

Évaluation d'un répulsif à base de DEET sur trois vecteurs du paludisme en Afrique centrale

Gilbert Le Goff, Vincent Robert, Pierre Carnevale

L'intérêt de la lutte antivectorielle appliquée à la lutte antipaludique a été relancé après les difficultés des campagnes de chimioprophylaxie et l'apparition de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux antipaludiques classiques [1]. Dans le cadre des méthodes individuelles et familiales de protection contre les vecteurs du paludisme, l'emploi de moustiquaires imprégnées d'insecticide rémanent est recommandé. L'efficacité de cette méthode semble attestée. Mais elle ne protège le dormeur que s'il dispose d'une moustiquaire de lit, ou bien la maisonnée si les moustiquaires sont posées sur les portes et les fenêtres. Contre les piqûres des moustiques agressifs aux heures d'éveil ou à l'extérieur des maisons, les serpentins ou les répulsifs sont utilisables.

Les principaux répulsifs de synthèse contre les insectes sont le DEET (diéthyltoluamide), le DMP (diméthylphthalate), le IND (indalone), le EHD (2-éthyl-1, 3-hexanediol) et le DEPA (diéthylphénylacétamide). Le plus classique est le DEET, découvert par le Département de l'Agriculture pour le Département de l'Armée américain en 1953 [2]. Le plus récent, et d'efficacité comparable au DEET, est le DEPA [3]. Pour de plus amples renseignements sur les répulsifs contre les arthropodes d'inté-

rêt médical, le lecteur intéressé consultera l'excellente revue de Rao *et al.* [4].

En matière de prévention des piqûres de moustiques, l'utilisation des répulsifs souffre de deux limites :

– la protection est rarement absolue, même juste après l'application du produit ;

– la durée de protection est de l'ordre de quelques heures mais n'atteint pas la nuit complète.

Il en résulte que les répulsifs sont considérés comme une bonne méthode d'appoint, sans être la base d'une stratégie de prévention des piqûres de moustiques. L'efficacité des répulsifs sur les moustiques est connue de longue date. Mais elle est très variable, selon les genres et les espèces [5, 6]. De plus, les résultats obtenus par des tests réalisés en laboratoire avec des souches d'élevage et ceux obtenus sur le terrain avec des souches sauvages sont parfois très différents [7]. L'efficacité du DEET contre les anophèles, notamment *Anopheles gambiae*, a seulement été observée en insectarium [8].

Cette étude se propose d'évaluer, sur le terrain, l'efficacité insectifuge d'une formulation de DEET à 50 % de matière active sur les vecteurs majeurs du paludisme humain en Afrique intertropicale.

Matériel et méthodes

Le répulsif utilisé était le DEET. Il se présentait en solution à 50 % de matière active dans de l'éthanol (les formulations commerciales les plus distribuées sont à 75 % de matière active, voire plus). À l'aide d'une pipette, 500 µl du pro-

duit étudié, soit approximativement douze gouttes, ont été versés goutte à goutte sur chaque jambe, du haut du genou à l'extrémité du pied. Le répulsif a été étalé à la main, sur approximativement 200 cm² de peau, soit une dose de 0,11 mg de matière active/cm².

L'efficacité de la formulation a été évaluée sur l'homme, en comparant les échantillons de moustiques agressifs capturés sur des hommes enduits de répulsif par rapport aux échantillons capturés sur des témoins (sans répulsif). Les captures de moustiques se sont déroulées la nuit, de 20 heures à 6 heures, selon la méthode classique du captureur assis, prélevant les moustiques sur ses jambes à l'aide de tubes à hémolyse. Les captures ont été réalisées simultanément dans deux maisons du village de Dondjengué situé sur la rive droite du fleuve Sanaga, dans le département de la Sanaga-Maritime, en zone forestière du Cameroun. Les captureurs étaient répartis en deux équipes de quatre, travaillant pendant cinq heures d'affilée (de 20 heures à 1 heure ou bien de 1 heure à 6 heures). Deux captureurs travaillaient simultanément dans une même chambre à coucher par maison : l'un était enduit de répulsif, l'autre non. Un système de permutation circulaire (du lieu de capture, des tranches horaires et du traitement) a été établi pour chacun des captureurs afin de réduire l'effet individuel.

