



**HAL**  
open science

## Protection vectorielle et conseils à l'officine

Anfifoudine Riama

► **To cite this version:**

Anfifoudine Riama. Protection vectorielle et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04577716

**HAL Id: dumas-04577716**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04577716>**

Submitted on 16 May 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 13 MAI 2024

PAR

M. RIAMA Anfifoudine

Né le 29 aout 1999 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**PROTECTION VECTORIELLE ET CONSEILS À L'OFFICINE**

**JURY :**

Président : Dr Aurélien DUMETRE

Membres : Dr Anita COHEN (Directrice de thèse)  
Dr Ines TISSOT-DUPONT

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

---

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie  
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint  
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant  
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier  
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant  
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

## **Remerciements :**

**Merci à Madame le Dr Anita COHEN** d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, votre patience et l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Merci pour le temps accordé à la relecture de mon travail ainsi que pour toutes les corrections.

**Merci à Monsieur le Dr Aurélien DUMETRE** pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être président du jury.

**Merci à Madame le Dr Ines TISSOT-DUPONT**, de m'avoir accueilli dans votre officine durant mes études et de m'avoir tant appris. Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury de thèse.

### **Merci à ma famille à mes proches d'avoir toujours été présents tout au long de mon parcours :**

Papa : Merci d'être un exemple de courage, de travail, de détermination et d'humilité. Si j'en suis là c'est en très grande partie grâce à toi. Quel honneur d'être ton fils !

Maman : Peut-être celle qui à ce jour est la plus fière de moi. Merci pour tous les encouragements tout au long de mon parcours. Les mots me manquent pour décrire à quel point je tiens à toi. Merci pour tout.

Anfinat : La meilleure pharmacienne de France, ma grande sœur, mon mentor. Merci pour tout. Merci d'avoir été et de toujours être là pour moi, de me conseiller en remplissant parfaitement ton rôle d'ainée de la famille.

Anfaïta : Ma « jumelle », la meilleure dentiste du pays. Merci pour ton soutien en PACES, sans lequel j'aurais sûrement abandonné. Merci pour ces après-midis de révisions intenses à la bibliothèque, merci pour les fous rires, les moments de doutes, d'angoisse et surtout de joie. Et félicitation à la jeune mariée !

Anfifat : Ma petite sœur, à qui je ne souhaite que du bonheur, le meilleur reste à venir pour toi.

**Merci à tous mes amis de très longue date, qui se comptent sur les doigts de la main mais qui m'ont été d'un soutien inébranlable tout au long de ces longues années d'études.**

### **Merci à mes confrères :**

Un grand merci à toute l'équipe de la pharmacie Saint Lambert. Merci pour la chance que vous m'avez donnée d'apprendre en tant qu'étudiant à vos côtés et merci pour tous vos précieux conseils.

Un grand merci à toute l'équipe de la pharmacie Chave de m'avoir accueilli durant mon stage de 6ème année. Merci d'avoir contribué à construire le pharmacien que je suis aujourd'hui, merci pour toutes les connaissances transmises et la rigueur inculquée.

## Table des matières

<b>I. INTRODUCTION :</b> .....	<b>16</b>
<b>II. GÉNÉRALITÉS.....</b>	<b>17</b>
A. <i>PRESENTATION GENERALE</i> .....	17
1. Classification taxonomique.....	17
2. Caractéristiques morphologiques .....	18
a) Caractères généraux.....	18
b) La tête.....	20
(1) Les organes sensoriels .....	20
(2) Les pièces buccales.....	21
c) Le thorax .....	22
d) L'abdomen .....	23
3. Reproduction .....	24
4. Cycle de développement (croissance et métamorphose) (Figure 10) .....	26
5. Les différents Culicidés vecteurs de pathologies .....	29
6. Techniques de chasse et piqûres.....	31
B. <i>EXEMPLE DE MALADIE VECTORIELLE TRANSMISE PAR LES CULICIDÉS</i> .....	36
1. Le paludisme .....	36
a) Définition (73).....	36
b) Historique (78).....	36
c) Agents pathogènes .....	39
d) Agents vecteurs .....	43
e) Cycle évolutif (Figure 16) .....	44
(1) Chez l'anophèle.....	44
(2) Chez l'homme .....	44
f) Répartition géographique (Figure 17).....	47
g) Aspects cliniques .....	52
h) Diagnostic et nouvelles techniques (146–148) .....	57
i) Résultats (critères pour le diagnostic d'espèce) (Tableau IX) .....	60
j) Stratégie thérapeutique.....	61
(1) Traitement du paludisme non compliqué à <i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i> ou <i>P. knowlesi</i> .....	61
(2) Traitement du paludisme grave (75) .....	64
k) Chimio prophylaxie antipaludique (CPAP) .....	67
<b>III. LA PROTECTION VECTORIELLE.....</b>	<b>72</b>
A. <i>PROTECTION COLLECTIVE</i> .....	72
1. Protection mécanique .....	72
a) Prévention, promotion des recommandations, contrôle et surveillance .....	72
(1) Les dernières recommandations au niveau national.....	72
(2) Cartes de présence des moustiques : l'exemple du moustique tigre .....	75
(3) Échantillonnage et inventaire de Culicidés (pièges pondoirs et pièges lumineux du CDC) .....	78
(4) Mise en avant des recommandations et conseils aux voyageurs .....	85
b) Désinsectisation des avions .....	90
(1) Recommandations initiales de l'OMS.....	90
(2) Ligne de conduite du gouvernement.....	92
(3) Liste des pays de provenance pour lesquels les avions doivent subir une désinsectisation.....	93

c)	Borne Qista à Hyères et à Kaolack (Sénégal) .....	94
(1)	Mode de fonctionnement et maintenance .....	95
(2)	Quand et comment l'utiliser ? .....	97
(3)	Efficacité, toxicité, prix et impact environnemental .....	98
(4)	L'exemple de Hyères (France) et de Kaolack (Sénégal) .....	101
d)	Pièges de polystyrène (Makunduchi, Tanzanie) .....	102
(1)	Objectifs.....	102
(2)	Mise en place.....	103
(3)	Impact et efficacité .....	104
2.	Protection chimique .....	104
a)	Les principaux insecticides utilisés .....	105
(1)	Classifications des insecticides .....	105
(2)	Modes d'action des insecticides .....	111
(3)	Toxicité.....	113
(4)	Résistances (229).....	119
b)	Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) (75,295) ....	128
(1)	Insecticides et équipements utilisés et déroulement d'une PIH .....	128
(2)	L'exemple des PIH en Sierra Leone opération charnière ayant ouvert la voie aux opérations de PIH en Afrique (305).....	138
(3)	Interventions collectives complémentaires (75).....	141
3.	Protection biologique.....	142
a)	Larvicides.....	142
(1)	BTI et <i>Bacillus sphaericus</i> .....	142
(a)	<i>Bacillus thuringiensis israelensis</i> (Bti).....	142
(b)	<i>Bacillus sphaericus</i> (BSPH) (Figure 52).....	147
(2)	Spinosad et Téméphos .....	150
(a)	Spinosad.....	150
(b)	Téméphos.....	151
b)	Lutte génétique .....	151
(1)	Modification génétique des moustiques .....	151
(a)	Transgenèse par insertion de transposon .....	151
(b)	Utilisation de nucléases dirigées chez les moustiques et potentiel en lutte antivectorielle	152
(2)	<i>Sterile insect technique</i> : Stérilisation des mâles (TIS) (Figure 53).....	155
(3)	<i>Release of Insects carrying a Dominant Lethal</i> , RIDL (377) (Figure 54).....	158
(4)	Technique de l'insecte incompatible <i>Wolbachia</i> (TII).....	160
(5)	Propagation d'une interférence avec le pathogène (IP) .....	162
B.	PROTECTION INDIVIDUELLE.....	165
1.	Moyens recommandés .....	165
a)	Moustiquaires .....	165
(1)	Moustiquaires non imprégnées .....	165
(2)	Moustiquaires imprégnées d'insecticide .....	167
(3)	Moustiquaires grillagées aux fenêtres et aux portes .....	172
b)	Répulsifs cutanés sur les parties du corps non couvertes .....	177
(1)	Définition.....	177
(2)	Mécanisme d'action.....	177
(3)	Les différents types de répulsifs .....	178
(4)	Toxicité et conditions d'utilisation .....	181
(5)	Recommandations.....	183
c)	Vêtements adaptés.....	185
2.	Moyens d'appoint .....	185
a)	Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur) .....	185

b)	Raquette électrique .....	187
c)	Serpentin fumigène (extérieur).....	188
d)	Climatisation et ventilation .....	188
e)	Bombes d'insecticides.....	189
3.	Moyens non recommandés (efficacité non démontrée).....	189
a)	Bracelets anti-insectes .....	189
(1)	Différents types de bracelets .....	189
(2)	Précautions d'emploi .....	190
(3)	Recommandations.....	190
b)	Huiles essentielles .....	191
c)	Appareils sonores à ultrasons .....	192
d)	Vitamine B1 (Thiamine) .....	192
e)	Homéopathie .....	193
(1)	Souches concernées.....	193
(2)	Précautions d'emploi (486).....	193
(3)	Utilisation.....	194
f)	Papiers et autocollants gluants (Figure 66) .....	194
g)	Lampe à rayonnement UV (Figure 67).....	195
(1)	Mécanisme d'action.....	195
(2)	Efficacité .....	195
h)	Vêtements imprégnés d'insecticide .....	196
(1)	Rapport bénéfice/risque .....	196
(2)	Risque environnemental.....	197
(3)	Recommandations.....	198
<b>IV.</b>	<b>CAS CLINIQUE - APPLICATION CONCRÈTE .....</b>	<b>199</b>
A.	<i>Présentation du patient et du contexte.....</i>	<i>199</i>
B.	<i>Mise en place d'une stratégie de protection personnelle antivectorielle .....</i>	<i>199</i>
1.	Chimio prophylaxie antipaludique préventive adaptée .....	199
2.	Protection personnelle antivectorielle .....	201
C.	<i>Moyens de protection collective possibles.....</i>	<i>208</i>
<b>V.</b>	<b>Conclusion :.....</b>	<b>211</b>
<b>VI.</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>213</b>

## Liste des Figures :

Figure 1 : Classification du règne animal .....	17
Figure 2 : Position systématique du moustique.....	18
Figure 3 : Morphologie générale d'un moustique adulte.....	19
Figure 4 : Schéma de la coupe transversale de l'abdomen d'un insecte .....	20
Figure 5 : Différenciation des pièces buccales mâles et femelles.....	21
Figure 6 : Représentation schématique des différentes parties de l'appareil buccal et coupe transversale de la trompe .....	21
Figure 7 : Morphologie schématique de l'aile chez les moustiques .....	22
Figure 8 : Différentes parties d'une patte de moustique .....	23
Figure 9 : Vue dorsale de l'abdomen du moustique ( <i>Anopheles</i> ).....	23
Figure 10 : Cycle de vie d'un moustique du genre <i>Culex</i> .....	25
Figure 11 : Morphologie schématique de l'œuf chez les moustiques.....	26
Figure 12 : Morphologie schématique de la larve de <i>Culex</i> .....	28
Figure 13 : Morphologie schématique d'une nymphe.....	29
Figure 14 : Répartition des éléments les plus attractifs pour les moustiques selon une revue compilant 316 études.....	32
Figure 15 : Structure du sporozoïte des parasites du genre <i>Plasmodium</i> .....	40
Figure 16 : Cycle évolutif de <i>Plasmodium</i> chez l'Homme.....	46
Figure 17 : Carte des pays d'endémie palustre montrant les progrès vers les jalons GTS* 2020.....	47
Figure 18 : Accès palustre d'importation : conduite à tenir chez l'adulte .....	57
Figure 19 : Logigramme du diagnostic biologique du paludisme .....	59
Figure 20 : Extrait du livret de bonnes pratiques face au moustique de la région Loire Atlantique ....	73
Figure 21 : Extension du moustique <i>Aedes albopictus</i> en France métropolitaine de 2004 à 2022.....	76
Figure 22 : Répartition des opérateurs de la surveillance en métropole en 2019 par département ...	77
Figure 23 : Mise en œuvre du piège pondoir .....	79
Figure 24 : Réseau sentinelle de pièges pondoirs déployé en 2019 en France métropolitaine .....	80
Figure 25 : Communes colonisées et réseaux de pièges .....	81
Figure 26 : Piège lumineux du CDC ( <i>CDC light trap</i> ) et sa représentation schématique .....	83
Figure 27 : Capture d'écran du service METIS de l'Institut Pasteur de Lille .....	86
Figure 28 : Aperçu du service Ariane .....	87
Figure 29 : Captures d'écran de l'application « Conseils Voyageurs » .....	88
Figure 30 : Extrait de la brochure d'information à destination des pèlerins se rendant à La Mecque .	90
Figure 31 : ASD aircraft insecticide, Aero-Sense® .....	91
Figure 32 : Aérosol insecticide pour cabine d'avion – 2% m/m perméthrine.....	92
Figure 33 : Concept des pièges antimoustiques Qista .....	96
Figure 34 : Principaux accessoires de maintenance des bornes Qista .....	97
Figure 35 : Mise en place des pièges de polystyrène à Makunduchi, Tanzanie.....	103
Figure 36 : Structure chimique générale des organochlorés .....	106
Figure 37 : Structure chimique générale des organophosphorés.....	107
Figure 38 : Structure chimique générale des carbamates .....	107
Figure 39 : Principales cibles des insecticides de synthèse.....	111
Figure 40 : Les pyréthrinoïdes se divisent en deux catégories : type I et type II.....	112
Figure 41 : Représentation schématique d'une synapse cholinergique entre deux neurones .....	113
Figure 42 : Résumé des principaux mécanismes de résistance aux insecticides chimiques .....	123
Figure 43 : Nombre de cas de paludisme recensés à Djibouti entre 2010-2021.....	125

Figure 44 : Évolution du nombre annuel de cas de paludisme en Ethiopie si <i>A. stephensi</i> se propageait dans toutes les régions réceptives du pays.....	126
Figure 45 : Maintien de la distance entre la buse de pulvérisation et surface de pulvérisation .....	136
Figure 46 : Pulvérisation des murs .....	137
Figure 47 : Répartition des pilotes de PIH en Sierra Leone entre 2010 et 2012 .....	138
Figure 48 : Pourcentage des structures traitées dans les zones cibles de la PIH .....	140
Figure 49 : Données globales sur la morbidité palustre.....	140
Figure 50 : Photographies de <i>Bacillus thuringiensis var. israelensis</i> prises au microscope photonique, à balayage, et électronique à transmission .....	143
Figure 51 : Représentation schématique du mode d'action des cristaux de <i>Bacillus thuringiensis israelensis</i> sur une larve de moustique .....	143
Figure 52 : Bactérie <i>Bacillus sphaericus</i> en cours de sporulation .....	148
Figure 53 : Technique de l'insecte stérile .....	156
Figure 54 : Technique RIDL.....	158
Figure 55 : Incompatibilité cytoplasmique engendrée par la technique de l'insecte incompatible...	160
Figure 56 : Quelques formes de moustiquaires.....	166
Figure 57 : Cadres moustiquaires amovibles AvosDim® et les étapes de l'installation sur le dormant de fenêtre .....	172
Figure 58 : Moustiquaire cadre aimanté .....	173
Figure 59 : Moustiquaire coulissante pour baie vitrée .....	173
Figure 60 : Moustiquaire extensible .....	174
Figure 61 : Moustiquaire portes battantes .....	175
Figure 62 : Store moustiquaire pour portes ajustables aux fenêtres .....	175
Figure 63 : Moustiquaires de portes 4 bandes .....	176
Figure 64 : Moustiquaires rideaux de porte aimantés.....	176
Figure 65 : Rôle des instances pour la réglementation sur les produits biocides .....	187
Figure 66 : Exemple de papier autocollant anti-moustiques .....	194
Figure 67 : Les différents composants d'une lampe à rayonnement UV à action anti-moustique ....	195
Figure 68 : Mécanisme d'action de l'atovaquone .....	200
Figure 69 : Mécanisme d'action du proguanil .....	200
Figure 70 : Insect Écran Spécial Tropiques.....	202
Figure 71 : Moustiquaire « TOTEM » de la marque PHARMAVOYAGE® .....	204
Figure 72 : Captures d'écran du service METIS de l'Institut Pasteur de Lille reprenant les vaccinations et recommandations pour les voyages aux Comores .....	205
Figure 73 : Extrait de brochure d'information « Chikungunya, dengue, paludisme, West Nile : comment se protéger ? » .....	206
Figure 74 : Désinsectisation d'un avion à l'aide d'un insecticide rémanent.....	208
Figure 75 : Campagne de PID aux Comores (2022) .....	209

## **Liste des Tableaux :**

Tableau I : Liste non exhaustive des maladies à transmission vectorielle, ordonnées selon le vecteur par lequel elle est transmise .....	31
Tableau II : Similitudes et différences entre divers genres de moustiques vecteurs.....	32
Tableau III : Caractéristiques générales des espèces de <i>Plasmodium</i> .....	42
Tableau IV : Répartition géographique du paludisme sur les différents continents.....	52
Tableau V : Les différents stades de l'accès palustre à fièvre périodique.....	53
Tableau VI : Critères du paludisme grave de l'adulte à <i>P. falciparum</i> .....	54
Tableau VII : Différences entre début progressif et début brutal .....	54
Tableau VIII : Symptômes de la phase d'état du paludisme grave .....	56
Tableau IX : Critères majeurs de diagnostic d'espèce .....	60
Tableau X : Prise en charge clinique des complications graves du paludisme à <i>P. falciparum</i> .....	66
Tableau XI : Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte selon les dernières recommandations en vigueur .....	69
Tableau XII : Situations particulières qui requièrent l'utilisation d'autres schémas prophylactique ...	71
Tableau XIII : Répartition des espèces dans les îlots français du Canal du Mozambique et rappel des mentions antérieures .....	84
Tableau XIV : Liste des centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination contre la fièvre jaune (anti-amarile) dans les Bouches du Rhône.....	89
Tableau XV : Extrait du Journal Officiel électronique authentifié n° 0005 du 06/01/2017 reprenant une partie de la liste des zones où la désinsectisation est recommandée pour les aéronefs.....	94
Tableau XVI : Efficacité relative des solutions anti-moustiques domestiques.....	98
Tableau XVII : Les différents modèles de bornes Qista .....	100
Tableau XVIII : Structure chimique des pyréthriinoïdes.....	109
Tableau XIX : Extrait du poster de l'IRAC reprenant la classification des insecticides selon les modes d'action, mise à jour en mars 2023 .....	110
Tableau XX : Toxicité des principales familles de pesticides .....	114
Tableau XXI : Principaux insecticides utilisés contre les vecteurs.....	121
Tableau XXII : Principaux insecticides utilisés dans la lutte antivectorielle .....	124
Tableau XXIII : Insecticides et formulations recommandées par l'OMS pour la PIH.....	131
Tableau XXIV : Répulsifs disponibles pour la protection contre les piqûres d'arthropodes .....	183
Tableau XXV : Arbre décisionnel de lutte contre la transmission nocturne et diurne d'arboviroses .	207

## **I. INTRODUCTION :**

Depuis leur apparition il y a 245 millions d'années, les moustiques ont colonisé tous les milieux, de l'équateur aux cercles polaires. Leur grande capacité de reproduction, ainsi que leur faculté d'adaptation exceptionnelle, leur permettent aujourd'hui de vivre dans la plupart des environnements naturels ou créés par l'homme.

Il s'avère cependant que ces derniers peuvent être agents vecteurs de pathologies souvent associées à une morbi-mortalité très importante telles que le paludisme, la dengue ou le chikungunya... La répartition de ces maladies à transmission vectorielle est directement liée à la répartition géographique des agents vecteurs correspondants.

L'Homme a ainsi dû, année après année, améliorer les moyens de protection antivectorielle dont il dispose pour limiter la transmission de ces maladies, et ce, malgré l'apparition de multiples résistances. Néanmoins, le rôle primordial des larves d'insectes dans les écosystèmes rend cette initiative de plus en plus délicate pour l'Homme. Celui-ci essaye donc de répondre à ces enjeux de santé publique sans créer de désastres écologiques.

De nos jours, plusieurs moyens de protection antivectorielle, collective ou individuelle, existent.

Acteur important de santé publique, le pharmacien doit se tenir informé de l'évolution des maladies vectorielles transmises par les moustiques et les moyens de limiter leur transmission. Professionnel de santé de proximité, il doit savoir conseiller les patients en termes de protection antivectorielle individuelle en tenant compte de l'évolution des directives et recommandations (inter)nationales.

L'objectif de cette thèse est de présenter les différentes stratégies, individuelles et collectives, de lutte antivectorielle utilisées à ce jour. Dans un premier temps, nous présenterons le moustique, insecte vecteur de maladies responsables de millions de décès chaque année. Nous développerons son anatomie, son cycle de développement et ses différentes techniques de chasse. Nous décrirons ensuite une maladie à transmission vectorielle par un moustique, le paludisme, ainsi que sa prise en charge.

Dans un second temps, nous décrirons les moyens de lutte antivectorielle, à savoir les moyens de protection mécaniques, chimiques et biologiques, à dimension collective ou individuelle.

Enfin, nous nous intéresserons à un cas clinique d'un patient voyageant en zone endémique du paludisme. À l'aide des éléments décrits dans les parties précédentes, nous développerons les meilleurs conseils et recommandations à appliquer.

## II. GÉNÉRALITÉS

### A. PRESENTATION GENERALE

#### 1. Classification taxonomique

Les moustiques (Culicidés) font partie du groupe des **Métazoaires**, groupe d'organismes désignant les animaux. Ce sont donc des organismes **multicellulaires**, **eucaryotes** et **hétérotrophes** (1).

Ils sont dits **triploblastiques cœlomates protostomiens hyponeuriens** (Figure 1). En effet, leurs organes s'édifient à partir de trois feuilletts embryonnaires (l'ectoderme, l'endoderme et le mésoderme) et présentent une symétrie bilatérale. Ils possèdent également un véritable cœlome et leur système nerveux se situe au niveau ventral (1).

Ces derniers font partie de l'embranchement des Arthropodes et du sous-embranchement des Hexapodes (Figure 2) (2).

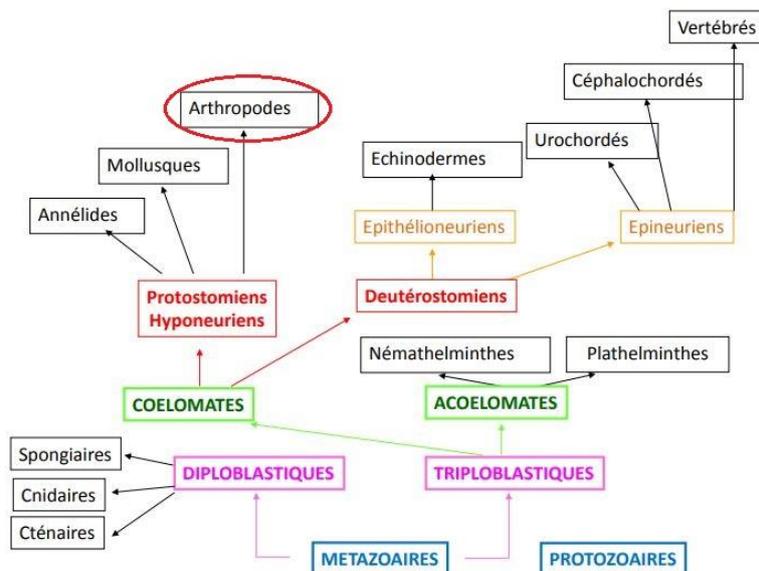


Figure 1 : Classification du règne animal (3)

Ce sont des insectes holométaboles (à métamorphose complète) appartenant à l'**ordre des Diptères**, au sous-ordre des **Nématocères**, à l'infra-ordre des **Culicomorphes** et à la famille des **Culicidés** (Figure 2) (4).

Règne	Animal
Phylum	Arthropode
Sous-phylum	Hexapode
Classe	Insecte
Sous-classe	Ptérygote
Infra-classe	Néoptère
Ordre	Diptère
Sous-ordre	Nématocères
Infra-ordre	Culicomorphes
Famille	Culicidés

Figure 2 : Position systématique du moustique (2)

## 2. Caractéristiques morphologiques

### a) Caractères généraux

Les Culicidés sont des insectes : Ils possèdent donc un corps segmenté caractérisé par la présence d'appendices articulés (tête, thorax, abdomen) (Figure 3).

Ils présentent une symétrie bilatérale et ont un véritable **exosquelette**, appelé **cuticule**, qui recouvre leur corps. Ce dernier est formé d'une association de **chitine** (polysaccharide azoté de poids moléculaire élevé), de plusieurs **protéines azotées** telles que les sclérotines et de **divers lipides**, qui, ensemble, **assurent la rigidité de cet exosquelette** (5).

Ce dernier joue un **rôle protecteur**, permettant notamment une **lutte contre la déshydratation**.

Il présente également un **avantage locomoteur**, étant donné qu'il constitue un **point d'insertion pour les muscles** permettant d'effectuer des **mouvements de leviers** (6).

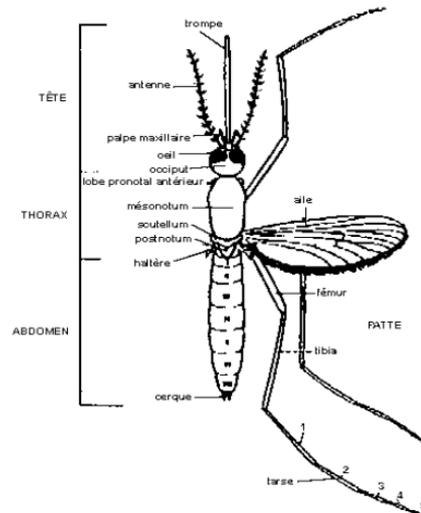


Figure 3 : Morphologie générale d'un moustique adulte (7)

Les Culicidés sont caractérisés par une **impossibilité de croissance continue**. Les Arthropodes, de manière générale, subissent **des mues successives pour assurer leur croissance**. Ils perdent alors l'ancienne cuticule et en forment une nouvelle (8).

Leur corps est divisé en trois parties (**trois tagmes**) : la **tête**, le **thorax** et l'**abdomen** (6).

**Il existe une séparation longitudinale** du corps en **3 sinus** par **2 diaphragmes**, l'un ventral l'autre dorsal : Le **sinus péricardique (cœur)**, le **sinus périviscéral** (tube digestif et système excréteur) et le **sinus périneural** (chaîne de ganglions nerveux). Le système respiratoire se répartit au sein de ces trois compartiments (Figure 4) (9).

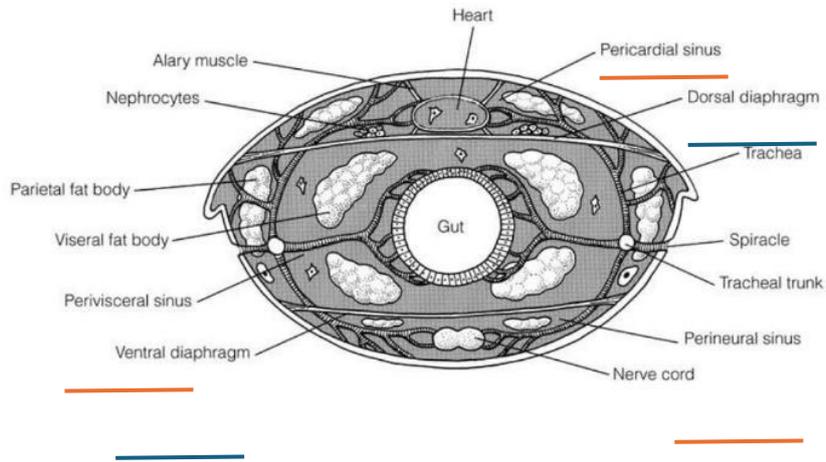


Figure 4 : Schéma de la coupe transversale de l'abdomen d'un insecte (9)

## b) La tête

La tête est formée de plusieurs pièces unies par des lignes de suture. Elle **porte** à la fois les **organes sensoriels** et les **pièces buccales** (10).

### (1) Les organes sensoriels

Les deux yeux sont formés d'unités appelées **ommatidies**. Ils en comptent des milliers, voire des centaines de milliers, et sont souvent latérales. Elles sont spécialisées dans la vision. Les trois yeux simples, appelés **ocelles**, présents au niveau frontal, jouent un rôle dynamogène (4).

Les 2 **antennes** articulées jouent un **rôle tactile et olfactif**. Elles sont longues (Nématocères) : Elles s'insèrent dans une échancrure du champ oculaire, et sont composées de 15 articles chez le mâle et 16 articles chez la femelle. Les deux premiers articles (modifiés) sont **le scape et le torus** (11). Ils sont suivis de treize autres articles formant le **flagellum**, et portant à leur base des verticilles de soie. Celles-ci sont longues et nombreuses chez le mâle (antennes plumeuses), tandis qu'elles sont courtes et rares chez la femelle (antennes glabres) (11,12).

Enfin, on retrouve un appareil auditif constitué d'une **cavité** munie **d'une membrane** capable de **vibrer** et qui permet à l'insecte de **percevoir les sons** d'un **individu de même espèce** (4).

## (2) Les pièces buccales

Les pièces buccales constituent un ensemble appelé **trompe** ou **proboscis**.

Elles comportent une lèvre supérieure appelée **labre**, qui forme un canal dans lequel remonte le sang, une paire de mandibules, une paire de mâchoires appelées **maxilles**, l'**hypopharynx** dans lequel passe le canal salivaire et une lèvre inférieure, le **labium**, qui entoure et protège les pièces buccales vulnérantes au nombre de six (4).

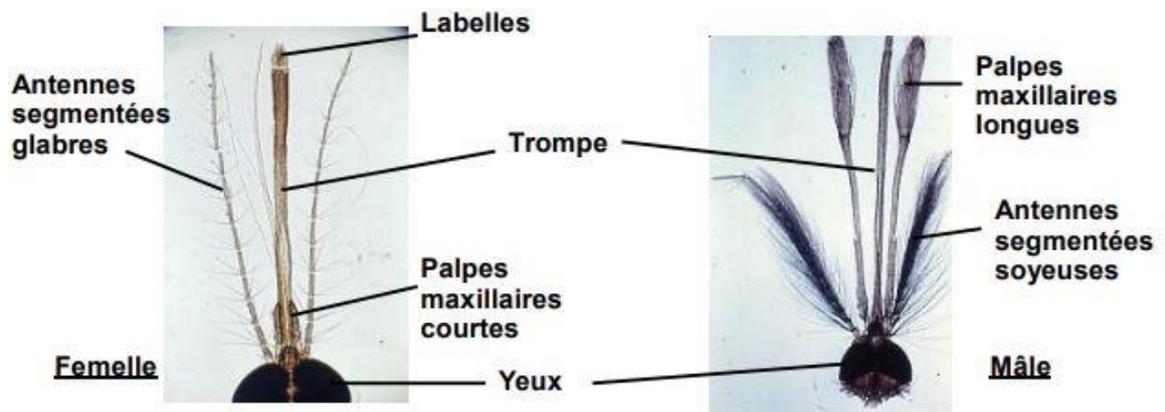
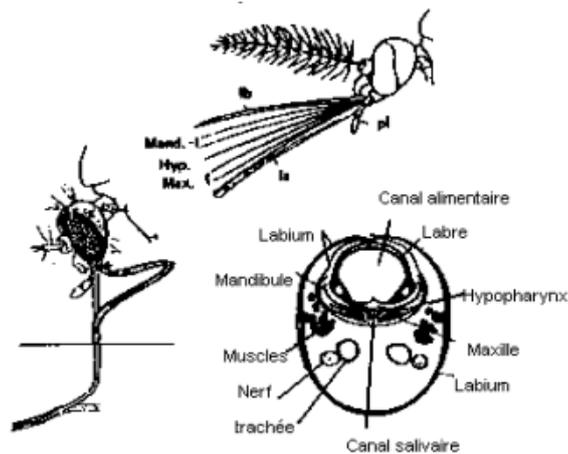


Figure 5 : Différenciation des pièces buccales mâles et femelles (13)



*Mand : mandibule ; hyp : hypopharinx ; Max : maxilles ; lb : labre ; la : labium ; pl : palpe maxillaire*

Figure 6 : Représentation schématique des différentes parties de l'appareil buccal et coupe transversale de la trompe (14)

Enfin, deux palpes maxillaires sont situés de part et d'autre de la trompe. Courts chez la femelle (sauf chez les anophèles), ils sont en raquette et longs, pouvant atteindre la taille de la trompe chez le mâle (Figure 5 et Figure 6) (11).

### c) Le thorax

Le thorax est formé de 3 segments : le **prothorax**, le **mésothorax** et le **métathorax** (4) :

- ✓ **Le prothorax** est très réduit et porte une paire de pattes.
- ✓ **Le mésothorax** est le segment le plus développé des trois. Il porte une paire d'ailes, une paire de stigmates et une paire de pattes.
- ✓ **Le métathorax** est lui aussi très réduit et porte une paire de pattes, une paire d'haltères (homologues d'une paire d'ailes vestigiales) et une paire de stigmates.

Les **ailes** sont **particulières** car elles sont **constituées** d'une **double membrane chitineuse tendue recouverte de microtriches** sur un réseau **de tubulures creux** : les **nervures** (Figure 7) (15).

Au travers des nervures vont passer l'hémocœle (cavité interne contenant l'hémolymphe dans laquelle baignent les organes de l'organisme), les nerfs, et aussi les trachées. Ces ailes jouent donc un rôle primordial dans la nutrition et dans la respiration des insectes (18,19).

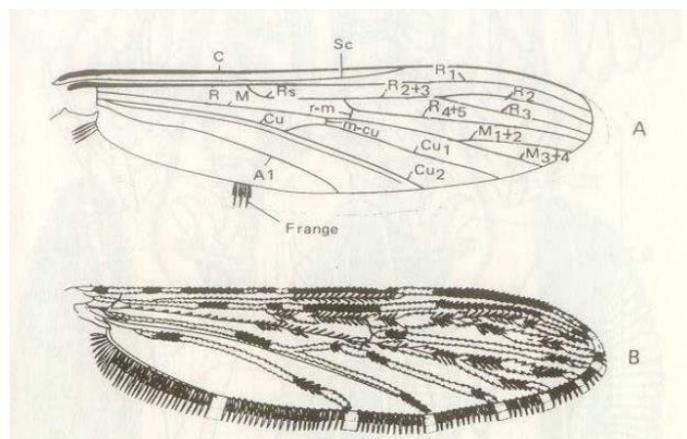


Figure 7 : Morphologie schématique de l'aile chez les moustiques (aile d'*Anopheles*) :  
A : nervation B : nervation et écailles en place (15)

Les pattes s'insèrent à la face inférieure de chacun des 3 segments du thorax et sont composées de 9 articles : le coxa, le trochanter, le fémur, le tibia et 5 tarsomères qui forment le tarse (Figure 8) (11).

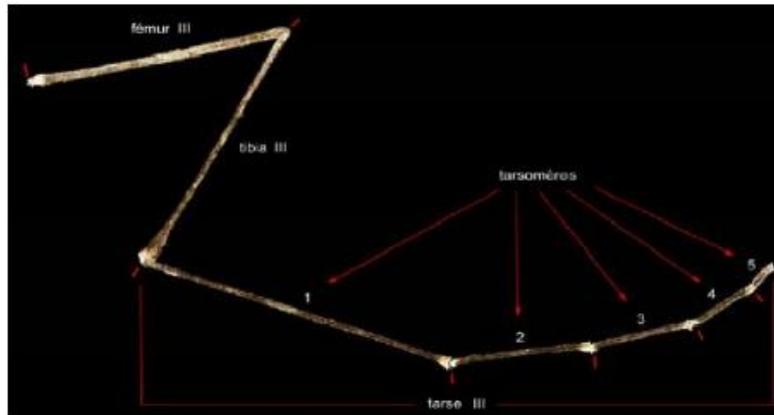


Figure 8 : Différentes parties d'une patte de moustique (11)

#### d) L'abdomen

L'abdomen est constitué de **10 segments** (Figure 9). Les sept premiers sont constitués d'une plaque dorsale (tergite) et d'une plaque ventrale (sternite) reliées latéralement par une membrane pleurale souple qui porte les stigmates abdominaux(4). **Les trois derniers segments, peu distincts, portent les appendices génitaux** (11).

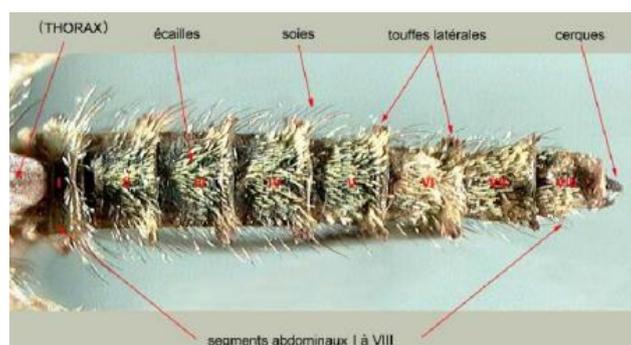


Figure 9 : Vue dorsale de l'abdomen du moustique (*Anopheles*) (11)

### 3. Reproduction

La copulation a lieu aussitôt chez les moustiques adultes. La femelle ne copule généralement **qu'une seule fois**, parce qu'elle reçoit à cette occasion assez de sperme pour féconder tous les **lots d'œufs successifs** (Figure 10) (17).

Les mâles les repèrent grâce à leurs **antennes**, détectant les **vibrations des ailes des femelles**, qui ne battent pas à la même vitesse que celles des mâles (18).

L'accouplement peut avoir lieu entièrement en vol ou se terminer sur un support (18).

Durant l'accouplement, le mâle transfère à la femelle, en plus du sperme, la **phéromone matrone**. Produite par le mâle, elle rend la femelle réfractaire à d'autres accouplements (19,20).

La femelle garde les spermatozoïdes dans une poche interne appelée **spermathèque**. Par la suite, **l'alternance des repas de sang et des pontes** se poursuivra jusqu'à la mort de l'insecte (21). La plupart de ces dernières pondent 1 à 3 fois, mais certaines peuvent pondre jusqu'à 5 à 7 fois (17). La ponte correspondant à un repas sanguin s'étalerait sur 3-5 jours en fonction de l'accès à la nourriture sucrée (21).

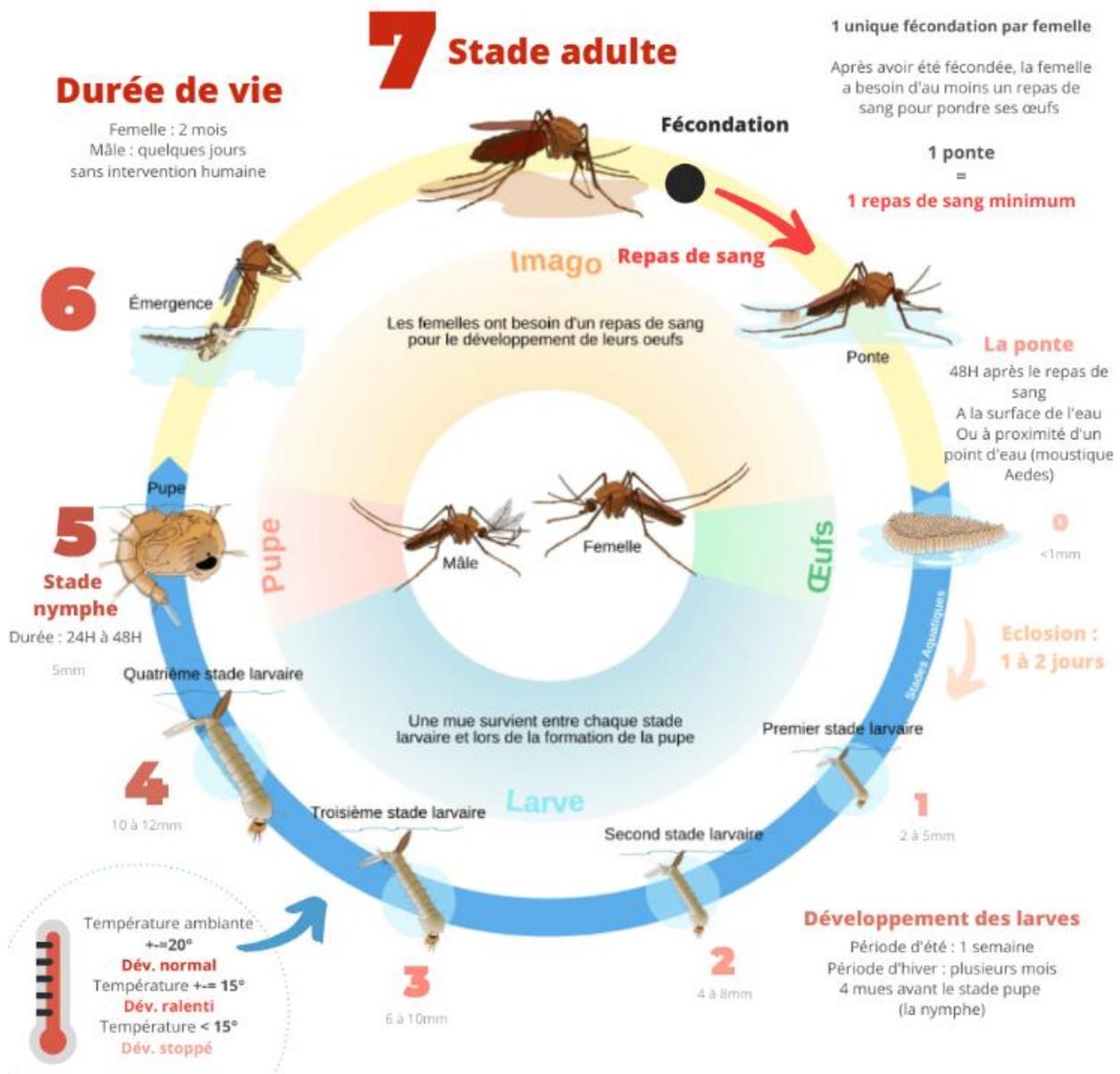


Figure 10 : Cycle de vie d'un moustique du genre *Culex* (22)

Les moustiques sont surtout connus pour les repas de sang pris par les femelles qui ont besoin, chez la plupart des espèces, d'un **apport supplémentaire en protéines pour la maturation des œufs**. Elles piquent de préférence les vertébrés mais ont, presque toujours, une attirance pour un ordre donné (18).

**Un seul repas sanguin suffit pour produire une ponte**. Si la **quantité de sang est suffisante**, la femelle ne piquera à nouveau qu'après avoir pondu (18). Le nombre d'œufs produits varie en fonction des espèces et de la quantité de sang absorbée (18).

