *et al.*, 2004 – Genetic heterogeneity of the dengue vector *Aedes aegypti* in Martinique. *Tropical Medicine and International Health*, vol.9, n° 5, pp 582-587.

YEBAKIMA A., YP-TCHA M. *et al.*, 2005 – L'indice de Breteau pondéré : un outil d'aide à la décision dans la lutte contre *Aedes aegypti* et la prévention de la dengue en Martinique. *Bull. Path. exot.*, 98 (1), 61.

YEN J. H., BARR A. R., 1973 – The etiological agent of cytoplasmic incompatibility in *Culex pipiens*. *J. Invertebr. Pathol.* 22, 242–250.

ZONABEND F., 1993 – Au pays de la peur déniée. In : *Communications* 57 : 121-30.

Annexe

Récapitulatif non exhaustif des groupes de recherche universitaires et des instituts travaillant sur la LAV et les vecteurs

1. Universités :

Grenoble : sensibilité aux insecticides, xénobiotiques, biologie et génétique des vecteurs

Tours : biologie et génétique des vecteurs

Angers : mécanismes d'action Insecticides.

Marseille : biologie des vecteurs, interaction vecteur - pathogènes

Nice : biologie des vecteurs

Paris 6 : biologie et génétique des populations...

2. Instituts

IRD : biologie et génétique des vecteurs, interaction vecteur - pathogènes, nouveaux insecticides, stratégies de lutte, modèles, SHS

Cirad : biologie et génétique des vecteurs, interaction vecteur - pathogènes, modèles

Service de santé des armées : biologie et génétique des vecteurs, stratégies de lutte

CNRS : biologie et génétique des vecteurs, interaction vecteur - pathogènes, insecticides, stratégies de lutte, modèles, SHS

Inra : biologie et génétique des vecteurs, interaction vecteur - pathogènes, insecticides, stratégies de lutte, modèles, action des pesticides

IP et Réseau IP : biologie et génétique des vecteurs, interaction vecteur - pathogènes

Cnes : modèles

Service de santé des armées : biologie des vecteurs, interaction vecteur - pathogènes, stratégies de lutte, modèles, risque entomologique.