Pour l'évaluation de l'efficacité du répulsif pendant les cinq premières heures, le produit a été appliqué juste avant le début de la capture, à 20 heures pour la première équipe de captureurs et à 1 heure pour la seconde ; pour l'évaluation de la sixième à la quinzième heure,

G. Le Goff, V. Robert : Département d'entomologie médicale, OCEAC, BP 288, Yaoundé, Cameroun.
P. Carnevale : OMS/DLMT, 1211 Genève 27, Suisse.

Tirés à part : G. Le Goff

27 MARS 1995

Cahiers Santé 1994 ; 4 : 269-73

269

O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 41557 ex 1

Cote : B

le produit a été appliqué à 15 heures (cinq ou dix heures avant le début de chaque capture) et, enfin, pour l'évaluation après la quinzième heure, le produit a été appliqué à 10 heures du matin (dix à quinze heures avant le début de chaque capture).

Trois situations différentes ont été étudiées :

– les captureurs au repos, qui sont tous restés inactifs et à l'ombre en attendant le début de la capture ;

– les captureurs en sudation modérée pendant la capture, qui ont trottiné pendant les dix premières minutes de chaque tranche horaire de capture ;

– les captureurs en activité normale avant la capture. Le répulsif leur a été appliqué à 15 heures, après quoi, ils ont fait ce que bon leur semblait jusqu'au début des captures (à 20 heures ou bien à 1 heure); il leur avait été demandé d'éviter tout contact de l'eau avec leurs jambes enduites de répulsif.

Une fois capturés, les anophèles ont été triés, identifiés et disséqués. L'âge physiologique des spécimens observés a été déterminé sur l'aspect des trachéoles ovariennes selon la méthode de Detinova [9] ; ceci a permis d'évaluer le taux de parturité qui est le rapport du nombre de femelles pares sur l'ensemble des femelles pares et nullipares. La présence de sporozoïtes dans les glandes salivaires a été recherchée au microscope, entre lame et lamelle, après écrasement et sans coloration.

Ensuite, le pourcentage de réduction du nombre de piqûres, pour une tranche horaire donnée, a été calculé en faisant la différence entre 100 %, correspondant aux captures du témoin, et le pourcentage équivalent aux captures du sujet traité.

Enfin, les comparaisons des pourcentages ont été effectuées en utilisant le test du chi-carré de Pearson ou la probabilité exacte de Fischer quand les effectifs théoriques étaient trop faibles.

Résultats

Les résultats, obtenus entre le 11 mars et le 25 juin 1992, portent sur un total de vingt nuits de capture, représentant soixante-huit unités de cinq heures de capture. La répartition de ces unités de capture est donnée dans le *tableau 1*.

À la dose employée, aucune irritation n'a été rapportée par les volontaires ayant participé aux essais.

Trois espèces d'anophèles ont été rencontrées : *Anopheles gambiae* ss, *An. nili* et *An. funestus* (*tableau 2*). Elles représentaient respectivement 54,1, 16,8 et 29,1 % des captures d'anophèles sur hommes avec répulsif et 52,8, 16,6 et 30,6 % des captures sur hommes témoins. Cette différence de répartition n'était pas significative ($p = 0,697$). Il en résulte que la répartition spécifique des populations anophéliennes capturées sur homme avec répulsif ne différait pas significativement de celle des populations capturées sur homme témoin.

Les taux de parturité d'*An. gambiae*, *An. nili* et *An. funestus* étaient respectivement de 72,7, 63,5 et 74,2 % pour les spécimens récoltés sur captureurs traités et de 72,6, 74,2 et 67,3 % pour ceux pris sur témoins (*tableau 3*). Ces différences n'étaient significatives pour aucune des espèces (respectivement $p = 0,986$, $p = 0,119$, $p = 0,290$). Il en

Tableau 1

Nombre d'unités de capture de cinq heures, effectuées selon trois modalités (Mbébé-Kikot, Cameroun, 1992)

Modalités de capture	Nombre d'heures après application du répulsif			
	0-5	6-10	11-15	16-20
Captureurs au repos	16	20	16	4
Captureurs en sudation modérée	4	–	–	–
Activité normale avant la capture	–	8	–	–