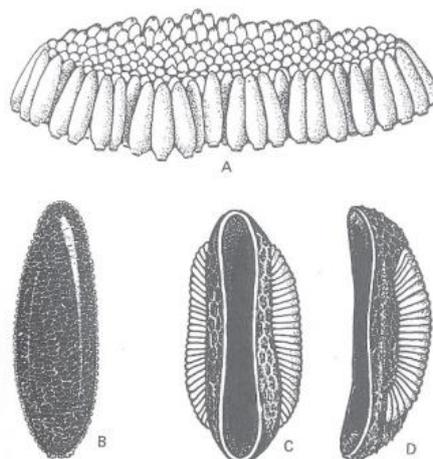
Les femelles pondent, soit à la surface de l'eau des œufs isolés (*Anopheles*, *Orthopodomyia*) ou groupés en nacelles de 50 à 200 œufs (*Coquillettia*, *Culex*, *Culiseta*, *Uranotaenia*), soit sur un substrat humide susceptible d'être inondé par la suite (*Ochlerotatus*). Au moment de l'éclosion, le bouton d'éclosion, véritable ouvre-boîte situé sur la tête de l'embryon, découpe la coquille (18).

#### 4. Cycle de développement (croissance et métamorphose) (Figure 10)

##### L'œuf (Figure 11)

L'œuf comprend 3 membranes : la première (interne) entoure le vitellus et l'embryon, la deuxième est l'endochorion qui va durcir peu après la ponte et être colorée (brun foncé), la troisième (externe) est l'exochorion qui présente différentes ornementsations (4).

Par exemple, chez l'anophèle, une ponte est composée habituellement de 50 à 300 œufs, de forme allongée, chacun ayant 0,5 millimètre de longueur. Les œufs pondus sont de couleur blanche, puis brunissent (23).



A : œuf de *Culex* en radeau ; B : œuf d'*Aedes* ; C : œuf d'*Anopheles* (de face) ;  
D : œuf d'*Anopheles* (de profil)

Figure 11 : Morphologie schématique de l'œuf chez les moustiques (23)

### La larve (Figure 12)

L'eau est indispensable à l'éclosion de l'œuf et au développement de la larve. Une fois arrivée à maturation, une larve se dégage de l'œuf, en sort et remonte à la surface (24).

Certains œufs supportent **la sécheresse et le froid**. C'est le cas par exemple des œufs d'*Aedes albopictus* femelle qui, lorsqu'elle pond en fin de saison, **voit ses œufs attendre la saison d'après pour éclore**, contrairement aux œufs d'*Aedes aegypti* (25).

La vie du moustique au stade larvaire a une durée **variable. Inférieure à 10 jours en plein été, elle peut aller jusqu'à plusieurs mois lorsque les températures chutent en hiver**. Dans ce cas, les œufs se conservent en **état de pause** pour laisser sortir les larves lorsque la température sera plus adéquate à la suite du développement (24).

Au cours de son développement, **la larve subit 3 mues et passe ainsi par 4 stades larvaires morphologiquement comparables**. La mue qui survient entre chaque stade permet l'accroissement de la taille de la larve pendant que la nouvelle cuticule durcit (4).

Les larves sont mobiles et respirent à la surface de l'eau, soit directement (*Anopheles*), soit par l'intermédiaire d'un **siphon respiratoire** (*Ochlerotatus*, *Culex*, *Culiseta*, *Orthopodomyia*, *Uranotaenia*) situé à l'extrémité de l'abdomen (18).

**La larve se nourrit par filtration de l'eau** : elle va aspirer les planctons, algues, bactéries et particules de matière organique en suspension ou déposés au fond de l'eau grâce à ses mandibules (24).

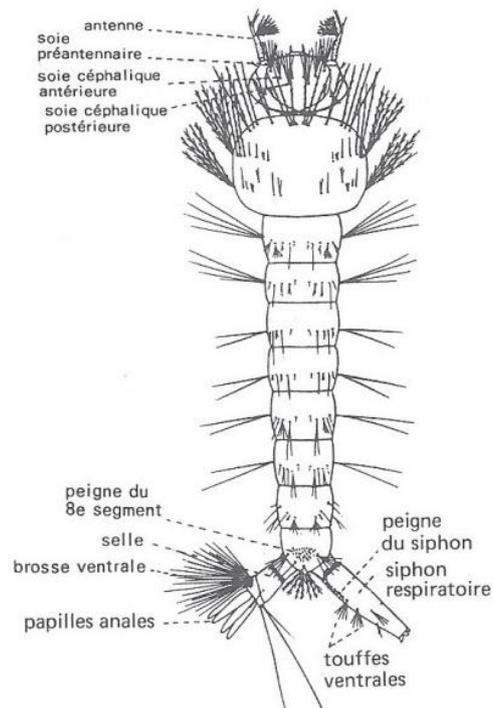


Figure 12 : Morphologie schématique de la larve de *Culex* (23)

### La nymphe (pupe) (Figure 13)

Cette transformation est primordiale étant donné qu'elle permet de **passer d'une vie aquatique à une vie aérienne**. La nymphe, aquatique, a une forme en virgule, avec un céphalothorax globuleux, qui comporte deux trompettes respiratoires et les yeux du futur adulte. Le céphalothorax correspond au siphon respiratoire de la larve (23).

Lors de cette étape, la nymphe ne **se nourrit plus** mais va subir des transformations en puisant dans les réserves stockées afin d'aboutir en 1 à 5 jours, au stade adulte, par rupture du céphalothorax (18).

Cette « naissance » dure environ une **quinzaine de minutes**. Elle est cependant très dangereuse pour le moustique, soumis à de **nombreux prédateurs** tels que les grenouilles, les crapauds ou encore les libellules (23).

Certains larvicides présents sous forme de comprimés à dissoudre dans l'eau permettent de stopper le cycle de développement des larves.

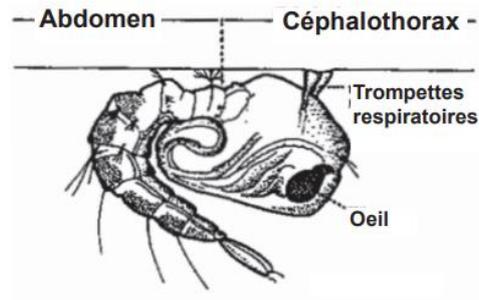


Figure 13 : Morphologie schématique d'une nymphe (18)

### L'adulte

Lorsque la maturation de la nymphe est atteinte, cette dernière s'ouvre et le moustique adulte, **en se gonflant d'air, peut en sortir**. Quelques secondes lui sont alors nécessaires afin de sécher ses ailes et prendre son envol (18).

En général, la vie d'un moustique se compte en jours, voire en semaines (c'est le cas par exemple de *Culex pipiens* qui vit 2 à 3 semaines en période estivale). En revanche, d'autres espèces vivent plusieurs mois, en particulier celles qui **hibernent au stade adulte**. Il faut noter aussi que les moustiques sont la **proie de nombreux prédateurs et la cible de l'Homme**, autant de facteurs qui contribuent à diminuer leur espérance de vie (18).

## 5. Les différents Culicidés vecteurs de pathologies

Plus de 3 500 espèces de moustiques sont à ce jour décrites, réparties en trois sous-familles (*Toxorhynchitinæ*, *Anophelinæ* et *Culicinæ*) et plus de 44 genres (26).

**Presque tous les moustiques adultes femelles appartenant aux genres *Anopheles*, *Aedes* et *Culex* peuvent transmettre à l'homme des agents pathogènes, principalement des parasites et des virus (Tableau I) (26).**

<u>Agent vecteur</u>	<u>Pathologie</u>	<u>Agent pathogène</u>
<b>Aedes</b>	Chikungunya	<b>Virus Chikungunya : CHIKV</b> (Virus à ARN, genre <i>Alphavirus</i> )
	Dengue	<b>Virus de la Dengue : DENV</b> (Virus à ARN enveloppé, genre <i>Flavivirus</i> )
	Filariose lymphatique	<b><i>Wuchereria bancrofti</i></b> (90% des cas (27)), <b><i>Brugia malayi</i></b> , <b><i>Brugia timori</i></b> (Parasites)
	Fièvre de la vallée du Rift	<b>Virus de la Vallée du Rift : VFVR</b> (Virus ( <i>Phlebovirus</i> ))
	Fièvre jaune	<b>Virus amaril</b> (Virus à ARN)
	Zika	<b>Virus Zika : VZIK</b> (Virus à ARN, genre <i>Flavivirus</i> )
<b>Anopheles</b>	Filariose lymphatique	<b><i>Wuchereria bancrofti</i></b> (90% des cas (27)), <b><i>Brugia malayi</i></b> , <b><i>Brugia timori</i></b> (Parasites)
	Paludisme	<b><i>Plasmodium falciparum</i></b> , <b><i>Plasmodium vivax</i></b> , <b><i>Plasmodium ovale</i></b> , <b><i>Plasmodium malariae</i></b> , <b><i>Plasmodium knowlesi</i></b> (Parasites)
<b>Culex</b>	Encéphalite	<b>Virus de l'encéphalite japonaise</b> (Virus, genre <i>Flavivirus</i> )

	Filariose lymphatique	<b><i>Wuchereria bancrofti</i></b> (90% des cas (27)), <b><i>Brugia malayi</i></b> , <b><i>Brugia timori</i></b> (Parasites)
	Fièvre à West Nile	<b>Virus du Nil occidental : VNO</b> (Virus, genre <i>Flavivirus</i> )

Tableau I : Liste non exhaustive des maladies à transmission vectorielle, ordonnées selon le vecteur par lequel elle est transmise (28)

## 6. Techniques de chasse et piqûres

La piqûre proprement dite comprend 4 phases qui ont bien été décrites par Clements en 1992 (29) :

- 1) **L'exploration** : période entre le moment où la femelle se pose sur la peau et le moment où les stylets commencent à rentrer dans la peau ;
- 2) **Le sondage** (*probing*) : de la pénétration des stylets à l'apparition du sang dans les stylets ;
- 3) **L'ingestion** (*feeding*) : de la première apparition du sang à l'arrêt du gorgement ;
- 4) **Le retrait** : du raidissement des pattes antérieures et la reprise de la mobilité des pales au retrait complet des fascicules.

Il existe des variations entre les techniques de chasse des genres les plus vecteurs de maladies (Tableau II) :

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

Tableau II : Similitudes et différences entre divers genres de moustiques vecteurs (30)

Les moustiques sont en priorité attirés par le CO<sub>2</sub>, les molécules chimiques odoriférantes (ex : 1-octen-3-ol) et l'acide lactique (Figure 14) (31) :

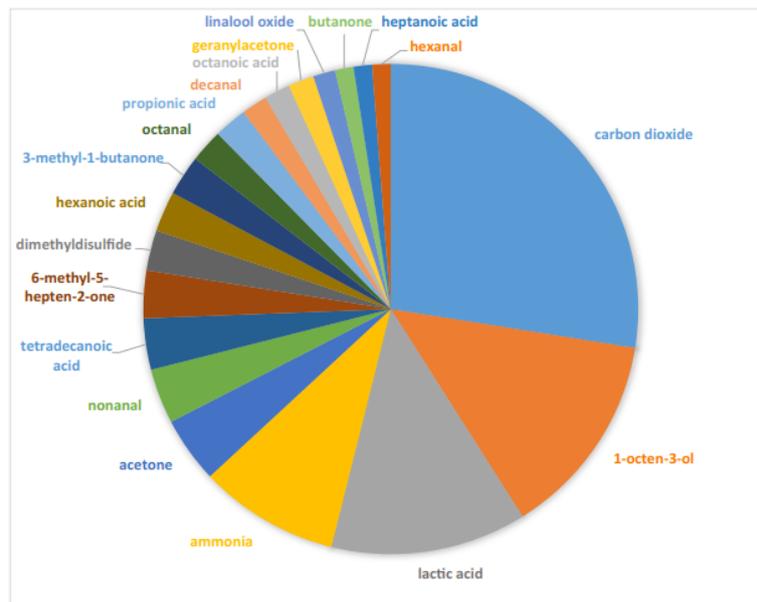


Figure 14 : Répartition des éléments les plus attractifs pour les moustiques selon une revue compilant 316 études (31)

## 1) Le CO<sub>2</sub>

Le CO<sub>2</sub> joue un rôle attracteur puissant, notamment lorsqu'il est combiné à d'autres composés. Il est considéré comme étant, chez le moustique, **le signal le plus important** dans la recherche d'un hôte (32).

De plus, la détection de CO<sub>2</sub> chez un hôte **augmente l'attractivité d'autres signaux liés à ce dernier**, tels que **l'octèn-3-ol** (33,34), les **odeurs corporelles** émanant de la peau (35,36), la chaleur dégagée ou encore **l'acide lactique** (37,38).

Ainsi, par exemple, une élévation du taux de diffusion de CO<sub>2</sub> de 1000 à 4000 mL/min **augmente la distance d'attraction** d'*Aedes vexans* de 3-7m à 7-11m (39).

De même, selon plusieurs études, **les femmes enceintes, qui émettent en moyenne 21% de CO<sub>2</sub> de plus**, se feraient par exemple piquer plus fréquemment (40).

Le CO<sub>2</sub> est utilisé depuis plusieurs décennies dans divers types de pièges à moustiques utilisés à des fins scientifiques, comme **les pièges à moustiques du CDC** (*Centers for Disease Control and prevention*) (41).

## 2) Acide lactique

**L'acide lactique (AL) est un sous-produit de la glycolyse** chez beaucoup d'espèces, généré à partir de l'acide pyruvique dans les conditions anaérobies dans différents tissus tels que les muscles, le cerveau, le rein ou le sang (globules rouges) (42).

L'AL est majoritairement produit au sein des **glandes sudoripares eccrines** (plante des pieds, paume des mains, front notamment), dont la densité sur la peau de l'homme est sensiblement plus élevée que chez les autres mammifères (43).

En conséquence, la grande quantité d'AL pouvant être sécrétée par le corps humain représenterait **un signal spécifique de reconnaissance de l'hôte chez les moustiques anthropophiles** (35).

De plus, l'AL peut aussi être sécrété lors de l'expiration (44). Chez l'homme, **la différence inter-individuelle de production d'AL** joue potentiellement un rôle dans l'attractivité de chacun vis-à-vis des moustiques (45).

L'AL agit rarement seul en tant que signal attractif pour les moustiques. **Il agit de manière synergique avec le CO<sub>2</sub> et d'autres composés** comme pour *Anopheles gambiae*, pour qui l'AL ne constitue un signal qu'en synergie avec le CO<sub>2</sub> ou l'ammoniac (46,47). De même, chez *Aedes albopictus*, l'AL n'est attractif qu'en synergie avec l'octèn-3-ol (48).

Tout comme le CO<sub>2</sub>, l'AL est un composé souvent utilisé dans les mélanges synthétiques pour **augmenter l'efficacité des pièges à moustiques** (31).

### 3) Ammoniac

Depuis les travaux de Geier en 1999, l'ammoniac est considéré comme un composé attractif pour les moustiques. (49) **Il peut présenter à lui seul un effet attractif significatif sur les moustiques, y compris chez *Aedes aegypti* (50) et *Aedes gambiae* (50,51).**

L'ammoniac est constamment produit dans différents tissus du corps des êtres vivants, majoritairement lors du **catabolisme des acides aminés**. Il peut être détecté dans l'air expiré et les émanations cutanées (transpiration) (52).

Le taux d'ammoniac dans la sueur est fortement lié au taux d'ammoniac dans le plasma (53), tandis que l'ammoniac expiré est issu de différentes sources (54).

L'ammoniac est aujourd'hui **inclus dans la composition de la plupart des leurres utilisés dans les pièges à moustiques** tels que "Synthetic blend"(47), le "BG-Lure"(55) ou le "Mix-5"(56).

### 4) 1-octèn-3-ol (OCT)

La présence d'OCT dans les odeurs dégagées par les mammifères a été établie depuis plusieurs décennies (31,57). Son attractivité a été démontrée en 1984 (57). Par exemple, il a été prouvé que l'OCT était particulièrement attractif pour *Aedes albopictus* (58), tandis que les pièges à moustiques à base d'OCT étaient inefficaces contre *Culex quinquefasciatus* (59) et les autres espèces de *Culex* (60).

**Ce composé aurait même, à forte dose, un effet répulsif pour *Aedes albopictus* et *Culex quinquefasciatus* (61,62).**

L'OCT n'est pas attractif seul (63). Il a été démontré qu'il **agissait avec le CO<sub>2</sub> de manière synergique** dans les pièges utilisés dans les expériences de terrain (34). L'énantiomère (R) de l'OCT est plus attractif que l'énantiomère (S) et que les mélanges des deux énantiomères.

## 5) Acides gras

L'attractivité des acides gras sur les formes adultes des moustiques a été démontrée pour la première fois en 1973 (64).

Les acides gras à chaînes courtes (C2-C5) et moyennes (C6-C11) sont communément trouvés dans les émissions volatiles provenant de la peau humaine (65). Ces derniers proviennent du **métabolisme du glycérol, de l'acide lactique, d'acides aminés et de différents lipides de la peau** sous l'action de différentes **bactéries cutanées** (66,67).

La présence d'acides gras émanant de la peau de l'hôte pourrait servir de signal dans la recherche d'un hôte humain chez les moustiques anthropophiles (68).

Plusieurs acides gras sont **incorporés dans la formulation de mélanges synthétiques créés pour imiter l'odeur de l'homme dans les pièges à moustiques**, comme avec le « BG lure » par exemple, dont le composé principal est l'acide hexanoïque (31).

## 6) Autres

Le rôle des micro-organismes commensaux cutanés dans l'attractivité de l'homme vis-à-vis des moustiques a été récemment mis en lumière par différents auteurs (69–72).

Il a été démontré que **ce microbiote cutané influençait de manière non négligeable la production de composés volatiles de la peau**, qui contiennent à la fois des **éléments d'origine bactérienne** et des éléments provenant de la sueur, transformés par ces bactéries (31).

La répartition inégale des bactéries cutanées, liée à l'abondance locale de glandes cutanées de différents types (73), pourrait expliquer les différences d'odeurs et d'attractivité selon les parties du corps. Par exemple, la forte odeur émanant des pieds, qui est très attractive pour les moustiques (74), est déterminée par le microbiote spécifique associé à cette partie du corps (75).

De même, la variation interindividuelle du microbiote cutané pourrait également contribuer aux différences d'odeurs entre les hommes et par conséquent à la variation de leur attractivité respective vis-à-vis des moustiques (72,76,77).

## **B. EXEMPLE DE MALADIE VECTORIELLE TRANSMISE PAR LES CULICIDÉS**

### **1. Le paludisme**

#### **a) Définition (78)**

De toutes les maladies parasitaires transmises par les moustiques, le paludisme est certainement la plus meurtrière.

Le paludisme est une maladie humaine fébrile aiguë causée par un parasite de genre *Plasmodium*, dont cinq espèces sont impliquées en pathologie humaine, qui se transmet par les piqûres de moustiques **anophèles femelles infectées**.

Deux espèces plasmodiales sont particulièrement dangereuses pour l'homme : ***P. falciparum*, l'espèce associée au taux de mortalité le plus important** et la plus répandue sur le continent africain, et ***P. vivax***, l'espèce dominante dans la plupart des pays en dehors de l'Afrique subsaharienne.

Le paludisme est la première maladie parasitaire au monde et responsable de **plus d'un demi-million de morts par an (608 000 en 2022 (79))**. Environ 40% de la population mondiale est exposée à la maladie. La situation est d'autant plus préoccupante que depuis plusieurs années **les parasites développent des résistances aux produits antipaludiques et insecticides (80–82)**.

#### **b) Historique (83)**

On dit du paludisme qu'il est « aussi vieux que le monde ». En effet, un papyrus retrouvé à Louxor en Egypte 1500 ans av. JC évoque une infection due à un parasite, qui ressemble fort à une crise de paludisme. De même, **une analyse ADN du corps de Toutankhamon a révélé qu'il souffrait de paludisme au moment de sa mort (84)**. On pensait que cette maladie provenait des zones marécageuses et des zones où l'air était vicié d'où son nom de paludisme, dérivé du latin « palus » qui veut dire marais, l'appellation anglo-saxonne « malaria » signifiant « mauvais air » en italien (référence aux miasmes qui étaient considérés comme responsables de fièvre).

Le parasite a longtemps sévi en Europe, où il a fait des ravages comparables à ceux qu'il cause en Afrique aujourd'hui. Au XVI<sup>ème</sup> siècle, débute la conquête du Nouveau Monde et le commerce d'esclaves. Les européens importent alors, sans le savoir, le paludisme aux Amériques.

En 1630, le jésuite espagnol Don Francisco Lopez découvre les vertus curatives d'un arbre du Pérou, le quinquina, déjà utilisé par les Indiens pour soigner les fièvres. La précieuse « poudre des jésuites » est alors ramenée en Europe.

**En 1820, deux pharmaciens français, Pelletier et Caventou, isolent la molécule de quinine à partir des écorces de quinquina.**

En 1880, le médecin français Alphonse Laveran est le premier à **observer au microscope**, dans les globules rouges des malades, le parasite du paludisme (*Plasmodium falciparum*).

En 1897, le **britannique Ronal Ross découvre que c'est l'anophèle qui transmet le parasite à l'homme.**

Jusqu'au début du XX<sup>ème</sup> siècle, la quinine reste l'unique traitement antipaludéen. La chloroquine et d'autres antipaludéens de synthèse arrivent au début des années 1940. **Parallèlement, pour éliminer l'anophèle, on pulvérise massivement des insecticides comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT).**

En 1955, forte de ses premières victoires contre la maladie, **l'OMS lance le programme mondial d'éradication du paludisme**, mais le parasite devient de plus en plus **résistant aux traitements**, notamment à la chloroquine, dont la résistance commence à se répandre dans le monde entier avec une très forte prévalence (85).

Dès 2001, l'OMS préconise alors une nouvelle thérapie : les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (**CTA ou ACT**) qui consistent à combiner une vieille molécule déjà utilisée par les Chinois du IV<sup>ème</sup> siècle, **l'artémisinine, avec un ou deux autres antipaludéens**. Les ACT sont d'une grande efficacité mais déjà, comme un éternel recommencement, **les parasites *P. falciparum* développent**, en Asie (et en Afrique de plus en plus (86)), **une résistance partielle à l'artémisinine**, composé principal de ces combinaisons thérapeutiques (83,87). Certains signes inquiétants laissent par ailleurs à penser que des parasites pourraient également être résistants aux antipaludéens généralement combinés avec l'artémisinine (82).

De nos jours, **la résistance aux insecticides**, largement répandue, **prend également de plus en plus d'ampleur**. En effet, les moustiques transmettant le paludisme ont développé au cours du temps, et *via* divers mécanismes, une résistance aux insecticides utilisés pour les tuer (résistance aux pyréthriinoïdes, cf III.A.2.a)(4)). De même, **les mutations génétiques apparues chez certains parasites du paludisme** les rendent moins détectables à l'aide des tests de diagnostic rapide couramment utilisés (87).

Selon les lignes directrices de l'OMS sur le paludisme (80), **si les autorités de santé ne parviennent ni à réduire ni à gérer la résistance aux insecticides**, il est probable que cela finisse par entraîner une **augmentation de la charge de morbidité**, ce qui pourrait anéantir certains des progrès considérables qui ont été accomplis dans la lutte contre le paludisme au cours des dix dernières années (80).

Les concepts généraux des stratégies de gestion de la résistance ont été décrits dans le **Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides** chez les vecteurs du paludisme (88).

Les lignes directrices et stratégies de l'OMS (80), régulièrement mises à jour, formulent quant à elles des recommandations approfondies pour faire face à des problématiques toujours plus complexes. Ainsi, suite à leur récente actualisation, elles, définissent aujourd'hui **un cadre permettant d'intégrer aux stratégies nationales de lutte contre le paludisme le tout premier vaccin antipaludique au monde, baptisé RTS,S/AS01** (87).

En effet, depuis 2021, l'OMS recommande l'utilisation du vaccin contre le paludisme RTS,S/AS01, pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* **chez les enfants vivant dans des régions où la transmission est modérée à élevée** (89). L'introduction du vaccin antipaludique devrait être envisagée dans le contexte de plans nationaux globaux de lutte antipaludique (90).

Un nouveau vaccin, **appelé R21/MatrixM** (91), ciblant la protéine PfCSP et développé par l'université d'Oxford, a récemment reçu le feu vert de l'OMS pour prévenir le paludisme (92,92). **Un vaccin à sporozoïtes entiers atténués PfSPZ** est également proche de l'évaluation clinique (93).

Par ailleurs, 10 vaccins ciblant *P. falciparum*, 4 ciblant *P. vivax* et 2 vaccins **à injecter durant la grossesse en sont encore au stade du développement** (80,87,94).

De même, l'OMS lance aujourd'hui une **nouvelle stratégie de riposte** face au problème urgent que constitue la **résistance aux médicaments antipaludiques en Afrique** (85).

En effet, elle a récemment publié une **nouvelle stratégie ayant pour objet d'éradiquer la résistance aux médicaments antipaludiques**. Celle-ci s'appuie sur les enseignements tirés de plans mondiaux antérieurs et vient compléter les stratégies existantes, notamment l'action menée à plus grande échelle pour combattre la résistance aux antimicrobiens. **Elle vise à réduire autant que possible la menace et les répercussions de la résistance aux médicaments antipaludiques en Afrique**, et s'articule autour de quatre piliers (82) :

- Renforcer la surveillance de l'efficacité des médicaments antipaludiques et de la résistance à ces médicaments ;
- Optimiser et mieux réglementer, par l'intermédiaire de mesures préventives, l'utilisation des produits de diagnostic et des traitements pour limiter la pression médicamenteuse ;

- Faire face à la résistance en limitant la propagation de parasites résistants aux médicaments antipaludiques ;
- Stimuler la recherche et l'innovation afin de mieux tirer parti des outils existants et de mettre au point de nouveaux outils contre la résistance aux médicaments antipaludiques.

Enfin, dans le but de stopper la propagation d'un vecteur du paludisme invasif en milieu urbain et résistant aux insecticides sur le continent africain (95), **l'OMS a également défini un nouveau Cadre mondial** (96) dans le but d'aider les pays à répondre au paludisme en milieu urbain.

### c) Agents pathogènes

Le paludisme est une maladie infectieuse due à un **micro-organisme parasite du genre *Plasmodium* qui se transmet à l'homme par l'intermédiaire d'une piqûre de moustique du genre *Anopheles***. Cinq espèces de *Plasmodium* peuvent affecter l'homme : *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. vivax* et *P. knowlesi* (parasite habituel des macaques d'Asie qui s'est adapté à l'homme (97)). Le genre *falciparum* est responsable de la forme la plus grave, le neuropaludisme, appelée également "le paludisme qui tue" (80).

Le parasite de genre *Plasmodium* est un eucaryote unicellulaire appartenant au taxon des Apicomplexes. Les caractères dérivés propres à ce groupe sont (98) :

- 1) **La présence d'un complexe apical**, qui correspond à un regroupement d'organites au niveau du pôle apical de la cellule (microtubules, vacuoles, ainsi que des organites sécréteurs spécialisés, les rhoptries, les micronèmes et les granules denses) ;
- 2) **Des centrioles**, quand ils existent, constitués de neufs singulets de microtubules (l'état ancestral étant la présence de neuf triplets) ;
- 3) **Un cycle de vie incluant une forme sporozoïte**, produite par sporogonie à l'intérieur de l'oocyste (Figure 15).

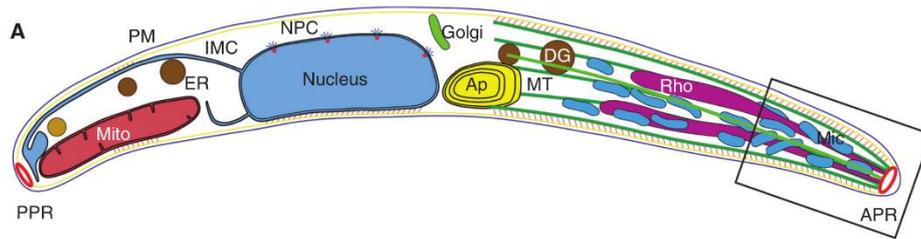


Schéma montrant la position et la taille relative des organites d'un sporozoïte de *Plasmodium*. PPR : anneau polaire proximal, Mito : mitochondrie, PM : membrane plasmique (en bleu), ER : réticulum endoplasmique, IMC : complexe membranaire interne (en jaune), NPC : complexes des pores nucléaires, Ap : apicoplaste, MT : microtubules (en vert), DG : granules denses, Rho : rhoptries, Mic : micronèmes (en bleu), APR : anneau polaire apical. L'apicoplaste est un organe dérivé de l'endosymbiose d'une cyanobactérie et impliqué dans la synthèse d'isoprénoïdes.

**Figure 15 : Structure du sporozoïte des parasites du genre *Plasmodium* (98)**

Les cinq espèces plasmodiales diffèrent par des critères biologiques, cliniques, leur répartition géographique et leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. **D'emblée il faut différencier *P. falciparum* des autres espèces.** En effet, *P. falciparum* est l'espèce la plus largement répandue à travers le monde, qui développe des **résistances aux antipaludiques** et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles (Tableau III) (99).

<p><b><i>Plasmodium falciparum</i></b></p>	<p>Dans les régions équatoriales, <b>le parasite est transmis toute l'année avec des recrudescences saisonnières.</b> Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en <b>période chaude et humide.</b></p> <p>L'évolution de la maladie se fait d'un seul tenant après une <b>incubation de 7 à 12 jours.</b> On n'observe pas de rechute tardive comme avec d'autres espèces. Plus de 90% des accès palustres à <i>P. falciparum</i> surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie.</p> <p>Il est responsable d'une fièvre tierce maligne survenant à un rythme régulier de 48 heures (car due à un cycle érythrocytaire de 48 heures) et de complications potentiellement mortelles (<b>neuropaludisme</b>, avec forte fièvre, des convulsions suivies d'un coma).</p>
--	---

	<p>La transmission du paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i> diminue ou cesse à des températures inférieures à 18 °C, c'est pour cela que ce parasite n'est pas retrouvé dans les régions tempérées.</p> <p><b>Il présente une résistance à la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine</b> depuis les années 1970-1980. De même, il y a des résistances à <b>l'amodiaquine</b>, aux <b>antifolates</b>, à la <b>méfloquine</b>, à la <b>pipéraquine</b> et à la <b>luméfantrine</b> (100,101).</p> <p><b>Il existe également des résistances à l'artémisinine</b> depuis la fin des années 2000, ayant provoqué une diminution de l'efficacité des <b>CTA</b> (102,103).</p>
<i>Plasmodium vivax</i>	<p>Parasite très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, rarement en Afrique. <b>Sa transmission s'arrête en dessous de 15 °C.</b> Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des <b>rechutes</b> (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans.</p> <p><b>L'affection par <i>P. vivax</i> est caractérisée par une fièvre tierce bénigne durant 4 à 8 heures</b> et survenant à un rythme régulier de 48 heures. Cependant, il existe <b>de plus en plus de cas de formes graves dues à <i>P. vivax</i></b>, avec des conséquences potentiellement mortelles (104,105).</p> <p>En effet, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une défaillance multiviscérale, un paludisme cérébral, une dysérythropoïèse et une anémie ont déjà été observés (106).</p> <p>En zone <b>d'endémie</b>, le paludisme associé à cette espèce peut entraîner des <b>répercussions graves</b> sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des <b>anémies chez l'enfant</b>.</p> <p>De plus, de nombreuses <b>résistances de <i>P. vivax</i> à la chloroquine</b> ont été recensées (107). <i>P. vivax</i> a également développé une <b>résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine</b> (et aux antifolates en général (108)) et potentiellement à d'autres antipaludiques comme la <b>méfloquine</b> (109).</p> <p>Alors que la résistance aux antipaludiques de <i>Plasmodium falciparum</i> est assez bien comprise, celle développée par <i>Plasmodium</i></p>

	<p>vivax reste parsemée de nombreuses zones d'ombres, en particulier concernant son ampleur et sa nature (109).</p>
<b><i>P. ovale</i></b>	<p>Parasite présent en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest, responsable d'une pathologie provoquant une <b>fièvre tierce bénigne comme <i>P. vivax</i>, dont il est très proche.</b></p> <p>L'incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Son évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec <i>P. vivax</i>, des <b>rechutes tardives.</b></p> <p>Pas de résistance à l'amodiaquine, l'<b>artésunate</b>, la chloroquine, la méfloquine, la pipéraquine et la pyronaridine (110–112).</p>
<b><i>P. malariae</i></b>	<p><b>Parasite présent sur trois continents</b> (Amérique du Sud, Afrique, Asie), de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une pathologie associée à incubation plus longue (15 à 21 jours), <b>une périodicité différente de la fièvre</b> (72 heures) et surtout de potentielles reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie).</p> <p><b>L'infection est bénigne mais le paludisme à <i>P. malariae</i> peut parfois entraîner des complications rénales.</b></p> <p><b>Un cas de résistance à la chloroquine</b> a été recensé en Indonésie (113).</p>
<b><i>P. knowlesi</i></b>	<p>Parasite présent en Asie du Sud-Est, en zone forestière car est étroitement lié à la répartition des singes macaques.</p> <p><b>Il est morphologiquement proche de <i>P. malariae</i> et se différencie par une pathologie associée à cycle érythrocytaire de 24 heures,</b> responsable d'une <b>fièvre quotidienne.</b></p> <p>Il existe de rares formes graves, voire mortelles, avec forte parasitémie. A ce jour aucune chimiorésistance n'a été observée pour cette espèce.</p>

Tableau III : Caractéristiques générales des espèces de *Plasmodium* impliquées en pathologie humaine (97)

#### d) Agents vecteurs

*P. falciparum* est transmis à l'homme par la **piqûre d'un moustique femelle Culicidé du genre *Anopheles* qui ne pique qu'à partir du coucher de soleil avec un maximum d'activité entre 22 h et 5 h du matin** (114).

Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles, toutes ne sont pas capables de transmettre le paludisme. Les espèces les plus dangereuses sont les espèces **anthropophiles**, qui ont une préférence pour effectuer leur **repas sanguin sur l'homme plutôt que sur l'animal**, et les espèces endophiles qui se reposent à l'intérieur des maisons (115).

La répartition des anophèles à travers le monde dépasse largement celle du paludisme. Si les conditions favorables de réimplantation dans des foyers actuellement éradiqués survenaient, la transmission pourrait s'y établir de nouveau.

Par ailleurs, des résistances aux insecticides sont apparues limitant les moyens de lutte (97). En effet, **les agents vecteurs peuvent développer différents mécanismes de résistance aux insecticides** (cf III.A.2.a)(4)), **qui compliquent à la fois l'utilisation de moyens de protection au niveau individuel** (moustiquaires imprégnées, répulsifs cutanés, diffuseurs électriques...) **et collectif** (pulvérisation intra-domiciliaire, pulvérisation spatiale...) contre le paludisme.

Par exemple, le moustique *Anopheles stephensi*, capable de transmettre les deux parasites *P. falciparum* et *P. vivax*, représente une **difficulté supplémentaire dans le cadre des efforts déployés pour lutter contre le paludisme en Afrique**. Il peut se développer en milieu urbains et résiste à un grand nombre d'insecticides utilisés en santé publique *via* différents mécanismes (cf III.A.2.a)(4)) (116).

L'OMS considère la propagation d'*Anopheles stephensi* comme une **menace potentielle majeure pour la lutte contre le paludisme et son élimination en Afrique et en Asie du Sud** (117).

Afin d'apporter une aide efficace dans la lutte contre *A. stephensi* sur le continent Africain, une initiative a été lancée en septembre 2022 (118). Elle a pour objectif de stopper la propagation d'*A. stephensi* dans la région et de déterminer s'il peut être éliminé des zones qui ont déjà été envahies (cf III.A.2.a)(4)).

e) **Cycle évolutif (Figure 16)**

Le cycle du paludisme se déroule successivement chez l'homme (hôte intermédiaire abritant les phases asexuée et sexuée indifférenciée) et chez **l'anophèle** (hôte définitif abritant la phase sexuée). **Chez l'homme, le cycle est lui-même divisé en 2 phases (119) :**

- 1) **La phase hépatique ou pré-érythrocytaire** qui correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique ;
- 2) **La phase sanguine ou érythrocytaire** qui correspond à la phase clinique de la maladie, à symptomatologie bruyante.

**(1) Chez l'anophèle**

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en **gamètes mâles et femelles qui fusionnent par reproduction sexuée (fécondation) en un œuf libre et mobile appelé oocinète** (ou ookinète). Cet oocinète quitte la lumière intestinale, se fixe à la paroi externe de l'estomac et **se transforme en ookyste** (ou oocyste). Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet ookyste, par reproduction asexuée (sporogonie) produisant des **centaines de formes infectantes dénommées sporozoïtes** (entre 1000 et 2000) qui migrent ensuite vers les glandes salivaires de l'anophèle, en l'attente d'un repas sanguin sur un hôte vertébré (97,120).

La durée du développement sporogonique des parasites de genre *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : **entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum*** (à respectivement 30 °C et 20 °C), un peu **plus rapide pour *P. vivax*** à températures équivalentes, **plus long pour *P. malariae*** (97,121).

**(2) Chez l'homme**

- **Schizogonie pré-érythrocytaire :**

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une **trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang de l'hôte**. Beaucoup sont **détruits par les macrophages** mais certains parviennent à gagner et pénétrer les hépatocytes. Ils évoluent alors en trophozoïtes, jeunes puis matures ou âgés, qui se multiplient par reproduction asexuée (schizogonie hépatique) conduisant à des formes schizontes hépatiques volumineuses de 30 à 40 µm qui, après 7 à 15 jours de multiplication, éclatent et libèrent des **milliers de mérozoïtes** dans le sang (95,105).

La quantité de mérozoïtes contenus dans les schizontes matures puis libérés, **varie en fonction de l'espèce** (40 000 pour *P. falciparum*, 30 000 pour *P. knowlesi*, 15 000 pour *P. ovale*, 10 000 pour *P. vivax* et environ 2 000 pour *P. malariae*). Ce sont ces formes qui initieront la phase érythrocytaire (123–125).

Certains sporozoïtes intrahépatiques peuvent rester **quiescents (hypnozoïtes) dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale***. Ces derniers sont responsables d'une **schizogonie hépatique retardée**, qui entraîne la libération dans le sang de **mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique**, expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec ces deux espèces (126).

#### - Schizogonie érythrocytaire

**Les mérozoïtes libérés par les hépatocytes vont infecter les jeunes hématies.** La pénétration des mérozoïtes dans l'érythrocyte et leur maturation en trophozoïtes, jeunes puis matures ou âgés, puis multiplication par reproduction asexuée (schizogonie érythrocytaire) en schizontes a une durée espèce-dépendante (24 heures pour *P. knowlesi*, 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et de 72 heures pour *P. malariae* (127)) et conduit à la **destruction des hématies infectées (hémolyse responsable du pic de fièvre cliniquement) ainsi qu'à la libération de 6 à 30 nouveaux mérozoïtes par hématie** (128).

**Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouvelles hématies et s'engagent dans un nouveau cycle de réplication.** Cette partie correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile (accès palustre à chaque hémolyse rythmée) (129).

Il en résulte, chez un sujet réceptif, un **accroissement de la population parasitaire d'un facteur 6 à 30 par cycle**. Six à huit jours après avoir quitté le foie, le parasite devient détectable dans le sang par microscopie ou test de diagnostic rapide (antigénique). Sa concentration est alors de l'ordre de **50 parasites par microlitre de sang pour une biomasse parasitaire totale de 100 millions de parasites** (130).

En l'absence de traitement, **tous les parasites évoluent progressivement au même rythme** (on dit qu'ils deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre d'hématies de manière périodique, toutes les 24 heures (fièvre quotidienne pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce bénigne pour *P. vivax* ou *P. ovale*, et maligne pour *P. falciparum*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte pour *P. malariae*) (97).

