

L'efficacité des principaux répulsifs contre les moustiques les plus dangereux

Nouvelle stratégie de lutte ciblée contre les vecteurs les plus susceptibles de transmettre des pathogènes

Anna COHUET, Unité MIVEGEC, Montpellier

Les partenaires : **Laurent Dormont**, CEFE-CNRS, Interactions Biotiques, Montpellier - **Amanan Alphonsine Koffi**, Institut Pierre Richet (IPR), Bouaké, Côte d'Ivoire

Projet de recherche (2016 - 2020) – Financement : 199.264 € – Contact : anna.cohuet@ird.fr

Mots-clés : lutte contre moustique, arbovirose, paludisme, *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti*, *Anopheles gambiae*, résistance, pyréthri-noïde, méthode alternative, arbovirus, moustique, insecticide, répulsif

Présentés dans le No 10 des Cahiers de la Recherche (oct. 2017), ces travaux ont été menés de novembre 2016 à mars 2020. L'article publié¹⁰⁰ alors est complété ici par les résultats scientifiques.

Pour lutter contre les maladies qui peuvent être transmises par piqûres de moustiques, les stratégies de lutte anti-vectorielle (LAV) se heurtent à un arsenal chimique très restreint.

- En cas d'épidémie d'arbovirose : la lutte contre les moustiques adultes *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* (dont le pic d'agressivité est diurne) repose sur des pulvérisations spatiales d'insecticides qui appartiennent le plus souvent à la famille

des pyréthri-noïdes¹⁰¹. Cependant, les risques de développement de résistances sont à craindre chez *Ae. albopictus* tandis qu'*Ae. aegypti* est déjà largement résistant aux pyréthri-noïdes.

- Dans la lutte contre le paludisme : les femelles *An. gambiae* piquent, quant à elles, principalement la nuit. Il est donc possible de se protéger avec des moustiquaires imprégnées elles-aussi avec des pyréthri-noïdes, mais la résistance à ces insecticides menace leur efficacité.



Illustration 16 : *Aedes aegypti* (Auteur : Dr Henry D. Pratt – CDC)

Un besoin d'alternatives

L'usage massif des pyréthri-noïdes à des fins de santé publique et surtout en agriculture a entraîné la sélection de moustiques résistants, ce qui compromet l'efficacité des campagnes de LAV. Outre une moindre efficacité, ces insecticides présentent d'autres inconvénients comme leur impact sur l'environnement, notamment leur toxicité pour les insectes non ciblés. De tout cela, résulte un rapport coût/efficacité incertain et une mauvaise acceptabilité dans certains cas. Comme l'a souligné l'avis de l'Anses de janvier 2013¹⁰², il existe donc un réel besoin d'alternatives aux insecticides pour la protection contre les

¹⁰⁰ Anna Cohuet, Cédric Pennetier. L'efficacité des principaux répulsifs contre les moustiques les plus dangereux : Nouvelle stratégie de lutte ciblée contre les vecteurs les plus susceptibles de transmettre des pathogènes. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2017, Résistances et méthodes alternatives, pp.18-20. (anses-01795183)

¹⁰¹ Pour des raisons d'innocuité pour l'homme.

¹⁰² Anses, *Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV)*, avis et rapport d'expertise collective, janvier 2013.

piqûres de moustiques les plus susceptibles de transmettre des agents pathogènes.

Les principaux répulsifs

Ainsi les répulsifs, dont l'utilisation se limitait principalement aux voyageurs, voient subitement leurs intérêts scientifiques et opérationnels augmenter. En effet, l'offre commerciale pour ces substances s'est accrue, au cours des dernières années, avec des substances naturelles¹⁰³ ou synthétiques¹⁰⁴ mais leur efficacité ou les conditions optimales d'utilisation ne sont pas toujours établies.

La récente réglementation biocide¹⁰⁵ tente d'encadrer au mieux l'évaluation de ces substances répulsives, mais les études rigoureuses utilisant des protocoles pertinents et standardisés sont encore trop rares, si bien que leur utilisation demeure aujourd'hui encore largement empirique.