Numbers of capture units of five hours, for each of three methods (Mbébé-Kikot, Cameroon, 1992)

Tableau 2

Répartition spécifique des captures d'anophèles en fonction du traitement (Mbébé-Kikot, Cameroun, 1992)

Espèces	Effectif capturé		Distribution (%)	
	Avec répulsif	Témoin	Avec répulsif	Témoin
<i>An. gambiae</i>	517	976	54,1	52,8
<i>An. nili</i>	161	306	16,8	16,6
<i>An. funestus</i>	278	566	29,1	30,6

Species distribution of the captured *Anopheles* according to treatment (Mbébé-Kikot, Cameroon, 1992)

Tableau 3

Taux de parturité des populations anophéliennes par espèce en fonction du traitement (Mbébé-Kikot, Cameroun, 1992)

	<i>An. gambiae</i> % (nombre)	<i>An. nili</i> % (nombre)	<i>An. funestus</i> % (nombre)
Avec répulsif	72,7 (260)	63,5 (85)	74,2 (89)
Témoin	72,6 (380)	74,2 (97)	67,3 (110)

Test statistique : non significatif

Parous rate of anophelines populations according to treatment (Mbébé-Kikot, Cameroon, 1992)

résulte que l'âge physiologique moyen des espèces d'anophèles capturées sur homme avec répulsif ne différait pas significativement de celui des espèces capturées sur homme témoin.

Les indices sporozoïtiques d'*An. gambiae*, d'*An. nili* et d'*An. funestus* étaient respectivement de 10,3, 2,1 et 1,5 % pour les captureurs traités, et de 6,4, 0 et 2,7 % pour les témoins (tableau 4). Pour *An. gambiae*, cette différence était significative ($\chi^2 = 4,08$; $p = 0,043$) mais difficilement explicable puisque les âges physiologiques moyens ne différaient pas. Pour *An. nili* et *An. funestus*, ces différences n'étaient pas significatives ($p = 0,187$ et $p = 0,703$ respectivement). L'efficacité répulsive du produit à la dose utilisée n'a pas procuré une protection totale à l'individu traité.

Le taux de piqûres a décroît avec le temps en suivant une pente régulière (figure 1) : il était constant, de l'ordre de 90 % pendant les quatre premières heures après traitement, puis en moyenne de 85 % pour les cinq premières heures, de 48 % de la sixième à la dixième heure et de 24 % de la onzième à la quinzième heure. L'efficacité finissait par devenir négligeable (8 %) à partir de la quinzième heure (tableau 5). Ces observations ont été constatées pour chacune des trois espèces d'anophèles. Il est à noter que les taux de réduction des piqûres, notamment au cours des cinq premières heures après traitement (85 %), ont été reproductibles pour les deux demi-nuits de 20 heures à 1 heure et de 1 heure à 6 heures, et également pour les différentes nuits de capture.

Le pourcentage de réduction du nombre de piqûres d'anophèles par rapport au témoin n'a pas présenté de différence significative au cours de chacune des cinq premières heures ($\chi^2_4 = 8,13$, $p = 0,087$) ; il le devenait dès la sixième heure ($\chi^2_5 = 20,8$, $p < 0,0001$). L'effet insectifuge maximal du produit a donc été observé pendant plus de cinq heures et moins de six heures.

La sudation modérée, entretenue au cours des cinq premières heures après traitement, n'a pas présenté de conséquence significative : le taux de piqûres d'anophèles a été réduit de 85 % pour les captureurs ayant fourni un effort physique. Le pourcentage de réduction du nombre de piqûres par rapport à celui des captureurs restés au repos ne présentait pas de différence significative ($\chi^2 = 0,96$, $p = 0,327$).