La figure suivante (Figure 16) résume le cycle évolutif du parasite chez l'anophèle et chez l'homme :

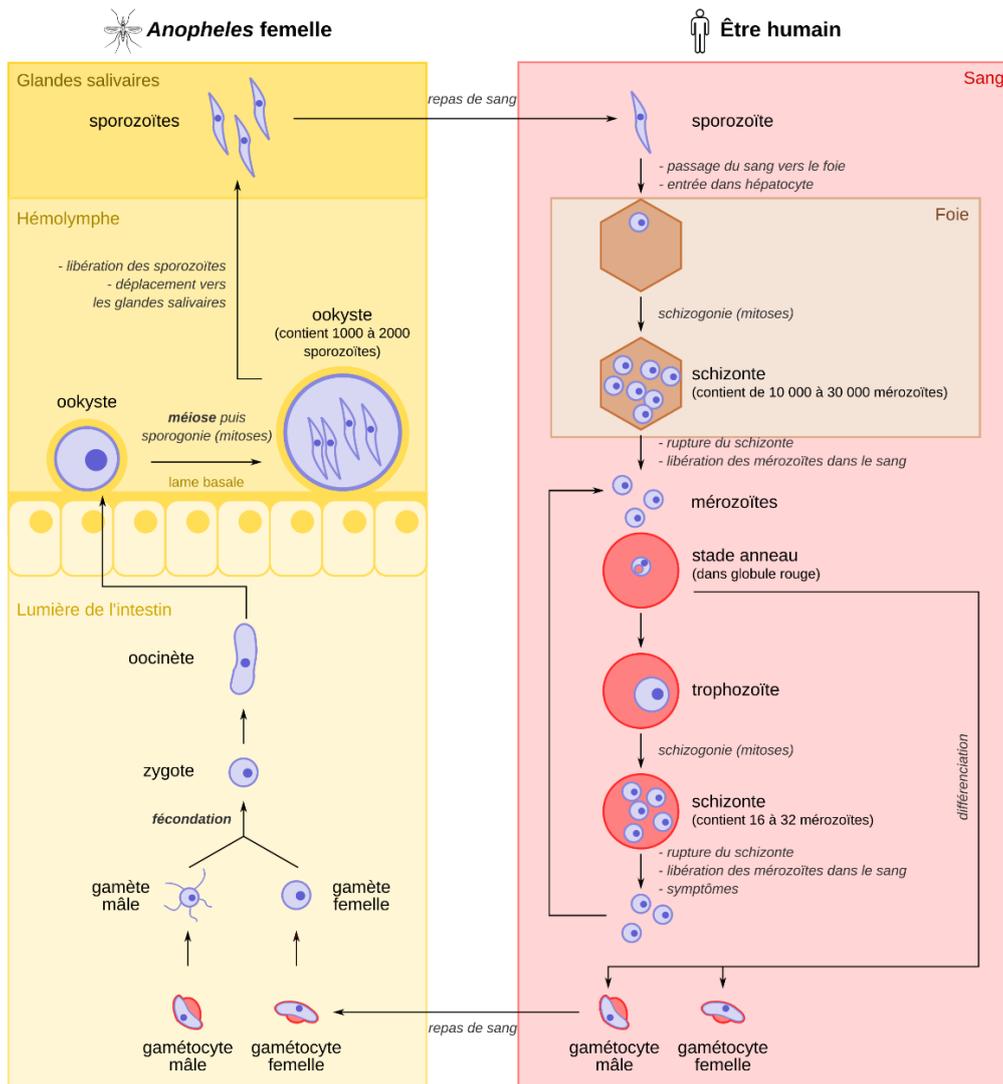
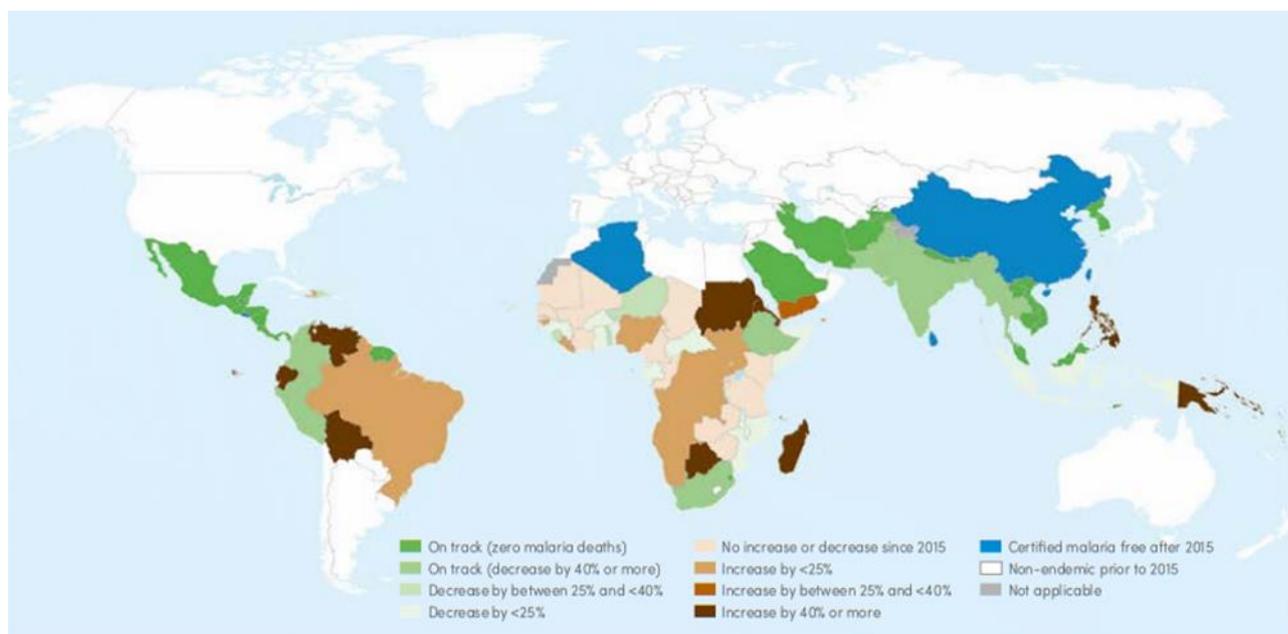


Figure 16 : Cycle évolutif de *Plasmodium* chez l'Homme (131)

f) **Répartition géographique (Figure 17)**

Le paludisme touche près d'une centaine de pays dans le monde, **particulièrement les zones tropicales défavorisées d'Afrique**, d'Asie et d'Amérique Latine. En France, il y a environ 5500 cas d'importation chaque année (132).

En 2022, on estime à 249 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde, dépassant de 16 millions le niveau pré-pandémique de 233 millions en 2019 (133). **La région africaine continue de supporter une part importante et disproportionnée de la charge mondiale du paludisme.** En 2022, environ 94 % des cas de paludisme et 95 % des décès dus à la maladie ont été enregistrés dans cette région. Les enfants de moins de cinq ans représentaient 78 % environ des décès dus au paludisme dans la région (79).



(\*GTS : Global technical strategy for malaria 2016–2030 : Initiative qui a pour objectif une réduction du nombre de cas et de la mortalité du paludisme d'au moins 40% en 2020, 75% en 2025 et 90% en 2030, par rapport à 2015. (135) L'objectif de diminution de 40% en 2020 n'a pas été atteint (86))

Figure 17 : Carte des pays d'endémie palustre montrant les progrès vers les jalons GTS\* 2020 (134)

Au niveau mondial, cinq millions de cas de paludisme supplémentaires ont été recensés en 2022 par rapport à l'année précédente, et cinq pays ont été les plus touchés par ces augmentations. Le Pakistan a connu la plus forte augmentation, avec environ 2,6 millions de cas en 2022 contre 500 000 en 2021. Des augmentations significatives ont également été observées en Éthiopie, au Nigeria, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Ouganda (133).

Parallèlement, dans les 11 pays les plus touchés par le paludisme, les taux de nouvelles infections et de décès se sont stabilisés après une hausse initiale au cours de la première année de la pandémie. Ces pays, soutenus par l'approche "High burden to high impact" de l'OMS (136), dont le but est de relancer le rythme des progrès dans le domaine la lutte mondiale contre le paludisme, ont enregistré environ 167 millions de cas de paludisme et 426 000 décès en 2022 (133). Au vu des tendances actuelles, les progrès vers les étapes critiques de la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme de l'OMS pour 2025 sont loin d'être satisfaisants (137).

**Néanmoins, l'élimination du paludisme a progressé dans de nombreux pays où la charge de morbidité est faible.** En 2022, 34 pays ont signalé moins de 1 000 cas de paludisme, contre seulement 13 pays en 2000. Rien que cette année, trois nouveaux pays ont été certifiés par l'OMS comme étant exempts de paludisme, l'Azerbaïdjan, le Belize et le Tadjikistan, et plusieurs autres sont en passe d'éliminer la maladie au cours de l'année à venir (133).

Plusieurs facteurs ont entraîné des progrès dans la lutte contre cette maladie tels que la prévention, la distribution de moustiquaires imprégnées, la pulvérisation d'insecticide rémanent dans les habitations, le traitement préventif des femmes enceintes et surtout le **traitement par CTA**. Cependant, **d'autres problématiques viennent noircir le tableau telles que les résistances aux antipaludiques** (chloroquine (plus commercialisée en France), artémisinine, antipaludiques présents dans les CTA) **ou les résistances aux insecticides** par exemple **(qui ont provoqué le développement de moustiquaires imprégnées avec du butoxyde de pipéronyle ou PBO utilisé comme synergiste d'insecticide (cf III.B.1.a)(2))** (138).

Même si le nombre d'enfants infectés a lui aussi globalement diminué au cours de la dernière décennie, les enfants restent les principales victimes de la maladie. L'OMS estime que les trois quarts des décès liés au paludisme (78% en 2022) concernent des enfants de moins de cinq ans (79).

C'est dans l'optique de lutter contre ces décès infantiles que, comme énoncé précédemment, depuis respectivement la fin d'année 2021 (6 octobre 2021) et la fin de l'année 2023 (2 octobre 2023), les vaccins RTS, S/AS01 et R21/Matrix-M sont recommandés par l'OMS pour prévenir le paludisme **chez les enfants de moins de 5 ans vivant dans des régions où la transmission est modérée à élevée** (139).

**Le RTS,S/AS01** est un vaccin à base de **protéine recombinante au stade pré-érythrocytaire** produit à partir de l'antigène recombinant RTS,S. Il contient le polypeptide hybride RTS, dans lequel les régions de la protéine circumsporozoïtaire qui induit **une réponse immunitaire humorale** (région R) **ou cellulaire** (région T) sont liées par covalence à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (S). Cette protéine de fusion recombinante (RTS) est exprimée dans *Saccharomyces cerevisiae* avec des antigènes de surface de l'hépatite B (S) libres pour former des particules pseudovirales RTS,S. Le vaccin est actuellement produit sous la forme de **RTS,S en poudre (2 doses) à reconstituer avec une suspension de système adjuvant AS01 (2 doses)** (90).

Le R21/Matrix-M, développé par l'institut Jenner d'Oxford, ne comprend que des antigènes de fusion «RTS» sans antigène «S» seul, en association à l'adjuvant Matrix-M développé par Novavax (140).

Il comprend l'Ag HBS fusionné à l'extrémité C-terminale et aux répétitions centrales de la protéine circumsporozoïte (CSP), qui s'auto-assemblent en particules ressemblant à des virus dans la levure.

Bien que cet immunogène vaccinal soit similaire au RTS,S, il ne présente pas l'excès d'Ag HBs trouvé dans le RTS,S et fournit donc une densité plus élevée d'épitopes CSP à la surface des particules, ce qui entraîne des niveaux élevés d'anticorps anti Asn-Ala-Asn-Pro (NANP) spécifiques du paludisme (141).

Le vaccin antipaludique doit être **administré selon un schéma à 4 doses aux enfants à partir de l'âge de 5 mois (entre 6 semaines et 17 mois** en fonction de considérations opérationnelles (139,142)). Les trois premières doses sont administrées à des intervalles d'un mois environ, tandis que la quatrième dose est administrée lors du second anniversaire de l'enfant (139,143).

Une cinquième dose, administrée un an après la quatrième, peut être envisagée dans les régions où il subsiste un risque important de paludisme chez les enfants un an après avoir reçu la quatrième dose (139). L'introduction de vaccins doit être envisagée dans le contexte de plans nationaux complets de lutte contre le paludisme.

La demande de vaccins antipaludiques est sans précédent. Au moins 28 pays d’Afrique envisagent d’introduire le vaccin contre le paludisme dans leurs programmes de vaccination des enfants et dans le cadre de leurs stratégies nationales de lutte contre le paludisme (144). Chaque année, au moins 40 à 60 millions de doses de vaccin antipaludique seront nécessaires d’ici 2026. L’augmentation devrait ensuite se poursuivre, passant à 80-100 millions de doses par an d’ici 2030 (139,144).

En effet, par exemple, dès juillet 2023, douze pays de diverses régions d’Afrique ont reçu un total de 18 millions de doses pour la période 2023-2025 (145), en accordant la priorité aux zones où les besoins sont les plus élevés, où le risque de morbidité et de mortalité palustre chez les enfants est le plus élevé, jusqu’à ce que l’approvisionnement en vaccins augmente pour répondre pleinement à la demande.

Ce déploiement est une étape cruciale pour lutter contre ce qui constitue l’une des principales causes de décès sur le continent africain.

L’accès aux soins et le dépistage sont un véritable enjeu de la lutte contre la maladie. Les données les plus récentes démontrent ces progrès, tout en mettant en lumière les lacunes importantes et parfois croissantes dans l’accès à des outils susceptibles de sauver la vie des personnes exposées au risque du paludisme (146).

Entre les périodes 2005-2011 et 2015-2019, l’utilisation des CTA chez les jeunes enfants pour lesquels des soins avaient été sollicités, **est passée d’une médiane de 39 % à 76 % en Afrique subsaharienne** (146).

Le Tableau IV suivant résume la situation actuelle continent par continent (147,148) :

<b>Europe</b>	<p>Officiellement, le paludisme a été éradiqué d’Europe.</p> <p>Durant la période 2000–2021, aucun décès par paludisme indigène n’a été signalé dans la région. (148)</p> <p>En revanche, <b>la Russie est à surveiller</b> car il y persisterait une transmission de paludisme due à <i>P.vivax</i> capable de se ré-implanter temporairement dans tout le sud de l’Europe.</p>
---------------	--

<p style="text-align: center;"><b>Afrique</b></p>	<p>Paludisme très répandu en <b>Afrique subsaharienne</b> où co-existent <i>P. falciparum</i> et <i>P. ovale</i> et, de manière plus sporadique, <i>P. malariae</i> et <i>P. vivax</i> en <b>Afrique de l'Est</b>. Il existe une transmission faible en Afrique du Nord, au Cap-Vert et à l'île Maurice. L'île de la Réunion est indemne. En revanche, la transmission est bien présente aux Comores, dont Mayotte, et à Madagascar où co-existent quatre espèces.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Amérique</b></p>	<p>Paludisme éradiqué en Amérique du Nord.</p> <p><b>Transmission en Amérique Centrale (<i>P. vivax</i>) mais les Caraïbes, Haïti, et une partie de la République Dominicaine sont indemnes</b>, tout comme la Guadeloupe et la Martinique.</p> <p><b>En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à <i>P. falciparum</i></b> (avec présence de souches très résistantes aux amino-4-quinoléines dans tout le bassin amazonien) et à <i>P. vivax</i>. <u>Le paludisme sévit toujours en Guyane française.</u></p> <p>Les villes, notamment Cayenne, Kourou et Saint-Laurent du Maroni sont indemnes.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Asie</b></p>	<p><b>Toute l'Asie du Sud-Est</b> (Myanmar, Chine du Sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos, Malaisie, Indonésie, Philippines) est touchée par une <b>transmission due à <i>P. falciparum</i></b> (avec présence, dans certaines régions de souches multirésistantes dont résistance émergente à artémisinine et ses dérivés depuis 2009 (149)) à <i>P. vivax</i> et à <i>P. knowlesi</i>.</p> <p><b>Les autres régions et la péninsule indienne sont atteintes par <i>P. vivax</i> et <i>P. falciparum</i></b> mais ne sont pas concernées par le phénomène de multirésistance. A la différence de l'Afrique, où la transmission est beaucoup plus homogène, <b>la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural</b> dans les zones de collines boisées. <u>Toutes les grandes villes asiatiques sont indemnes</u> (sauf les villes indiennes).</p>

<b>Océanie</b>	<b>La transmission du paludisme est hétérogène.</b> L’Australie et la Nouvelle-Zélande sont indemnes. Cependant, <b>certaines îles sont atteintes</b> (Nouvelle Guinée, Îles Salomon) <b>et d’autres non</b> (Polynésie Française, Nouvelle Calédonie, Wallis et Futuna, Fidji, Hawaii)
<b>Proche et Moyen Orient</b>	<i>P. falciparum</i> sévit sur la <b>côte ouest</b> de la péninsule arabique et au <b>Yémen</b> . Toutes les villes sont indemnes ainsi que Bahreïn, Israël, Jordanie, Liban, Koweït, Qatar

Tableau IV : Répartition géographique du paludisme sur les différents continents (147,148)

### g) Aspects cliniques

#### Accès palustre de primo-invasion à *P. falciparum* :

C’est la forme clinique la plus observée en France étant donné qu’elle atteint les sujets non immunisés, comme les voyageurs.

L’**invasion** est caractérisée par un **embarras gastrique fébrile** souvent accompagnée d’un **malaise général avec myalgies, céphalées et parfois troubles digestifs**. Ultérieurement le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines (97).

Le tableau clinique est donc totalement **non spécifique** et le risque majeur est de « passer à côté du diagnostic » si l’on n’a pas la notion d’un voyage en zone d’endémie.

#### Accès palustre à fièvre périodique (Tableau V) :

Il s’agit de la forme clinique correspondant à la description de la **triade classique de l’accès palustre : frissons, chaleur, sueurs** survenant tous les 1 à 3 jours. En pratique elle n’est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo-invasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l’épisode fébrile initial (147,150).

L’accès est souvent précédé d’une **phase prodromique**, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs (151). L’accès débute classiquement **le soir et dure une dizaine d’heures**, associant successivement les stades suivants :

<b><u>Stade de frissons (≈ 1 h)</u></b>	La température atteint <b>39 °C</b> . La rate augmente de volume, la tension artérielle diminue.
<b><u>Stade de chaleur (≈ 3-4 h)</u></b>	La température peut dépasser <b>40 °C</b> . La rate diminue de volume. <b>S'accompagne de céphalées et douleurs abdominales.</b>
<b><u>Stade de sueurs (≈ 2-4 h)</u></b>	La température s'effondre brusquement. Les urines sont foncées, la tension artérielle remonte. S'accompagne d'une <b>sensation de bien-être, d'euphorie, concluant la crise.</b>
<b><u>Fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5 ...</u></b>	Correspond à une schizogonie de 48 heures. Elle peut être <b>régulière</b> : infection par <b><i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i></b> ou <b>irrégulière</b> et faire suite à un accès de primo-invasion à <b><i>P. falciparum</i></b> .
<b><u>Fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7...</u></b>	Correspond à une <b>schizogonie de 72 heures</b> et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à <b><i>P. malariae</i></b> .
<b><u>Fièvre quotidienne avec clocher thermique survenant toutes les 24 h</u></b>	Pour les rares accès dus à <b><i>P. knowlesi</i></b> ou, parfois, pour des infections par deux clones de <b><i>P. falciparum</i></b> décalés de 24 heures.

Tableau V : Les différents stades de l'accès palustre à fièvre périodique (97)

Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissantes, liées aux crises d'hémolyse successives (répercussions graves chez les enfants) (152).

#### **Le paludisme grave :**

Le paludisme à ***P. falciparum*** du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est **potentiellement mortel**. Il est donc primordial de connaître les critères de gravité du paludisme à ***P. falciparum*** (153) (Tableau VI) pour identifier les patients qui justifient d'une hospitalisation en urgence.

Pronostic	Critères cliniques et/ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : obnubilation, confusion, somnolence, prostration ; coma avec score de Glasgow < 11 ; convulsion(s)	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg ; si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 92 % en air ambiant et/ou FR > 30/min ; signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardiocirculatoire incluant : PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire ; nécessité de drogues vasopressives <sup>c</sup> et lactate > 2 mmol/L	++
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/L ( <i>a fortiori</i> si > 5 mmol/L)	++
++	Hyperparasitémie : > 4 % (voir texte long)	+++
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/L ou urée > 20 mmol/L	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PAS : pression artérielle systolique.

<sup>a</sup> Si *Plasmodium vivax* : mêmes critères sans parasitémie > 4 % (car rarement > 2 %), anémie ictère fréquents, quelques cas de SDRA, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose.

<sup>b</sup> Si *Plasmodium knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2 %, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

<sup>c</sup> Noradrénaline ou adrénaline

Tableau VI : Critères du paludisme grave de l'adulte à *P. falciparum* (153)

**Un paludisme grave peut prendre différentes formes cliniques**, dont la plus importante est l'**atteinte cérébrale**. Le terme accès pernicieux (neuropaludisme ou *cerebral malaria*) regroupe tous les symptômes neurologiques survenant à la suite d'une atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre (147).

Le début peut être progressif ou brutal (Tableau VII) :

Début progressif	Début brutal
Fièvre irrégulière, syndrome algique diffus, associé à des <b>troubles digestifs</b> .  L'examen clinique peut déjà révéler une <b>composante neurologique</b> faisant évoquer <b>l'évolution vers un paludisme grave</b> .	<b>Triade symptomatique</b> (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une <b>détresse respiratoire</b> .

Tableau VII : Différences entre début progressif et début brutal (97)

Phase d'état (Tableau VIII) :

La fièvre est le plus souvent très élevée et le tableau neurologique se complète avec un ou plusieurs symptômes parmi :

<b>Troubles de la conscience</b>	Constants mais d'intensité variable (de l'obnubilation au coma profond), avec un score de coma de Glasgow < 11 chez l'adulte ou un score de Blantyre < 3 chez l'enfant.
<b>Prostration</b>	Le malade est si faible qu'il est incapable de s'asseoir, de se mettre debout ou de marcher sans assistance.
<b>Convulsions</b>	Nettement <b>plus fréquentes chez l'enfant</b> que chez l'adulte. Généralisées ou localisées.
<b>Acidose</b>	Déficit en base > 8 mEq/L ou, en l'absence de cette donnée, un taux de bicarbonate plasmatique < 15 mmol/L ou une lactémie veineuse $\geq$ 5mmol/L. L'acidose sévère se manifeste au niveau clinique par une détresse respiratoire.
<b>Hypoglycémie</b>	Glycémie < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
<b>Anémie palustre sévère</b>	Concentration d'hémoglobine $\leq$ 5 g/dL ou hématokrite $\leq$ 15 % chez l'enfant < 12 ans (< 7 g/dL et < 20 %, respectivement, chez l'adulte), avec une numération plaquettaire > 10 000/ $\mu$ L.
<b>Insuffisance rénale</b>	Créatinine sérique ou plasmatique > 265 $\mu$ mol/L (3 mg/dL) ou urée sanguine > 20 mmol/L.
<b>Ictère</b>	Bilirubine sérique ou plasmatique > 50 $\mu$ mol/L (3 mg/dL) avec une numération parasitaire > 100 000/ $\mu$ L.
<b>Œdème pulmonaire</b>	Confirmé par examen radiologique, ou saturation en oxygène 30/min, souvent accompagnées d'un tirage sous-costal et de râles crépitants à l'auscultation.
<b>Saignements importants</b>	Dont saignements récurrents ou prolongés du nez, des gencives ou des sites de ponction veineuse ; hématomèse ou méléna.

<b>État de choc</b>	Le choc compensé se définit par un temps de remplissage capillaire $\geq 3$ s ou un gradient de température au niveau des jambes mais sans hypotension.  Le choc décompensé se définit par une tension artérielle systolique
<b>Hyperparasitémie</b>	Parasitémie à <i>P. falciparum</i> > 10 %
<b>Troubles du tonus</b>	Hypotonie. <b>La raideur et l'opisthotonos</b> peuvent se voir dans les formes très évoluées et sont de <b>mauvais pronostic</b> .

Tableau VIII : Symptômes de la phase d'état du paludisme grave (80,97,153)

**Non traité, le neuropaludisme est mortel en deux ou trois jours.** Il s'agit donc d'une **urgence diagnostique et thérapeutique**, le plus souvent réalisée initialement en réanimation. Avec une **prise en charge adaptée**, la mortalité reste lourde (**10 à 30 %**). Lorsqu'elle est effective, **la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant** (5 à 10 % de séquelles définitives). **Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic** (30,97).

## h) Diagnostic et nouvelles techniques (153–155)

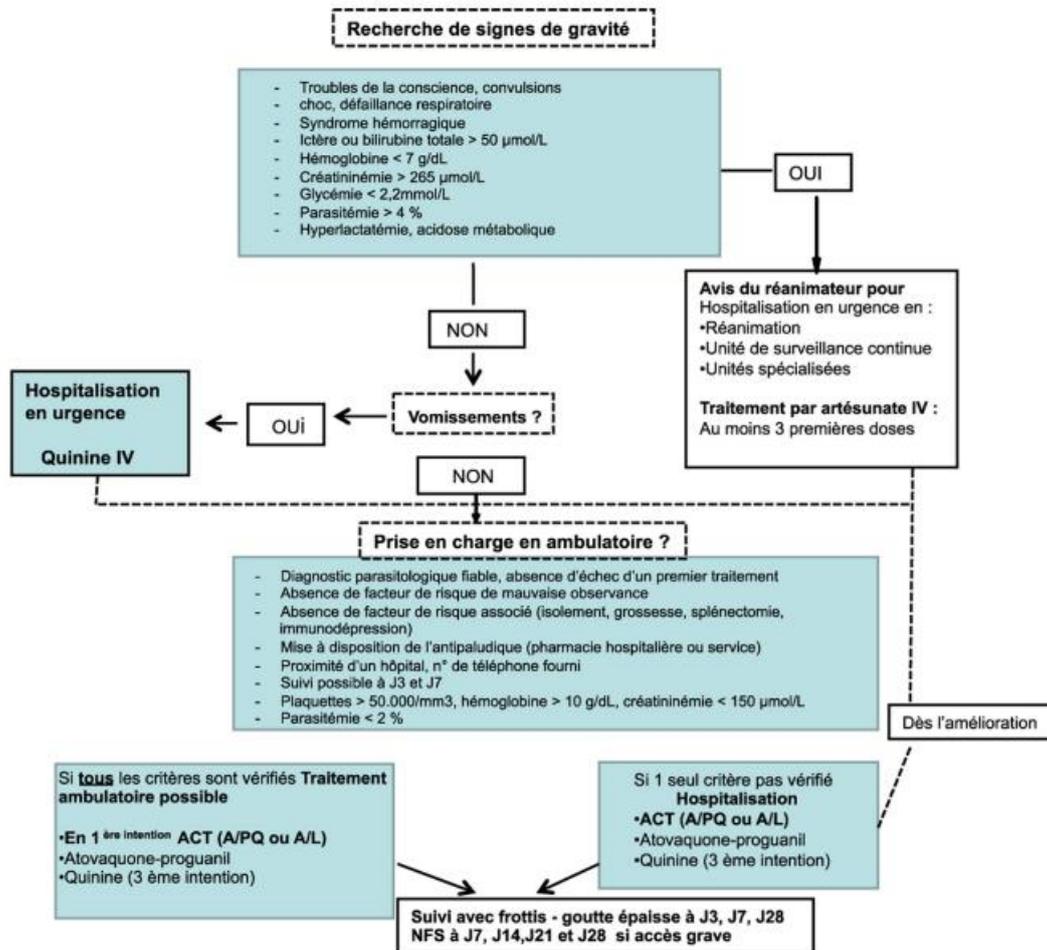


Figure 18 : Accès palustre d'importation : conduite à tenir chez l'adulte (153)

Avant qu'un diagnostic ne soit posé, il est important de savoir s'il existe des **signes d'orientation cliniques** et des **signes d'orientation biologiques** sur lesquels s'appuyer (Figure 18).

Signes d'orientation :

En effet, au niveau **clinique**, « **toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire** » (97).

De plus, face à une suspicion d'accès palustre, il convient de rechercher immédiatement des **signes cliniques de gravité, notamment neurologiques**. La présence d'un **signe neurologique**, quel qu'il soit, impose une **hospitalisation d'urgence**.

Au niveau biologique, **la présence d'une thrombopénie précoce est fréquente**, indépendamment de l'espèce plasmodiale. Cette thrombopénie est d'intensité variable mais peut être parfois sévère (< 50 G/L). **Une thrombopénie < 150 G/L, sans étiologie connue, associée éventuellement à une interférence sur les histogrammes des automates de cytologie doit faire penser à un accès palustre** et entraîner une recherche spécifique de *Plasmodium* et ce, d'autant plus, dans un contexte de séjour en zone d'endémie (124).

De plus, la présence d'une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut manquer, surtout au début d'une primo-invasion. **L'anémie** sera plus souvent présente chez un sujet en rechute.

#### Diagnostic de certitude (Figure 19) :

Le diagnostic est ensuite confirmé par la mise en évidence du *Plasmodium* dans le sang *via* un examen au microscope. Les techniques recommandées pour le diagnostic du paludisme en France doivent **combinaison d'une méthode de haute sensibilité** (goutte épaisse, QBC Malaria test (*Quantitative Buffy Coat Malaria* = Couche leucocytaire quantitative) ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide) **et un frottis sanguin mince** (évaluation de la parasitémie et identification de l'espèce par caractérisation des stades morphologiques de *Plasmodium*) **afin de rendre un diagnostic dans les deux heures** (153).

Un autre examen, la **PCR** (*Polymerase Chain Reaction*), permet de détecter l'ADN du parasite en quelques heures avec une grande fiabilité. Autrefois disponible plus aisément dans les pays riches, **cet examen est aujourd'hui beaucoup plus accessible, notamment suite à la crise de la COVID 19**, qui a alors largement contribué à son extension (153).

Pour tenter de simplifier et d'améliorer le diagnostic biologique du paludisme, notamment en zone d'endémie, d'autres techniques ont été développées, dont les **tests rapides par immunochromatographie sur bandelette**. Le principe est la détection immunochromatographique d'antigènes plasmodiaux : l'*Histidine Rich Protein-2* (HRP2) spécifique de *P. falciparum*, les lactates déshydrogénases (pLDH), soit spécifiques de *P. falciparum* (Pf-pLDH) ou de *P. vivax* (Pv-pLDH), soit communes à toutes les espèces de *Plasmodium* impliquées en pathologie humaine (pan-pLDH) ou encore l'aldolase (commune à toutes les espèces) (153).

**Le principe du QBC Malaria test** est quant à lui basé sur une centrifugation en tube capillaire et un marquage non spécifique des parasites par un fluorochrome. Sa sensibilité est équivalente à celle de la goutte épaisse.

Des techniques de **biologie moléculaire** ont été développées pour le diagnostic du paludisme. **Leur sensibilité est excellente** et elles permettent un **diagnostic d'espèce**. Elles peuvent donc constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles. Mais leur temps de réalisation et leur coût ne permettent pas, à l'heure actuelle, de les envisager en diagnostic de routine (97).

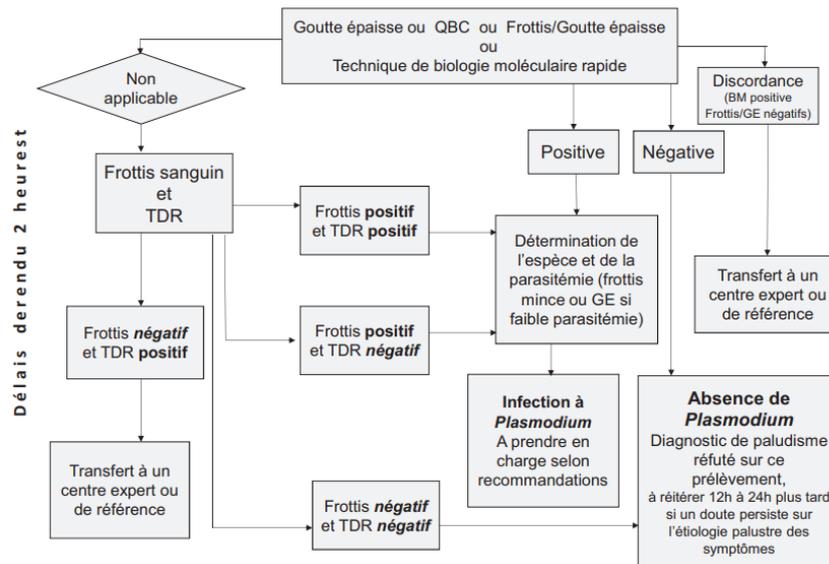


Figure 19 : Logigramme du diagnostic biologique du paludisme (153)

i) **Résultats (critères pour le diagnostic d'espèce) (Tableau IX)**

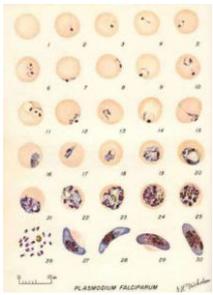
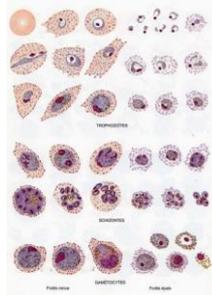
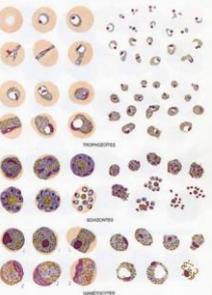
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
<b>Aspect général du frottis</b>	Aspect monotone, pluriparasitisme	Frottis bigarré	Frottis bigarré avec pluriparasitisme	Frottis bigarré
<b>Aspect de l'hématie parasitée</b>	Hématies parasitées non déformées, Taches de Maurer	Hématies parasitées déformées, Granulations de Schuffner au stade trophozoïte	Hématies parasitées ovalisées avec extrémités frangées, Granulations de Schuffner (trophozoïtes)	Hématies diminuées de taille pigment palustre très abondant
<b>Aspect morphologique du parasite</b>	Parasites jeunes, petite taille, absence de rosace, Gamétoocyte en banane	Rosace irrégulière, gamétoocytes occupant la totalité de l'hématie, « corps amiboïdes »	Rosace irrégulière, gamétoocyte n'occupant pas la totalité de l'hématie	Trophozoïte en bande équatoriale, Rosace très régulière, Gamétoocyte occupant la totalité de l'hématie
<b>Illustration</b>				

Tableau IX : Critères majeurs de diagnostic d'espèce (156)

## j) Stratégie thérapeutique

Le traitement tient compte (157) :

- De l'**espèce de *Plasmodium*** en cause, de sa **chimiorésistance** (origine géographique du patient)
- De l'**évolution** possible de la maladie (accès simple, accès grave).

Néanmoins, il est préférable d'utiliser si possible :

- Des **associations à dose fixe** plutôt que des formes pharmaceutiques contenant des agents uniques, co-emballées sous plaquette thermoformée ou présentées en vrac ;
- Pour les jeunes enfants et les nourrissons, des **formulations pédiatriques, solides de préférence** (des comprimés dispersibles, par exemple) plutôt que liquides.

### (1) Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi*

#### Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* (80)

Les enfants et les adultes présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum* (à l'exception des femmes enceintes pendant le premier trimestre de la grossesse, auxquelles on préconise spécifiquement l'association CTA arthéméther + luméfántrine selon les recommandations les plus récentes parues en octobre 2023 (80)) sont traités avec l'une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) suivantes :

- ✓ **Artéméther + luméfántrine** : deux fois par jour pendant 3 jours (six doses au total). Les deux premières doses doivent théoriquement être administrées à 8 h d'intervalle ;
- ✓ **Artésunate + amodiaquine** : 4 (2-10) mg/kg de poids corporel (p.c.) par jour d'artésunate et de 10 (7,5-15) mg/kg de p.c. par jour d'amodiaquine, une fois par jour pendant 3 jours) ;
- ✓ **Artésunate + méfloquine** : 4 (2-10) mg/kg de p.c. par jour pour l'artésunate et de 8,3 (7-11) mg/kg de p.c. par jour pour la méfloquine, administrées une fois par jour pendant 3 jours) ;
- ✓ **Dihydroartémisinine + pipéraquline** : 4 (2-10) mg/kg de p.c. par jour pour la dihydroartémisinine et 18 (16-27) mg/kg de p.c. par jour pour la pipéraquline, administrées une fois par jour pendant 3 jours chez l'adulte et l'enfant pesant  $\geq 25$  kg. Les doses cibles et les

intervalles posologiques chez l'enfant pesant < 25 kg sont de 4 (2,5-10) mg/kg de p.c par jour pour la pipéraquline, administrées une fois par jour pendant 3 jours ;

- ✓ **Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (SP)** : 4 (2-10) mg/kg de p.c. par jour pour l'artésunate administré une fois par jour pendant 3 jours et d'au moins 25/1,25 (25-70/1,25-3,5) mg/kg de p.c. pour la sulfadoxine-pyriméthamine administrée en prise unique le jour 1 ;
- ✓ **Artésunate + pyronaridine** selon les recommandations les plus récentes parues en octobre 2023 mais n'ayant pour l'heure pas fait l'objet d'une évaluation selon la méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (80). Les doses cibles sont de 4 (2-10) mg/kg de p.c. par jour pour l'artésunate administré une fois par jour pendant 3 jours et d'au moins 25/1,25 (25-70/1,25-3,5) mg/kg de p.c. pour la sulfadoxine-pyriméthamine administrée en prise unique le jour 1.

Dans le cadre d'une CTA, le traitement avec un dérivé de l'artémisinine **doit être de 3 jours**.

#### Traitement du paludisme non compliqué dans les zones où *P. vivax* est sensible à la chloroquine : (80)

Le traitement du paludisme à *P. vivax* a un double objectif : guérir l'infection sanguine aiguë et éliminer les hypnozoïtes du foie afin d'éviter des rechutes ultérieures. Il s'agit de ce que l'on appelle la « guérison radicale » (80).

En ce qui concerne le paludisme à *P. vivax* sensible à la chloroquine, le traitement de l'accès peut faire appel soit à une CTA soit à la chloroquine. **Une dose totale de 25 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel administrée par voie orale est efficace et bien tolérée.**

Le traitement consiste à administrer **une dose initiale de 10 mg de chloroquine base par kilogramme de poids corporel (kg de p.c.), suivie de 10 mg/kg de p.c. le deuxième jour et de 5 mg/kg de p.c. le troisième jour.**

La réponse initiale à toutes les CTA est rapide dans le cas du paludisme à *vivax*, témoignant de la sensibilité élevée vis-à-vis des dérivés de l'artémisinine, mais, **à moins que la primaquine ne soit administrée, les rechutes sont fréquentes.** En effet, afin d'obtenir une **guérison radicale et de prévenir les rechutes**, il est recommandé de **traiter les enfants et les adultes atteints de paludisme à *P. vivax* ou *P. ovale*** (à l'exception des femmes enceintes, des nourrissons de moins de 6 mois, des femmes allaitant des nourrissons de moins de 6 mois, des femmes allaitant des nourrissons plus âgés

à moins qu'ils ne soient connus comme non déficients en G6PD et des personnes présentant un déficit en G6PD) **avec une cure de primaquine** (0,25 à 0,5 mg de primaquine par kilogramme de poids corporel, **une fois par jour pendant 14 jours, en même temps que la CTA** (80,158)) quel que soit le contexte de transmission.

Des doses totales de **3,5 mg de base par kilogramme de poids corporel** (0,25 mg/kg de p.c./jour) sont nécessaires pour les **souches tempérées** et **7 mg de base/kg de p.c.** (0,5 mg/kg de p.c./jour) pour la **forme tropicale de *P. vivax*** qui donne souvent lieu à des rechutes et qui est répandue en Asie du Sud-Est et en Océanie.

Les profils de récurrence ultérieure sont variables, faisant écho à la cinétique d'élimination des médicaments associés. Par conséquent, les récurrences, que l'on assimile à des rechutes, **apparaissent plus tôt avec l'association artéméther + luméfantrine qu'avec les associations dihydroartémisinine + pipéraquline ou artésunate + méfloquine car la luméfantrine est éliminée plus rapidement que la méfloquine ou la pipéraquline** (80).

#### Traitement du paludisme non compliqué dans les zones où *P. vivax* est résistant à la chloroquine (80)

Le traitement recommandé est une **CTA** contenant la pipéraquline, la méfloquine ou la luméfantrine, même si l'association **artésunate + amodiaquine** peut également se montrer efficace.

Dans la revue systématique des CTA pour le traitement du paludisme à *P. vivax* (159), **l'association dihydroartémisinine + pipéraquline a eu un effet prophylactique plus long que les CTA de demi-vie plus courte** (artéméther + luméfantrine, artésunate + amodiaquine), avec une **récurrence de la parasitémie significativement plus faible** au cours des 9 semaines de suivi.

La demi-vie de la méfloquine est semblable à celle de la pipéraquline, mais l'association dihydroartémisinine + pipéraquline pour traiter les mono-infections à *P. vivax* n'a pas été comparée directement à l'association artésunate + méfloquine dans les essais.

### Traitement du paludisme non compliqué à *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* (80)

La résistance de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* aux antipaludiques n'est pas bien caractérisée et les infections provoquées par ces trois espèces sont généralement considérées comme **sensibles à la chloroquine**. Seul un cas de résistance a été recensé en 2002 en Indonésie (113).

Les stades sanguins de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* doivent par conséquent être **traités par le schéma thérapeutique standard de CTA ou de chloroquine**, comme pour le paludisme à *P. vivax*.

### Infections palustres mixtes (80)

Les infections palustres mixtes sont courantes dans les zones d'endémie. C'est à partir des techniques d'amplification des acides nucléiques, telles que la PCR, que les infections mixtes sont le mieux diagnostiquées.

**Les CTA sont efficaces contre toutes les espèces de plasmodies et constituent de ce fait le traitement de choix pour les infections mixtes (80).**

## **(2) Traitement du paludisme grave (80)**

Le taux de mortalité du paludisme grave en l'absence de traitement (du neuropaludisme en particulier) avoisine les 100 %. Si un traitement antipaludique efficace accompagné de soins de soutien est administré sans délai, le taux tombe globalement à **10-20 % (80)**.

Le principal objectif du traitement du paludisme grave est d'éviter le décès du patient, les objectifs secondaires étant la prévention des séquelles et d'une recrudescence.

Les recommandations de l'OMS indiquent de traiter les adultes et les enfants présentant un paludisme grave (y compris les nourrissons, les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse et les femmes allaitant au sein) avec de **l'artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire pendant au moins 24 h et jusqu'à ce qu'ils puissent tolérer un traitement par voie orale**. Une fois que le malade a reçu au moins 24 h de traitement parentéral et qu'il peut absorber un médicament par voie orale, **compléter le traitement par 3 jours d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA : artésunate + amodiaquine, artéméther + luméfántrine ou dihydroartémisinine + pipéraquline)**.

Deux classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement du paludisme grave par voie parentérale : **les dérivés de l'artémisinine** (artésunate ou artéméther) **et les alcaloïdes du quinquina** (quinine et quinidine). L'artésunate par voie parentérale représente le traitement de choix pour toutes les formes de paludisme grave. **À défaut d'artésunate, utiliser l'artéméther de préférence à la quinine pour traiter les enfants et les adultes présentant un paludisme grave.**

Les enfants pesant moins de 20 kg doivent recevoir une dose plus élevée d'artésunate (3 mg/kg de p.c. par dose) que les enfants plus grands et les adultes (2,4 mg/kg de p.c. par dose) afin que l'exposition au médicament soit équivalente.

Si le malade a présenté des **troubles de la conscience au début, les CTA contenant de la méfloquine sont à éviter car la méfloquine** est associée à une incidence accrue de complications neuropsychiatriques.

**À défaut de CTA**, il est possible d'avoir recours aux associations **artésunate + clindamycine, artésunate + doxycycline, quinine + clindamycine ou quinine + doxycycline pour la poursuite du traitement**. La doxycycline est préférable aux autres tétracyclines parce qu'on peut la donner une fois par jour et qu'elle ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale, mais elle ne doit pas être administrée aux enfants. Le paludisme grave est associé à de nombreuses manifestations et complications qui doivent être décelées rapidement et traitées symptomatiquement (Tableau X) :

Manifestation ou complication	Prise en charge immédiate <sup>a</sup>
<b>Coma (neuropaludisme)</b>	<b>Maintenir les voies aériennes dégagées, placer le malade sur le côté</b> , exclure toute autre cause de coma pouvant être traitée (ex : hypoglycémie, méningite bactérienne), éviter tout traitement d'appoint potentiellement nocif, intuber si nécessaire.
<b>Hyperpyrexie</b>	<b>Éponger</b> le malade à l'eau tiède, l'éventer, le placer <b>sous couverture rafraîchissante</b> et lui donner du <b>paracétamol</b> .
<b>Convulsions</b>	Maintenir les voies aériennes dégagées ; administrer sans délai du <b>diazépam</b> , du <b>lorazépam</b> ou du <b>midazolam</b> par voie intraveineuse ou rectale, ou du paralaldéhyde en intramusculaire. Contrôler la glycémie.