Illustration 17 : *Anopheles Gambiae* (Photo : James Gathany – CDC)

Le projet de recherche : TARGET

Le projet consiste à évaluer les principaux répulsifs d'intérêt autorisés par la réglementation biocide, à étudier leur efficacité et leurs modes d'action chez trois espèces

vectrices de pathogènes (*Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* et *An. gambiae*), tout en prenant en compte, de manière innovante, l'état physiologique du moustique :

- La résistance aux insecticides, répandue chez la plupart des moustiques vecteurs, est suspectée d'interagir avec l'efficacité des répulsifs. Les mécanismes de résistance les plus connus affectent le système nerveux de l'insecte, dont le rôle est essentiel dans l'intégration des messages olfactifs (attractifs ou répulsifs). Des données préliminaires ont montré, par exemple, une efficacité moindre du DEET chez des anophèles comme *An. gambiae* déjà résistants par ailleurs aux pyréthrinoïdes.
- Le moustique vecteur devient infectieux et donc dangereux lorsque les agents pathogènes ont terminé leur période d'incubation. Par exemple, en ce qui concerne les vecteurs de *Plasmodium*¹⁰⁶, on considère que les sporozoïtes (le stade parasitaire qui infecte de nouveaux hôtes) atteignent les glandes salivaires du vecteur deux semaines après que celui-ci ait été infecté, alors que sa durée de vie est de trois semaines environ. Ainsi, seuls les moustiques âgés sont capables de transmettre des *Plasmodium*. La question est donc de savoir si les moustiques âgés ont une sensibilité aux répulsifs différente de celle des plus jeunes et répondre ainsi de différente manière.
- Dans la plupart des contextes de transmission, on peut considérer que la très grande majorité des moustiques infectieux¹⁰⁷ a eu au moins une expérience de repas de sang sur l'humain (le repas les ayant infectés), éventuellement en présence d'un répulsif. Des données suggèrent une efficacité diminuée du

¹⁰³ Ex. huiles essentielles de plantes ou leurs extraits.

¹⁰⁴ Substances actives : DEET (N₁,N-diéthyl-m-toluamide), IR35-35 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle), KBR3023 (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1/icaridine), PMDRBO (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol).

¹⁰⁵ Directive biocide 98/8/CE.

¹⁰⁶ Parasite à l'origine du paludisme.

¹⁰⁷ La transmission dite « verticale », c'est-à-dire la transmission d'une femelle infectée à sa descendance, est selon les pathogènes considérés ici nulle ou si faible qu'elle ne contribue que de manière anecdotique à la transmission.

DEET, chez *Ae. aegypti*, après un premier contact ; ce qui reste à démontrer avec d'autres espèces de moustiques et avec d'autres molécules répulsives.

- Il faut aussi considérer que l'infection modifie le comportement des moustiques infectieux. Ils sont susceptibles de voir leur agressivité augmentée lorsque les pathogènes sont présents dans les glandes salivaires ; ils sont aussi plus sensibles à certains stress. Par conséquent, les évaluations de répulsifs sur des moustiques non infectés peuvent potentiellement sous/sur-évaluer leur efficacité sur la transmission.

La résistance aux insecticides, l'âge, l'expérience et le statut infectieux sont autant de composantes rarement considérées dans l'étude du comportement des moustiques vecteurs et négligées lors de l'évaluation des répulsifs. L'originalité du projet consiste donc à se focaliser, de manière expérimentale, sur les moustiques les plus dangereux¹⁰⁸ en vue d'élaborer des stratégies de LAV plus ciblées, efficaces et durables.

Méthodologie

Pour tester l'effet de :

- La résistance aux insecticides sur les réponses des moustiques vecteurs aux répulsifs, des souches sensibles de références pour *An. gambiae*¹⁰⁹ et *A. aegypti* ainsi que des souches contrôles résistantes¹¹⁰ ont été utilisées : testées en tunnel, en présence de perméthrine¹¹¹, de

répulsif¹¹², les deux combinés ou du solvant seul en contrôle négatif. Ce test mesure la mortalité et le succès des moustiques à prendre un repas de sang après avoir traversé une moustiquaire imprégnée trouée.

- L'effet de l'âge des moustiques sur l'efficacité des répulsifs, des tests ont été réalisés chez les deux espèces selon la technique de gorgement sur membrane. L'efficacité du DEET appliqué sur une membrane à travers laquelle les femelles venaient prendre un repas de sang a été évaluée par observation de l'inhibition de la prise de repas de sang selon la classe d'âge.
- L'effet d'une expérience d'un contact avec un répulsif lors d'une prise de repas de sang réussie sur le succès de prise de repas de sang suivant en présence du même répulsif a également été testé chez *An. gambiae*, sur membrane de gorgement.
- L'hypothèse d'un effet du statut infectieux des moustiques sur leur réponse au DEET, des expériences ont été réalisées en Côte d'Ivoire, générant des *An. gambiae*¹¹³ infectés à *Plasmodium falciparum*, l'agent infectieux responsable du paludisme. Les moustiques infectés ont été testés à un stade infecté non infectieux (J6-8) et à un stade infectieux (J12-14) pour leur capacité à passer au travers d'une moustiquaire imprégnée de DEET et/ou deltaméthrine et à piquer un cobaye. Des moustiques non infectés contrôles ont été testés en parallèle.