Tableau 4

Indices sporozoïtiques des populations anophéliennes en fonction du traitement (Mbébé-Kikot, Cameroun, 1992)

	<i>An. gambiae</i> % (nombre)	<i>An. nili</i> % (nombre)	<i>An. funestus</i> % (nombre)
Avec répulsif	10,3 (350)	2,1 (94)	1,5 (135)
Témoin	6,5 (496)	0,0 (123)	2,7 (188)
Test statistique	p < 0,05		non significatif

Sporozoitic indices of populations of *Anopheles* according to treatment (Mbébé-Kikot, Cameroon, 1992)

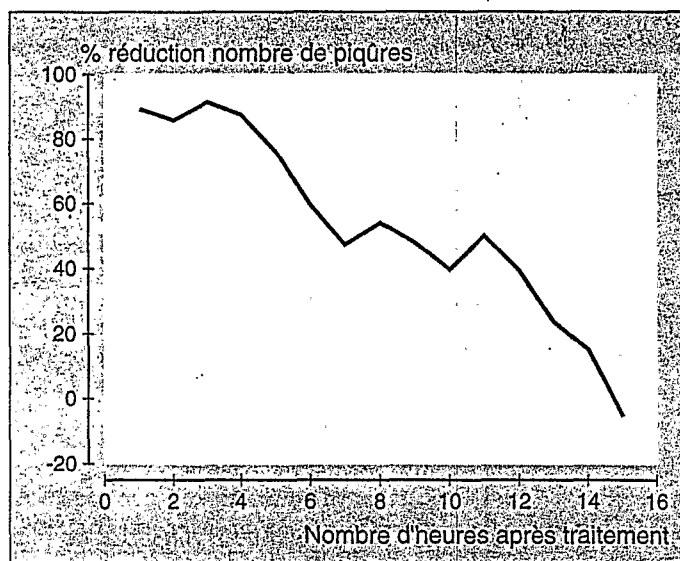


Figure 1. Évolution du pourcentage de réduction du nombre de piqûres d'anophèles en fonction du nombre d'heures après traitement.

Figure 1. Percentage reduction in numbers of bites according to time since application.

Tableau 5

Pourcentages de réduction du nombre de piqûres par rapport aux témoins par espèce d'anophèle, en fonction de la durée de l'application du produit

Nombre d'heures après traitement	<i>An. gambiae</i> % (nombre)	<i>An. nili</i> % (nombre)	<i>An. funestus</i> % (nombre)	Anophelinae % (nombre)
Jusqu'à 5 heures	86 (207)	96 (47)	82 (222)	85 (486)
De 6 à 10 heures	50 (560)	48 (251)	43 (324)	48 (1 137)
De 11 à 15 heures	24 (726)	24 (169)	26 (298)	24 (1 191)
De 16 à 20 heures	10 (120)	3 (195)	25 (49)	8 (364)

Reduction in numbers of bites according to duration of application, as percentages of controls for each species

Summary

Evaluation of DEET repellent on three malaria vectors in Central Africa

G. Le Goff, V. Robert, P. Carnevale

As part of the framework of studies on personal protection against disease-transmitting mosquitoes, a field evaluation was carried out in a forest area of Cameroon on human subjects to assess the efficacy of a common repellent: DEET (a 50% active ingredient formulation).

One ml of DEET applied to the legs of resting persons gave an 85% reduction in Anopheles bites during the 5 hours following application. The repellent effect decreased gradually with time. The effect was more than 90% maximum after 3 hours, 50% by about the seventh hour and declined to 0% from the fifteenth hour onwards. No difference was found between the three Anopheles species: Anopheles gambiae ss, An. nili and An. funestus.

The longevity and infectivity of Anopheles populations caught on humans with repellent and on untreated controls were similar. Thus the reduction of biting rate can be considered equivalent to the reduction in malaria transmission.

The effect of sweating on the loss of the applied repellent was studied. Moderate sweating, corresponding to normal activity, did not reduce the efficacy of the repellent. More profuse sweating did not significantly reduce repellent efficacy.

We conclude that the tested formulation of DEET has the same efficacy as commercial formulations already on the market. Protection did not last the whole night, which is the time required for protection against malarial infection. However, good protection levels lasted more than 5 hours. This is long enough to reduce significantly the risk of transmission in the evening before sleeping under an impregnated bed-net, for example.

Cahiers Santé 1994 ; 4 : 269-73.

Une activité sociale normale, pendant les cinq heures suivant l'application du répulsif et avant la capture, n'a pas présenté de véritable conséquence : le taux de piqûres d'anophèles a été réduit de 50 % pour les captureurs maintenus en repos ombragé et de 45 % pour ceux restés en activité modérée sans surveillance ($\chi^2 = 0,47$, $p = 0,494$). La différence des taux de répulsion entre captureurs au repos et captureurs sans surveillance semble avoir varié selon l'espèce de l'anophèle : 13 % pour *An. gambiae*, 3 % pour *An. nili* et 23 % pour *An. funestus*, mais ces différences n'étaient pas importantes : (respectivement, $p = 0,257$, $p = 0,752$, $p = 0,249$).