<b>Hypoglycémie</b>	Contrôler la <b>glycémie</b> , corriger l'hypoglycémie et maintenir une glycémie normale par perfusion de glucose. Bien que l'hypoglycémie soit définie par un taux de glucose inférieur à 2,2 mmol/L, le seuil d'intervention est < 3 mmol/L pour les enfants de moins de 5 ans et <2,2 mmol/L pour les enfants plus âgés et les adultes.
<b>Anémie sévère</b>	Transfuser du sang total frais dûment contrôlé.
<b>Œdème pulmonaire aigu<sup>b</sup></b>	Maintenir le malade en <b>position semi-assise</b> à 45°, lui donner de l'oxygène et un diurétique, arrêter les apports liquidiens par voie intraveineuse, intuber et en cas d'hypoxémie engageant le pronostic vital, maintenir une pression expiratoire positive ou une pression positive continue.
<b>Lésions rénales aiguës</b>	Exclure les causes pré-rénales, <b>vérifier l'équilibre hydrique et le sodium urinaire</b> ; en cas d'insuffisance rénale installée, mettre le malade sous <b>hémodiafiltration ou hémodialyse</b> ou, à défaut, sous <b>dialyse péritonéale</b>
<b>Hémorragie spontanée et troubles de la coagulation</b>	<b>Transfuser du sang total frais dûment contrôlé</b> (cryoprécipité, plasma frais congelé et plaquettes si disponible), injecter de la <b>vitamine K</b> .
<b>Acidose métabolique</b>	Exclure ou traiter une <b>hypoglycémie</b> , une <b>hypovolémie</b> ou une <b>septicémie</b> . Mettre le malade sous hémodiafiltration ou hémodialyse si acidose métabolique sévère.
<b>État de choc</b>	Suspecter une septicémie, antibiothérapie à large spectre par voie parentérale, corriger les troubles hémodynamiques.

<sup>a</sup> On suppose qu'un traitement antipaludique approprié aura été commencé dans tous les cas.

<sup>b</sup> Prévenir l'œdème pulmonaire aigu en évitant une hydratation excessive.

Tableau X : Prise en charge clinique des complications graves du paludisme à *P. falciparum* (80)

Lorsqu'il n'est pas possible de donner le traitement d'un paludisme grave dans son intégralité, mais que des injections sont envisageables, il est recommandé d'administrer aux adultes et aux enfants une dose unique d'artésunate par voie intramusculaire et les orienter vers un établissement approprié pour la suite des soins. À défaut d'artésunate par voie intramusculaire, il est recommandé d'administrer de l'artéméther par voie intramusculaire ou, si ce dernier n'est pas disponible non plus, de la quinine par voie intramusculaire.

**Lorsqu'il n'est pas possible de procéder à une injection intramusculaire d'artésunate**, il est recommandé de **traiter les enfants de moins de 6 ans par une dose unique d'artésunate par voie rectale** (10 mg/kg de p.c.) et de les orienter immédiatement vers un établissement approprié pour la suite des soins. L'artésunate par voie rectale ne doit pas être utilisé chez les enfants plus âgés et les adultes.

#### **k) Chimio prophylaxie antipaludique (CPAP)**

Concernant le paludisme, les zones de résistance du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine ont été déterminées, comme pour chaque année par le Centre National de Référence de la chimiorésistance du paludisme.

En France, jusqu'en 2022, l'INVS (Institut de Veille Sanitaire) publiait chaque année dans le BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire) des recommandations sanitaires destinées aux voyageurs incluant les modalités de chimio prophylaxie antipaludique selon les zones visitées. Depuis mai 2023, ces recommandations ont été reprises et sont publiées par l'intermédiaire du Haut Conseil en Santé Publique (86) ([Tableau XI](#)).

Le choix de la CPAP doit prendre en compte (86) :

- **L'âge et le poids du patient** (pouvant conduire à des prescriptions hors AMM pour un poids inférieur à 10 kg) ;
- **L'état de santé**, pouvant entraîner des contre-indications (ex : grossesse) ;
- Les éventuelles **interactions avec d'autres médicaments** (ex : AVK) ;
- Une intolérance à une CPAP lors d'un précédent voyage ;
- Les moyens financiers ;
- Les **données épidémiologiques** disponibles et à jour concernant les résistances aux antipaludiques.

⇒ Dans le cadre de la prévention du paludisme à *P. falciparum* : **l'association atovaquone-proguanil et la doxycycline** sont les traitements recommandés en première intention. Ces deux antipaludiques ont une efficacité élevée et comparable. En pratique, le choix dépend de la tolérance (troubles digestifs plus fréquents avec l'atovaquone-proguanil, risque de photosensibilisation avec la doxycycline), de la simplicité du schéma d'administration (7 jours après le retour pour l'atovaquone-proguanil vs 28 jours pour la doxycycline), du risque d'inefficacité plus élevé en cas d'oubli avec la doxycycline), des ressources financières des voyageurs (doxycycline moins chère) et des contre-indications ou précautions d'emploi spécifiques (enfants de moins de 8 ans et femmes enceintes pour la doxycycline, insuffisance rénale sévère et interactions médicamenteuses pour l'atovaquone-proguanil) (86) ;

⇒ La **méfloquine** a une efficacité comparable à celles de l'atovaquone-proguanil et de la doxycycline ; cependant, compte tenu de ses **effets indésirables graves potentiels** (voir Tableau XI), ce choix ne devra être envisagé qu'en dernière intention chez l'adulte ; chez l'enfant, les effets neurologiques semblent moins fréquents et le médicament a l'avantage d'une prise hebdomadaire, ce qui peut améliorer la compliance (86).

⇒ **La chloroquine n'est plus recommandée pour la chimioprophylaxie du paludisme** (86).

Les composés à base de **la plante Artemisia** (artémisinine et ses dérivés) **ne sont pas autorisés pour la chimioprophylaxie** du paludisme ; ils ne sont donc pas recommandés quels que soient la présentation et le schéma proposés (86).

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
<b>Atovaquone-Proguanil</b>	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg  Cp* adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	<b>Enfant:</b> 5-7 kg : dose équivalente à ½ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale <b>nécessaire</b> ou à défaut à l'aide d'un coupe comprimé) 8-<11 kg : dose équivalente à ¾ cpP/j (hors AMM, préparation magistrale <b>nécessaire</b> ou à défaut à l'aide d'un coupe comprimé) 11-< 21 kg : 1 cpP/j 21-< 31 kg : 2 cpP/j 31-≤ 40 kg : 3 cpP/j > 40 kg : 1cpA/j  <b>Adulte:</b> 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée +/- sucrée pour les enfants (amer), à heure fixe <b>Début du traitement :</b> 24 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque <b>À prendre pendant le séjour et 1 semaine après le départ de la zone de transmission du paludisme</b> Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte  <b>Effets Indésirables :</b> Troubles digestifs, <b>Interactions :</b> Augmentation de l'INR*** pour les patients sous AVK***(risque hémorragique accru) <b>Contre-Indications :</b> Insuffisance rénale sévère
<b>Doxycycline</b>	Cp* à 50 mg Cp* à 100 mg Cp* sécable à 100 mg	<b>Enfant:</b> ≥8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j  <b>Adulte :</b> 100 mg/j	À prendre au milieu du repas du soir et au moins 1 heure avant le coucher <b>Début du traitement :</b> la veille du départ <b>À prendre</b> pendant le séjour et 4 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme <b>Contre-Indications :</b> grossesse, allaitement, âge < 8 ans, association avec les rétinoïdes par voie générale <b>Effets Indésirables :</b> photosensibilisation <b>Interactions :</b> potentialisation de l'effet des AVK***
<b>Méfloquine</b>	Cp* sécable à 250 mg	<b>Enfant:</b> <b>5 mg/kg/semaine</b> 5-14 kg : hors AMM, dose équivalente à 1/8 comprimé/semaine (préparation magistrale nécessaire)  15-19 kg : ¼ cp/semaine > 19-30 kg : ½ cp/semaine > 30-45 kg : ¾ cp/semaine > 45 kg: 1 cp/semaine  <b>Adulte:</b> 1 comprimé/semaine	<b>Début du traitement :</b> 10 jours avant le départ (pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier l'absence d'effets indésirables lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque) <b>À prendre</b> pendant le séjour et pendant 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme <b>Comprimés à avaler de préférence au cours d'un repas</b> <b>Contre-Indications :</b> antécédent de convulsions, de troubles neurologiques ou psychiatriques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque <b>La fréquence des EIG justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention</b> <b>Déconseillée en cas de pratique de la plongée</b> Pas de contre-indication liée à la grossesse (cf chapitre 9.5)

\* Cp : comprimé, **Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.**

\*\* INR : International Normalized Ratio. \*\*\* AVK: anti-vitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluidione).

Tableau XI : Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte selon les dernières recommandations en vigueur (86)

**Certaines situations particulières**, liées à la durée, au type et à la destination du séjour (intensité de l'exposition et niveau de transmission dans la zone), peuvent faire recommander après analyse de la balance bénéfico-risque, d'autres schémas prophylactiques (Tableau XII).

<p>Séjours itératifs de courte durée</p>	<p>Certains professionnels sont amenés à faire des séjours brefs et répétés, principalement en zone urbaine, en zone de transmission, pendant plusieurs années, voire toute leur carrière (navigants, ingénieurs et techniciens pétroliers ou miniers, commerciaux...). <b>Dans ces cas, une chimioprophylaxie antipaludique prolongée est inappropriée, voire inadaptée.</b></p> <p><b>En zone sahélienne, une chimioprophylaxie limitée aux périodes de forte transmission (pendant la saison des pluies et les 6 semaines qui suivent) peut être envisagée.</b> En cas de séjour de plusieurs jours en zone rurale, la CPAP reprend toute sa légitimité pour l’Afrique subsaharienne.</p> <p><b>Pour les séjours à destination du reste de l’Afrique, centrale, de l’Est et Australe la prescription d’une CPAP est recommandée quelle que soit la saison.</b> Il convient cependant de tenir compte de la situation particulière des professionnels comme les navigants qui effectuent des séjours rapprochés et qui conduirait à une prise au long cours de CPAP. <b>Pour ces personnels, une abstention peut être discutée sous réserve d’une sensibilisation à la conduite à tenir en cas de fièvre et l’application des mesures de PPAV.</b> Si une décision de chimioprophylaxie est retenue, <b>l’atovaquone-proguanil sera privilégiée étant donné la durée plus courte de prise après avoir quitté la zone à risque.</b></p>
--	--

<p style="text-align: center;"><b>Séjours en zone non endémique</b></p>	<p>Si une CPAP est nécessaire pour une partie du séjour seulement, <b>l'association atovaquone-proguanil est particulièrement adaptée</b> en raison de la prescription limitée à 7 jours après avoir quitté cette zone à risque.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Séjour de longue durée (&gt; 3 mois)</b></p>	<p>La prévention du paludisme doit faire l'objet d'une information approfondie. Il est recommandé de remettre au patient un document rédigé et d'insister sur la PPAV.</p> <p><b>Lors du premier séjour de longue durée</b>, on recommandera aux voyageurs et expatriés une <b>CPAP pendant 3 à 6 mois</b>. Au-delà de cette durée, on peut <b>faire évaluer la pertinence de sa poursuite par un référent médical</b>, selon le type de séjour et la zone de séjour.</p> <p><b>Dans les situations à haut risque</b> (Afrique subsaharienne essentiellement, terrain individuel à risque), <b>la CPAP est à maintenir le plus longtemps possible</b>, y compris pendant toute la durée de l'expatriation si le risque le justifie.</p> <p>Dans tous les cas, il est indispensable que <b>la prise en soins rapide d'une fièvre par le soignant le plus proche</b> ou le médecin référent local puisse être assurée (diagnostic parasitologique fiable et rapide – les tests de diagnostic rapide (TDR) sont disponibles dans la majorité des structures de santé - et traitement antipaludique précoce en cas de positivité).</p>

Tableau XII : Situations particulières qui requièrent l'utilisation d'autres schémas prophylactique (86)

### III. LA PROTECTION VECTORIELLE

#### A. PROTECTION COLLECTIVE

##### 1. Protection mécanique

###### a) **Prévention, promotion des recommandations, contrôle et surveillance**

La prévention est définie par l'OMS comme **l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies** (160).

La promotion de la santé est, quant à elle, l'un des éléments essentiels des soins de santé primaires, en même temps qu'une **fonction clé de la santé publique**. Elle se définit comme un **processus permettant aux populations d'améliorer la maîtrise de leur santé** (161). Conceptuellement, la promotion de la santé représente donc un **processus politique et social qui combine d'une part des actions visant à renforcer les aptitudes et les capacités des individus, et d'autre part des mesures visant à changer la situation sociale, environnementale et économique** (161). Sa valeur est de plus en plus reconnue ; elle constitue un moyen à la fois efficace et économique de **réduire la charge de morbidité et d'atténuer les effets sociaux et économiques des maladies**. Les liens entre la promotion de la santé, la santé et le développement humain et économique sont largement reconnus (162).

Ces notions s'avèrent être capitales dans le cadre de la lutte antivectorielle.

##### (1) **Les dernières recommandations au niveau national**

Afin de limiter le risque d'importation et d'implantation des maladies vectorielles transmises par des moustiques, le ministère chargé de la santé a mis en place un dispositif de surveillance. Ce dernier s'oriente autour de trois grands axes : **la détection précoce de la présence de ces moustiques vecteurs, la surveillance des cas humains de maladies qu'ils véhiculent** (dengue, chikungunya...) et la **sensibilisation des personnes résidant dans les zones où ces moustiques sont présents et actifs** (163).

Par exemple, dans les départements où le **moustique tigre** *Aedes albopictus* est présent, un arrêté préfectoral définit chaque année les **actions à mener dans les zones concernées** (164) :

- Une structure de veille sanitaire recueille les **signalements des cas (suspects ou confirmés) de dengue et de chikungunya**, effectués sans délai par les médecins et les responsables de laboratoires de biologie médicale ;
- **Une enquête entomologique** (concernant les insectes) est réalisée autour de chaque cas humain recensé ;
- **Des opérations de démoustication** (traitements insecticides) peuvent être réalisées autour des habitations des malades et des établissements de santé.

Certaines régions de France (ex : Loire Atlantique) ont même créé des **livrets de bonnes pratiques accessibles à tous**, énonçant et résumant les gestes à adopter au quotidien pour diminuer le nombre de moustiques et éviter leur prolifération (165) (Figure 20).

Ces livrets informent également le grand public sur la manière dont on peut se protéger des piqûres, sur les **espèces présentes sur le territoire** ainsi que sur les **enjeux sanitaires** liés aux piqûres de ces moustiques (165).



Figure 20 : Extrait du livret de bonnes pratiques face au moustique de la région Loire Atlantique (165)

De même, le site *ameli.com* résume les mesures à prendre pour réduire les lieux de repos des moustiques adultes (164) :

- ✓ **Réparer les fuites** pour éviter la formation de flaques et la stagnation de l'eau, propices à la reproduction des moustiques ;
- ✓ Vérifier le bon écoulement des eaux de pluie en prévoyant une pente suffisante pour qu'elle **ne stagne pas les terrasses** et vérifier l'écoulement des eaux usées ;
- ✓ Réparer, curer et déboucher régulièrement gouttières, regards, caniveaux, siphons de sol et drainages ;
- ✓ **Couvrir les réserves d'eau**, bidons de récupération d'eau avec un voile moustiquaire ou un simple tissu afin d'interdire tout accès aux moustiques (bidons d'eau, citernes, bassins) ;
- ✓ **Vider régulièrement et complètement les réservoirs** et colonnes des pieds de parasol qui se remplissent avec les pluies ou l'arrosage ;
- ✓ **Ranger à l'abri des averses tous les objets pouvant contenir de l'eau stagnante** (pneus, bâches plastique, pots, seaux, poubelles de jardin, bacs, arrosoirs, brouettes, jeux d'enfants) ;
- ✓ Vérifier que le bac à résidus et le tuyau d'évacuation de la climatisation sont exempts d'eau ;
- ✓ Éviter l'utilisation des pots de fleurs avec réserve. À défaut, empêcher les moustiques d'accéder à la réserve d'eau à l'aide de tissu ou de moustiquaire ;
- ✓ Supprimer ou vider régulièrement les petits récipients (vases, soucoupes des pots de fleurs) ou les remplir de sable humide ;
- ✓ **Arroser avec modération** et garder la terre humide sans eau apparente ;
- ✓ Entretien le jardin ou les végétaux de sa terrasse en débroussaillant, en taillant les herbes hautes et les haies, en élaguant les arbres et en ramassant les fruits tombés et les débris végétaux.

De manière complémentaire à ces mesures individuelles, les collectivités procèdent à la pulvérisation d'insecticides notamment à l'occasion de flambées de dengue ou de chikungunya comme ce fut le cas en Guyane, en 2014, où **les ministères de la Santé et de l'Ecologie ont autorisé le recours au malathion, un insecticide organophosphoré interdit dans l'Union Européenne afin d'enrayer l'épidémie de chikungunya qui sévissait dans le département** (166,167).

## (2) Cartes de présence des moustiques : l'exemple du moustique tigre

En vue du contrôle et de la surveillance de maladies (arboviroses) telles que la dengue ou le chikungunya en France, le moustique tigre *Aedes albopictus* est surveillé en métropole depuis 1998 dans le cadre d'une convention placée sous l'égide du **ministère de la Santé** (DGS, surveillance à l'échelle de la métropole) et des **opérateurs publics de surveillance entomologique et de démoustication**, qui s'appuient sur les organismes suivants (168) :

- L'Entente Interdépartementale pour la Démoustication du littoral méditerranéen (EID Méditerranée) ;
- L'Entente Interdépartementale Rhône-Alpes pour la Démoustication (EIRAD) ;
- Le Syndicat Intercommunal de lutte contre les moustiques (SLM) du Bas-Rhin.

Le plan national anti-dissémination du chikungunya et de la dengue prévoit pour la métropole le **renforcement de la surveillance entomologique et épidémiologique**. Cette surveillance a pour objectifs la détection précoce de la présence du vecteur *Aedes albopictus* et de patients potentiellement virémiques ainsi que la mise en œuvre de mesures de contrôle du vecteur et de protection des personnes (168). **Ceci passe par l'élaboration et la mise à jour de cartes de présence du moustique tigre sur le territoire** ([Figure 21](#)).

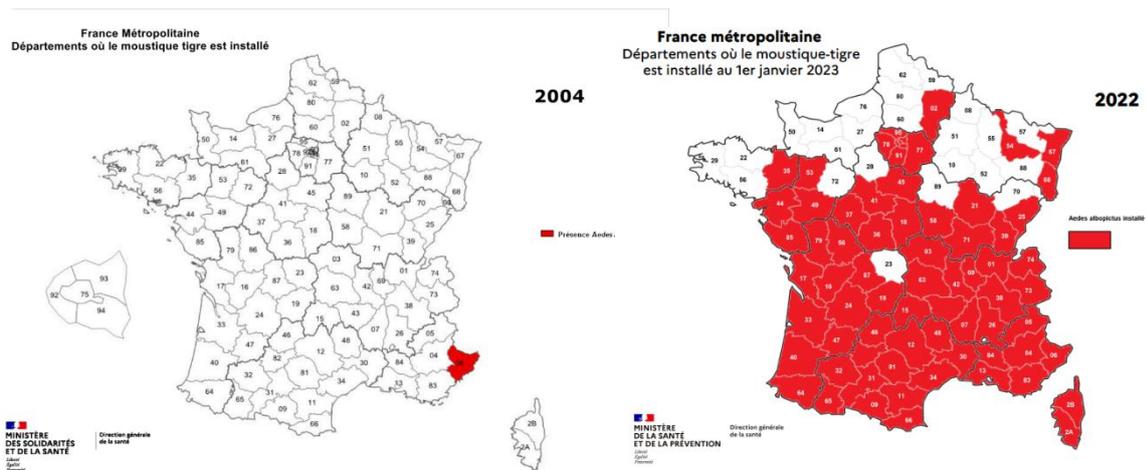
Les cartes officielles de **diffusion du moustique tigre en France métropolitaine** sont disponibles sur le site du Ministère de la Santé et de la Prévention (169). Ces cartes, régulièrement actualisées, sont destinées à l'information des décideurs et du grand public.

Les départements dans lesquels le moustique tigre est implanté et actif, sont répartis en 2 catégories : **les départements faiblement colonisés**, dans lesquels moins de 40 % des communes sont colonisées, et **les départements fortement colonisés** dans lesquels au moins 40 % des communes le sont (169).

Le moustique tigre est essentiellement urbain. Son caractère anthropophile explique sa propagation en constante progression **en France métropolitaine** depuis sa première détection à Menton en 2004 (169,170).

Son principal mode d'expansion est la diffusion « en tâche d'huile » autour de ses lieux d'implantation **via les transports de personnes, principalement par voies routières**. Le transport de marchandises peut également contribuer au déplacement de stocks d'œufs pondus sur celles-ci (168).

La distance entre les sites de ponte et d'éclosion des œufs peut être considérée comme un facteur de risque, surtout si les sites de ponte possèdent des **caractéristiques climatiques très différentes du site d'éclosion** (168).



Le dispositif de surveillance repose sur des réseaux sentinelles de **pièges pondoires** et de **pièges à adultes** dont l'objectif est de détecter précocement la présence du moustique *Aedes albopictus* (Figure 22).

Grâce à ces derniers, il est notamment possible de fournir des données sur l'introduction, la dispersion, voire la densité des populations de moustiques tigre présentes **afin de cibler les actions de surveillance épidémiologique préventive pour la circulation de virus tels que ceux de la dengue, le chikungunya ou encore le Zika** (168).

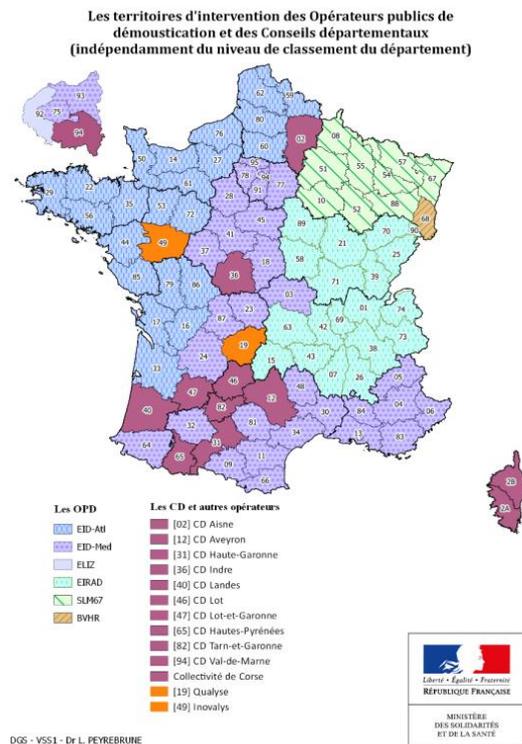


Figure 22 : Répartition des opérateurs de la surveillance en métropole en 2019 par département (168)

En complément de ce réseau de pièges, **un site de signalement ([www.signalement-moustique.fr](http://www.signalement-moustique.fr)) est mis à disposition du grand public pour informer de la présence de moustiques** qui pourraient être des spécimens d'*Aedes albopictus*. Ainsi, tous les habitants, résidant ou non d'une zone intégrée au réseau de pièges pondoirs, peuvent contribuer à la surveillance nationale du moustique *Aedes albopictus* (168).

Cette stratégie est particulièrement pertinente compte tenu du caractère nuisant et fortement anthropophile d'*Aedes albopictus* (168).

### (3) Échantillonnage et inventaire de Culicidés (pièges pondoires et pièges lumineux du CDC)

Le piège à femelles gravides, aussi appelé piège-pondeur ou piège à oviposition, est un outil permettant la détection d'espèces de moustiques pondant dans des petits gîtes sombres (168).

Le but de ce type de piège est de fournir un **site de ponte attractif pour l'espèce cible**, stable, contenant de l'eau en permanence et localisé dans un environnement lui-même attractif (végétation dense, proximité d'hôtes) (172).

Le piège est constitué d'un seau noir étiqueté, contenant de l'eau, **une pastille de larvicide** (*Bacillus thuringiensis israelensis* type Vectobac DT®) et d'un **support de ponte constitué d'un carré de polystyrène** d'environ 5 cm x 5 cm (168) (Figure 23).

Ce support flottant présente l'avantage de suivre les variations du niveau d'eau. Les moustiques femelles gravides peuvent alors pondre sur la tranche qui reste humide. **Les œufs ne sont pas submergés par la remontée du niveau d'eau, ce qui limite considérablement l'éclosion de ces œufs** (168,172).

**Le larvicide a quant à lui pour rôle d'empêcher l'émergence de larves** issues d'œufs potentiellement présents sur les rebords du seau en cas de remplissage par les précipitations (168).

**Dans le but de suivre l'évolution de la dynamique saisonnière** de la population de moustique installée dans un territoire donné, **des relevés réguliers sont effectués** (168). **Ces relevés peuvent parfois être plus espacés** en période hivernale et sur les sites très éloignés.

En zone colonisée, si l'échantillonnage est correctement réalisé et que la densité de pièges pondoires est suffisante dans une zone circonscrite, il est éventuellement possible pour ces pièges de **fournir des données sur la densité de la population**.



A – Carte, GPS, polystyrène extrudé 5\*5\*2cm, seau noir avec étiquette, tablette insecticide (anciennement Dimilin® souvent remplacé par le Vectobac DT®), eau. B – Piège en place. C – Polystyrène prêt pour le transport ou l’envoi au laboratoire de l’opérateur. D – Polystyrène avec œufs d’*Aedes albopictus* en observation binoculaire

Figure 23 : Mise en œuvre du piège pondoir (168)

Les priorités de choix des sites de surveillance sont (168) :

- Les sites en bordure de la zone colonisée ;
- Les principaux axes de transport routier en provenance de la zone colonisée (**facteur essentiel du réseau de surveillance**) ;
- Les communes et agglomérations à proximité de la zone colonisée
- **Les points d’arrêts des axes de communications** partant de la zone colonisée, de tous types confondus (française, italienne ou espagnole) ;
- Grandes agglomérations sensibles (axes routiers, plates-formes logistiques, marché d’intérêts nationaux...);
- **Points d’entrée internationaux** (ports, aéroports, ferroutage etc.).

Une fois ces principaux espaces couverts, d’autres sites de surveillance sont rajoutés dans les zones non surveillées dans l’optique d’obtenir une **meilleure supervision du territoire**.

À l'échelle nationale, le réseau de sites de surveillance permet un maillage global du territoire, tout en conservant une **cohérence entre la pression de piégeage et le risque d'introduction/colonisation** (Figure 24).

Dans le but de conserver une forte pression de piégeage sur les territoires à risque, seuls les départements les plus isolés des flux de transports en provenance de la zone colonisée restent exempts de surveillance active (168).

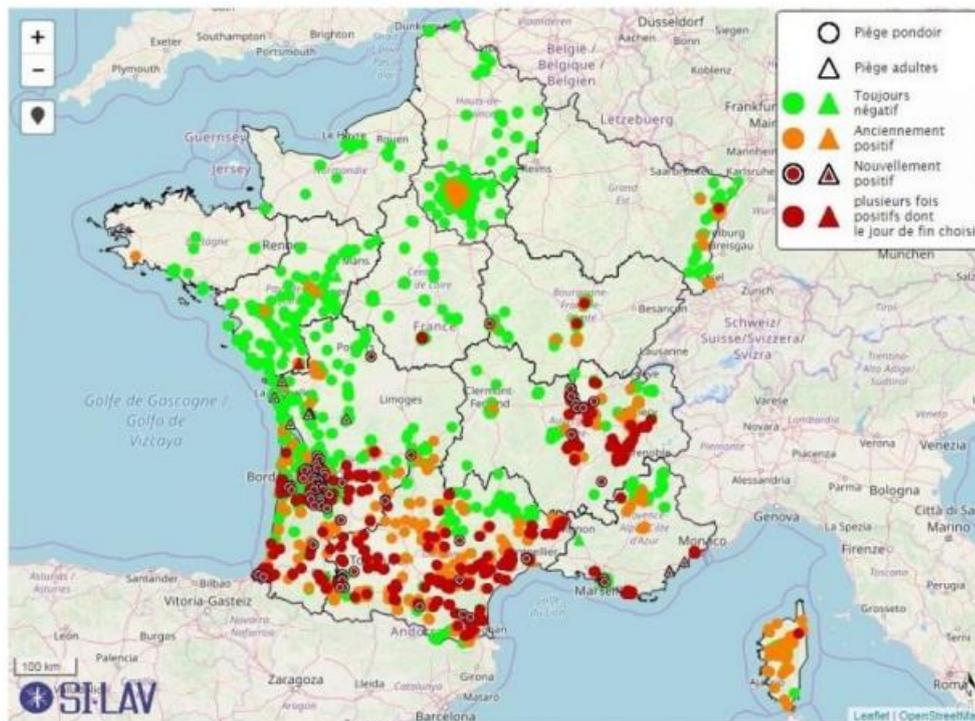


Figure 24 : Réseau sentinelle de pièges pondoirs déployé en 2019 en France métropolitaine (168)

#### Exemple de la région PACA (168) :

Dans cette région, l'Agence régionale de santé (ARS) estime que 97% des habitants vivent au contact de ce moustique (173) (Figure 25).

Les réseaux de pièges installés dans les Alpes-Maritimes, le Var et les Bouches-du-Rhône sont principalement utilisés pour suivre finement la dynamique saisonnière de l'espèce. **Les départements des Alpes-de-Haute-Provence et des Hautes-Alpes font quant à eux l'objet d'une surveillance à visée de suivi de la progression du moustique tigre** (168).

Dans les **départements alpins** (Alpes-Maritimes, Alpes-de-Haute-Provence et Hautes-Alpes), **l'altitude, la faible densité d'habitation et les voies de communication limitées semblent restreindre l'installation de l'espèce** (168).

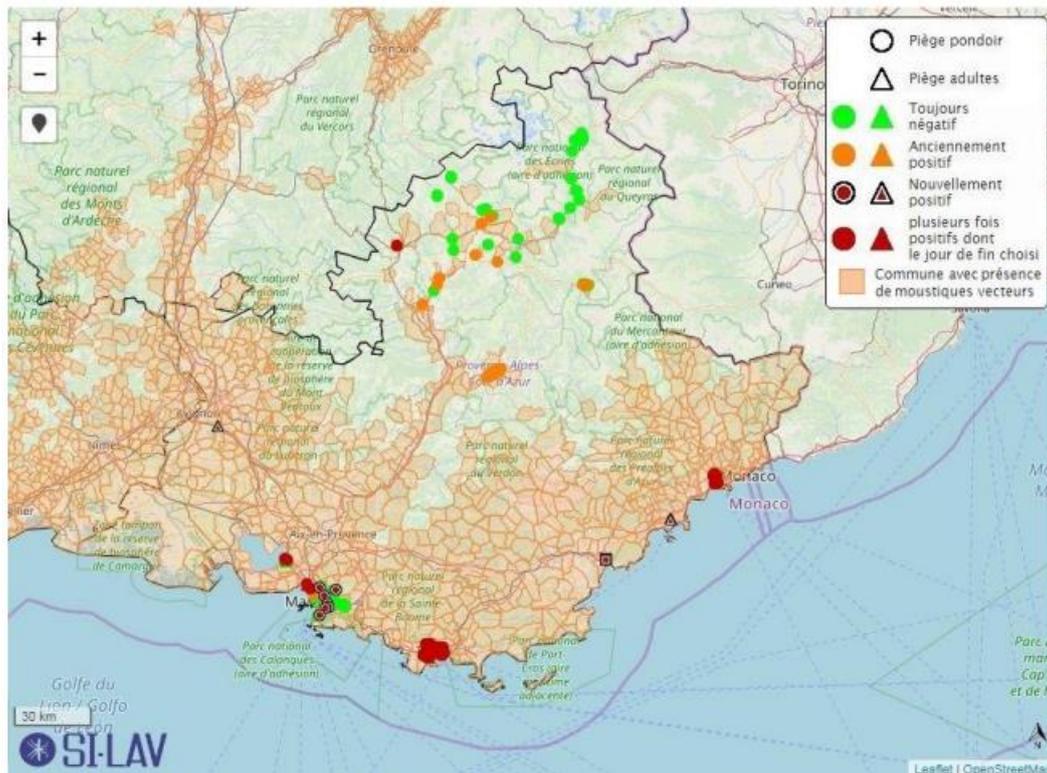


Figure 25 : Communes colonisées et réseaux de pièges disposés en région Provence-Alpes-Côte d'Azur (168)

L'implication des citoyens dans la mise en œuvre d'une stratégie de pièges pondoirs est primordiale (174,175). Ainsi, soumis à l'appel à projets de recherche du programme Environnement-Santé-Travail (EST) de l'ANSES en 2019, le projet VECTRAPP a été accepté le 12 octobre 2020 (n°2020/1/114) (175).

D'une durée de 40 mois (novembre 2020 – mars 2024), **il a pour objectif de démontrer l'efficacité de la stratégie en situation réelle** (en termes de réduction de l'abondance des moustiques), la faisabilité et l'acceptabilité sociale d'une nouvelle stratégie de lutte contre le moustique tigre basée sur le piégeage massif au moyen de pièges pondoirs et de pièges à succion, alliée à la mobilisation citoyenne (175).

**Les quatre volets principaux du projet sont les suivants (175) :**

1. **Évaluer le coût-bénéfice** de la stratégie sur la santé et l'environnement (impact sur la biodiversité et sur l'usage domestique et antivectoriel des insecticides) dans une approche de lutte intégrée ;
2. Évaluer sur le terrain **l'efficacité des pièges les mieux adaptés**, en termes de réduction d'abondance des deux espèces de moustiques ;
3. **Identifier les facteurs sociaux et cognitifs** favorisant la participation active de la population et l'adoption de la stratégie, en s'appuyant sur la mobilisation sociale ;
4. **Diffuser et vulgariser la stratégie auprès des municipalités**, en tant qu'acteurs-relais vers leurs administrés et en mesurer les effets.

La deuxième campagne de ce projet s'est déroulée entre avril et novembre 2022 dans 8 sites répartis entre les communes de Clapiers, Castelnau-le-Lez et Saint-Clément-de-Rivière (176).

#### Piège lumineux du CDC (*Center for Disease Control*) et inventaire des culicidés

Ce piège permet la capture d'un nombre important de moustiques par rapport aux autres insectes, et souvent plus de femelles que de mâles avec un double objectif : **échantillonnage de la faune culicidienne, étude des préférences trophiques des espèces de moustiques** (11,177).

Le piège est formé d'une cellule constituée d'un cylindre en plastique dans lequel se trouve un moteur portant à ses extrémités une hélice et une ampoule électrique (Figure 26). Le moteur est alimenté par une batterie fournissant en général un courant continu de 6 volts. **L'extrémité inférieure du cylindre est reliée à un filet moustiquaire à l'intérieur duquel pend un sas plombé**. L'extrémité supérieure est recouverte d'un grillage qui empêche l'entrée d'insectes de grande taille pouvant être des prédateurs de moustiques. De ce fait, la lumière (dont la source est constituée d'un tube fluorescent actinique de 23 cm monté verticalement entre trois tubes en plastique blancs (177)) attire les moustiques, alors piégés par le ventilateur qui les aspire à l'intérieur du filet (11,177).

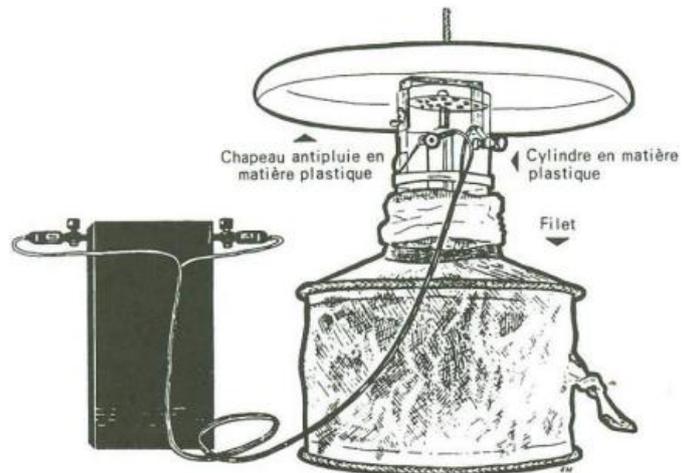


Figure 26 : Piège lumineux du CDC (CDC light trap) et sa représentation schématique (11)

Afin d'augmenter les quantités de moustiques capturés, **du gaz carbonique peut être ajouté à ce type de piège**. Le gaz carbonique dégagé dans ce type de piège provient d'un pain de carboglace, qui agit en synergie avec la lumière pour attirer les moustiques. L'utilisation de CO<sub>2</sub> augmente la proportion de femelles capturées (178).

Ce type de piège est généralement **placé près des gîtes de ponte des moustiques** (ex : mare). Ils sont positionnés légèrement en hauteur, à un endroit où il y a de la végétation et une humidité relative élevée. **Ils ne doivent cependant pas être installés près d'une autre source de lumière artificielle** (ex : bâtiments etc...) ou près de lieux où il y a des **vents forts** ou des **fumées industrielles** (178–180).

Si les moustiques capturés doivent être analysés dans le cadre de l'étude de maladies vectorielles, ils devront être **placés dans une glacière ou exposés à du CO<sub>2</sub> jusqu'à ce que mort s'en suive**, puis gardés à cette température durant toutes les expérimentations et manipulations (180,181).

Exemple de l'utilisation du piège lumineux du CDC : Actualisation d'inventaire de moustiques des îlots français d'Europa, Juan-de-Nova et Grande-Glorieuse (2000 – 2003) (182)

Les îlots français d'Europa, Juan-de-Nova et Grande-Glorieuse, isolés dans le Canal du Mozambique (océan Indien), sont restés relativement préservés de l'anthropisation au cours de leur histoire. Classés réserves naturelles intégrales, ils ne sont aujourd'hui habités en permanence que par un détachement militaire et accueillent occasionnellement des personnels techniques et scientifiques. **Des questions d'ordre sanitaire et environnemental ont amené à l'étude de la faune culicidienne.**

Cinq missions d'une durée moyenne de 48 heures ont été effectuées à l'occasion des relèves du personnel militaire en poste sur les îles entre janvier 2000 et juin 2003. Le temps passé sur les îles était partagé entre la prospection des gîtes larvaires et les captures de moustiques adultes.

Celles-ci ont notamment été effectuées à l'aide de pièges lumineux de type miniature CDC *light trap*, qui ont fonctionné de 17 heures à 5 heures. **Les récoltes et les captures ont été réalisées dans les différents biotopes naturels ainsi que dans les lieux de vie des personnels en poste sur les îles** (camps militaires et stations météorologiques). Les identifications morphologiques ont été effectuées à l'aide des clés de détermination dichotomiques d'Edwards (183) et de Hopkins (184).

Huit espèces de Culicidés ont pu être récoltées à l'état larvaire et/ou capturées à l'état adulte. Les résultats des collectes sont présentés pour chaque îlot dans le Tableau XIII qui rappelle également les mentions antérieures connues pour chacune des espèces.

espèces	Europa			Juan-de-Nova			Grande-Glorieuse		
	m. ant	l	f	m. ant.	l	f	m. ant.	l	f
<i>Anopheles (Cellia) gambiae</i> s.l.								+	+
<i>Aedes (Stegomyia) aegypti</i>	5, 7, 10, 12, 13	+		10	+	+	10	+	+
<i>Aedes (Aedimorphus) fowleri</i>	3, 9, 10, 11								
<i>Ochlerotatus (Levua) fryeri</i>	6, 8		+		+	+			
<i>Ochlerotatus (Levua) dufouri</i>	5								
<i>Eretmapodites plioleucus</i>	1, 2, 4								
<i>Culex (Culex) quinquefasciatus</i>								+	
<i>Culex (Culex) sitiens</i>				10	+				
<i>Culex (Lutzia) tigripes</i>								+	
<i>Culex (Culex) tritaeniorhynchus</i>				10	+	+			+
<i>Mansonia (Mansonioides) uniformis</i>						+			

m. ant. : mention antérieure; l : larve; f : femelle

1. PAULIAN (1950); 2. DOUCET (1950); 3. GREJBINE, collection IRD; 4. VIETTE (1966); 5. BRUNHES, comm. pers. & collection IRD; 6. RAVAONJANAHARY (1978); 7. PICHON (1982); 8. RODHAIN & BOUTONNIER (1983); 9. ISAUTIER (1985); 10. SALVAN, com perso; 11. RICKENBACH, collection IRD; 12. JULVEZ (1993); 13. JULVEZ & MOUCHET (1994)

Tableau XIII : Répartition des espèces dans les îlots français du Canal du Mozambique et rappel des mentions antérieures (182)

#### **(4) Mise en avant des recommandations et conseils aux voyageurs**

Afin de prévenir les risques sanitaires liés aux voyages, l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) et à présent le Haut Conseil de la Santé Publique (**HCSP**) **actualise(nt) chaque année les recommandations** destinées aux voyageurs en tenant compte du calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales, des données de l'OMS, de Centres nationaux de référence (arboviroses, paludisme, rage), de Santé publique France, de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) (86).

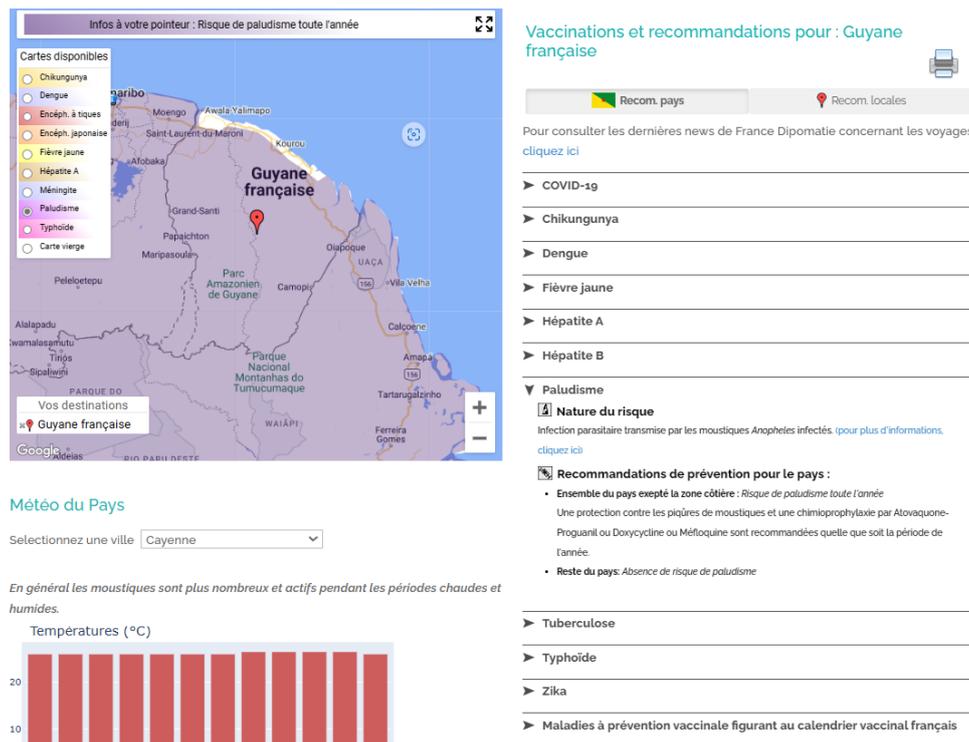
Ces recommandations s'adressent à tous les voyageurs, quels que soient leur âge et leur état de santé et quelles que soient la destination et les conditions du voyage. **Elles décrivent les mesures à prendre avant le départ** (mise à jour des vaccinations, prescription d'une chimioprophylaxie contre le paludisme, composition de la trousse à pharmacie, etc.) **et les précautions à respecter pendant et au retour du voyage** (protection contre les moustiques, hygiène alimentaire, vigilance liée aux conditions environnementales ...) (86).