Résultats

Concernant les anophèles, les tests en tunnel combinant perméthrine et répulsifs ont montré des interactions négatives entre insecticides pyréthrinoides et répulsifs, ne favorisant pas

¹⁰⁸ Résistants aux pyréthrinoides, âgés, expérimentés dans la prise de sang même en présence d'un répulsif et à un stade infectieux.

¹⁰⁹ Souches sensibles « introgressées » pour les mutations Kdr et Ace(1)R.

¹¹⁰ Souches sensibles « introgressées » pour la mutation Kdr.

¹¹¹ Insecticide pyréthrinoides.

¹¹² Quatre répulsifs (DEET, IR35-35, KBR 3023, PM) et deux composés synthétiques de plantes (géraniol ou citronellal) identifiés pour leurs activités répulsives potentielles.

¹¹³ Souche Kdrkis.

l'utilisation de telles combinaisons en lutte antivectorielle par imprégnation de moustiquaires. Ils nous ont aussi permis d'observer que les *Anopheles* étaient moins sensibles que les *Aedes* aux répulsifs, avec des concentrations 5 à 10 fois plus importantes pour obtenir des efficacités similaires.

La variable « âge » a montré un effet significatif et similaire dans des espèces aussi différentes qu'*An. gambiae* et *A. albopictus*¹¹⁴ avec une augmentation de l'inhibition de prise de repas de sang chez les individus âgés par le répulsif DEET. Les femelles âgées étant les plus susceptibles de porter des stades infectieux de pathogènes, l'augmentation de l'efficacité du répulsif dans cette classe d'âge est en faveur de l'efficacité du produit en termes de contrôle des maladies à vecteurs.

Nous avons également testé si une expérience passée de contact avec le DEET affectait la réponse d'*An. gambiae* lors d'un repas de sang ultérieur dans les mêmes conditions du fait d'une potentielle adaptation (apprentissage, habitude...). Nous n'avons pas détecté un tel effet. Nos résultats ne montrent donc pas de diminution de l'efficacité du répulsif à la seconde exposition, dans les conditions testées.

Enfin, nous avons testé l'effet de l'infection à *Plasmodium falciparum* chez *An. gambiae* sur leur succès à traverser une moustiquaire imprégnée de DEET ou de deltaméthrine et piquer un hôte. Aux stades infectés non infectieux et infectieux, les femelles avaient la même capacité à outrepasser la moustiquaire imprégnée d'insecticide. Par contre, quand la moustiquaire était imprégnée de DEET, une mortalité accrue était observée chez les femelles infectieuses suggérant une expression du cumul du coût de l'infection et de l'exposition au répulsif.

Publications :

Mulatier M, Porciani A, Nadalin L, Ahoua Alou LP, Chandre F, Pennetier C, Dormont L, Cohuet A. [DEET Efficacy Increases With Age in the Vector Mosquitoes *Anopheles gambiae* s.s. and *Aedes albopictus* \(Diptera: Culicidae\)](#). J Med Entomol. 2018 Oct 25;55(6):1542-1548.

DOI: 10.1093/jme/tjy134. 

Mulatier M, Ahoua Alou LP, Chandre F, Pennetier C, Dormont L, Cohuet A. [Effect of DEET-multiple exposures on behavior and life history traits in the malaria mosquito *Anopheles gambiae* \(s.s.\)](#). Parasit Vectors. 2018 Jul 25;11(1):432.

DOI: 10.1186/s13071-018-3024-0. 

Mulatier M, Camara S, Koffi A, Carrasco D, Porciani A, Chandre F, Moiroux N, Lefevre T, Dabiré R, Assi S, Ahoua Alou LP, Dormont L, Pennetier C, Cohuet A. [Efficacy of vector control tools against malaria-infected mosquitoes](#). Sci Rep. 2019 Apr 30;9(1):6664.

DOI: 10.1038/s41598-019-43195-6. 

Mulatier M, Pennetier C, Porciani A, Chandre F, Dormont L, Cohuet A. [Prior contact with permethrin decreases its irritancy at the following exposure among a pyrethroid-resistant malaria vector *Anopheles gambiae*](#). 2019 Jun 3;9(1):8177.

DOI: 10.1038/s41598-019-44633-1. 

Carrasco D, Lefèvre T, Moiroux N, Pennetier C, Chandre F, Cohuet A. [Behavioural adaptations of mosquito vectors to insecticide control](#). Curr Opin Insect Sci. 2019 Aug;34:48-54.

DOI: 10.1016/j.cois.2019.03.005. Epub 2019 Mar 28. Review. 

¹¹⁴ Leur divergence est estimée à 190 millions d'années.

LES
CAHIERS
DE LA
RECHERCHE

Santé, Environnement, Travail

La lutte antivectorielle
Comprendre où en est la recherche

DÉCEMBRE 2020


Édition scientifique

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr  @Anses_fr