Discussion

La répulsion du DEET a été suffisante pour permettre une réduction du

nombre de piqûres d'anophèles de plus de 90 %, comme cela est préconisé pour un bon répulsif [10], pendant trois heures. Elle a été en moyenne de 85 % au cours des cinq premières heures après traitement. La répulsion du produit était comparable pour les trois espèces d'anophèles étudiées.

La formulation testée de DEET a apporté une protection pendant cinq à six heures. La répulsion du produit a décliné progressivement avec le temps jusqu'à s'annuler à partir de la quinzième heure après le badigeonnage. À ce moment, l'effet répulsif était négligeable mais nous n'avons jamais observé de phénomène d'attraction dû à un faible dosage du produit, contrairement à certains auteurs [11]. Kumar *et al.* [6] ont rapporté que, dans une évaluation de terrain, le DEET employé à une dose quatre fois et demie supérieure à celle de l'étude a procuré une protection pendant sept heures et

demie contre *Culex quinquefasciatus* en Inde.

L'activité des captureurs et/ou les conditions climatiques à l'origine d'une sudation non prononcée ont entraîné une légère perte de l'efficacité répulsive ; mais nos observations n'ont pas permis de montrer que cette réduction d'efficacité était significative.

Des enquêtes de comportements ont montré que les répulsifs classiques n'étaient pratiquement pas utilisés par les autochtones [12, 13]. Mais l'emploi de bracelets imprégnés de DEET, que l'on peut mettre aux poignets et aux chevilles, pourrait constituer une méthode individuelle ou familiale destinée, en particulier, aux jeunes enfants [14, 15]. De nouvelles formulations qui ralentissent la dégradation ou l'élimination du principe actif ont été mises au point avec succès [16, 17]. Ces améliorations permettent d'envisager une plus large utilisation de ce type de produit.

Conclusion

L'observation qui vient d'être faite permet de recommander le produit testé. Son application sur la peau réduit considérablement le risque d'impaludation. Plus généralement, l'utilisation du DEET ou d'autres répulsifs peut être recommandée avant l'utilisation de moustiquaires de lit imprégnées. En zone à risque, les personnes *a priori* sans immunité protectrice sont les plus intéressées par les répulsifs : expatriés, touristes ou résidents, autochtones, citoyens en déplacement... ■

Remerciements

L'assistance technique de Jean-Claude Toto et de Louis Gouagna a été appréciée. Nous remercions Christiane Bourderiou et Eric Lundwall pour nous avoir procuré le répulsif, et Bert Mulder pour la traduction anglaise du résumé. Le financement de cette étude a été assuré conjointement par le ministère français de la Coopération (Programme mobilisateur paludisme inter-États, FAC n° 91013800) et par l'Orstom.