Par exemple, pour un voyage en zone endémique du paludisme, la protection contre les piqûres de moustique entre le coucher et le lever du soleil constitue la première ligne de défense contre le paludisme. Les mesures recommandées de protection consistent notamment à **dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide**, à utiliser des **vêtements protecteurs longs, amples, couvrants** et des **répulsifs cutanés** (185).

En fonction du risque de circulation et de contamination du paludisme dans la zone où ils se rendent, les voyageurs internationaux devront peut-être aussi prendre un **traitement préventif** (*chimioprophylaxie antipaludique*) avant, pendant et après leur voyage. Selon les recommandations, **les voyageurs doivent consulter leur médecin traitant, ou un centre national de conseils aux voyageurs** avant de se rendre dans des pays ou des régions d'endémie palustre, afin d'obtenir un maximum d'informations sur les mesures préventives qu'il convient de prendre, et si besoin mettre à jour leurs vaccinations (185).

**Il est également important de rappeler aux voyageurs qu'une fièvre survenant dans les 2 mois après le retour d'une zone endémique pour le paludisme constitue une urgence médicale diagnostique et thérapeutique, car elle est à considérer à priori comme d'origine palustre. Elle doit immédiatement faire l'objet d'une investigation pour rechercher la présence du parasite dans le sang** (185).

Pour préparer leur séjour, les voyageurs peuvent consulter des sites tels que celui de l'Institut Pasteur de Lille qui inclut la **plateforme METIS** et qui permet de visualiser sur une **carte dynamique et interactive** les **risques sanitaires spécifiques à une destination donnée**, et leur **prévention : vaccins nécessaires, protection contre les piqûres de moustiques, traitement préventif contre le paludisme, etc** (186) (Figure 27).



**Figure 27 : Capture d'écran du service METIS de l'Institut Pasteur de Lille pour un voyage en Guyane Française (186)**

Le voyageur peut également consulter les pages "**Conseils aux voyageurs**" sur le **site du ministère de l'Europe et des Affaires étrangères**, pour faciliter la préparation et le bon déroulement de son séjour à l'étranger. Il est fortement recommandé de **suivre les conseils figurant en particulier dans la rubrique « Sécurité » de chaque fiche pays** afin de garantir la sécurité personnelle du voyageur. Le ministère de l'Europe et des Affaires étrangères ne saurait toutefois prendre la décision finale quant à l'annulation ou au maintien d'un voyage, cette décision appartenant au voyageur (187).

Il est conseillé d'enregistrer son voyage sur **le service Ariane, également élaboré par le ministère de l'Europe et des Affaires étrangères**. Ce service gratuit permet, lors de voyages personnels ou professionnels, de **recevoir des consignes de sécurité**. Tous les ressortissants français, qu'ils vivent dans leur pays ou à l'étranger, peuvent s'inscrire sur Ariane. Il suffit de créer un compte utilisateur sur le site [diplomatie.gouv.fr](http://diplomatie.gouv.fr) (187) :

- Avant chaque voyage, le voyageur enregistre son voyage, précise ses lieux de passage, son numéro de téléphone portable ainsi que le nom de ses accompagnants ;
- Au cours de son voyage et si la situation du pays le justifie :
  - Il recevra des recommandations de sécurité par sms ou par mail ;
  - Il sera contacté en cas de crises ;
  - La personne contact désignée sur son compte pourra également être prévenue le cas échéant.

The screenshot shows the 'Déclarer un voyage 1/2' page on the Ariane service. The main heading is 'Mon voyage - Destination n°1'. Below this, there is a note: 'Vous avez la possibilité de saisir trois destinations pour votre voyage. Les champs marqués d'un astérisque (\*) sont obligatoires.' The 'Destination' section includes a 'Pays\*' dropdown menu with a flag icon, followed by instructions: 'Sélectionnez un pays pour initialiser les listes Lieu 1 et Lieu 2 avec les villes principales. Les autres champs de la destination seront réinitialisés.' Below this are two 'Lieu' dropdown menus (Lieu 1 and Lieu 2) and an 'Autre' text input field. A button labeled 'Fiches conseils aux voyageurs' is positioned below the 'Autre' field. At the bottom, there is a checkbox with the text: 'J'ai pris connaissance des conseils aux voyageurs du ministère des Affaires étrangères et du Développement international\*'

Figure 28 : Aperçu du service Ariane (188)

Le service Ariane, conçu en concertation avec la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), offre toutes **les garanties de sécurité et de confidentialité des données personnelles**. Elles sont utilisées par le ministère de l'Europe et des Affaires étrangères **uniquement en cas de dégradation de la situation sécuritaire** (187) (Figure 28).

Pour accéder à ces services depuis un smartphone ou une tablette, le voyageur peut télécharger l'application « Conseils Voyageurs », disponible sur *Android* et *IOS* (189) (Figure 29).

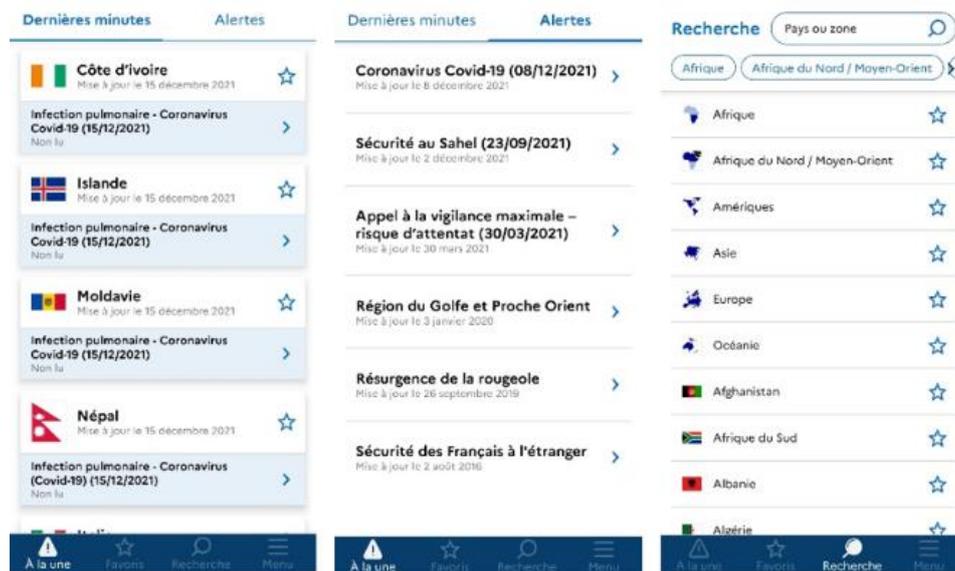


Figure 29 : Captures d'écran de l'application « Conseils Voyageurs » (189)

De même, afin d'obtenir des informations complémentaires, les voyageurs peuvent se rendre sur le site de l'**ECDC** (*European Centre for Disease Prevention and Control*), dans la rubrique « **Santé des voyageurs** » (*Travellers' health*). Cette page fournit des informations aux voyageurs et aux autorités de santé publique sur les **questions de santé liées à des destinations particulières**. Ces problèmes peuvent découler **d'émergence de maladies, d'événements spéciaux ou de rassemblements, de catastrophes naturelles** ou d'autres conditions susceptibles d'affecter la santé des voyageurs (190).

Pour les personnes voyageant vers un pays endémique de la fièvre jaune, les voyageurs peuvent se diriger vers le site **listant les centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination contre la fièvre jaune (anti-amarile)** (191) (Tableau XIV).

<b>13 - BOUCHES-DU-RHÔNE</b>		
Hôpital Européen – centre de vaccination internationale et d'informations aux voyageurs	106, boulevard de Paris 13003 MARSEILLE	04 13 42 74 27
Assistance publique-hôpitaux de Marseille Institut hospitalo-universitaire Méditerranée infections	19-21 boulevard Jean Moulin 13005 MARSEILLE	04 13 73 20 30
Centre de vaccination Ville de Marseille	23, rue Louis Astruc 13005 MARSEILLE	04 91 55 32 82
Hôpital d'instruction des armées Laveran	4, boulevard Alphonse-Laveran, BP 60149, 13384 MARSEILLE Cedex 13	04 91 61 73 54
Service communal d'hygiène et de santé Ville d'Aix en Provence	3 avenue Paul Cézanne 13100 AIX-EN-PROVENCE	04 42 91 93 77
Service communal d'hygiène et de santé Ville d'Arles	12, boulevard Emile Zola 13200 ARLES	04 90 49 35 00
Centre de vaccination SCHS de Salon de Provence	Place du Souvenir français 13300 SALON DE PROVENCE	04 90 45 06 30

Tableau XIV : Liste des centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination contre la fièvre jaune (anti-amarile) dans les Bouches du Rhône (191)

Enfin, comme chaque année, les pouvoirs publics mettent en ligne une **brochure d'information à destination des pèlerins se rendant à La Mecque**. L'objectif de cette brochure est de fournir aux français se rendant en pèlerinage, une information précise ainsi que des **recommandations concernant les précautions à prendre pour préparer ce voyage** (192) (Figure 30).

**INFORMATIONS A DESTINATION  
DES PELERINS SE RENDANT  
À LA MECQUE EN 2023**



**INFORMATIONS LIMINAIRES IMPORTANTES**

L'organisation du pèlerinage relève de la responsabilité exclusive des autorités saoudiennes (visas, transport aérien, hébergement, transport).

Le pèlerinage 2023 est réservé aux personnes âgées de **plus de 12 ans**.

➤ **Comment vous inscrire :**

▪ **Vous êtes Français ou étranger résident sur le territoire français :**

- Le ministère du Pèlerinage et de la Oumra a mis en place une plateforme en ligne exclusive ([www.hajj.nusuk.sa](http://www.hajj.nusuk.sa)) servant aux inscriptions, paiements des forfaits qui incluent transport aérien, transport local, hébergements, restauration, entrées sur les sites sacrés ;
- Un guide (accompagnateur fournissant des services de soutien et d'orientation) est rattaché à chaque forfait proposé. Vous devrez obligatoirement choisir un guide ;
- Cette plateforme étant gérée par le ministère saoudien du Pèlerinage et de la Oumra, toute information ou réclamation concernant l'organisation de votre pèlerinage est à obtenir auprès des organisateurs (numéro de téléphone et adresse mail figurant sur le site). L'ambassade de France à Riyad et le Consulat général à Djeddah ne peuvent vous apporter les réponses en lieu et place des organisateurs saoudiens.

▪ **Vous êtes Français de la Réunion ou de Mayotte :**

Votre interlocuteur naturel est l'association ou l'agence qui organise votre pèlerinage en lien avec les autorités saoudiennes. C'est celle-ci qui s'occupe de l'intégralité de votre séjour.

Figure 30 : Extrait de la brochure d'information à destination des pèlerins se rendant à La Mecque (192)

**b) Désinsectisation des avions**

**(1) Recommandations initiales de l'OMS**

C'est maintenant connu, les moustiques, voyagent également en avion. Parfois vecteurs d'agent(s) pathogène(s), ils peuvent infecter des individus très loin de la région endémique. Des phénomènes tels que le "Paludisme d'aéroport" sont donc apparus. La désinsectisation des aéronefs est une méthode qui permet **d'endiguer la propagation de ces maladies en dehors des régions endémiques**.

Les méthodes recommandées par l'OMS en vue de la désinsectisation des aéronefs sont les suivantes (193) :

- **Cales enlevées** : Cette méthode est appliquée **une fois que les passagers sont à bord, que les portes ont été fermées et que l'aéronef est prêt à décoller**. L'aéronef est traité par des membres de l'équipage qui circulent dans la cabine en pulvérisant un **insecticide à action rapide** (les aérosols contenant de la d-phénothrine sont recommandés) à la dose prescrite (ratio de pulvérisation : 35 g/100m<sup>3</sup> et un débit nominal de 0,8 - 1,2 g/s), à l'aide de bombes aérosols à usage unique (« one shot ») de **modèle approuvé** (ex : ASD aircraft insecticide, Aero-Sense®(194)) (Figure 31).

Pour que l'opération soit efficace, la climatisation de l'aéronef doit être arrêtée pendant la pulvérisation et l'équipage doit traiter tous les endroits où les insectes sont susceptibles de s'abriter, notamment les toilettes, les offices, les vestiaires. Les soutes et le poste de pilotage seront traités avant le départ, le poste de pilotage étant traité avant l'arrivée de l'équipage.



Figure 31 : ASD aircraft insecticide, Aero-Sense® (194)

- **Pulvérisation avant le vol et en début de descente** : Cette méthode est semblable à la précédente. Cependant, cette fois-ci la désinsectisation, à l'aide d'un **insecticide rémanent** (une solution de perméthrine *cis* : *trans* (25 : 75), est recommandée avec une dose de 0.7 g a.i./100m<sup>3</sup> (*active ingredient*)/100 m<sup>3</sup>) se fait **avant l'embarquement des passagers** (pas plus d'une heure avant la fermeture des portes (195)), avec l'ouverture des compartiments à bagages, des toilettes, des vestiaires. Une seconde pulvérisation au moment de la descente de l'avion est réalisée dans la cabine avec un produit à action rapide (196) (d-phénothrine à 35 g/100 m<sup>3</sup>) (Figure 32).



Figure 32 : Aérosol insecticide pour cabine d’avion – 2% m/m perméthrine (197)

- **Traitement rémanent :** Cette méthode consiste à pulvériser à intervalles réguliers un insecticide rémanent sur les surfaces internes de l’aéronef, à l’exclusion de celles qui servent à la préparation des repas. Ces surfaces sont traitées avec un aérosol avec compression avec un débit constant.

L’OMS recommande l’utilisation d’un concentré émulsifiant de perméthrine *cis : trans* (25 : 75) à une dose de 0.2 g/m<sup>2</sup> (0,5 g a.i./m<sup>2</sup> sur les moquettes (198)) **toutes les 8 semaines.**

Après ce traitement rémanent, l’air conditionné doit être mis en route au moins 1 heure avant que l’équipage et les passagers n’embarquent dans l’aéronef, afin de purifier l’air de la présence de composants volatiles du spray (198).

Toutefois, étant donné que certaines surfaces d’une cabine d’aéronef sont systématiquement nettoyées et frottées à des intervalles beaucoup plus brefs, on devra **les traiter chaque semaine avec des pulvérisations d’entretien pour conserver en permanence dans la cabine des passagers une pellicule d’insecticide à effet rémanent.** Pour des pulvérisations d’entretien efficaces, ainsi que pour le traitement des postes de pilotage, on peut utiliser de la perméthrine à 2% en aérosol. Les pulvérisations d’entretien se font facilement en 15 minutes après une séance de nettoyage (198).

## (2) Ligne de conduite du gouvernement

Dans le cadre du **Règlement Sanitaire International (RSI)** mis en œuvre par l’OMS, signé par la France et incorporé dans ses textes législatifs (193), les transports aériens sont particulièrement surveillés, afin de lutter contre l’importation et la propagation de vecteurs.

**En France, les ARS jouent alors un rôle clé dans la désinsectisation des aéronefs.** Elles organisent le **contrôle de la mise en œuvre effective de la désinsectisation des avions**, en provenance des pays où sévissent des maladies à transmission vectorielle, en particulier pendant la période de **mai à octobre**, propice à l'implantation et à la survie des vecteurs en métropole (199,200).

Elles sont également chargées de **surveiller la conformité** des moyens de lutte mobilisés contre la propagation de vecteurs de maladies dans les aéroports et les avions. Par ailleurs, ces agences vérifient **l'efficacité des dispositifs mis en place** afin de réaliser la désinsectisation des moyens de transport aérien (199,200).

### **(3) Liste des pays de provenance pour lesquels les avions doivent subir une désinsectisation**

Les pays en provenance desquels les avions doivent être désinsectisés sont notamment ceux où sévit le paludisme et où circulent les virus de la dengue et du chikungunya.

#### **Il existe différents niveaux de risque d'exposition** (196) :

- **Risque hypothétique** : des cas autochtones n'ont pas été recensés même si les vecteurs peuvent être véhiculés dans des aéronefs ;
- **Risque de cas autochtones limités** : l'introduction de vecteurs infectés pourrait provoquer quelques cas autochtones sans risque d'implantation durable de la maladie ;
- **Risque d'introduction** : la maladie n'a pas été observée dans la zone géographique mais des cas autochtones pourraient survenir en liaison avec l'introduction de vecteurs infectés, sans pouvoir présumer de l'évolution ultérieure ;
- **Risque d'implantation** : la maladie n'a pas été observée dans la zone géographique mais pourrait s'implanter durablement en cas d'introduction de vecteurs infectés ;
- **Risque d'amplification et d'extension** : la maladie existe (ou a été observée récemment) dans la zone géographique et il existe un risque d'apparition d'un nombre plus important des cas [amplification] et une extension à certaines régions non (ou peu) touchées [extension] en cas d'introduction de vecteurs infectés ;
- **Risque de diffusion des maladies à transmission vectorielle** en provenance ou à destination des territoires français dont les départements ultramarins (Guadeloupe, Guyane, Martinique, Saint Pierre et Miquelon, La Réunion, Mayotte) et Wallis et Futuna.

Conformément à l'annexe 5 du RSI, l'OMS publie, sur une base régulière, une liste des zones où la désinsectisation ou d'autres mesures de lutte antivectorielle sont recommandées pour tous les moyens de transport arrivant de ces zones(201) (Tableau XV). Le site web de l'OMS présente ces informations de la manière suivante :

ANNEXE I

Désinsectisation des aéronefs à destination de la métropole, de la Guadeloupe, de la Guyane, de la Martinique, de Mayotte, de La Réunion, de Saint-Barthélemy, de Saint-Martin, du territoire des îles Wallis et Futuna et en provenance de :

Afghanistan	Ethiopie	Népal
Afrique du Sud	Fidji (îles)	Nicaragua
Angola	Gabon	Niger
Anguilla	Gambie	Nigeria
Antigua-et-Barbuda	Géorgie	Niue ou Niue (île)
Antilles néerlandaises (Pays-Bas caribéens)	Ghana	Ouganda
Arabie saoudite	Grenade (îles)	Ouzbékistan
Argentine (régions au nord de Buenos Aires)	Guam (île)	Pakistan
Aruba	Guatemala	Palaos ou Belau (îles)
Australie (uniquement Queensland)	Guinée	Panama
Bahamas	Guinée-Bissau	Papouasie-Nouvelle-Guinée
Bangladesh	Guinée équatoriale	Pâques (île) (CHILI)
Barbade	Guyana	Paraguay
Belize	Haiti	Pérou
Béniin	Honduras	Philippines
Bhoutan	Inde	Pitcairn (îles)
Bolivie	Indonésie	Porto Rico
Botswana	Iran	République centrafricaine
Brazil	Iraq	République dominicaine
Brunei Darussalam	Jamaïque	Rwanda
Burkina Faso	Kenya	

Tableau XV : Extrait du Journal Officiel électronique authentifié n° 0005 du 06/01/2017 reprenant une partie de la liste des zones où la désinsectisation est recommandée pour les aéronefs (193)

### c) Borne Qista à Hyères et à Kaolack (Sénégal)

C'est en 2012 que deux amis d'enfance français, Simon Lillamand et Pierre Bellagambi, commencent à s'intéresser à la **question de la démoustication**.

Interpellés par l'impact environnemental parfois catastrophique des méthodes chimiques de lutte antivectorielle à grande échelle, ces derniers décident en 2014 de **créer Techno BAM** (Borne Anti-Moustiques), une start-up spécialisée dans la conception de **solutions de démoustication écoresponsables** (202).

Dès 2015, avec le soutien technique du centre de recherche de la tour du Valat et du Parc Naturel de Camargue, **16 bornes anti-moustique sont installées dans le village du Sambuc**, provoquant alors une **baisse importante de la population de moustiques** et confirmant alors **l'efficacité de cette solution à grande échelle**. Un an plus tard, le concept est finalisé pour le grand public et la marque QISTA prend vie (202,203).

Aujourd'hui, les bornes Qista sont implantées dans **50 collectivités et 16 pays au total** (202).

Qista entend à présent être un **partenaire stratégique des collectivités dans la lutte antivectorielle** et s'inscrit comme une démarche préventive contre la prolifération des moustiques (204).

Dans le cadre de l'utilisation de ces bornes, quelques règles de bonnes pratiques d'utilisation sont à connaître (205) :

- Ne pas couvrir la borne lorsqu'elle fonctionne ;
- Poser la borne au sol, ne pas la placer en hauteur ou l'enterrer ;
- Ne pas repeindre la borne ;
- **Utiliser seulement avec les leurres Qista ;**
- Ne pas combiner les 2 types de leurres : leur effet s'en trouverait annulé ;
- **Utiliser seulement avec le CO<sub>2</sub> vendu par Qista et Air Liquide ;**
- **Ne pas utiliser d'autre gaz que le CO<sub>2</sub> ;**
- Ne pas obstruer les ouvertures.

## (1) Mode de fonctionnement et maintenance

### Mode de fonctionnement

La borne Qista **simule la respiration humaine**. Elle expire du CO<sub>2</sub> recyclé **et dégage un leurre olfactif**, qui reproduit les molécules odorantes émises par le corps humain. Le moustique, alors persuadé qu'une personne respire à l'intérieur de l'objet, s'en approche **et est aspiré** (206,207).

Ainsi, en capturant une femelle moustique, ce sont 200 œufs qui ne seront pas pondus toutes les 48 h: **les cycles de reproduction des femelles sont donc brisés** (207).

Ce procédé, propre, efficace et économique, a l'ambition de se substituer à tous types de traitement chimique, aux effets indésirables non négligeables : insecticides, lotions répulsives, etc...

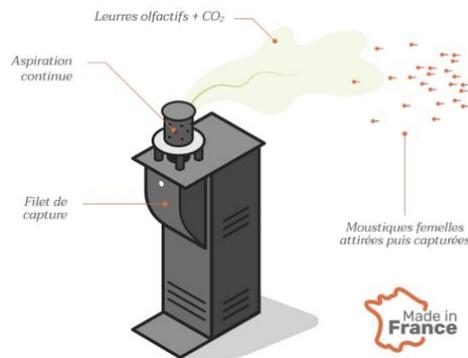


Figure 33 : Concept des pièges antimoustiques Qista (207)

Trois éléments complémentaires composent les bornes Qista (Figure 33) :

- ✓ **La borne** en elle-même : décrite comme un équipement mécanique disposant d'une technologie brevetée (208) qui permet de diffuser des consommables et de capturer le moustique ;
- ✓ **Les consommables** : le CO<sub>2</sub> recyclé et le lure olfactif, à remplacer chaque mois (il est également recommandé de remplacer le filtre à CO<sub>2</sub> chaque année en début de saison) ;
- ✓ **L'application connectée à la borne** qui permet de l'allumer et l'éteindre à distance, d'utiliser des programmes de capture prédéfinis associés aux types de moustiques présents, de consulter le niveau des consommables, de contrôler les statistiques de capture de la borne et les données météorologiques. À l'échelle d'une ville ou d'un quartier, **une veille des niveaux d'infestation est effectuée** grâce aux données croisées des bornes, permettant la création d'une carte de présence des populations de moustiques.

#### Maintenance : Renouvellement des consommables et accessoires (Figure 34)

Le système des bornes antimoustiques Qista est associé à des consommables tels que les leurres olfactifs et le CO<sub>2</sub> recyclé.

Lors d'une utilisation quotidienne recommandée par Qista de 15h par jour, il suffit de procéder à ces quelques étapes :

- Remplacement du **filtre à CO<sub>2</sub>, tous les ans en début de saison** ;
- Remplacement du **filet de capture chaque année** ;
- Remplacement des **leurres olfactifs** spécifiques ;  
;(moustiques tigres ou traditionnels), **tous les 30 jours** ;
- Remplacement de la **bouteille de CO<sub>2</sub> tous les 30 jours** ;
- **Mise en hivernage en fin de saison.**

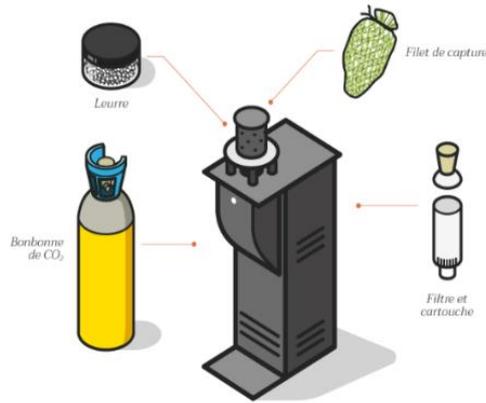


Figure 34 : Principaux accessoires de maintenance des bornes Qista (209)

Les leurres, vendus sous forme de billes absorbantes, **peuvent se conserver 1 an**, tant que la boîte reste fermée, à température ambiante.

Ils sont **livrables directement à domicile**. Pour le CO<sub>2</sub>, selon le lieu d'installation, les particuliers ont le choix entre **un retrait en point spécialisé Air Liquide** ou une livraison à domicile (uniquement pour les départements éligibles), avec possibilité d'installation par l'un des techniciens Qista.

Il est possible de choisir le nombre de mois de consommables nécessaires lors de l'achat de la Smart Borne Anti-Moustique (BAM), ce qui permet d'acquérir **l'ensemble des équipements pour la première saison d'utilisation en un seul et même pack**. Il suffira ensuite, pour les prochaines saisons, de commander seulement les consommables dans la quantité souhaitée.

## (2) Quand et comment l'utiliser ?

La période d'utilisation de la borne dépend de nombreux facteurs (département, météo, évolution du nombre de moustiques). La meilleure alternative reste de consulter les **cartes de présence du moustique sur le site du ministère de la santé et de la prévention**.

**Qista recommande cependant de s'équiper en début d'année** pour prévenir l'arrivée des moustiques et les **capturer dès l'éclosion des premiers œufs**.

### L'importance de l'emplacement :

Dans le cas d'une utilisation optimale, chaque borne peut **protéger des superficies jusqu'à 10 000 m<sup>2</sup>** grâce à son **rayon d'attraction de 60 mètres** (contre les moustiques tigres, elle n'agit que jusqu'à 35 mètres). Le rayon d'attraction du piège anti-moustique peut être réduit par la présence d'obstacles.

Pour une protection optimale contre les moustiques, les experts de chez Qista indiquent aux particuliers l'emplacement idéal des bornes.

L'emplacement idéal de la borne peut être éloigné de toute source d'alimentation. Il est alors nécessaire de raccorder facilement la borne Qista au réseau électrique domestique à l'emplacement déterminé par l'étude d'implantation avec une rallonge électrique étanche de plusieurs mètres (15 à 25 mètres).

En cas de pluie ou de vent fort, la borne doit être éteinte.

La borne doit fonctionner **minimum 15 heures par jour** pour couvrir une amplitude horaire suffisante pour capter les moustiques et maintenir une barrière suffisamment active quotidiennement pour atteindre un niveau de baisse de nuisance jusqu'à 88%. Les horaires recommandés de fonctionnement sont les suivantes : de 5h30 à 11h et de 15h30 à 23h30 pour le moustique traditionnel et de 7h à 22h pour le moustique tigre.

### (3) Efficacité, toxicité, prix et impact environnemental

	BORNE ANTI-MOUSTIQUE QISTA	INSECTICIDE CHIMIQUE DE PROXIMITÉ	INSECTICIDE NON CHIMIQUE DE PROXIMITÉ	RÉPULSIF DE PROXIMITÉ	PROTECTION TEXTILE
EXEMPLE		Aérosol, fumigateur, pulvérisateur, larvicide...	Lampe UV, raquette électrique...	Lotion, bracelet, bougie, plante...	Moustiquaire, vêtement...
SOLUTION LONGUE DURÉE	✓	✗	✗	✗	✗
RAYON D'ACTION (EN MÈTRES)	≤60	<5	<1	<1	0
CIBLAGE PRÉCIS DU NUISIBLE	✓	✗	✗	✗	✗
IMPACT SUR L'HOMME ET L'ANIMAL	0	Fort	Faible	Faible	0
IMPACT SUR LES ÉCOSYSTÈMES	0	Fort	Modéré	0	0

Tableau XVI : Efficacité relative des solutions anti-moustiques domestiques (209)

Alors que les autres solutions peuvent être éphémères, d'une efficacité faible, de faible rayon d'action, non mesurable, voire toxiques pour l'homme et son environnement, Qista propose une solution écologique et durable à la lutte contre les moustiques (Tableau XVI).

Ce système est particulièrement efficace puisque nous arrivons à **88 % de baisse de nuisance** (206), aussi bien dans des **collectivités que chez des professionnels du tourisme ou des particuliers**. Il se peut qu'une très faible quantité de moustique subsiste.

Dans le but de préserver et de protéger la biodiversité, seules les femelles moustiques aux abords des zones à protéger sont attirées par la borne Qista.

Les moustiques mâles et les autres espèces d'insectes (abeilles, papillons, coccinelles...) ne sont pas attirés par le piège et continuent de jouer leur rôle dans leur environnement, dans le respect de la biodiversité (207).

La capture des moustiques femelles débute dès les premiers jours après la mise en marche de la borne anti-moustique.

Au cours des premières semaines, l'efficacité de la borne sera progressive : les œufs de moustiques présents dans les quartiers infestés ou zones voisines ne seront capturés qu'après leur éclosion. **Il y a, dès le deuxième mois, une nette diminution du nombre de moustiques.**

De plus, Qista s'engage à **utiliser du CO<sub>2</sub> recyclé comme leurre olfactif**. En effet, par souci de cohérence avec sa démarche écoresponsable, Qista ne produit pas de CO<sub>2</sub>. Le CO<sub>2</sub> utilisé pour les machines Qista est **issu de la récupération** (notamment lors des phases de stockage agricole générant du CO<sub>2</sub> par fermentation, ou encore par la récupération de CO<sub>2</sub> naturel présent dans les sous-sols. Ce CO<sub>2</sub> de qualité alimentaire est similaire à celui des boissons gazeuses.

Grâce à leur procédé naturel, les bornes Qista présentent une **empreinte écologique minime et un risque sanitaire nul** (207).

Smart Borne Anti-moustique	Smart Borne Anti-moustique Urbaine
Pour les particuliers et professionnels du tourisme	Pour collectivités et professionnels du tourisme, lieu ouvert ou voie publique
1098,90 € TTC (210)	2220 € TTC (210)
	

Tableau XVII : Les différents modèles de bornes Qista (211,212)

Les deux modèles ont un **niveau sonore de 55 db, ce qui correspond au niveau sonore dans une salle de classe** (Tableau XVII).

L'inconvénient majeur de cette solution est son prix (à partir de 1098,90 € TTC). De plus la maintenance et le renouvellement des consommables peuvent aussi être coûteux (79,90€ TTC pour le pack de recharge CO<sub>2</sub> + leurre, 25€ TTC pour le leurre, 21,60 € TTC pour le filtre à gaz...).

**Un accès à l'électricité est aussi obligatoire** pour le fonctionnement de ces bornes. Or, certains pays touchés par ces maladies vectorielles ne disposent pas d'un accès continu à l'électricité (ex : Comores).

De plus, même si cette technologie est peu à peu en train de se développer dans d'autres pays (surtout en Afrique francophone), ces bornes Qista ne sont **pas disponibles partout dans le monde**. On a alors des zones touchées par des maladies vectorielles qui **ne peuvent pas bénéficier de cette technologie**.

**L'acheminement régulier des consommables dans ces pays** pourrait aussi poser un problème à la fois au niveau logistique et écologique.

#### (4) L'exemple de Hyères (France) et de Kaolack (Sénégal)

##### L'exemple de Hyères :

Historiquement touchée par une **importante problématique de nuisances liées aux moustiques pendant la période estivale**, la ville de Hyères a fait le choix d'agir écologiquement avec Qista pour protéger sainement ses habitants et préserver durablement son **activité touristique** (213).

En effet, depuis la fin du mois de mai 2019, 157 bornes antimoustiques (BAM) ont été installées à Hyères. Cette opération représenta un budget de 600 000 euros, complétés par environ 150 000 € d'opérations mises en place depuis le début de cette année par la commune (formation des agents, acquisition d'un nouveau véhicule, épandages par ULM, ouverture de nouveaux accès réservés dans les marais...) (214,215).

Ces bornes QISTA sont branchées sur des candélabres pour bénéficier **d'électricité basse-tension** (certaines fonctionnent aussi grâce à l'énergie solaire) (214).

En 2020, les BAM ont permis de capturer plus **de 2 millions de moustiques**, des captures impressionnantes qui représentent plus d'1 milliard d'œufs non pondus durant la saison.(213)

La ville poursuit son engagement fort pour **une démoustication écologique** avec un total de 380 BAM QISTA actives en 2022 (215).

##### Exemple à Kaolack :

Les BAM de QISTA, à travers le **projet « MoniPrev »** (*projet visant à contribuer à la lutte antivectorielle au travers d'un outil technologique pour protéger la population contre les piqûres de moustiques au sein de zones sensibles à la prolifération du paludisme et autres maladies tropicales dans le département sénégalais de KAOLAK* (216)) se sont révélées être une technologie pertinente, efficace et **complémentaire aux actions publiques de lutte contre les moustiques à Kaolack**. QISTA s'inscrit comme un véritable outil de prévention contre les moustiques qui sont de potentiels vecteurs de maladies, et va continuer d'accompagner le territoire sénégalais dans son **objectif de zéro paludisme pour 2030**.

Zone rouge de l'incidence du paludisme (116,217,218), Kaolack n'abrite aujourd'hui pas moins de **104 BAM QISTA qui ont été mises progressivement** en fonctionnement sur 32 sites différents **dès octobre 2020**.

Ces bornes ont été installées autour de lieux stratégiques très fréquentés où le risque de piqûres et donc de potentielle contamination est particulièrement élevé : **hôpital régional (16 BAM), postes de santé (67), sites scolaires (6), sites religieux (11), sites administratifs (4).**

En plus de diminuer la prolifération des moustiques, et, *de facto*, de prévenir des piqûres et des maladies vectorielles, ces bornes sont connectées et permettent aux autorités de faire un **suivi analytique précis** des moustiques et d'apprécier objectivement les risques vectoriels dans le département de Kaolack.

Plus d'un an après, les données recueillies sur l'application QISTA montrent que le mois de septembre (en pleine saison pluvieuse) 2021 est le mois qui a enregistré la plus grande capture avec **72 405 moustiques avec un pic qui dépasse les 500 captures par heure le 18/09.**

QISTA a permis d'observer les **variations d'espèces au cours d'une année.** Les autorités ont alors pu constater que les **anophèles** (vecteurs du paludisme) ont été particulièrement virulents pendant la **saison des pluies** et qu'il y a eu une présence massive d'*Aedes aegypti* (notamment vecteur de la dengue et de la fièvre jaune) à la fois pendant la saison pluvieuse et la saison sèche (219).

Aujourd'hui, l'entreprise poursuit son développement dans les pays africains où le moustique est problématique. En effet d'autres projets du même type sont en route, notamment à Djibouti où Qista a lancé en mars 2021 son **propre laboratoire d'entomologie et de parasitologie moléculaire, le QISTA LAB** (220).

#### d) **Pièges de polystyrène (Makunduchi, Tanzanie)**

##### **(1) Objectifs**

Makunduchi (12 000 habitants), au sud de Zanzibar, en Tanzanie, état tristement connu pour sa forte présence de filariose, maladie vectorielle transmise à l'homme par les moustiques de genre *Culex* et pouvant se traduire cliniquement par le développement d'un éléphantiasis.

En 1988, une équipe de chercheurs, sur une idée originale de l'entomologiste français Paul Reiter (221), prirent l'initiative d'utiliser des billes de polystyrène comme un frein à la pullulation excessive des moustiques dans cette région (222,223).

En effet, sachant que *Culex quinquefasciatus* se reproduisait en grande partie dans les eaux sales et stagnantes (222), comme dans les fosses d'aisance par exemple, les billes de polystyrène pouvaient entrer en jeu à cet endroit précis...

## (2) Mise en place

Les habitants du village font **bouillir une grande marmite d'eau** dans laquelle ils versent une poignée de billes de polystyrène (Figure 35). Une fois dans l'eau chaude, **les billes de polystyrène gonflent jusqu'à atteindre plusieurs fois leur taille d'origine** (le remuement est essentiel pour que les billes ne s'agglutinent pas).

Il suffit ensuite de verser les billes de polystyrène dans les fosses d'aisance pour qu'elles forment une **couche de 2 à 3 cm d'épaisseur sur toute la surface de l'eau**. Non seulement les moustiques ne pourront **plus pondre** leurs œufs en surface, mais les **larves ne pourront plus sortir de l'eau** non plus (221).

Ces billes empêchent aussi les remontées d'odeurs, ce qui empêche la pullulation de mouches et de vers dans les latrines.

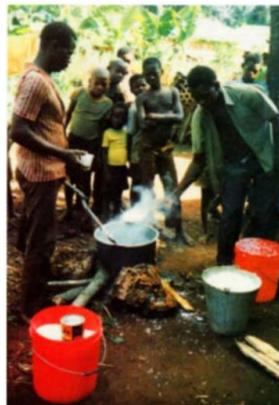


Figure 35 : Mise en place des pièges de polystyrène à Makunduchi, Tanzanie (222)

### (3) Impact et efficacité

À Makunduchi, la population adulte de moustiques a été étudiée pendant 1 an avant cette opération. Les résultats ont montré que la quasi-totalité des moustiques présents étaient des *Culex quinquefasciatus*, parmi lesquels 2.45 % étaient porteurs de filaires de *Wuchereria bancrofti*. Il a également été estimé à 24 993 le nombre de piqûres par habitant et par an, parmi lesquelles 612 ont potentiellement été infectieuses (223).

Après la mise en place de ces pièges de polystyrène, la population de moustiques adultes a tellement diminué que le nombre de piqûres par habitant et par an est descendu à 439 (223).

De plus, initialement, 49.5% de la population de Makunduchi avait contracté la filariose. Le traitement de masse avec la diéthylcarbazine qui a été instauré dans cette région, combiné avec la mise en place de ces pièges de polystyrène, ont permis de faire baisser ce pourcentage à 10.3% seulement et de réduire le nombre de piqûres infectées subies par habitant de 99.7 % (223). Le pourcentage de moustiques portant *Wuchereria bancrofti* a aussi beaucoup diminué atteignant 0.41% seulement.

Cependant, il n'y a pas eu de suivi dans les années ultérieures, et la population a de nouveau été confrontée à la nuisance que représentent les moustiques (222).

## 2. Protection chimique

Selon les dernières recommandations de l'OMS en termes de prévention du paludisme (80), la lutte antivectorielle est l'un des 3 axes majeurs, avec la vaccination (cf II.B.1.b)) et les chimiothérapies préventives (cf II.B.1.k)). Cet axe s'organise en deux types de recommandations :

- **Recommandations générales** : La détermination de la combinaison des interventions à utiliser et du niveau de couverture de chaque intervention doit être adaptée au contexte (hiérarchisation des interventions en fonction des données locales, fonds disponibles, faisabilité...);
- **Recommandations spécifiques avec** :
  - Interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle (protection collective) :
    - Moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII)
    - Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH)
  - Interventions complémentaires (protection individuelle = PPAV) (cf III.B.1)

## a) Les principaux insecticides utilisés

### (1) Classifications des insecticides

#### ✓ Classification chimique :

Les insecticides les plus utilisés, tant en agriculture qu'en santé publique, appartiennent aux familles chimiques des **organochlorés**, des **carbamates**, des **organophosphorés** et des **pyréthrinoïdes** (224).

#### ➤ Insecticides organochlorés (Figure 36) :

**Les organochlorés**, dits « pesticides de première génération » ont inondé le marché agricole durant de nombreuses décennies. Ils ont été utilisés dans le traitement du bois, dans la lutte contre les maladies vectorielles à partir des années 1940, puis ils ont progressivement été interdits entre 1980 et 2009. **Ils sont lipophiles, bio-accumulables, très stables et rémanents** (persistent dans l'environnement jusqu'à 12 ans (225)) et chez les organismes vivants (la demi-vie du dichlorodiphényle-trichloro-éthane (DDT) chez l'homme est de 3,4 ans(226)) (227).

Synthétisé initialement par un étudiant, Othmar Zeidler, à l'Université de Strasbourg en 1874, le DDT ne fut reconnu comme « miracle drug » qu'en 1939 quand la société Geigy, l'une des plus anciennes firmes chimiques européennes, en développe une forme légèrement différente aux propriétés insecticides persistantes, à action toxique par contact sur les arthropodes. Ce produit, bien plus efficace et moins toxique pour la faune et la flore d'après les premiers tests que les produits de synthèse à base d'arsenic développés alors, se positionne rapidement comme le chef de file des organochlorés (225).

Cette molécule a connu un succès immédiat comme premier insecticide efficace dans la lutte antivectorielle en pays d'endémie palustre. Une campagne d'aspersion massive de DDT dans le Pacifique, puis en Italie, a entraîné une diminution importante de la transmission du paludisme notamment (mais aussi du typhus) dans de nombreuses régions du monde et a probablement joué un **rôle décisif dans l'éradication du paludisme en Europe et en Amérique du Nord** (225).

Plusieurs dizaines de milliers de tonnes sont ainsi déversées en quelques années dans l'environnement, favorisant l'agriculture et le contrôle des maladies vectorielles.

Cependant, son utilisation immodérée a entraîné le développement de **résistances** (228,229) chez plusieurs insectes vecteurs et son **importante rémanence s'est vite avérée être un sérieux inconvénient** pour l'environnement (227).

En effet, la destruction d'espèces non visées par la molécule et la perturbation des écosystèmes (ex : fragilité des coquilles d'œufs des oiseaux (225)) se sont avérées être un **problème environnemental non négligeable** (225).

C'est finalement son **accumulation dans les graisses animales et sa concentration tout au long de la chaîne alimentaire** qui ont définitivement condamné cet insecticide en 1972. S'en est suivie une interdiction de ce produit, ainsi que d'autres organochlorés ayant donné des **résultats positifs lors des essais de cancérogénèse** (aldrine, chlordane, chlordécone, dieldrine, endrine, heptachlore, mirex et toxaphène). (226)

Aujourd'hui, le DDT est interdit comme produit agricole mais toléré, sous certaines conditions très strictes (voir paragraphe ii.1.), comme insecticide, régi par la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants, en vigueur depuis 2004 (230).

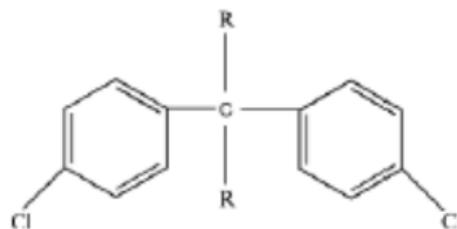


Figure 36 : Structure chimique générale des organochlorés (231)

➤ Insecticides organophosphorés (Figure 37) :

Les pesticides organophosphorés sont une famille de produits de synthèse utilisés essentiellement comme insecticides. **Très lipophiles et insolubles dans l'eau**, ils sont composés d'un radical organique et d'un groupement phosphate. La première synthèse d'un organophosphoré, le TEPP (tétra-éthylpyrophosphate), remonte à 1854 (232).