Références

1. Mouchet J, Robert V, Carnevale P, et al. Le déficit de la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale : place et limite de la lutte antivectorielle. *Cahiers Santé* 1991 ; 1 : 277-88.
2. McCabe E, Barthel W, Gertler S, Hall S. Insect repellents. III. N,N-diethylamides. *J Org Chem* 1954 ; 19 : 493-98.
3. Rao S, Rao K. Insect repellent N,N-diethylphenylacetamide: an update. *J Med Entomol* 1991 ; 28 : 303-6.
4. Rao S, Rao K, Ramachandran P. Chemistry, efficacy and toxicology of insect repellents. *J Sci Indian Res* 1988 ; 47 : 722-35.
5. Rutledge L, Collister D, Meixsell V, Einsenberg G. Comparative sensitivity of representative mosquitoes (Diptera: Culicidae) to repellents. *J Med Entomol* 1983 ; 20 : 506-10.
6. Kumar S, Prakash S, Sharma R, et al. Field evaluation of three repellents against mosquitoes, black flies and land leeches. *Indian J Med Res* 1984 ; 80 : 541-45.
7. Reiffenrath W, Akers W. Field testing of repellents against anopheline mosquitoes. *Mosq News* 1981 ; 41 : 276-80.
8. Robert L, Hallam J, Seeley D, Roberts L, Wirtz R. Comparative sensibility of four Anopheles (Diptera : Culicidae) to five repellents. *J Med Entomol* 1991 ; 28 : 417-20.
9. Detinova T. Méthodes à appliquer pour classer par groupe d'âge les diptères présentant une importance médicale. *OMS, Sér Monogr* 1963 ; 47 : 220.
10. Curtis C. Personal protection methods against vectors of disease. *Rev Med Vet Entomol* 1992 ; 10 : 543-53.
11. Mehr Z, Rutledge L, Buescher R, Gupta R, Zakaria M. Attraction of mosquitoes to diethyl methylbenzamide and ethyl hexanediol. *J Amer Mosq Contr Assoc* 1990 ; 6 : 469-76.
12. Louis JP, Le Goff G, Trebucq A, et al. Faisabilité de la stratégie de lutte par moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide rémanent en zone rurale. *Ann Soc Belge Méd Trop* 1992 ; 72 : 189-96.
13. Desfontaine M, Gelas H, Cabon H, Goghomo A, Kouka-Bemba D, Carnevale P. Évaluation des pratiques et des coûts de la lutte antivectorielle à l'échelon familial en Afrique centrale. II-Ville de Douala (Cameroun), juillet 1988. *Ann Soc Belge Méd Trop* 1990 ; 70 : 137-44.
14. Curtis C, Lines J, Ijumba J, Callagan A, Hill N, Karimzad M. The relative efficacy of repellents against mosquito vectors of diseases. *Med Vet Entomol* 1987 ; 1 : 109-19.
15. Lines J, Curtis C, Myamba J, Njau R. Tests of repellent or insecticide impregnated curtains, bednets and anklets against malaria vectors in Tanzania. Genève : OMS, 1985 ; WHO/VBC/85.920.
16. Annis B. Comparison of the effectiveness of two formulations of DEET against *Anopheles flavirostris*. *J Amer Mosq Contr Assoc* 1990 ; 6 : 430-32.
17. Gupta R, Rutledge L. Controlled release repellent formulation on human volunteers under three climatic regimens. *J Amer Mosq Contr Assoc* 1991 ; 7 : 480-93.

Résumé

L'efficacité d'un répulsif classique, le DEET (diéthyltoluamide) dans une formulation à 50 % de matière active, a été évaluée en Afrique intertropicale contre les piqûres des vecteurs majeurs du paludisme, par la méthode classique des captures sur homme.

Avec 1 ml de DEET appliqué sur les jambes d'une personne au repos, un effet insectifuge moyen de 85 % a été obtenu pendant les cinq premières heures, mais il n'a jamais atteint 100 % même pendant la première heure après l'application du produit. Il a diminué progressivement avec le temps : plus de 90 % pendant les trois premières heures, 50 % vers la septième heure, nul à partir de la quinzième heure.

L'effet de la sudation, éventuellement susceptible d'accroître la vitesse d'élimination du répulsif, n'a pas réduit significativement son efficacité.

La formulation testée de DEET procure à l'utilisateur une bonne protection pendant cinq à six heures : son application sur la peau réduit considérablement le risque d'impaludation et peut être conseillée comme méthode d'appoint dans la prévention des piqûres de vecteur du paludisme en Afrique.

JL John Libbey
EUROTEXT



DANIÈLE LATIN
AMBROISE QUEFFelec
JEAN TABI-MANGA
1993, broché, 480 pages
200 FF.

Prix préférentiel : Afrique, Asie
Amérique du Sud, Haïti, 80 FF*

INVENTAIRE DES USAGES DE LA FRANCOPHONIE : NOMENCLATURES ET MÉTHODOLOGIES

Collection actualité scientifique
co-édition John Libbey Euro-
text/AUPELF-UREF

NOM Prénom
Adresse

Désire recevoir
Inventaire des usages de la francophonie
soit au prix de 230 FF (200 FF + 30 FF de port)
soit au prix de 110 FF (80 FF + 30 FF de port)
et joint mon règlement à l'ordre de

John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 MONTROUGE FRANCE
Tel. (1) 46 73 06 60