**Leur faible rémanence couplée à l'interdiction dans les années 1970 de l'utilisation des composés organochlorés** (plus persistants dans l'environnement) contribueront à un fort développement de ces derniers, en France et dans le monde entier, notamment durant la seconde guerre mondiale (parathion, malathion, gaz sarin). Cependant, leur importante toxicité (neurotoxicité, intoxications sévères, voire mortelles) va entraîner leur substitution progressive par des carbamates et surtout par des pyréthrinoides de synthèse (227,233).

La plupart des composés sont peu rémanents dans l'environnement et sont **rapidement hydrolysés**. Ils entraînent donc un risque très limité de contamination de l'eau et des aliments par des résidus. Les plus persistants sont les organophosphorés aromatiques et les dérivés soufrés (233).

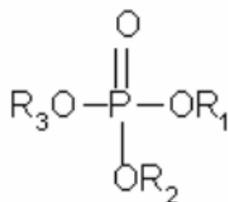


Figure 37 : Structure chimique générale des organophosphorés (231)

➤ Insecticides carbamates (Figure 38) :

Les carbamates sont des esters substitués de l'acide méthylcarbamique de formule générale  $\text{R}^1\text{-NH-CO-O-R}^2$ , où  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  sont des groupements alkyles ou aryles et où l'hydrogène lié à l'azote peut aussi être substitué (234).

Tout comme les organophosphorés, ils ont été introduits en remplacement des pesticides organochlorés en raison de leur rémanence plus faible dans l'environnement et du fait qu'ils ne se bio-accumulent pas (235).

Ils sont **non volatiles, lipophiles, peu hydrosolubles mais solubles dans la majorité des solvants organiques**. Cependant le pirimicarbe, modérément volatile, et le formétanate, très soluble dans l'eau, font exception (226,234).

Ils agissent par contact, ingestion ou inhalation sur un grand nombre d'insectes et d'acariens (236).

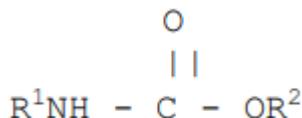


Figure 38 : Structure chimique générale des carbamates (234)

Aujourd'hui, les carbamates ont pratiquement disparu des formulations insecticides à usage ménager (aérosols, plaquettes pour diffuseurs électriques...) à cause de leur neurotoxicité (237) et des nombreuses intoxications recensées (238). Ils ont peu à peu été **substitués par les pyréthrinoïdes de synthèse** (226).

De même, la grande majorité des carbamates autrefois utilisés en agriculture ne sont plus autorisés (ex : carbofuran, interdit en France pour un usage agricole depuis 2008) (235).

➤ Insecticides pyréthrinoïdes :

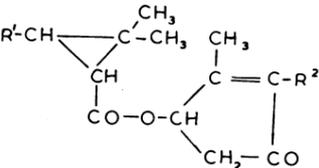
Les pyréthrinoïdes sont des **analogues synthétiques des pyréthrines**, substances chimiques naturelles présentes dans certaines espèces de chrysanthème (Tableau XVIII). Les pyréthrinoïdes de synthèse présentent des structures plus stables et efficaces que leurs analogues naturels. Ils ont été introduits sur le marché à partir du milieu des années 1970. **Ils sont aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisée**, tant pour le traitement des cultures que pour les applications domestiques, en raison de leur **toxicité moindre chez l'homme et l'animal par rapport à d'autres classes d'insecticides** (239).

**Ils ne sont pas volatiles et sont lipophiles.** Tous les pyréthrinoïdes commercialisés sont des esters d'acides carboxyliques (239).

Les pyréthrinoïdes sont des insecticides utilisés en milieu agricole, pour la protection du bois, pour le traitement de bâtiments recevant du public et pour le traitement de véhicules de transport et de marchandises transportées ou stockées. Ils peuvent aussi servir comme insecticides domestiques et comme répulsifs cutanés. **Ce sont des insecticides à spectre très large**, utilisés contre une **très grande variété de nuisibles** : insectes volants (moustiques, guêpes, frelons, mites), rampants (cafards, fourmis), puces, tiques, poux, sarcoptes, pucerons, cochenilles, mouches des fruits et légumes, vers et insectes xylophages (239).

Les teneurs maximales de contamination des aliments et de l'eau par les résidus de pesticides sont fixées par la réglementation européenne (240).

Néanmoins, des résistances de plus en plus fréquentes se développent, comme pour les autres classes d'insecticides, conduisant les organisations internationales telles que l'OMS à publier des ressources documentaires relatives pour contrôler au mieux cette menace (241) et à développer de nouveaux produits à utiliser en association avec les pyréthrinoides : butoxyde de pipéronyle ou PBO (synergiste), chlorfénapyr (80) utilisés dans les moustiquaires imprégnées (MII) (cf III.B.1.a)(2)) (80).



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Name
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{C}:\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH} \\   \quad   \\ -\text{CH}_2 \quad \text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	Pyrethrin I
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{C}:\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH} \\   \quad   \\ -\text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Cinerin I
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{C}:\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3\text{OOC} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH} \\   \quad   \\ -\text{CH}_2 \quad \text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	Pyrethrin II
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{C}:\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3\text{OOC} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH} \\   \quad   \\ -\text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Cinerin II
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{C}:\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH}_2 \\   \\ -\text{CH}_2 \end{array}$	Allethrin
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{C}:\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{C}=\text{CH} \\   \quad   \\ \text{O}-\text{CH}_2 \quad \text{CH} \end{array}$	Furethrin
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{C}:\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH} \\   \quad   \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \quad \text{CH} \end{array}$	Cyclothrin
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}- \\   \\ \text{CH}=\text{CH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{CH}_2 \\   \\ -\text{CH}_2 \end{array}$	Weiser's Compound XVI

Tableau XVIII : Structure chimique des pyréthrinoides (242)

✓ Classification IRAC :

Établie en 1984, l'IRAC (*Insecticide Resistance Action Committee*) est une association internationale regroupant plus de 150 membres appartenant au secteur de l'industrie des produits phytosanitaires (243).

Ses missions sont d'une part de **faciliter la communication et l'enseignement sur la résistance aux insecticides et acaricides**, et d'autre part de **promouvoir le développement de stratégies de gestion des résistances** pour maintenir l'efficacité des insecticides dans le sens d'une agriculture durable et d'une amélioration de la santé publique (244,245).

La classification IRAC des insecticides est un système de **classification des groupes de substances actives insecticides selon leur site et leur mécanisme d'action** (Tableau XIX). Cette classification, régulièrement mise à jour, compte à ce jour 36 groupes en fonction du mode d'action des substances actives, en plus de plusieurs groupes dont les modes d'action sont indéterminés) (246).

L'intérêt de ce classement est de faciliter l'alternance des produits utilisés pour les traitements en évitant d'employer successivement sur la même parcelle des substances appartenant à la même famille chimique, de façon à **limiter le risque d'apparition de résistances chez les insectes ciblés** (246).

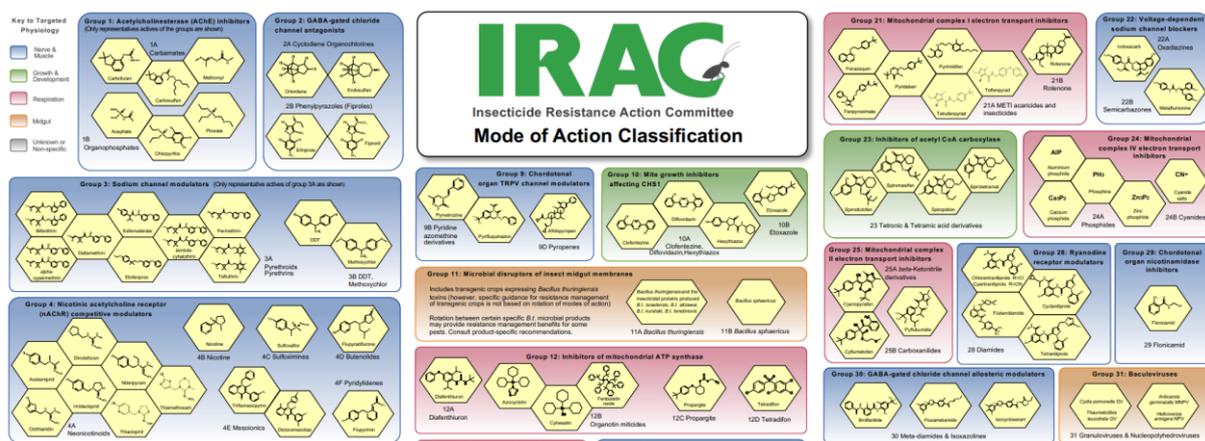


Tableau XIX : Extrait du poster de l'IRAC reprenant la classification des insecticides selon les modes d'action, mise à jour en mars 2023 (247)

## (2) Modes d'action des insecticides

Les quatre principales classes d'insecticides les plus utilisées possèdent des **cibles et des mécanismes d'action différents** (Figure 39).

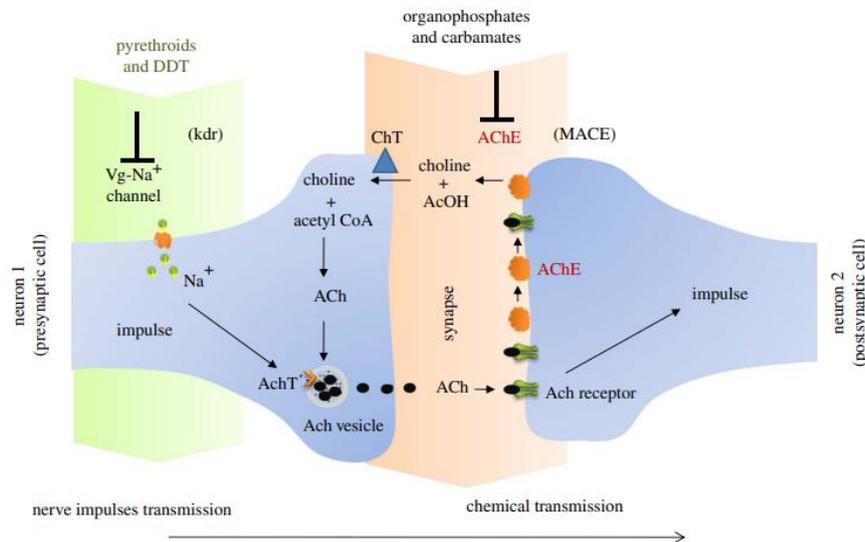


Figure 39 : Principales cibles des insecticides de synthèse (248)

### Mode d'action des pyréthroïdes et des organochlorés :

Selon leur structure, **les pyréthroïdes se divisent en deux types** (type I et type II), chacun ayant des particularités toxicologiques propres (Figure 40) (249).

Le premier type se compose de produits à base d'alcool 3-phénoxybenzyle. Ces pyréthroïdes, qui regroupent essentiellement **la perméthrine et la bifenthrine**, se caractérisent par des toxicités faibles vis-à-vis des mammifères et par une action rapide sur les insectes (effet « knock-down » = KD) (224).

Un radical cyano peut être greffé sur la position alpha de l'alcool, donnant ainsi naissance à des **pyréthroïdes alphacyanés, dits de type II**. Cette catégorie, qui comprend entre autres **la deltaméthrine, la lambda-cyhalothrine et l'alpha-cyperméthrine**, se révèle à la fois plus stable et plus active que les composés de type I (224).

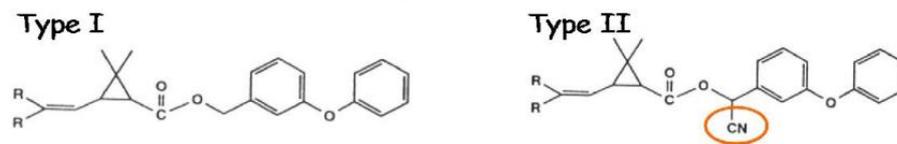


Figure 40 : Les pyréthriinoïdes se divisent en deux catégories : type I et type II (250)

Les pyréthriinoïdes agissent par contact en bloquant irréversiblement les canaux sodium ( $\text{Na}^+$ ) des membranes des neurones. Ce blocage passe par une augmentation de la fréquence des décharges nerveuses (type I) ou du temps d'ouverture des canaux (type II) (251). Les pyréthriinoïdes de type II affectent généralement le système nerveux de manière plus conséquente car ils bloquent également d'autres canaux ioniques (chlore, calcium).

Cette action neurotoxique provoque une transmission répétée ou continue de l'influx nerveux, qui aboutit à une incoordination de l'insecte suivie de convulsions menant à la tétanie, la paralysie de l'insecte (effet KD) (224,231).

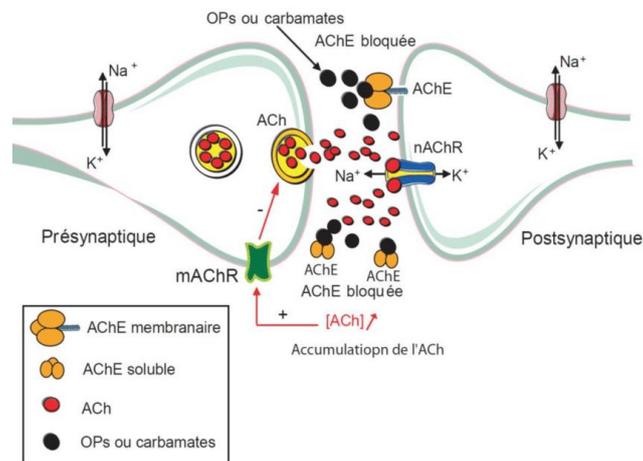
L'action de ces insecticides se manifeste également par une perturbation des échanges en ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et magnésium ( $\text{Mg}^{2+}$ ) qui, normalement, circulent au travers des membranes cellulaires (224). La présence dans la circulation de ces ions entraîne la libération massive de neurohormones qui déséquilibrent l'organisme tout entier (228).

Quant aux organochlorés, leur effet neurotoxique est également lié à une action sur le canal sodium qui est maintenu en position ouverte. Toutefois la dieldrine, bien qu'appartenant à cette même famille d'insecticides, possède un mécanisme d'action bien particulier qui affecte le bon fonctionnement des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). L'insecticide se fixe sur les sites GABA en inhibant la dynamique du canal chlore qui reste alors en position ouverte. Ce dysfonctionnement entraîne une inactivation de la membrane nerveuse qui, lorsqu'elle se prolonge, se traduit par une paralysie du système nerveux (228).

### Mode d'action des carbamates et organophosphorés :

Les carbamates et organophosphorés agissent en **inhibant l'acétylcholinestérase dans l'espace intersynaptique neuronal**, une enzyme qui catalyse l'hydrolyse de l'acétylcholine (252) (Figure 41).

En effet, ces derniers prennent la place de l'acétylcholine en se fixant sur son site d'interaction avec l'acétylcholinestérase, ce qui entraîne un **blocage des sites d'action, suivi d'un accroissement rapide de l'acétylcholine, dont le taux peut augmenter de 260 %** (253). La propagation de l'influx nerveux est bloquée, et l'insecte meurt de paralysie (224).



ACh : acétylcholine ; AChE : acétylcholinestérase ;  
nACHR : récepteur cholinergique de type nicotinique ; Na : canal sodium

Figure 41 : Représentation schématique d'une synapse cholinergique entre deux neurones avec les cibles principales des insecticides (254)

### **(3) Toxicité**

Les propriétés neurotoxiques des insecticides peuvent être nocives pour l'homme (Tableau XX). La plupart des intoxications graves sont le résultat d'intoxications aux organophosphorés et aux carbamates, surtout quand ils sont utilisés dans des tentatives de suicide et, lorsque les intoxications sont accidentelles, sur les lieux de travail (255).

CLASSE	NATURE DES EFFETS TOXIQUES	SYMPTÔMES	
		INTOXICATION AIGUË	INTOXICATION CHRONIQUE
<b>Organochlorés</b> Dicofol Diénochloré Endosulfan Lindane Méthoxychloré Etc.	Atteinte du système nerveux central (interférence avec la transmission des impulsions nerveuses).  Une partie importante de la dose absorbée peut être accumulée dans les tissus adipeux.	<b>LÉGERS</b> : Étourdissement, nausées, vomissements, céphalées, désorientation, perturbations de l'équilibre.  <b>MODÉRÉS À SÉVÈRES</b> : Hyperexcitabilité, anxiété, faiblesses musculaires, incoordination, tremblements, convulsions, coma, arrêt respiratoire.	Des altérations de l'activité électrique du cerveau et des altérations cellulaires au niveau du foie et des reins sont possibles. Certains de ces produits ont induit des cancers chez l'animal.
<b>Organophosphorés</b> Chlorpyrifos Diazinon Malathion Méthamidophos Parathion Etc.  <b>Carbamates</b> Aldicarbe Carbaryl Propoxur Etc.	Inhibition irréversible des cholinestérases.  Une toxicité additive importante est possible avec les organophosphorés.  Une neuropathie retardée a été observée avec certains organophosphorés.  Avec les insecticides carbamates, l'inhibition des cholinestérases est plus facilement réversible et les effets sont généralement moins importants.	<b>LÉGERS</b> : Céphalées, étourdissements, transpiration, larmoiements, salivation, vision trouble, serremments de poitrine, fasciculations des muscles (paupières, lèvres et langue).  <b>MODÉRÉS</b> : Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, hypersécrétions bronchiques, bradycardie ou tachycardie, fasciculations musculaires, tremblements, faiblesse et fatigue.  <b>SÉVÈRES</b> : Myosis intense, transpiration, incontinence, confusion, œdème pulmonaire, respiration difficile, cyanose, défaillance cardiorespiratoire, convulsions, perte de conscience et coma.	L'exposition répétée aux organophosphorés (Ops) peut avoir un effet cumulatif. L'exposition chronique aux Ops a parfois été associée à des atteintes du système nerveux central ou à des effets sur les fonctions neurophysiologiques périphériques.  La possibilité de problèmes hépatiques, rénaux, immunologiques, cardiovasculaires, endocriniens, respiratoires, hématologiques, oculaires, gastro-intestinaux et des modifications du comportement ont aussi été soulevées dans le cas des organophosphorés. L'apparition de certaines formes de cancer a aussi été associée à l'utilisation des Ops.  Des effets chroniques n'ont que rarement été rapportés pour les carbamates.
<b>Pyréthrinoïdes</b> Cyperméthrine Deltaméthrine Fenvalérate Perméthrine Pyréthrines Etc.	Faible toxicité systémique.  Irritants cutanés et oculaires. Réactions allergiques possibles.	<b>LÉGERS</b> : Irritations et sensations temporaires de brûlures lors de contact cutané ou oculaire.  <b>MODÉRÉS À SÉVÈRES</b> (ingestion d'une forte dose) : Salivation, douleurs épigastriques, nausées, vomissements, céphalées, étourdissements, fatigue, fasciculations musculaires, convulsions, perte de conscience.	Les pyréthrines naturelles sont parfois associées à des réactions allergiques.

Tableau XX : Toxicité des principales familles de pesticides (256)

#### Pyréthrinoïdes :

Les pyréthrinoïdes ne sont actuellement pas considérés comme prioritaires pour la réévaluation toxicologique (257).

Leur toxicité intrinsèque est variable selon (250,258) :

- ✓ La **molécule** considérée (les composés du type II sont plus toxiques que ceux du type I (259,260) ;
- ✓ La **nature de l'isomère** pour une molécule donnée : les isomères 1R sont les plus actifs, tandis que les isomères 1S ont peu d'effet, expliquant les larges variations constatées dans la toxicité des mélanges racémiques ;

- ✓ **La voie d'administration ;**
- ✓ L'espèce animale ;
- ✓ Le véhicule utilisé pour l'administration.

De même, la plupart des composés pyréthrinoïdes ne sont **ni sensibilisants, ni irritants pour la peau et les muqueuses**. Les valeurs basses des doses létales 50% (DL<sub>50</sub> : quantité d'une matière, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % d'un groupe d'animaux d'essai (261)) par voie parentérale montrent que la toxicité intrinsèque des pyréthrinoïdes est élevée : c'est leur mauvaise absorption et leur rapide hydrolyse qui expliquent leur faible toxicité pour les mammifères (250).

**Des effets perturbateurs endocriniens ont été rapportés** chez plusieurs pyréthrinoïdes mais aucun n'est classé cancérigène ou perturbateur endocrinien dans l'Union Européenne (239).

Mal utilisés, les pyréthrinoïdes peuvent induire des cas de **paresthésie**, soit l'effet le plus fréquemment décrit à la suite d'une **exposition cutanée à ces produits**. Le visage est le plus communément affecté, même si d'autres zones corporelles peuvent être touchées. Les symptômes les plus souvent rapportés sont une **sensation de brûlure, de picotements, de démangeaisons et d'engourdissements** (260,262), dus à une stimulation transitoire des nerfs sensoriels périphériques (263).

Le pronostic est habituellement excellent avec guérison sans séquelle si la prise en charge est adéquate (250,260).

Si les pyréthrinoïdes sont utilisés avec les précautions recommandées, aucun symptôme majeur d'intoxication ne devrait apparaître (260).

#### Organochlorés :

Malgré les restrictions actuelles liées à leur utilisation, les organochlorés restent un sujet de préoccupation majeur pour la santé humaine, principalement en raison de leur **capacité de bio-accumulation** et des propriétés **œstrogéniques** et **anti-œstrogéniques** de certains d'entre eux (226).

Ayant tendance à **s'accumuler dans les tissus riches en graisses** (foie, tissu adipeux et système nerveux), où ils exercent une action proconvulsivante à forte dose, ils appartiennent à la classe des polluants organiques persistants (POP) (226,264).

Les organochlorés agissent comme des **perturbateurs endocriniens** en interférant avec les circuits moléculaires et les fonctions du système endocrine (265).

Les expositions directes ou indirectes aux organochlorés peuvent mener à l'apparition de **troubles neuromusculaires et à une stimulation du métabolisme des médicaments et du mécanisme stéroïdien** (266). En effet, du fait de leur liposolubilité, les organochlorés peuvent **se fixer sur les récepteurs stéroïdiens** (complexe [récepteur-HSP<sub>90</sub>]), atteindre le noyau et agir comme modificateurs transcriptionnels (voies métaboliques œstrogéniques) (267).

L'homme peut également être exposé *via* l'alimentation. En effet, étant donné que les organochlorés sont liposolubles, ils peuvent facilement infiltrer les aliments gras tels que les **viandes, poissons, volaille et produits laitiers** (268). Grand nombre de ces molécules sont **carcinogènes et neurotoxiques** (269).

Il a été rapporté que les organochlorés augmentaient le **risque de cancers hormonaux** tels que le cancer du sein, de la prostate, de l'estomac et du poumon (270). En effet, l'analyse de la « National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004 » a montré une corrélation entre la prévalence de cancers du poumon et de la prostate et la concentration plasmatique en  $\beta$ -HCH, trans-nonachlor et **dieldrine** (271).

L'exposition aux dioxines (polluants organiques persistants dans l'environnement de la classe des organochlorés) peut causer plusieurs maladies auto-immunes comme **l'eczéma et la sclérose en plaques** (272).

Les organochlorés peuvent fonctionner comme des **xénoœstrogènes**. Des composés tels que le methoxychlor ou l'alachlor exerceraient une **activité inhibitrice de la synthèse des hormones thyroïdiennes** ainsi qu'une activité de potentialisation de la dégradation de ces dernières (264).

De même, il y a des risques plus élevés de développer des **troubles de l'attention avec hyperactivité avec des niveaux de *p,p'*-DDE** (produits de décomposition du DDT) et de **polychlorobiphényles** (famille de 209 composés aromatiques organochlorés dérivés du biphényle) (273).

Il y aurait également de potentiels effets sur le **développement psychomoteur précoce**, même à faible dose (274). De même, l'exposition prénatale à des doses de *p,p'*-DDE et leur présence dans le sérum du cordon ombilical mènerait à la **disparition du développement neural après 12 mois d'âge** (275).

De nos jours, certains organochlorés, interdits depuis plus de 40 ans, comme le mirex, continuent d'empoisonner les oiseaux de l'Antarctique (276).

En effet, les résultats d'une étude publiée en 2018 dans la revue *Science of the Total Environment*, prévoient un **déclin des populations d'oiseaux à cause de l'accumulation de ces polluants historiques au niveau des pôles**. Cette étude, soutenue par l'Institut polaire français (IPEV), l'Agence nationale de la recherche (ANR) et le CNRS (Zone Atelier Antarctique), démontre alors que **malgré des décennies de régulations et d'interdiction, ces pesticides organochlorés** sont bien présents dans des contrées aussi lointaines que l'Antarctique et restent toujours une **menace pour la biodiversité polaire** (277).

De même, la menace que représente l'endosulfan est d'une grande inquiétude. En effet, **l'endosulfan reste rémanent** dans l'environnement pendant de très longues périodes (227) et se bio-accumule dans la faune et la flore, ce qui mène, comme énoncé précédemment, à une contamination *via* l'alimentation (278).

#### Organophosphorés et carbamates :

L'intoxication aux carbamates et/ou aux organophosphorés résulte de l'accumulation d'acétylcholine dans la terminaison nerveuse. Les manifestations cliniques observées peuvent être classées en 3 groupes (279) :

- **Manifestations muscariniques**
  - Augmentation des sécrétions bronchiques, sudation excessive, salivation ;
  - Myosis, bronchoconstriction, crampes abdominales, diarrhée et vomissements ;
  - Bradycardie ;
- **Manifestations nicotiques :**
  - Fasciculation des muscles fins (dans les cas sévères, le diaphragme et les muscles respiratoires sont aussi concernés) ;
  - Tachycardie ;
- **Manifestations du système nerveux :**
  - Maux de tête, nausées, anxiété, confusion, convulsions, coma ;
  - Dépression respiratoire.

Il existe plus de 40 organophosphorés sur le marché pour l'usage ménager (exemple : malathion, parathion, méthylparathion, dichlorvos). **La voie cutanée est la plus importante lors des expositions professionnelles** (280).

La population générale peut être exposée de **façon accidentelle durant l'utilisation domestique ou le jardinage, que ce soit par inhalation ou par voie cutanée** (favorisée par certains solvants organiques ou huiles minérales présents dans la formulation des produits). L'ingestion accidentelle est plus rare, on la rencontre essentiellement chez les enfants (280).

**Les premiers signes dépendent de la porte d'entrée** : oppression thoracique en cas d'inhalation, fasciculations musculaires près du point d'entrée en cas de pénétration percutanée, alors que **les signes digestifs sont les premiers à apparaître en cas d'ingestion**, comme c'est le cas en pratique civile lors d'intoxications volontaires (281).

Aujourd'hui, ces substances sont beaucoup moins utilisées qu'auparavant en France, avec des **usages très restreints en ce qui concerne les usages agricoles**.

#### Toxicité aiguë :

Comme énoncé précédemment, les organophosphorés et les carbamates provoquent des **symptômes cholinergiques dus à l'activation des deux principaux récepteurs cholinergiques**, qui sont caractérisés comme muscariniques et nicotiniques.

Parmi ces manifestations, **les fasciculations et la faiblesse musculaire sont typiques**. Les signes respiratoires comprennent des râles, un sifflement respiratoire et une **hypoxie**, qui peut être sévère. La plupart des patients présentent une bradycardie et, en cas d'intoxication sévère, une hypotension. Une toxicité du système nerveux central est fréquente, parfois avec convulsions et excitabilité, et souvent léthargie et coma. Une pancréatite est possible, et les organophosphorés peuvent provoquer des troubles du rythme tels qu'un bloc cardiaque et un allongement de l'intervalle QTc (282).

#### Toxicité chronique :

**Une faiblesse, en particulier des muscles proximaux**, crâniens et respiratoires, peut se développer 1 à 3 jours après l'exposition aux organophosphorés, ou dans de rares cas aux carbamates, en dépit du traitement (le syndrome intermédiaire) ; ces symptômes disparaissent en 2 à 3 semaines. Quelques organophosphorés (chlorpyrifos, triorthocrésylphosphate) peuvent causer une **neuropathie axonale qui commence 1 à 3 semaines après l'exposition** (282).

À long terme, des séquelles persistantes de l'intoxication par les organophosphorés peuvent comprendre des **déficits cognitifs ou un syndrome parkinsonien** (283).

#### **(4) Résistances (241)**

La résistance aux insecticides est un terme utilisé pour décrire la situation dans laquelle **les vecteurs ne sont plus tués par une dose standard d'insecticide** (plus sensibles à l'insecticide) ou parviennent à éviter l'entrée en contact avec celui-ci. L'émergence d'une résistance aux insecticides dans une population de vecteurs est **un phénomène évolutif** (241,284). Elle provient de la sélection de mutations génétiques spécifiques qui confèrent aux moustiques la capacité de survivre après avoir été exposés aux insecticides, contribuant ainsi à l'évolution de l'espèce (241). Elle peut également être le résultat d'une adaptation physiologique ou comportementale.

La résistance des vecteurs de pathogènes à l'origine de maladies humaines ou animales aux insecticides affecte à la fois l'économie et la santé publique et vétérinaire à l'échelle mondiale. Elle oblige en effet à augmenter les quantités d'insecticides utilisées dans le cadre de la lutte antivectorielle et à **développer de nouvelles molécules ou formulations**, entraînant donc une hausse des coûts.

Afin de garantir la pérennité des actions de lutte, il est indispensable de considérer que la gestion de la résistance, tout comme l'anticipation des impacts non intentionnels doivent être  **systématiquement intégrées à toute politique de lutte contre les vecteurs**. Ainsi, en 2017, l'OMS a accueilli avec satisfaction l'Action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030 et a adopté une résolution visant à promouvoir une approche intégrée pour la lutte contre les maladies à transmission vectorielle (285). Parmi les principes techniques essentiels pour lutter contre la résistance aux insecticides :

- Les insecticides doivent être utilisés avec précaution et après réflexion afin de réduire toute pression de sélection inutile ;

- Les programmes de lutte antivectorielle doivent éviter d'utiliser une seule classe d'insecticides partout et pendant plusieurs années consécutives. Dans la mesure du possible, ils doivent trouver des alternatives aux pyréthrinoïdes afin de préserver leur efficacité.

Plusieurs grands types de résistances ont été identifiés (241,284,286) (Tableau XXI) :

- **Mutation de la cible** : Le site d'action d'un insecticide est modifié de manière que l'insecticide ne puisse plus s'y lier efficacement. Elle est due à des **mutations ponctuelles qui limitent l'affinité de la protéine cible pour l'insecticide** (287). Dans la plupart des cas, une mutation portant sur un seul acide aminé est responsable de la résistance. **L'insecte est alors moins, voire plus du tout, affecté par l'insecticide.** Pour le DDT et les pyréthrinoïdes, la mutation touche le récepteur du canal sodique, conférant aux insectes une « résistance à l'effet de choc (ou effet knockdown) » (par les gènes kdr). Plusieurs mutations indépendantes du gène kdr ont été décrites, mais l'impact de ce mécanisme de résistance sur l'efficacité de la lutte par moustiquaires imprégnées reste cependant encore sujet à controverse (288–291).  
Pour les organophosphorés et les carbamates, la mutation concerne la protéine acétylcholinestérase (un neurotransmetteur), conférant une résistance ace-1 (gène codant l'acétylcholinestérase) (241,292).  
Pour la dieldrine et le fipronil, la mutation se produit au niveau du récepteur de l'acide gamma aminobutyrique (gène rdl). ;
- **Résistance métabolique** : Cette catégorie regroupe les mécanismes biochimiques entraînant une **dégradation de l'insecticide en métabolites moins toxiques ou inactifs et plus facilement excrétables** (plus faible lipophilie), diminuant ainsi la quantité d'insecticide atteignant la cible. Cette dégradation est causée par des **enzymes dites de « détoxification »** comme les **mono-oxygénases à cytochrome P450** (P450s ou CYP pour les gènes correspondants), les **glutathion S-transférases (GSTs)**, les **estérases** ou bien les **carboxylestérases (COEs)** (241). Ces enzymes peuvent avoir une action individuelle sur la molécule insecticide, mais aussi agir successivement lorsque la détoxification de l'insecticide implique plusieurs phases. On peut noter que d'autres familles d'enzymes peuvent également être impliquées dans la détoxification mais que cela reste assez peu documenté (286).

Les avancées récentes des méthodes d'analyse de l'expression des gènes (transcriptomique) ont permis **d'identifier plusieurs gènes codant des enzymes potentiellement impliquées dans la résistance métabolique** des moustiques, comme les gènes **GSTe2** et **CYP6Z1** impliqués dans le **métabolisme du DDT** (229,293,294) ou bien les gènes **CYP6M2**, **CYP6P3** liés au métabolisme des **pyréthriinoïdes** (295,296).

Malgré ces avancées, **l'identification de marqueurs moléculaires de la résistance métabolique reste difficile** et représente aujourd'hui un enjeu majeur de la recherche sur la résistance des vecteurs aux insecticides, notamment lorsque le génome de ces vecteurs n'est pas séquencé.

Enfin, il est intéressant de noter que l'expression des enzymes de détoxification peut être modulée par des polluants. Ainsi, il a été montré que **l'exposition des moustiques à certains polluants** (dont hydrocarbures aromatiques polycycliques et herbicides) **peut augmenter leur tolérance aux insecticides chimiques** (297–299).

Familles d'insecticides	Cible biochimique			Mécanismes de résistance connus				
	Canaux sodium	AChE	Recepteur GABA	Récepteur ACh	Mutation de la cible <sup>a</sup>	Métaboliques		
						COE	GST	P450
Organochlorés	X				<i>kdr</i>		++	+
Cyclodiènes			X		<i>Rdl</i>			+
Organophosphorés		X			<i>ace R</i>	++	+	+
Carbamates		X			<i>ace R</i>	++		+
Néo-nicotinoïdes				X	Mu nAChR			++
Pyréthriinoïdes	X				<i>kdr</i>	+	+	++
Phénylpyrazoles			X		<i>Rdl</i>			+
Avermectines			X		non décrite			+
Spinosad			X	X	Mu nAChR			+
Régulateurs de croissance (IGR)		Récepteurs hormonaux			mutation des récepteurs			+
Toxines de <i>Bti</i>		Récepteurs de la paroi intestinale des larves de diptères			mutations des récepteurs		altération des toxines ? immunité ? autres ?	
Toxine de <i>Bs</i>		Récepteurs de la paroi intestinale des larves de diptères			mutations des récepteurs		altération des toxines ? immunité ? autres ?	

<sup>a</sup> *kdr*: knockdown resistance, *Rdl*: Resistance dieldrin, *ace R*: acetylcholinesterase insensible, Mu nAChR: Mutations du récepteur nicotinique de l'acétylcholine

Tableau XXI : Principaux insecticides utilisés contre les vecteurs et leurs mécanismes de résistance associés (286)

- **Séquestration** : Mal documentée. Ne semble pas jouer un rôle prépondérant dans la résistance chez les insectes de vecteurs pathogènes (286).
  
- **Résistance comportementale** : Modifications du comportement de l'insecte qui lui permettent **d'éviter les effets létaux des insecticides**. Des études effectuées en Nouvelle Guinée et dans les Iles Solomon ont montré que *Anopheles farauti* **arrêtait de piquer tard dans la nuit** (23h – 3h) après la pulvérisation intérieure répétée de DDT et piquait de préférence **très tôt dans la soirée, avant que les habitants ne soient protégés** en dormant dans des espaces où les pulvérisations ont lieu (300). Les données actuelles sont cependant insuffisantes pour évaluer si ces comportements d'évitement sont **génétiques**, ce qui changerait la donne en termes de lutte antivectorielle.  
Ces changements comportementaux ne sont pas tous négatifs, étant donné que certains pourraient contraindre le moustique à se rediriger vers des hôtes non-humains (284).
  
- **Résistance cuticulaire** : Réduction de l'absorption de l'insecticide due à des **modifications de la cuticule de l'insecte** qui empêchent ou **ralentissent leur absorption**. Seule une étude a suggéré une corrélation entre l'épaisseur de la cuticule et la résistance aux pyréthrinoïdes chez *Anopheles funeste* (301)... D'après cette dernière, les **deux gènes codant les protéines cuticulaires subiraient une régulation positive chez les Anophèles résistants aux pyréthrinoïdes**.

**Les résistances comportementales et cuticulaires** sont plus rares que les autres types de résistances et sont perçues par la plupart des experts comme étant une **menace moindre** (286). Certains experts, cependant, considèrent que la résistance comportementale devrait être considérée comme une menace non négligeable. D'autres recherches devraient être menées pour comprendre son importance (284).

En revanche, les mécanismes touchant les **processus biochimiques** (mutation de la cible et dégradation métabolique de l'insecticide) **sont plus fréquents et peuvent aboutir à des niveaux de résistance considérables** (287,302–304).

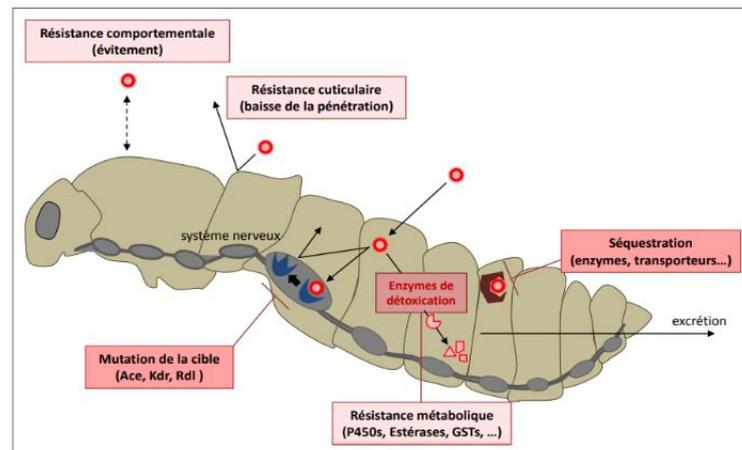


Figure 42 : Résumé des principaux mécanismes de résistance aux insecticides chimiques (248)

Un nombre croissant de pays signalent des résistances aux 4 classes d'insecticides sur leur territoire (avec des mécanismes de résistance différents selon les classes), ce qui **restreint peu à peu le nombre d'options valables** dans le cadre de la gestion de la résistance aux insecticides à court terme.

Bien que toutes les classes d'insecticides soient concernées par ces problèmes de résistances, la majorité de ces derniers concernent la classe des **pyréthrinoïdes** (Figure 42). Ceci est d'autant plus inquiétant que les **pyréthrinoïdes sont actuellement la classe principale d'insecticides utilisés dans les moustiquaires imprégnées et sont parmi les insecticides les moins chers et les plus rémanents utilisés lors des pulvérisations intra-domiciliaires** (116).

Les mécanismes de résistance ne sont pas forcément les mêmes pour toutes les espèces du même genre, comme c'est le cas par exemple pour les moustiques du genre *Anopheles* (284,305).

**Les résistances croisées peuvent restreindre l'utilisation de certains insecticides.** Celles-ci se produisent souvent entre les classes d'insecticides qui ont le **même mode d'action**. Par exemple, si un gène de résistance crée un changement au niveau du site cible chez un vecteur, il est susceptible d'affecter tout autre insecticide qui attaque la même cible, conférant ainsi une résistance croisée.

De même, la modification d'une enzyme affectant la sensibilité d'un vecteur à un insecticide peut finalement entraîner une résistance croisée avec un autre insecticide (284).

Il existe un certain nombre de modèles de résistances croisées (284) (Tableau XXII) :

- **Mutations de la cible** : Les mutations **kdr** entraînent une résistance croisée entre **les pyréthroïdes et le DDT** et les **mutations de l'acétylcholinestérase** entraînent une résistance croisée entre **les carbamates et les organophosphorés** ;
- **Résistance métabolique** : La résistance croisée entre les pyréthroïdes et les carbamates a également été associée avec les mutations des enzymes du cytochrome P450 ;
- **La résistance croisée est supposée se produire entre les insecticides de la même classe**, même si la résistance croisée entre pyréthroïdes a été questionnée.

Classe d'insecticide	Cible biochimique				Mécanismes de résistance connus						
					Mutations de la cible				Mécanismes métaboliques		
	Canaux sodiques	AChE	Récepteur GABA	Récepteur Ach	<i>kdr</i>	<i>ace-1</i>	<i>rdl</i>	<i>Nla</i>	COE	GST	P450
Organochlorés	X				++					++	+
Cyclodiènes			X				++				+
Organophosphorés		X				++			++	+	+
Carbamates		X				++					+
Néonicotinoïdes				X				+	++		++
Pyréthroïdes	X				++				+	+	++
Phénylpyrazoles			X				++				+
Avermectines			X		Non connues						+
Analogues de l'hormone juvénile	Récepteurs hormonaux et voie de biosynthèse de la chitine				Mutations de la cible						+
Toxines de Bti	Récepteurs de la paroi intestinale des larves de moustiques				Mutations des récepteurs				Mécanismes probables : altération des toxines, immunité		
Toxine de Bs											

*ace-1* : gène codant l'acétylcholinestérase ; ACh : acétylcholine ; AChE : acétylcholinestérase ; COE : carboxylestérase ; GST : glutathion S-transférase ; *kdr* : gène *knockdown resistance* (résistance à l'effet de choc) ; *rdl* : gène de résistance à la dieldrine ; *Nl* : sous-unité du récepteur nicotinique de l'acétylcholine. X indique la correspondance entre la classe d'insecticide et la cible biochimique ; +/-++ indique la force de l'association entre le mécanisme de résistance et le phénotype de résistance à la classe d'insecticides.

Tableau XXII : Principaux insecticides utilisés dans la lutte antivectorielle et mécanismes de résistance associés (241)

L'exemple d'*Anopheles stephensi* (95) :

*Anopheles stephensi*, vecteur extrêmement compétent de *P. falciparum* et *P. vivax*, est considéré comme l'un des vecteurs les plus efficaces du paludisme en milieu urbain, le distinguant des autres vecteurs du paludisme, qui se reproduisent principalement dans les zones rurales.

Il a été constaté qu'*A. stephensi* était résistant à de multiples classes d'insecticides, notamment en Afrique, ce qui pose des problèmes pour la lutte antivectorielle (284,306) (cf III.A.2.a)(4)).

Dès 2019, l'alerte vectorielle de l'OMS (307) a identifié la propagation d'*A. stephensi* comme étant une menace importante pour le contrôle et l'élimination du paludisme, en particulier en Afrique.

En effet, l'invasion d'*A. stephensi* en Afrique subsaharienne, où le fardeau du paludisme est le plus lourd, et où plus de **40 % de la population vit en milieu urbain**, est particulièrement inquiétante. Depuis 2012, *A. stephensi* aurait contribué à la résurgence du paludisme dans la ville de Djibouti et à la naissance d'au moins un foyer de la maladie en Ethiopie (95) (Figure 43).

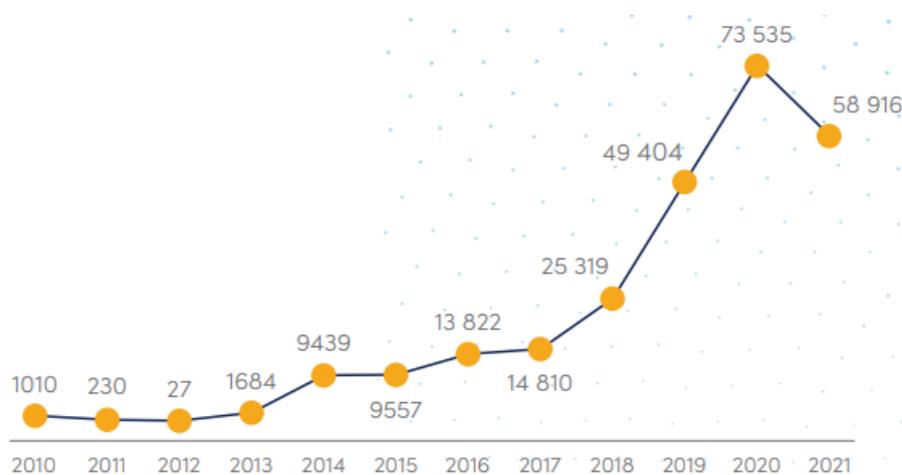


Figure 43 : Nombre de cas de paludisme recensés à Djibouti entre 2010-2021 (95)

Bien que l'impact global d'*A. stephensi* dans la transmission du paludisme dans cette région soit difficile à évaluer, l'OMS considère que **la croissance rapide de nombreuses villes dans les zones endémiques**, couplée à **l'invasion** et à la propagation de ce vecteur, pourrait **saborder les efforts** réalisés dans l'optique de **l'éradication** de la maladie en Afrique et en Asie du Sud (95).

Récemment, une étude mathématique a tenté de modéliser la manière dont *A. stephensi* pourrait se propager, ainsi que les potentielles conséquences sur la transmission du paludisme en Afrique. Les résultats sont alarmants, étant donné qu'ils indiquent qu'*A. stephensi* pourrait mettre à risque plus de **126 millions de personnes supplémentaires si ce dernier vecteur devait se propager sans contrôle** (308).

Une autre étude a estimé que le nombre de cas annuels en Éthiopie pourrait croître de plus de 50% si *A. stephensi* se répandait dans toutes les régions réceptives du pays (309) (Figure 44).

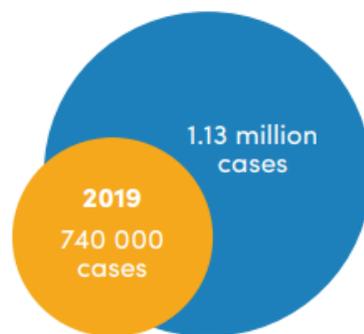


Figure 44 : Évolution du nombre annuel de cas de paludisme en Éthiopie si *A. stephensi* se propageait dans toutes les régions réceptives du pays (309)

Cependant ces modèles sont basés sur des hypothèses et des suppositions qui n'ont pas été pleinement validées dans le contexte Africain. Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence (95).

Afin d'apporter une aide efficace dans la lutte contre *A. stephensi* sur le continent Africain, une initiative a été lancée en septembre 2022 par l'OMS (95). Elle a pour objectif de stopper la propagation d'*A. stephensi* dans la région et de déterminer s'il peut être éliminé des zones qui ont déjà été envahies.

Cette initiative vise à (95) :

- ✓ **Améliorer la collaboration** : Les programmes nationaux de contrôle du paludisme, les chercheurs, ainsi que les autres acteurs de la surveillance, du contrôle et de la recherche et de contrôle d'*A. stephensi* doivent **collaborer de manière efficace** afin d'assurer le partage de connaissances et de ressources et de garantir le fait que les activités clés soient priorisées ;
- ✓ **Renforcer la surveillance** : La surveillance entomologique peut déterminer l'étendue de la propagation d'*A. stephensi* et son rôle dans la transmission. Il est essentiel de **cibler des mesures de contrôle spécifiques et d'évaluer leur impact**. La surveillance des cas de paludisme doit être utilisée pour investiguer l'impact potentiel de la présence d'un vecteur sur un territoire, en particulier dans les zones urbaines ;
- ✓ **Améliorer l'échange d'informations** : Les informations sur la présence d'*A. stephensi*, tout comme les succès et échecs de contrôle du vecteur doivent être documentés et partagés rapidement aux niveaux national et international ;
- ✓ **Améliorer les lignes de conduite** : Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme ont besoin de conseils fondés sur des preuves scientifiques pour diriger la surveillance du vecteur, mettre en œuvre des mesures de contrôle et consacrer les ressources économiques dans la lutte contre *A. stephensi* ;
- ✓ **Prioriser la recherche** : Mener des recherches axées sur *A. stephensi* permettra aux programmes de trouver de meilleures manières de répondre à cette invasion et d'intégrer les efforts de lutte à ceux qui ciblent d'autres moustiques vecteurs.

Les actions prioritaires clés décrites dans le « WHO Global Vector Control Response 2017–2030 » permettront d'améliorer la surveillance et de mieux coordonner et intégrer les actions dans tous les secteurs et toutes les maladies (285).

b) **Pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) (80,310)**

(1) **Insecticides et équipements utilisés  
et déroulement d'une PIH**

La PIH correspond à l'application d'un **insecticide à effet rémanent sur les surfaces de repos potentielles des vecteurs du paludisme**, telles que les murs intérieurs, les avant-toits et les plafonds des habitations ou des structures (y compris les abris des animaux domestiques), où les vecteurs sont susceptibles d'entrer en contact avec l'insecticide. La PIH avec un produit qui a été préqualifié par l'OMS est recommandée pour un **déploiement à grande échelle dans la plupart des zones d'endémie palustre**. Le DDT, insecticide qui n'a pas fait l'objet d'une préqualification, peut être utilisé pour la PIH si l'on ne dispose pas d'alternative aussi efficace et efficiente, et s'il est utilisé conformément à la Convention de Stockholm (230) sur les polluants organiques persistants (80).

C'est une méthode de protection collective, réservée aux professionnels de la lutte antivectorielle, indépendante et non disponible pour les voyageurs (311).

Son objectif est de réduire, voire à terme **d'interrompre la transmission de maladies vectorielles** en (312) :

- **Réduisant la durée de vie du vecteur** pour éviter que les sporozoïtes infestants ne se développent. Le vecteur sera alors incapable de transmettre le parasite d'une personne à une autre ;
- **Réduisant la densité de population** du vecteur par décès immédiat du vecteur ;
- **Réduisant le contact vecteur-homme par un effet répulsif**, réduisant ainsi le nombre de moustiques qui entrent dans les pièces pulvérisées.

Ces objectifs doivent être atteints avec des méthodes qui ne mettront pas en danger la santé humaine et l'environnement.

Lorsqu'elle est appliquée correctement, la PIH représente une **intervention puissante de lutte contre les vecteurs de maladies telles que le paludisme**, réduisant son incidence et la capacité de transmission des vecteurs. La PIH fournit un effet de masse maximal sur les populations de vecteurs lorsqu'elle est appliquée à des niveaux de couverture élevés (312).

La PIH est une solution adéquate lorsque (82) :

- ✓ La majorité des vecteurs se nourrissent et se reposent à l'intérieur des maisons ;
- ✓ Les vecteurs sont **sensibles** à l'insecticide utilisé ;
- ✓ **Les habitants dorment à l'intérieur** une fois la nuit tombée ;
- ✓ Le schéma de transmission du paludisme est tel que la population peut être protégée par une ou deux séries de PIH par an ;
- ✓ La majorité des structures sont adaptées à la pulvérisation ;
- ✓ Les structures ne sont pas dispersées sur une vaste zone, ce qui entraînerait des coûts de transport trop élevés.

Le profil de transmission du paludisme est tel que la population peut être protégée par une ou deux série(s) de pulvérisations par an (80,310).

Insecticides utilisés (Tableau XXIII) :

Les insecticides utilisés ont trois types d'actions combinées : **répulsive, irritante et létale**.

Afin de maximiser l'effet sur la survie des vecteurs et la transmission du paludisme, **les insecticides avec un haut niveau de létalité** sont préférés à ceux ayant un haut niveau de répulsion ou d'effet irritant (82).

Ainsi, les insecticides recommandés par l'OMS pour la PIH se répartissent dans les 4 classes d'insecticides citées précédemment (82) :

- **Carbamates (C)** : bendiocarbe, propoxur ;
- **Organochlorés (OC)** : DDT ;
- **Organophosphorés (OP)** : malathion, fenitrothion, pirimiphos-methyl ;
- **Pyréthroïdes (PY)** : alpha-cyperméthrine, deltaméthrine, lambda-cyhalothrine, etofenprox, bifenthrine, cyfluthrine.

Ces insecticides sont **choisis en fonction de leur innocuité pour l'homme et de leur efficacité résiduelle lorsqu'ils sont appliqués à une surface**. La période résiduelle minimale requise pour les insecticides actuellement disponibles est de 2 à 6 mois. Ils sont disponibles dans **diverses formulations** pour augmenter leur longévité sur différentes surfaces (82).

Les pyréthriinoïdes sont les insecticides les plus utilisés pour les PIH. Toutefois, de plus en plus de pays se tournent vers d'autres classes d'insecticides, afin de contrecarrer la recrudescence de résistances aux pyréthriinoïdes (313).

Le critère le plus important à considérer est l' « active ingredient » (a.i.). Il est essentiel de vérifier si le composé répond aux spécifications de l'OMS et si le fabricant a soumis le produit pour évaluation avec WHOPES (Système OMS d'évaluation des pesticides, créé en 1960) (314).

Les insecticides pour PIH sont appliqués sous forme de formulations adaptées au type de surface à pulvériser. Une formulation est un **mélange d'un a.i avec un ingrédient inerte qui n'a pas d'action insecticide**.

Les insecticides rémanents utilisés pour la PIH sont généralement formulés comme (312) :

- **Poudre dispersible dans l'eau** (*wettable or water-dispersible powder (WP)*) ;
- **Concentré émulsifiable** (*emulsifiable concentrate (EC)*) ;
- **Concentré de suspension** (*suspension concentrate (SC)*) ;
- **Granulés dispersibles dans l'eau** (*water-dispersible granule (WG)*) ;
- **Suspension de capsules** (*capsule suspension (CS)*).

INSECTICIDE COMPOUNDS & FORMULATIONS <sup>1</sup>	CLASS GROUP <sup>2</sup>	DOSAGE (g a.i./m <sup>2</sup> )	MODE OF ACTION	DURATION OF EFFECTIVE ACTION (MONTHS)
DDT WP	OC	1–2	Contact	>6
Malathion WP	OP	2	Contact	2–3
Fenitrothion WP	OP	2	Contact & airborne	3–6
Pirimiphos-methyl WP, EC	OP	1–2	Contact & airborne	2–3
Pirimiphos-methyl CS	OP	1	Contact & airborne	4–6
Bendiocarb WP, WP-SB	C	0.1–0.4	Contact & airborne	2–6
Propoxur WP	C	1–2	Contact & airborne	3–6
Alpha-cypermethrin WP, SC	PY	0.02–0.03	Contact	4–6
Alpha-cypermethrin WG-SB	PY	0.02–0.03	Contact	< 4
Bifenthrin WP	PY	0.025–0.050	Contact	3–6
Cyfluthrin WP	PY	0.02–0.05	Contact	3–6
Deltamethrin WP, WG, WG-SB	PY	0.020–0.025	Contact	3–6
Deltamethrin SC-PE	PY	0.020–0.025	Contact	6
Etofenprox WP	PY	0.1–0.3	Contact	3–6
Lambda-cyhalothrin WP, CS	PY	0.02–0.03	Contact	3–6

<sup>1</sup> CS, capsule suspension; EC, emulsifiable concentrate; SC, suspension concentrate; SC-PE, polymer-enhanced suspension concentrate; WG, water-dispersible granule; WG-SB, water-dispersible granules packaged in water-soluble bags; WP, wettable powder; WP-SB = wettable powder in sealed water soluble bags

<sup>2</sup> OC, organochlorines; OP, organophosphates; C, Carbamates; PY, pyrethroids.

Note: WHO recommendations on the use of pesticides in public health are valid ONLY if linked to WHO specifications for their quality control. WHO specifications for public pesticides are available on the WHO website at <http://www.who.int/whopes/quality/en/>.

Tableau XXIII : Insecticides et formulations recommandées par l’OMS pour la PIH (312)

Pour estimer la quantité d'insecticide nécessaire pour un cycle de PIH, les variables suivantes doivent être connues (312) :

- **N** : Nombre de maisons à pulvériser (exprimé en pourcentage de structures modernes et traditionnelles)
- **S** : Surface moyenne pulvérisable par maison, en m<sup>2</sup>
- **C** : Concentration de l'*active ingredient* dans la formulation (% a.i)
- **Y** : Dosage cible en g/m<sup>2</sup> d'insecticide à utiliser sur chaque type de structure selon la recommandation de l'OMS

Une fois ces informations recueillies, Q, la quantité totale d’insecticide nécessaire (kg) peut être calculée selon la formule suivante (312) :

$$Q = \frac{S \times Y \times 100}{C} \times N$$

### Place des pulvérisations spatiales :

Les pulvérisations spatiales consistent en l'application d'un aérosol froid ou thermique (brouillard/ brume) dont les gouttelettes de moins de 30 µm de diamètre présentent une faible vitesse terminale et restent donc en suspension dans l'air le plus longtemps possible pour assommer et tuer rapidement les insectes volants, avec peu ou pas d'effet rémanent. **L'OMS ne recommande pas le déploiement de cette intervention pour les activités de lutte antivectorielle de routine (241). La priorité doit plutôt être donnée à la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations et/ou aux moustiquaires imprégnées d'insecticide (80).**

En effet, l'impact de la pulvérisation spatiale extérieure, avec des pulvérisateurs montés sur des véhicules, sur la transmission de la maladie peut être faible, voire nul (241).

En France, **l'EID Méditerranée** a recours à cette méthode lorsqu'un cas d'arbovirose apparaît dans un endroit où *Aedes albopictus* est implanté. Les opérateurs pulvérisent alors des **produits à base de pyréthriinoïdes** homologués (dans le cadre de la réglementation européenne « biocide »(315)) dans un espace limité (316).

**Seuls certains insecticides appartenant aux classes des pyréthriinoïdes et des organophosphorés peuvent être utilisés.** D'autres peuvent faire **l'objet de dérogation**, comme ce fut le cas du **malathion**, organophosphoré interdit dans l'Union Européenne, lors d'épidémies de **chikungunya** en **Guyane** en 2014 (317,318).

### Déroulement d'une PIH (319) :

#### Communication avec les villages et les ménages

La veille de la pulvérisation, un membre de l'équipe en charge de la PIH se rend à l'endroit cible et **informe les dirigeants communautaires et les chefs de famille du but de la pulvérisation**, les détails du calendrier de pulvérisation et ce à quoi les résidents sont attendus à faire en préparation. Les informations fournies doivent être les plus simples possibles et l'utilisation de termes techniques doit être minimisée (312).

Le jour même de la pulvérisation, il est important que les opérateurs de pulvérisation rappellent aux habitants les **objectifs du programme de PIH, les avantages et les précautions de sécurité**. Les résidents doivent être informés de la durée pendant laquelle l'insecticide reste efficace sur les surfaces traitées.

Ils doivent également être informés sur l'importance de ne pas replâtrer, peindre ou laver les murs pendant cette période, et doivent être **informés de continuer en utilisant des moustiquaires imprégnées si elles sont disponibles** (312).

Il convient également de leur rappeler l'importance **d'attendre à l'extérieur une fois la pulvérisation terminée, jusqu'à ce que l'insecticide soit sec, pour réduire le risque d'irritations oculaires**. L'attente dure en général environ 1 heure (319).

#### Préparation des pièces et des ménages à la PIH

Les ménages doivent **emporter autant de leurs effets personnels que possible**, notamment la **nourriture**, les **ustensiles de cuisine** et les **jouets**. Toutes les photos, tentures murales et les affiches doivent également être retirées. Les éléments ne pouvant pas être retirés doivent être entièrement **recouverts de bâches en plastique et placés au centre de la pièce** pour permettre un accès facile aux murs (312).

**Les animaux de compagnie** et les animaux domestiques en cage ou en laisse doivent être **éloignés de la maison** jusqu'à ce que les surfaces pulvérisées aient séché et que les insectes morts aient été balayés et retirés du sol (319).

#### Préparation de l'insecticide pour la pulvérisation (312)

- **Étape 1 : Porter les vêtements et équipements de protection.**
- **Étape 2 : S'assurer que l'équipement soit fonctionnel :** Un pulvérisateur défectueux peut entraîner un mauvais traitement des surfaces. L'opérateur doit alors examiner visuellement le pulvérisateur pour **s'assurer que toutes les pièces sont présentes**, assemblés correctement et en bon état.
- **Étape 3 : Créer le mélange d'insecticide :** Les opérateurs de pulvérisation doivent suivre les instructions sur l'étiquette du produit pour assurer un mélange, une manipulation et une application correcte des insecticides. Les insecticides doivent être mélangés à l'extérieur ou dans un endroit bien aéré. Si la procédure de pulvérisation standard est adoptée, le liquide de pulvérisation sera appliqué à raison de **30 mL/m<sup>2</sup> ou 1 litre pour 33,3 m<sup>2</sup>**.

Cette quantité de suspension reste normalement à la surface sans ruissellement. En général, les insecticides sont désormais présentés dans des **sachets pré-mesurés pour une utilisation facile**.

- **Étape 4 : Préparer le pulvérisateur** : Pour fermer le réservoir : insérer le couvercle verticalement dans le réservoir, le soulever et l'insérer dans l'ouverture du réservoir et tourner la poignée sur toute la largeur de l'ouverture. Pour l'ouvrir, appuyer sur la valve de purge d'air en tournant la poignée sur le couvercle.
- **Étape 5 : Remplir le réservoir d'insecticide** : Pour les pulvérisateurs avec un CFV à 1,5 bar, **un sachet ou une bouteille de formulation PIH suffisante pour pulvériser une surface de 250 m<sup>2</sup>** nécessitera un mélange en réservoir de **7,5 litres**. Les 4 premiers litres d'eau doivent être versés au réservoir et le contenu du sachet doit ensuite y être ajouté. Les 3,5 litres d'eau restants seront ensuite ajoutés à ce mélange. Le couvercle doit alors être remis en place et le réservoir légèrement pressurisé.
- **Étape 6 : Remuer le réservoir** : Les formulations conformes aux spécifications de la WHOPEs devraient rester en suspension avec un minimum d'agitation.
- **Étape 7 : Pressuriser le réservoir** : Utiliser le manomètre pour contrôler le niveau de pression. Tirer le piston à fond avec les deux mains, puis le pousser vers le bas en effectuant des coups complets et réguliers. Continuer à pomper jusqu'à ce que le manomètre affiche une pression **d'environ 4 bar**. Pour les pulvérisateurs fonctionnant à 1,5 bar : lorsque la pression du réservoir est descendue en dessous de 1,5 bar, le CFV se fermera et le réservoir devra être re-pressurisé. Il est recommandé de toujours faire redescendre la pression lorsque le pulvérisateur n'est pas utilisé.
- **Étape 8 : Vérifier l'état de la buse** : Vérifier les signes d'usure. Les blocages lors de la pulvérisation peuvent être évités en **nettoyant la buse avec de l'eau et/ou une brosse souple**.
- **Étape 9 : Porter et manipuler le pulvérisateur** : Lorsqu'il n'y a pas de PIH en cours, le pulvérisateur doit être placé à l'arrière de l'épaule gauche en position verticale avec la sangle devant. Sinon, le pulvérisateur doit être placé sur le devant, suspendu sous l'épaule gauche avec la partie supérieure du pulvérisateur vers l'avant. Les opérateurs de pulvérisation doivent toujours vérifier et ajuster la sangle afin d'avoir un transport et une manipulation confortable.

### Application de l'insecticide (312)

Les éléments qui sont influencés par l'opérateur lors de la pulvérisation doivent être mis en avant lors de sa formation. Il s'agit de **la distance de la buse à la surface traitée** (doit être au minimum de 45 cm) ; **la vitesse du mouvement sur la surface** ; **la pression dans le pulvérisateur**.

Les éléments qui ne sont pas directement influencés par la pulvérisation effectuée par l'opérateur mais qui requièrent une attention sont la **concentration d'insecticide** dans la suspension et **la taille de l'ouverture de la buse**.

### Procédure de pulvérisation (312)

La pulvérisation **début** dans les pièces les plus intérieures pour se terminer à l'extérieur. Les surfaces traitables sont les murs intérieurs, les intérieurs des toits et sous les avant-toits, sous exposés portes, vérandas, chevrons, poutres, dessous de lit, tables, chaises, étagères et dos d'armoires et de penderies.

- **Étape 1 : Inspection de la salle à traiter** : S'assurer que la pièce ait été dégagée et que les meubles lourds aient été déplacés et recouverts de bâches au centre de celle-ci. Vérifier que les objets accrochés aux murs aient été enlevés. S'assurer qu'il n'y a personne dans les autres pièces et vérifier que tous les contenants de nourriture et d'eau aient été retirés.
- **Étape 2 : Porter le pulvérisateur correctement**
- **Étape 3 : Maintenir une distance correcte** : Maintenir son corps à une distance d'environ **1 mètre de la surface** à traiter et maintenir une distance de **45 cm entre la buse et cette surface**. Pulvériser de haut en bas et de gauche à droite (Figure 45).

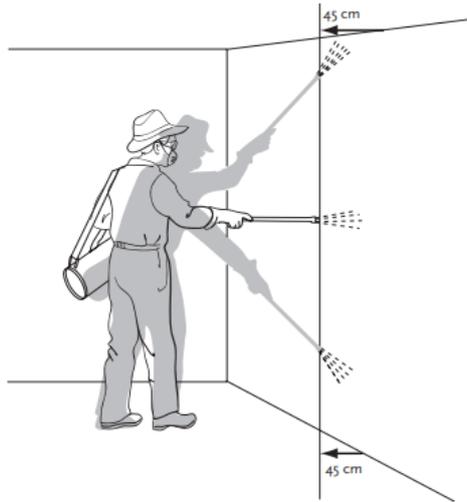


Figure 45 : Maintien de la distance entre la buse de pulvérisation et surface de pulvérisation (312)

- **Étape 4 : Traiter les portes et fenêtres :** Traiter les deux cotés (intérieurs et extérieurs). Le cadre de la porte doit être pulvérisé, en commençant par le coin inférieur gauche ou droit. La partie du mur recouverte par la porte (derrière la porte) doit également être pulvérisée. Une fois pulvérisé, la porte doit être ouverte pour permettre un éclairage adéquat dans la pièce pour le reste de l'opération de pulvérisation.
- **Étape 5 : Traiter les murs :** Maintenir un rythme ne dépassant pas plus de 5 secondes pour 2 mètres traités. Agiter le pulvérisateur à intervalles réguliers tout en vérifiant le manomètre. La pulvérisation est appliquée en bandes verticales de 75 cm de large. Maintenir un chevauchement de 5 cm pour ces bandes verticales (Figure 46).

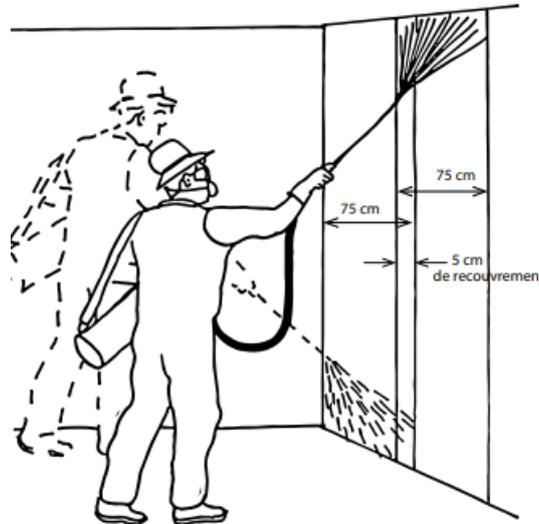


Figure 46 : Pulvérisation des murs (319)

- **Étape 6 : Traiter les plafonds :** Utiliser les mêmes méthodes que pour le traitement des murs. Utiliser une **lance allongée si nécessaire**. Éviter l'exposition aux retombées de pulvérisation en dirigeant la lance avec un angle adéquat, de sorte que le jet non déposé sur le toit ne retombe pas sur l'opérateur.
- **Étape 7 : Traiter les avant-toits :** Se déplacer en pulvérisant les avant-toits extérieurs en prenant soin **d'éviter les retombées d'insecticide**. S'assurer d'un chevauchement entre le traitement du toit et du mur.
- **Étape 8 : Traiter les surfaces difficiles à atteindre et les autres structures :** Traiter le dessous des planchers des maisons surélevées. Traiter également les poteaux des maisons sur pilotis, qui constituent des sites de repos idéaux pour de nombreux anophèles vecteurs. Une lance d'extension peut être nécessaire. Par exemple, dans la région Asie-Pacifique, des extensions flexibles en col de cygne sont utilisées pour pulvériser le dessous des lames de parquet. Après avoir terminé la pulvérisation des pièces, les opérateurs pulvérisent les murs intérieurs des autres structures extérieures telles que toilettes (latrines à fosse) et salles de bains, poulaillers et abris pour animaux.

- **Étape 9 : Communication post PIH** : Comme énoncé précédemment, l'opérateur doit conseiller aux résidents de **rester à l'extérieur jusqu'à ce que les murs et autres surfaces pulvérisés aient séché**, ce qui prend généralement environ 1 heure ; informer qu'il pourrait avoir une **odeur résiduelle** mais que cette dernière ne doit pas causer d'inquiétude ; demander aux résidents de **balayer le sol avant de laisser entrer des enfants ou des animaux domestiques**, et de se **débarrasser des cadavres insectes** et immédiatement en les enterrant ou en les brûlant et informer les résidents de tout futur projet de PIH dans le voisinage.

(2) **L'exemple des PIH en Sierra Leone opération charnière ayant ouvert la voie aux opérations de PIH en Afrique (320)**

En 2010, la Sierra Leone a lancé, en tant qu'intervention pilote de lutte antivectorielle, des opérations de PIH dans quatre régions (« districts ») : Bo, Bombali, Kono et Western Area Rural (Figure 47).

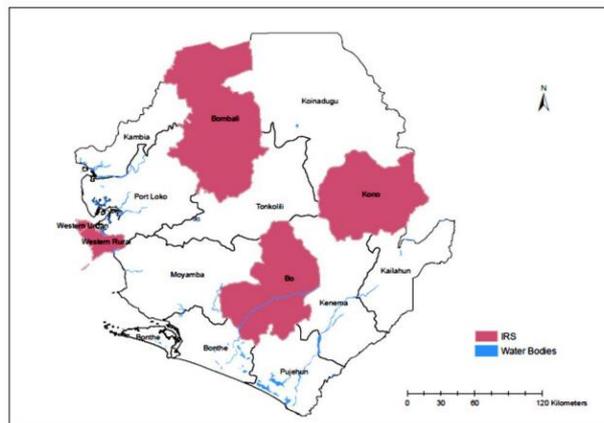


Figure 47 : Répartition des pilotes de PIH en Sierra Leone entre 2010 et 2012 (320)

L'objectif principal de cette manœuvre était **d'évaluer la faisabilité, l'acceptabilité et l'efficacité dans les circonstances locales de la PIH par la communauté**, ainsi que de **générer la base de preuves, qui permettront ensuite d'étendre ces interventions** (objectif de la stratégie IVM (*Integrated vector management* = gestion intégrée des vecteurs)).

Ce programme a été mis en place en deux phases distinctes. La phase 1, initiée en décembre 2010, était axée sur le **renforcement des capacités, la planification, la préparation et la collecte de données** (ex : données sur la morbidité palustre des établissements de santé, sensibilité des vecteurs et sensibilisation et perception de la communauté) en plus du lancement de la **première série de PIH**.

La phase 2, initiée en avril 2012, était axée sur **la micro-planification, la formation des opérateurs** de PIH et la mise en œuvre de ces dernières ([Figure 48](#)). Ses principaux objectifs étaient **d'augmenter la couverture globale du programme de PIH**, de garantir **l'acceptation** par la communauté du programme PIH, de **mesurer l'impact de la PIH sur les niveaux de prévalence** du paludisme dans ces districts et de surveiller la réduction des densités de vecteurs.

Le 16 décembre 2010, le lancement de ce projet, effectué en présence du représentant de l'OMS de la Sierra Leone et du ministre d'État au cabinet du vice-président, marqua une **étape importante dans l'histoire de la lutte contre le paludisme en Sierra Leone, et plus globalement en Afrique**.

Dans l'ensemble, les opérations du programme ont été **couronnées de succès**, avec une couverture moyenne de **96,5 % dans les 4 districts après la phase 1**. L'approche PIH était acceptée dans toutes les chefferies, comme en témoigne la coopération et le soutien des communautés locales. Une moyenne de 26 jours (fourchette : 24–28 jours) consacrés au programme de PIH a été observée dans ces quatre régions.

Un pyréthriinoïde (lambda-cyhalothrine) a été pulvérisé dans les quatre régions pilotes lors de la phase 2, atteignant un taux de couverture de plus de 97 % sur environ **76 000 ménages, protégeant ainsi plus de 380 000 personnes**. Au total, 15 508 sachets (environ 9 700 kg) de formulations d'insecticides à base de lambda-cyhalothrine ont été utilisés au cours de cette opération.

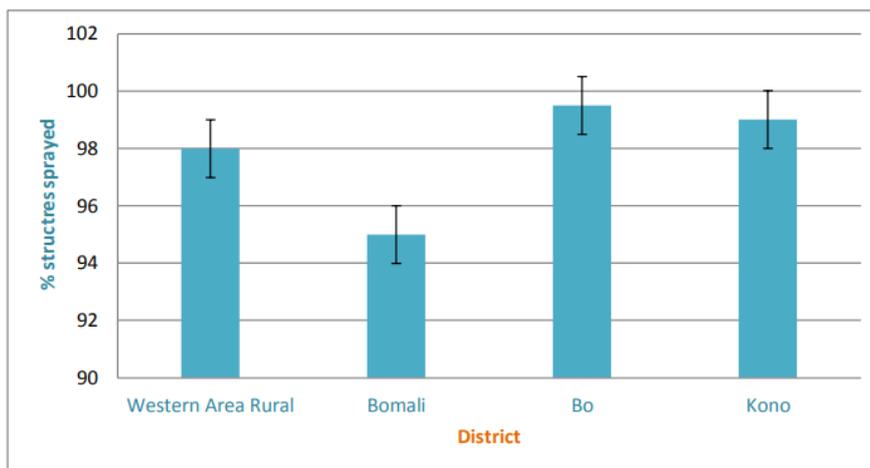


Figure 48 : Pourcentage des structures traitées dans les zones cibles de la PIH au Sierra Leone en 2012 (320)

La PIH s'est avérée efficace, comme en témoignent les **faibles populations de vecteurs persistantes depuis 2010**, ainsi que des réductions des cas de paludisme dans les établissements de santé (Figure 49).

Un impact considérable a été enregistré sur la **réduction de la densité vectorielle pour *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*** en janvier 2013, six mois après la pulvérisation. Durant cette période, aucun moustique n'a été infecté par une ou plusieurs espèces de *Plasmodium*, indiquant qu'aucune transmission n'avait eu lieu (320).

Les résultats des essais biologiques sur les moustiques ont également montré que la lambda-cyhalothrine était **encore efficace contre les moustiques vecteurs du genre *Anopheles* quatre mois après la pulvérisation**.

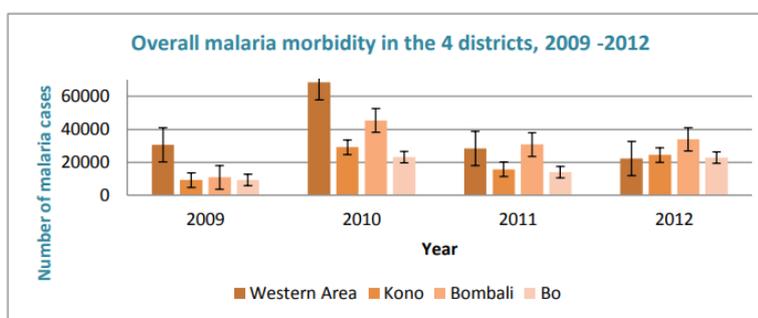


Figure 49 : Données globales sur la morbidité palustre dans les quatre districts de la PIH entre 2009 et 2012 (320)

### (3) Interventions collectives complémentaires (80)

Les interventions recommandées pour un déploiement à grande échelle dans la lutte contre les vecteurs du paludisme sont la distribution de moustiquaires à imprégnation durable (MID) préqualifiées par l'OMS (cf III.B.1.a)(2)), et la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) (cf III.A.2.b)).

Des interventions complémentaires peuvent être envisagées dans les zones où l'on a atteint une couverture optimale et où les habitats aquatiques sont peu nombreux, fixes et repérables.

En effet, dans ces zones, l'application régulière d'insecticides biologiques ou chimiques aux plans d'eau (traitements larvicides) est recommandée **en tant qu'intervention complémentaire pour prévenir et lutter contre le paludisme.**

Les milieux susceptibles de se prêter le mieux aux traitements larvicides en tant que mesures complémentaires aux MID et à la PIH sont les **zones urbaines**, où les gîtes larvaires sont relativement peu nombreux, fixes et repérables par rapport aux habitations, et **les régions arides** où il est possible que les gîtes larvaires soient peu nombreux et fixes pendant une grande partie de l'année (80).

Cependant, les traitements larvicides ne doivent jamais être substitués aux MID ou à la PIH dans les zones où le risque de contracter le paludisme est important. Étant donné qu'ils ne réduisent que la densité des vecteurs, ils n'ont pas le même impact que ces deux autres moyens de lutte, qui eux, réduisent la longévité du vecteur et confèrent une protection contre les piqûres des vecteurs (80). Les traitements larvicides représentent seulement une potentielle **stratégie complémentaire** pour la lutte contre le paludisme en Afrique (cf III.A.3.a)).

### 3. Protection biologique

#### a) Larvicides

L'utilisation de produits larvicides constitue un moyen essentiel de lutte antivectorielle.

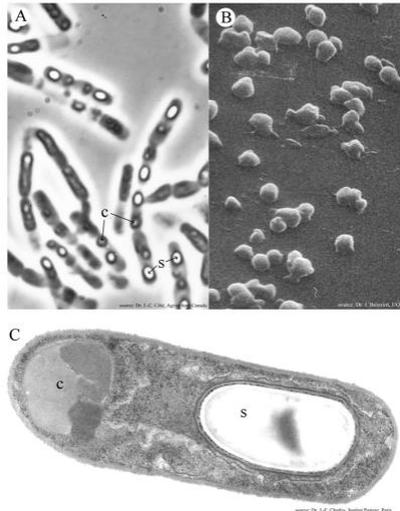
En effet, l'observation de résistances chez certaines espèces de moustiques aux pesticides synthétiques les plus couramment utilisés a conduit **au développement et à l'utilisation et d'alternatives efficaces aux insecticides chimiques**. Ainsi, par exemple, **le larvicide d'origine bactérienne *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti)** est devenu l'une des seules substances actives autorisées pour le traitement des gîtes larvaires de moustiques en milieu naturel en France métropolitaine (321).

#### (1) **BTI et *Bacillus sphaericus***

##### (a) ***Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti)**

C'est en Israël, à l'été 1976, une **bactérie démontrant des propriétés hautement larvicides pour les moustiques** fut découverte dans une petite mare du désert du Néguev, au cours d'un inventaire des parasites et des pathogènes naturels de ces insectes (322).

C'est à partir d'un échantillon contenant des larves mortes, de l'eau et de la boue que cette nouvelle souche de *Bacillus thuringiensis* fut isolée et, subséquemment, désignée sous le nom de sous-espèce (variété) *israelensis*, reflétant son origine (323) (Figure 50).



A) Cellules végétatives en phase de sporulation

B) Cristaux purifiés

C) Bactérie en phase de sporulation et de production de l'inclusion cristalline (323)

Figure 50 : Photographies de *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* prises au microscope photonique (A), à balayage (B), et électronique à transmission (C)

Mécanisme d'action :

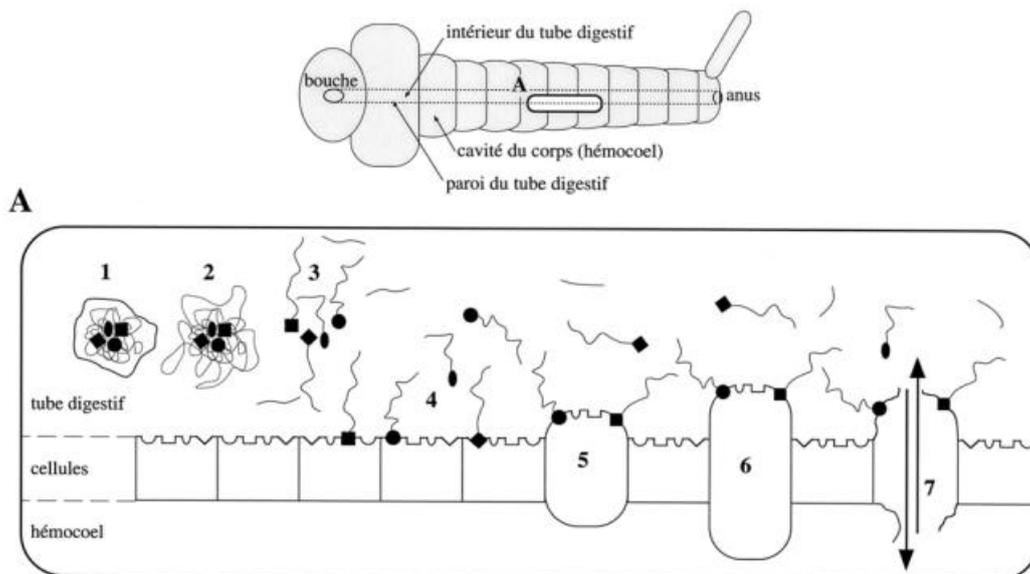


Figure 51 : Représentation schématique du mode d'action des cristaux de *Bacillus thuringiensis* *israelensis* sur une larve de moustique (323)

La sporulation du Bti s'accompagne de la synthèse d'un cristal protoxique de nature protéique à l'origine de son efficacité (324). En effet, lorsqu'elles sont ingérées par une larve, ces inclusions cristallines se font partiellement **dissoudre dans le liquide alcalin du tractus digestif de cette dernière** (Figure 51 étape 1), libérant ainsi des protoxines (ou  $\delta$ -endotoxines, **précurseurs de toxines** (Figure 51 étape 2)). Ces longues chaînes protéiques sont par la suite **sectionnées par des protéases** (enzymes digestives de la larve) produisant alors **quatre toxines** (*Cyt1Aa*, *Cry11Aa*, *Cry4Aa* et *Cry4Ba*, (Figure 51 étape 3)) **qui se fixent spécifiquement sur des récepteurs de la paroi du tube digestif** (Figure 51 étape 4) (324).

Le déséquilibre biochimique induit par l'activité des toxines provoque le gonflement des cellules affectées **jusqu'à leur éclatement**, ce qui cause, par la suite, la **perforation de la paroi du tube digestif**, le passage du suc digestif dans l'hémocœle, le mouvement inverse de l'hémolymphe **et la mort de l'insecte** (Figure 51 étapes 5 à 7) (323).

Des quatre toxines, *Cyt1Aa* est la seule capable d'interagir directement avec les membranes des cellules intestinales de moustiques, **se liant aux lipides plutôt qu'à un récepteur protéique** ancré dans celles-ci (325).

Outre son activité propre, *Cyt1Aa* peut donc **faciliter le maintien de l'activité des autres toxines dans le cas où apparaîtrait une résistance basée sur la modification des récepteurs propres de ces dernières**. Cette particularité de *Cyt1Aa* explique **qu'aucune résistance n'ait à ce jour été observée dans les zones traitées au Bti** et que ce dernier soit utilisé pour contrôler les populations de moustiques dans de nombreux pays (États-Unis, Allemagne, Thaïlande, Chine, ...) (325).

Le spectre d'activité du Bti est principalement restreint aux membres des **Nématocères**, sous-groupe de l'ordre des **Diptères**. Cependant, les plus hauts taux de susceptibilité ne se retrouvent que parmi certains membres d'un sous-groupe, les *Culicomorpha*, regroupant, entre autres, **les familles des Culicidés** (les moustiques), des **Simulidés** (les mouches noires) et une grande partie des **moucheron** (familles *Chironomidae*, *Ceratopogonidae* et autres), **les moustiques et les mouches noires étant les plus sensibles** (323).

### Limites :

Il est important de notifier que le Bti n'est pas exempt d'inconvénients pour les opérateurs. En effet, **sa faible persistance d'action, la consistance des formulations et les doses nécessaires relativement élevées** (traitements à bas-volume de l'ordre de 8 à 15 L/ha ou plus) constituent un véritable **défi logistique**, qui accroît sensiblement les coûts d'application (nombre de rotations important, matériel d'épandage spécifique), en comparaison des insecticides jadis employés, rendant **difficile une application dans les pays en voie de développement** (324).

De plus, le Bti n'est pas efficace à 100 %, il n'agit principalement que sur les trois premiers stades larvaires et n'a **aucun effet sur le stade nymphal ou les œufs**. Si l'adulte est également sensible au Bti, il n'y est pas exposé dans l'air. **Son efficacité biologique n'atteindrait ainsi en moyenne que 80 %** (324).

Les paramètres influençant l'efficacité du Bti chez les moustiques sont les suivants (323) :

- **L'espèce** : En général, les larves de *Culex* sont les plus sensibles, les larves d'*Aedes* sont autant ou légèrement moins sensibles et les larves d'*Anopheles* sont les plus résistantes lorsqu'elles sont exposées à la même quantité de cristaux de Bti. Cette différence de sensibilité, aussi présente à l'intérieur d'un même genre, serait causée par des variations comportementales (326) et physiologiques des différentes espèces ;
- **La température** : habituellement, une même quantité de cristaux de Bti induit un taux de mortalité inférieur en eau froide qu'en eau chaude (327). Cette baisse de toxicité est imputable à une réduction de l'activité métabolique (réduction de l'ingestion et de l'activité enzymatique) observée lorsqu'un insecte est exposé à des températures s'approchant de la température minimale à laquelle on le retrouve normalement dans l'environnement ;
- **L'intensité lumineuse** : une luminosité trop intense réduit l'activité larvicide des cristaux de Bti (facteur affectant le comportement larvaire) (328) ;
- **La densité larvaire** : Habituellement, pour obtenir le même taux de mortalité, une mare contenant une densité larvaire élevée (50-100 larves/litre) devra être traitée avec 1,5 à 2 fois plus de produit qu'une mare contenant une faible densité larvaire (5-20 larves/litre) (327) ;
- **Présence de particules et de pollution organique** : plus l'habitat contient de la matière organique et des matières colloïdales en suspension, plus la quantité de cristaux de Bti doit être élevée pour le même taux de mortalité (329) ;

- **Présence de pollution non organique** : la présence d'une concentration élevée en chlore et en fer semble réduire l'activité toxique des cristaux de Bti (330) ;
- **Profondeur de l'eau** : plus une mare est profonde, plus la quantité de cristaux de Bti doit être élevée pour induire le même taux de mortalité. En effet, les larves se nourrissent près de la surface, alors l'efficacité des différentes formulations est influencée par la disponibilité des cristaux de Bti dans les premiers 10 cm de la surface (331) ;
- **Présence de courants** : dans une mare, la présence d'un apport d'eau substantiel diminue la disponibilité des cristaux de Bti en induisant une dilution et en déplaçant la masse d'insecticide hors de la zone traitée ;
- **Couvert végétal** : la présence de végétation en périphérie et au-dessus d'une mare peut intercepter les formulations de type liquide pulvérisé, poudre ou granules lors de leur application, ce qui réduit la disponibilité des cristaux de Bti.

Des études récentes montrent que la démoustication au Bti ne tuerait pas que les larves de moustiques et de mouches noires : **il aurait aussi un impact sur les chironomes**, des insectes non piqueurs qui constituent **une partie importante de la nourriture disponible dans les milieux aquatiques** (332). Malgré l'ajout d'adjuvants, les spores et toxines de Bti se retrouvent inévitablement au fond des marais et **affectent alors les chironomes qui s'y alimentent**. Les concentrations de spores retrouvées dans certains marais de Camargue (jusqu'à 8,5 millions par gramme de sol) plusieurs mois après épandage, suggèrent qu'il y a non seulement **persistance, mais aussi prolifération, du Bti à la suite de sa sporulation dans le système digestif d'insectes sensibles comme les chironomes**.

Leur diminution affecterait ainsi plusieurs prédateurs et aurait un **effet négatif sur l'ensemble de la chaîne alimentaire**. Ce serait le cas des hirondelles, qui ont dû se tourner vers des proies différentes, moins digestes pour leurs petits, ce qui aurait causé une diminution du tiers des oisillons (332,333).

Les études à propos de l'effet du Bti sur les amphibiens sont d'autant plus surprenantes. **Contrairement à des têtards évoluant dans un environnement sans Bti, ceux de l'expérience** publiée par Brühl *et al.* **montrent des signes de stress oxydant** qui entraîne un vieillissement prématuré des cellules des grenouilles. Les grenouilles ne meurent pas, mais leur physiologie s'en trouve dérégulée. Elles sont stressées (333).

Cependant, le biologiste Norbert Becker, de l'Association allemande de contrôle des moustiques, qui a travaillé sur plus de 200 publications scientifiques concernant le Bti, **est très critique de ces travaux, remettant en question leur méthodologie et assure que lorsqu'il est bien appliqué, le Bti n'a pas d'impact sur les chironomes, sur les oiseaux et sur les amphibiens** (334,335).

#### Exemples d'utilisation :

Les produits commerciaux à base de Bti se présentent généralement sous quatre grands types : **les poudres, les granules, les briquettes et les liquides**. Le choix de la formulation à employer dépend de l'insecte visé par le contrôle, du type d'environnement à traiter, de son accessibilité, et de la persistance de l'effet toxique souhaitée par l'applicateur (323).

Par exemple, pour les poudres l'utilisateur peut :

- Verser directement la poudre dans les soucoupes à plantes ou les gouttières ;
- Diluer la poudre dans un pulvérisateur et ensuite appliquer uniformément sur la surface contaminée.

Il est également possible d'utiliser des **moyens mécaniques terrestres, mais la méthode la plus répandue et la plus rapide reste l'avion**. Pour avoir la meilleure efficacité, le traitement doit se faire rapidement sous un **délai maximum de 48 h** après la mise en eau (336).

#### **(b) *Bacillus sphaericus (BSPH)* (Figure 52)**

Le BSPH est un bacille Gram-positif, aérobic strict, mésophile, à métabolisme oxydatif qui forme une spore sphérique et déformante en position terminale ou subterminale. Ubiquiste, cette bactérie est un **saprophyte naturel des sols, des sédiments marins et de l'eau douce** (337).

Les chercheurs ont rapidement déterminé ses principaux avantages : **sa toxicité, sa spécificité, sa persistance ainsi que son innocuité pour les espèces non ciblées et pour l'environnement** (338).

Il existe **trois souches qui sont particulièrement toxiques pour les larves de certaines espèces de moustiques**. La souche **1593** a été isolée pour la première fois sur des larves infectées de *Culex fatigans* en provenance de Jakarta, en Indonésie. Pour leur part, la souche **OMS 2297 ou MR4** a été isolée à partir de larves de *Culex quinquefasciatus* du Sri Lanka, et la souche **2362** a été isolée en 1981 à partir de mouches noires adultes de *Simulium damnosum* du Nigeria (339).

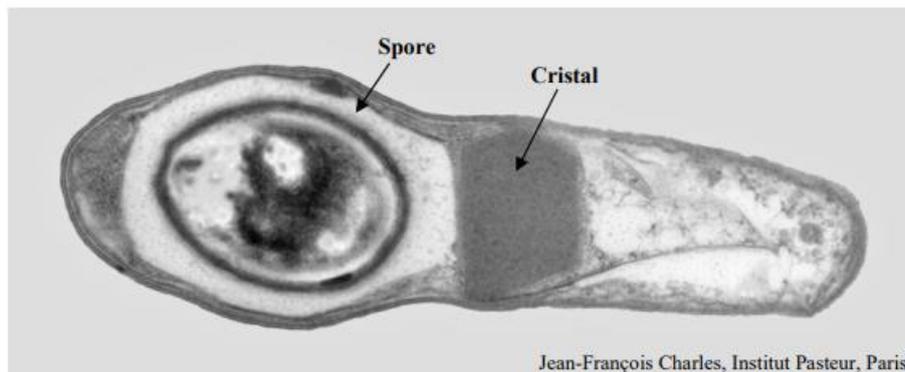


Figure 52 : Bactérie *Bacillus sphaericus* en cours de sporulation, montrant la spore (forme de résistance) et le cristal protéique contenant les toxines actives sur les larves de moustiques (microscopie électronique) (340)

#### Mécanisme d'action :

L'activité larvicide du BSPH est due à un cristal protéique appelé **toxine binaire ou Bin**, qui est formé de deux polypeptides d'environ 51,4 kDa (BinB) et 42 kDa (BinA) respectivement. Ces polypeptides sont produits uniquement au moment de la sporulation (340).

Selon les connaissances actuelles, **les toxines du BSPH doivent être solubilisées dans le milieu alcalin de l'intestin moyen de l'insecte ciblé pour être actives**. C'est donc à la suite de l'ingestion du complexe formé de la spore et du cristal par les larves de moustiques que **les protéines se clivent, sous l'effet combiné du pH élevé de l'intestin et d'une protéase donnant des polypeptides de 43 et 39 kDa respectivement** (mécanisme comparable à celui du Bti) (323).

Cette toxine binaire se lie à un récepteur cellulaire spécifique, **une  $\alpha$ -glucosidase membranaire**, enzyme présente sur les **cellules des microvillosités de l'intestin moyen des insectes**, ce qui cause la **lyse des cellules par la formation de pores dans les cellules épithéliales de la paroi intestinale**, provoquant alors la **mort de la larve** (341).

**La liaison de la toxine binaire** au récepteur spécifique à la surface des cellules épithéliales de l'intestin moyen serait entreprise par la **protoxine BinB**. La **protoxine BinA** serait quant à elle à l'**origine de la toxicité** (342).

Le fait que la toxicité du BSPH soit associée à une seule classe de récepteurs dans l'intestin moyen de la larve, par les composantes de la BinA, expliquerait que **la résistance à cette toxine peut être aussi facilement induite, contrairement au Bti, qui a besoin de quatre récepteurs différents** (343).

**Le BSPH n'est plus utilisé seul (en raison d'une résistance avérée chez *Culex spp.*), mais uniquement en association avec le Bti** pour obtenir une **synergie** entre les toxines de bacilles (344).

La rapidité d'action du BSPH serait **fonction de la dose ingérée** (345). D'autres facteurs expliquent également la variabilité de la sensibilité chez les différentes espèces. Par exemple, chez *Aedes*, plus spécialement chez *Aedes aegypti*, le faible taux de toxicité serait dû au fait que la toxine ne trouverait **pas (ou trop peu) de récepteurs sur lesquels se lier** (346). Chez les espèces de genre *Anopheles*, la toxine du BSPH pourrait se lier, mais avec une **spécificité et une affinité moins élevées que chez *Culex*** (340).

**Le stade larvaire** joue aussi un rôle important dans la **sensibilité de l'espèce**. En effet, les larves d'un stade plus avancé (stade 4) sont de deux à dix fois moins sensibles que les larves de deuxième stade (345).

Il est très difficile de comparer les résultats obtenus dans les différentes recherches menées sur l'efficacité du BSPH. En effet, les protocoles expérimentaux ne sont pas uniformes, les manipulations en laboratoire diffèrent et les conditions environnementales et géographiques varient d'une étude à l'autre sur le terrain. De surcroît, les souches ainsi que les préparations de BSPH utilisées en laboratoire et sur le terrain ne sont pas les mêmes, et les espèces ciblées (moustiques) sont différentes d'une étude à l'autre (341).

Les différentes tactiques utilisées pour contrer la résistance devraient conduire en une **réduction de la pression sélective**. Plusieurs approches sont suggérées, dont la **rotation ou l'alternance du BSPH avec d'autres larvicides, la réduction du nombre de traitements, l'exclusion de traitements qui induisent une pression sélective sur les populations d'insectes visés ou le synergisme**.

Bien que le BSPH soit moins toxique pour certaines espèces de moustiques que le Bti, l'intérêt du BSPH reste surtout **lié à sa rémanence, qui peut durer plusieurs semaines**. En effet, en comparaison, **la persistance du Bti n'est que de maximum 17 jours** (347).

**Son principal inconvénient est, comme énoncé précédemment, l'apparition de résistances localisées liées à son mode d'action.**

## (2) Spinosad et Téméphos

### (a) Spinosad

Le spinosad est un produit larvicide d'origine microbienne. **Il est issu de la fermentation industrielle d'une bactérie** naturellement présente dans le sol, appelée *Saccharopolyspora spinosa*. Il résulte du mélange de **spinosynes A et D**, les deux métabolites les plus actifs produits par l'espèce, **(dans un ratio de 5 : 1)** (348). Le spinosad pourrait être une alternative au Bti en France. Son mécanisme d'action est différent, ce qui permettrait d'avoir des substances agissant à différents niveaux dans le cadre de la lutte antivectorielle (LAV).

Il agit en **dépolarisant les neurones par activation des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine**. Ceci entraîne chez le moustique des **tremblements, une perte de coordination, puis une paralysie de ce dernier et sa mort** (348–350). Il est actif tant par contact que par ingestion, bien que l'ingestion soit jugée de 5 à 10 fois plus efficace (351).

Cependant, malgré une bonne efficacité, le spinosad présente un **profil (éco)toxicologique défavorable**, notamment à cause de **sa forte toxicité sur les abeilles et d'autres insectes pollinisateurs** (350).

Cette substance active ne pourrait donc être **envisagée que pour une utilisation en LAV à très court terme en raison de l'absence de produits destinés à la lutte contre les moustiques** dans le cadre de la réglementation biocide (315).

Toutefois, le spinosad est commercialisé en phytopharmaceutique pour une application sur les cultures. Une évaluation des risques pour l'homme et l'environnement sera également à mener avant de conclure et de recommander l'usage de ces produits en LAV (350).

## **(b) Téméphos**

Le téméphos appartient à la famille des **organophosphorés**, qui ont tous le même mécanisme d'action. Ils bloquent la dégradation de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques par **inhibition irréversible des cholinestérases** (352).

Dans le cadre de la LAV, il fait l'objet de **restrictions d'emploi et est soumis à dérogation**. La réglementation européenne (315) relative aux produits biocides, a autorisé son utilisation à des fins de lutte antivectorielle seulement dans **4 départements d'outre-mer** : Guadeloupe, Guyane, Martinique, Réunion **jusqu'à mai 2014** (353).

Cette autorisation a fait suite à l'importance d'avoir des produits efficaces et diversifiés pour contribuer à lutter contre la diffusion d'une épidémie dans des zones où les maladies vectorielles sont endémiques (354).

En effet, dans ces zones, même si le Bti a une bonne efficacité et peu de toxicité, le téméphos reste tout de même un produit essentiel. Il est notamment **plus efficace pour traiter les gîtes larvaires riches en matières organiques car le Bti y est plus rapidement dégradé**, ce qui limite son effet dans la durée. De plus, l'utilisation de deux produits permet de **limiter les résistances**. Le téméphos a permis de limiter l'épidémie notamment celle de chikungunya en 2006 à la Réunion (355).

Bien que cette molécule ait été intégrée à des essais d'efficacité opérationnels entre 2008 et 2011, aucun suivi de la résistance aux organophosphorés, et notamment au téméphos, n'a été effectué sur *Aedes albopictus* à La Réunion depuis 2011 (356).

## **b) Lutte génétique**

Devant l'efficacité parfois limitée des méthodes de contrôle des populations de moustiques, il est devenu indispensable pour les autorités de santé de penser à des stratégies alternatives de LAV.

### **(1) Modification génétique des moustiques**

#### **(a) Transgénèse par insertion de transposon**

Les transposons sont des éléments génétiques mobiles qui possèdent **la capacité naturelle de s'exciser, se transposer et se ré-intégrer dans le génome** par l'activité d'une enzyme unique, la **transposase** (357).

Un moustique transgénique peut alors être produit par **introduction**, dans les lignées germinales, **d'un plasmide portant un transposon incluant le transgène d'intérêt** (358).

Plusieurs améliorations ont été apportées à ce système de base, comme la possibilité **d'associer les transgènes d'intérêt à des promoteurs**, caractérisés pour leur activité spécifique à un stade de développement particulier, à des tissus particuliers, ou à un sexe (359).

Toutes les espèces de moustiques ne sont **pas équivalentes en termes de transformabilité**. Par exemple, *A. aegypti* est réputée être la plus facilement transformable. Elle a même été la première espèce de moustiques à avoir été transformée génétiquement (360).

A l'inverse, *Anopheles gambiae* est réputée être la plus difficile à transformer (la première lignée transgénique a été obtenue seulement en 2001) (361).

Un transgène conférant une **capacité stérilisante aux moustiques** qui le portent peut potentiellement être exploité en **LAV** dans une stratégie visant à **réduire la densité de la population de moustiques sauvages** par des lâchers récurrents de moustiques stérilisants (cf III.A.3.b)(2)).

Plusieurs conditions doivent être remplies : outre le fait que les moustiques transgéniques doivent être sexuellement compatibles avec la population cible et compétitifs pour l'accouplement avec les moustiques sauvages, la stérilité génétique doit être conditionnelle, empêchant le développement de la descendance des moustiques transgéniques dans les conditions de terrain, tout en permettant la multiplication des moustiques dans l'élevage (cf Technique RIDL d'Oxitec appliquée à *A. Aegypti*, partie III.A.3.b)(3)).

**Le développement de souches transgéniques facilitant le sexage serait un atout pour contribuer au succès de nombreuses techniques de lutte.** Chez les moustiques, l'expression du gène M (maleness), récemment découvert chez les genres *Aedes* et *Anopheles*, pourrait être modulée en vue de créer de telles souches de sexage (362–364).

**(b) Utilisation de nucléases dirigées chez les moustiques  
et potentiel en lutte antivectorielle**

Deux types de nucléases dirigées, outils de coupure ciblée de l'ADN, ont vu le jour depuis les années 1990. Le premier type, représenté par les **protéines à doigt de zinc** (ZFN, *Zinc Finger Nucleases*) et les **TALEN** (*Transcriptor Activator Like Effector Nucleases*), repose sur de **l'ingénierie des protéines**, le site de coupure étant déterminé par des **protéines synthétiques de liaison spécifique**.

Le second type, plus récent, repose sur de **l'ingénierie des acides nucléiques**, le site de coupure étant déterminé par une simple molécule d'ARN. Il est représenté par le **système CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats associated protein 9*) et ses dérivés** (358).

Le système CRISPR-Cas9 est un système enzymatique découvert chez des procaryotes où il constitue un **mécanisme d'immunité adaptative** (358,365). Récemment adapté comme un outil de biologie moléculaire, ce système, facilement programmable, permet d'effectuer des **modifications ciblées par coupure de l'endonucléase Cas9 dans un site précis du génome**, défini par une molécule d'ARN construite dans ce but, appelée « **ARN guide** » (gRNA) (366,367).

Dans ce site précis, défini par l'ARN guide, le système CRISPR-Cas9 **permet de générer des mutations ponctuelles, dirigées ou aléatoires, ou d'insérer des fragments d'ADN**, incluant des transgènes.

Suite à la coupure ciblée de l'ADN par Cas9, l'ADN peut être réparé de deux façons selon les mécanismes de réparation de l'ADN mis en œuvre par la cellule (368) :

- Réparation par **religation imprécise** (*Non Homologous End-Joining ou NHEJ*) qui pourra induire une mutation ponctuelle aléatoire ;
- Réparation par **recombinaison homologue** avec une séquence présentant une forte similarité avec les séquences précédant et suivant le site coupé, ce qui résultera, selon la séquence homologue disponible et utilisée par la cellule, en une mutation dirigée ou une insertion d'ADN.

Par rapport à la transgénèse par insertion de transposon, le système CRISPR-Cas9 permet (358) :

- **De s'affranchir de l'utilisation de séquences dérivées de transposons** pour générer des moustiques transgéniques ;
- **De cibler les transgènes** dans un locus précis du génome ;
- **De générer des mutations ciblées** sans nécessairement insérer ou conserver des éléments transgéniques dans le génome.

La notion de forçage génétique correspond en une augmentation de l'hérédité d'un élément génétique par rapport à l'hérédité naturelle décrite par les lois de Mendel, conduisant de ce fait à **l'accroissement de la fréquence de cet élément génétique dans la population**, et ce, même s'il est associé à un certain coût génétique (369). Les éléments génétiques naturellement dotés de cette propriété sont dits « **égoïstes** », ou l'hérédité « **super-mendélienne** » (370).

Les « *homing endonucléases* » sont des enzymes de coupe rares codées par des introns et des intéines. Elles possèdent des propriétés structurales et fonctionnelles qui les distinguent des enzymes de restriction et possèdent **des séquences de reconnaissance asymétriques de 12 à 40 paires de bases** (371).

L'utilisation pratique de ces « *homing-endonucléases* » (370) a permis de réaliser le premier forçage génétique de synthèse au sein d'une population de moustiques préalablement modifiés pour contenir la cible de l'endonucléase utilisée (372). Ce procédé est cependant **laborieux et chronophage**.

Le système CRISPR-Cas9 offre de nouvelles options pour générer un forçage génétique dans une population naturelle étant données sa **simplicité de programmation de spécificité et la flexibilité de ses composantes fonctionnelles**.

Les modalités d'utilisation de CRISPR-Cas9 à des fins de forçage génétique sont très spécifiques (369) : Pour générer un forçage génétique, à la différence d'une utilisation classique, les gènes codant la protéine Cas9 et son ARN guide, ainsi que d'éventuels transgènes d'intérêt (comme des gènes effecteurs que l'on souhaite propager dans la population), **doivent être très précisément insérés ensemble, au sein même du locus reconnu par l'ARN guide** (l'insertion faisant disparaître cette cible).

En présence du chromosome transgénique, **le chromosome homologue initialement non modifié sera coupé par Cas9 au locus cible**, et se réparera par recombinaison homologue en recopiant la cassette Cas9-gRNA. Ceci se produira **à chaque fécondation issue d'un accouplement entre un insecte sauvage et un insecte transgénique** : les chromosomes sauvages seront donc progressivement convertis en chromosomes transgéniques. Si ce mécanisme s'effectue efficacement dans les cellules germinales, en amont de la formation des gamètes, c'est l'ensemble de la descendance de l'individu qui héritera du transgène (358,369).

L'article apportant la preuve de concept du forçage génétique par l'utilisation de CRISPR-Cas9 chez la drosophile (373) a mis en évidence le **potentiel invasif** de ce type de construction artificielle. Sur ce principe, **plusieurs types d'intervention de lutte antivectorielle par forçage génétique sont envisageables, avec deux objectifs distincts :**

- Un forçage génétique visant à éliminer une population de vecteurs avec deux stratégies actuellement considérées à cette fin, par le biais, respectivement de : **(i) manipulation du sex ratio dans la population de moustiques cibles (374) ; (ii) propagation d'une modification génétique** inactivant un gène essentiel du moustique (375) ;
  
- **Un forçage génétique visant à réduire la compétence vectorielle d'une population de vecteurs**, c'est-à-dire visant à modifier la population dans le but **de la rendre résistante à la transmission d'un pathogène** qui peut s'envisager par deux voies différentes (358) :
  - La propagation d'une **modification génétique qui inactiverait un gène de l'insecte essentiel à sa compétence vectorielle**, par exemple un gène de l'insecte essentiel au développement et/ou à la transmission du pathogène. **Le facteur limitant, dans ce cas, est d'identifier un tel gène dont l'inactivation n'handicaperait pas fortement l'insecte.** Des essais sont en cours pour évaluer ce principe sur l'inactivation d'un récepteur des sporozoïtes de *Plasmodium* sur les glandes salivaires d'*Anopheles gambiae* (358) ;
  
  - Soit par la propagation d'un transgène effecteur conférant une **résistance à la transmission du pathogène**, ce qui peut se concevoir par deux modes d'action différents :
    - Soit en interférant avec la **compétence vectorielle des moustiques** ;
    - Soit en **s'attaquant directement au pathogène**. Cette dernière stratégie est testée chez *Anopheles stephensi* pour limiter la propagation du parasite *Plasmodium* en Afrique (376).

(2) ***Sterile insect technique : Stérilisation des mâles (TIS)*** (Figure 53)

Le principe fondamental de la TIS et des techniques dérivées consiste en des **lâchers importants et récurrents de mâles, stériles ou stérilisants, qui entrent alors en compétition avec les mâles sauvages pour s'accoupler**, conduisant à une **réduction de la population cible**, voire à une élimination de cette population lorsqu'elle est isolée (358).

L'application classique de la TIS met en œuvre des **mâles stérilisés par radiation ionisante** (rayons gamma ou rayons X), suffisante pour induire la stérilité complète des mâles sans réduire de manière significative leurs performances. Même si cette méthode a été employée avec succès sur d'autres insectes dès les années 1950 (377), **elle figure néanmoins parmi les techniques émergentes de LAV contre les moustiques** (378–382).



Figure 53 : Technique de l'insecte stérile (383)

Depuis les années 1960 et jusqu'à récemment, quelles que soient les espèces de moustiques concernées, **les échecs de l'application de cette méthode sur les moustiques ont été attribués essentiellement à trois facteurs** (384) :

- **Une production insuffisante de moustiques**, due en partie à l'absence de souches de sexage (pour la séparation des mâles et des femelles) ;
- **Une perte en vigueur des mâles stériles** ;
- **Une immigration de moustiques sauvages dans les zones de lâcher.**

Les plus grands défis demeurent la mise au point d'une technique de sexage infallible, ainsi que le développement de systèmes de lâchers aériens de moustiques.

**Les études rétrospectives** d'évaluation économique ont montré que le **retour sur investissement était très élevé dans plusieurs pays où cette technique a été appliquée** (385). L'une des démonstrations la mieux documentée du potentiel de la TIS contre les moustiques a été apportée par **les essais pilotes sur *Aedes albopictus* en Italie entre 2005 et 2009** (386).

Concernant les territoires français, **aucun essai n'est prévu en métropole, malgré l'établissement effectif d'*Aedes albopictus* dans de nombreux départements.**

Outre-mer, dès 2009, l'IRD (Institut de recherche pour le développement) et ses partenaires ont commencé à conduire un projet de recherche sur la **Technique de l'Insecte Stérile (TIS) à La Réunion** dans le but de **diminuer le risque de transmission de maladies comme la dengue et le chikungunya chez les humains** (387).

Après une première phase concluante, la deuxième phase pilote (TIS2B), effectuée sur la période 2016-2022, eut pour objectifs de **réaliser des démonstrations à petite échelle sur le terrain l'efficacité de cette méthode dans la lutte contre *Aedes albopictus***, et de procéder à des **évaluations** afin de modéliser et de **prédire la faisabilité technique, économique et sociale du dispositif, avant d'intervenir à plus large échelle à la Réunion** (388).

Les résultats finaux de cette démarche sont maintenant connus. Cette campagne a abouti à **une réduction moyenne de 50 à 60 % de la fertilité naturelle des moustiques tigres *Aedes albopictus* dans la zone d'étude** (382).

Ces résultats positifs permettent désormais de se tourner du côté des investisseurs publics-privés et de les associer à une stratégie globale de LAV respectueuse de la santé, de l'environnement et économiquement soutenable (382).

Il existe également des projets envisageant le couplage de la TIS avec l'autodissémination de larvicides. En effet, il a été proposé **d'utiliser les mâles stériles pour contaminer spécifiquement les femelles sauvages avec des analogues de l'hormone de croissance comme le pyriproxifène** permettant de transposer à grande échelle la méthode **d'auto-dissémination de larvicides** (389,390).

Un projet de recherche, initié par le **CIRAD** (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement) et **l'IRD**, nommé « ERC REVOLINC », propose de **tester cette technique contre *Aedes albopictus* avec des densovirus** (391).

Selon des modèles préliminaires, celle-ci pourrait permettre de **diminuer de 10 à 100 fois la quantité de mâles stériles nécessaire pour éradiquer une population cible** (392).

(3) **Release of Insects carrying a Dominant Lethal, RIDL (393)**

(Figure 54)

La technique RIDL d'Oxitec™ est la seule technique utilisant des OGM développée aujourd'hui à un niveau opérationnel en lutte antivectorielle. C'est un exemple d'application de la transgénèse simple des moustiques à la lutte antivectorielle (358).

Il s'agit d'une **déclinaison du principe de la technique de l'insecte stérile (TIS)**.

La technique RIDL ou « lâcher d'insectes porteurs d'un caractère de létalité dominante » a été conçue pour **induire, par modification génétique, une létalité dominante et répressible (393)**.

Principe d'action :

Générés par la technique classique de transgénèse par insertion de transposon, **les moustiques mâles modifiés génétiquement (« OX513A ») portent un transgène d'origine synthétique codant la protéine tTAV**, caractérisée par une activité de facteur de transcription qui stimule sa propre expression tout en perturbant l'expression de nombreux gènes des moustiques au point de **provoquer leur mort (358)**.

Ces moustiques transgéniques ont pour caractéristique de mourir avant d'atteindre leur forme adulte, sous forme de larve, sauf si cette larve effectue son cycle de développement dans une eau contenant de la **tétracycline**, un antibiotique connu pour **inhiber tTAV (358)**.

La société américaine de biotechnologies **Oxitec™** a donc eu l'idée d'élever ces mâles génétiquement modifiés (OX513A) en laboratoire et de les relâcher par la suite dans la nature afin qu'ils s'accouplent avec des femelles sauvages. **Leur progéniture hérite alors des gènes modifiés et meurent donc dans des eaux stagnantes sans tétracycline.**

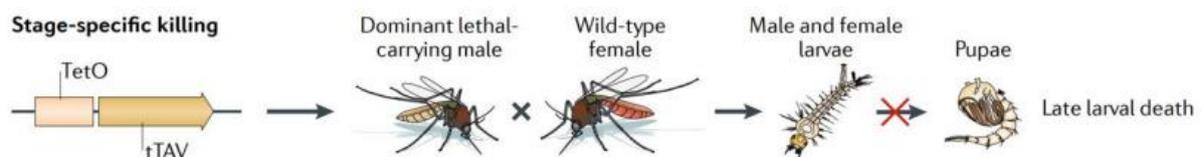


Figure 54 : Technique RIDL (383)

Depuis 2009, les moustiques d'Oxitec™ ont été testés aux Iles Cayman (394,395), au Panama (396) et au Brésil (397).

Il y a cependant une chance que la progéniture puisse survivre si elle éclot à proximité d'endroits comme les stations d'épuration ou les vergers d'agrumes où les antibiotiques peuvent s'accumuler.

Depuis quelques années, Oxitec™ a développé un nouveau moustique transgénique qui contourne la problématique des antibiotiques, dénommé OX5034.

OX5034 s'accouple avec les femelles sauvages mais dans leur progéniture, seules les femelles meurent durant leur stade larvaire. Les descendants mâles qui héritent de la mutation peuvent atteindre le stade adulte, s'accoupler et poursuivre l'extinction des femelles pendant plusieurs générations.

Oxitec™ affirme qu'en suivant ce schéma, le nombre total de mâles modifiés diminuera d'une génération à l'autre pour finalement disparaître complètement de la population après 10 générations (398).

Cependant, certains chercheurs ont exprimé leur inquiétude vis-à-vis de la technique RIDL. En effet, une analyse indépendante reprenant les premiers essais d'Oxitec™ au **Brésil** (basés sur la souche dépendante des antibiotiques) a montré que certains descendants ont survécu et se sont à nouveau accouplés, transmettant les gènes des marqueurs provenant des moustiques cubains (créés par Oxitec™) aux moustiques locaux (399,400).

Les chercheurs craignent également le fait que rendre le pool génétique des moustiques plus varié ne crée des insectes plus résistants (401).

Oxitec™ affirme cependant que ces affirmations sont exagérées, affirmant que seulement **3% de la progéniture dans les essais en laboratoire étaient viables**. Oxitec™ affirme également qu'il n'y a aucune preuve que les souches croisées comme celles du Brésil rendraient les moustiques plus nocifs pour l'Homme ou plus résistants aux insecticides (400).

Au Brésil, **l'efficacité du programme de dissémination des moustiques transgéniques a commencé à se dégrader au bout de 18 mois environ**, la population fortement réprimée ayant rebondi à un niveau presque identique à celui précédent la dissémination (401).

Les associations de riverains rappellent que les concessions faites à cette technologie ne sont pas nulles (402). **Elles critiquent en effet la volatilité des moustiques, l'introduction d'OGM dans la nature, l'impact de l'homme, et l'abandon de la santé publique entre les pattes des moustiques** (403).

Outre l'inefficacité qui était grandement anticipée par de nombreux observateurs, ce constat pose des **questions en termes de risques sanitaires et environnementaux**. Nous sommes face à un **risque totalement imprévisible** concernant la transmission d'arboviroses ou l'impact des autres efforts de lutte antivectorielle (393,401).

#### (4) **Technique de l'insecte incompatible *Wolbachia* (TII)**

Les *Wolbachia* ( $\alpha$ -protéobactéries) sont des **bactéries intracellulaires très fréquentes chez les arthropodes** (60% des insectes seraient infectés, mais non présentes chez *Aedes Aegypti* (404)). Transmises maternellement, elles **altèrent la sexualité de leur hôte de différentes manières** (358) :

- Mortalité des mâles ou féminisation ;
- Induction de parthénogenèse (mode de reproduction indépendant de toute sexualité permettant le développement d'un individu à partir d'un ovule non fécondé) ;
- Ou encore **incompatibilité cytoplasmique**, exploitée dans la LAV ([Figure 55](#)).

Cette incompatibilité cytoplasmique (IC) se caractérise par une **mortalité conditionnelle des embryons issus d'un croisement entre un mâle infecté et une femelle non infectée, ou infectée par une souche de *Wolbachia* incompatible** (358).

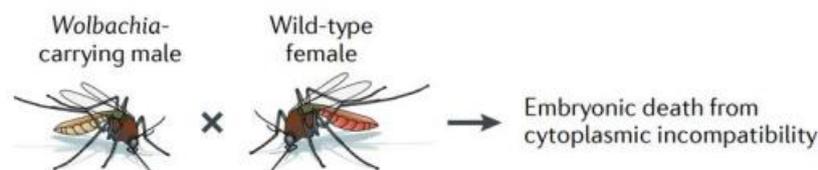


Figure 55 : Incompatibilité cytoplasmique engendrée par la technique de l'insecte incompatible (383)

La TII constitue une variante de la TIS. Elle découle exclusivement de **cette propriété d'incompatibilité cytoplasmique**. Cette technique permet une réduction ou une élimination d'une population de moustiques cibles par l'intermédiaire de lâchers récurrents de moustiques mâles infectés par *Wolbachia* (358).

À la différence des mâles, les femelles infectées sont capables de produire une descendance viable quel que soit le statut, infecté ou non, des mâles avec lesquels elles s'accouplent, sauf dans le cas particulier où ils sont **infectés par une souche de *Wolbachia* incompatible** (on parle alors d'IC bidirectionnelle) (358).

En s'accouplant, **les mâles porteurs de *Wolbachia* stérilisent les moustiques femelles sous l'effet des propriétés naturelles de la bactérie**. En effet, *Wolbachia* charge les noyaux des spermatozoïdes d'une **protéine toxique capable de tuer les œufs dès la première division embryonnaire**, la CidB (405,406).

Dans la nature, les mâles incompatibles relâchés entrent en **compétition avec leurs homologues sauvages dans la course à la reproduction**. En s'accouplant, ils contaminent la femelle. Celle-ci, ne se reproduisant qu'une seule fois dans son cycle de vie, et se retrouvant contaminée, **ne pondra que des œufs stériles. Ce mécanisme contribue ainsi à sélectionner les œufs infectés** (407). Plus on lâche de moustiques mâles porteurs de la bactérie, plus la population de moustiques ciblée diminue (408).

Dans le cas de la TII, **il est indispensable que de ne relâcher que des mâles**. Les méthodes actuelles de sexage ayant une fiabilité limitée, deux solutions ont été suggérées (358) :

- L'utilisation d'une **incompatibilité cytoplasmique bidirectionnelle**, qui permet de s'assurer que **les femelles relâchées n'auront pas de descendance avec les mâles sauvages**. On ne pourra toutefois pas empêcher les femelles relâchées de s'accoupler avec des mâles relâchés. Cette option n'est, par ailleurs, pas applicable à une population sauvage dépourvue de bactéries *Wolbachia* ;
- **Combinaison de la TII avec une TIS** à faibles doses d'irradiation pour stériliser les femelles sans avoir pour objectif de stériliser les mâles, dont la stérilisation requiert des doses plus élevées. Le risque de lâcher accidentellement des femelles fertiles est nul, tandis que la stérilité des mâles est assurée par l'IC (409).

**Les expérimentations exploitant *Wolbachia* à des fins de réduction ou d'élimination de population se multiplient**, notamment en Nouvelle Calédonie où, dans le cadre du **World Mosquito Program**, **les premiers moustiques porteurs de *Wolbachia* ont été lâchés à Nouméa, en 2019** (410).

Grâce à **230 pièges répartis dans la ville**, les chercheurs vérifient le déploiement de la bactérie dans la population de moustiques (410).

De nouveaux essais sont en passe de produire de nombreuses données qui permettront de mieux mesurer l'intérêt de la TII, associée ou non à de faibles doses d'irradiation (TII-TIS), et de définir les conditions optimales de son application (358).

#### (5) Propagation d'une interférence avec le pathogène (IP)

Les bactéries *Wolbachia* peuvent également interférer avec la transmission, par certains moustiques, de certains virus ou autres parasites. En d'autres termes, **elles interfèrent avec la compétence vectorielle de certains moustiques pour certains pathogènes**. Ce phénotype est appelé interférence avec le pathogène (IP) (411,412).

La technique de propagation d'une interférence avec le pathogène consiste à **utiliser les bactéries *Wolbachia* pour modifier une population de moustiques dans le but de la rendre moins apte à transmettre un pathogène donné** (411). Cette technique est basée à la fois **sur les propriétés d'IC et d'IP de *Wolbachia***, l'IC conférant la capacité de propagation de la souche *Wolbachia* au sein de la population, et l'IP fournissant *a priori* le phénotype de réduction de transmission du pathogène.

L'IP repose sur des lâchers de **moustiques mâles et femelles infectés par une souche de *Wolbachia***. Dès les premiers accouplements avec des mâles sauvages, les femelles infectées initient la propagation de *Wolbachia* au sein de la population.

Les lâchers sont poursuivis jusqu'à ce que la **fréquence de l'infection par *Wolbachia* atteigne un seuil qui puisse permettre l'invasion de l'infection dans la population ciblée**. L'augmentation de la fréquence de *Wolbachia* dans la population de moustiques devrait se traduire, *via* ses propriétés d'IP, par une réduction de la transmission du pathogène.

Pour assurer le succès de cette technique, la souche de *Wolbachia* utilisée doit respecter plusieurs conditions (358) :

- **IC élevée et stable**, unidirectionnelle avec les moustiques locaux, **une transmission maternelle élevée, et un faible coût** en vigueur vis-à-vis des moustiques hôtes ciblés, pour permettre l'invasion et le maintien de son infection dans la population de moustiques ciblée ;
- **IP stable dans le temps** non significativement affectée par les conditions environnementales.

Plusieurs expérimentations de propagation d'une IP utilisant une souche *Wolbachia* ont été initiées dans le cadre du **World Mosquito Program** (anciennement connu sous le nom *Eliminate Dengue*). Ces essais ont démontré des capacités d'invasion et de fixation variables des souches de *Wolbachia* au sein des populations sauvages d'*Aedes aegypti* selon le coût génétique qu'elles infligent à leurs hôtes (413).

Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus avec la souche de *Wolbachia* *wMel*, dont l'infection s'est durablement établie dans la population locale de moustiques près de Cairns, en Australie (414).

Les tests en laboratoire indiquent que les moustiques infectés collectés sur le terrain conservent une **compétence vectorielle réduite pour la dengue plus de deux ans après les derniers lâchers** (358).

**Des études épidémiologiques ont été réalisées pour démontrer l'efficacité de la technique sur la transmission de la maladie.** Il a ainsi été prouvé que l'introgession de *Wolbachia* dans les populations d'*Aedes aegypti* était efficace pour réduire l'incidence de la dengue et qu'elle avait également conduit à une diminution des hospitalisations liées à la dengue (415,416).

D'autres méthodes récemment investiguées sont très prometteuses. **Par exemple, l'utilisation de la bactérie symbiotique naturelle non génétiquement modifiée *Delftia tsuruhatensis* TC1**, isolée à partir de moustiques incapables de soutenir le développement de parasites *Plasmodium falciparum*, pourrait être envisagée (417).

***D. tsuruhatensis* TC1 inhibe les premiers stades du développement de *Plasmodium* et sa transmission ultérieure par le moustique *Anopheles* par la sécrétion d'un inhibiteur hydrophobe du développement du parasite nommé harmane.** Au contact des moustiques, l'harmane pénètre dans la cuticule, inhibant le développement de *Plasmodium*. *D. tsuruhatensis* TC1 peuple alors de manière stable l'intestin du moustique et inhibe le développement du *Plasmodium* pendant toute la vie du moustique (417).

Les études de terrain confinées au Burkina Faso et les modélisations ont montré que *D. tsuruhatensis* TC1 avait le potentiel de compléter la lutte contre la transmission du paludisme ciblée sur les moustiques (417).

Bien que nombre des moyens de lutte génétique cités ouvrent des perspectives intéressantes dans le cadre de la LAV, les risques et impacts environnementaux et sanitaires qu'ils pourraient générer s'avèrent quant à eux imprévisibles, et ne sont pas forcément tous identifiables à ce jour. En effet, nul ne pourrait prévoir toutes les conséquences sur l'écosystème à plus ou moins long terme de ces initiatives.

Il est indéniable que le recours à des moyens de lutte génétique n'est pas anodin. Entre espoir et vigilance, ces initiatives bousculent nos valeurs éthiques et divisent. Certains voient ces technologies d'un mauvais œil, affirmant que l'Homme ne devrait pas se permettre de modifier des êtres vivants jusque dans leurs gènes, tandis que d'autres mettent en avant l'immoralité, au vu de la situation épidémiologique mondiale, de devoir se priver d'un tel type de technologie, aussi bien au nom des populations présentes que futures.

Il est indispensable tant de souligner les différents niveaux de responsabilité des chercheurs et institutions travaillant dans ces domaines, que de développer un dialogue approfondi au sein de la société sur les enjeux potentiels et les choix technologiques à développer ou à différer (418).

## B. PROTECTION INDIVIDUELLE

### 1. Moyens recommandés

#### a) **Moustiquaires**

Le déploiement de moustiquaires à imprégnation durable (MID) traitées uniquement par un pyréthrianoïde et préqualifiées par l'OMS est recommandé dans toutes les zones d'endémie palustre (80,419).

L'OMS émet également des recommandations concernant le maillage des moustiquaires : « Le minimum acceptable est une maille de **156 (nombre de trous par pouce carré), ce qui correspond à 25 trous/cm<sup>2</sup>** » (420).

#### (1) **Moustiquaires non imprégnées**

Plusieurs matériaux peuvent être utilisés pour fabriquer les moustiquaires. Certaines sont **synthétiques** comme celles en **polyester** ou en **nylon**, et d'autres sont en **coton**.

La forme et la conception des moustiquaires sont aussi très variables. Les formes les plus communes sont les formes **coniques et rectangulaires** (Figure 56).

Les moustiquaires coniques sont plus faciles à suspendre et prennent moins de place, ce qui est très utile dans les petites maisons, mais aussi plus coûteuses. Cette forme possède cependant **un risque de piqure à travers la moustiquaire** (421). En effet, en dormant, une partie du corps pourrait rentrer en contact avec la moustiquaire. Les moustiques n'auraient plus qu'à piquer à travers cette dernière, la rendant inefficace.

Les moustiquaires rectangulaires sont moins chères, plus spacieuses, mais prennent davantage de place et sont considérées comme convenant mieux aux nattes qu'aux lits.

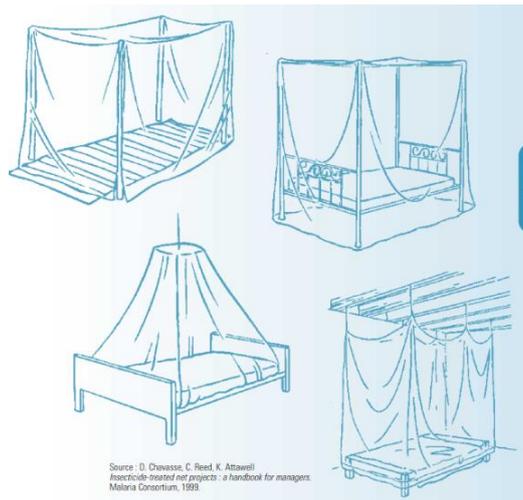


Figure 56 : Quelques formes de moustiquaires (422)

Quelle que soit sa forme, la moustiquaire doit être **correctement bordée** sur le lit (ou bien toucher le sol) et le bon état de son **maillage** doit être régulièrement vérifié (86). Il faut prendre garde à ce que les liens de fixation de ces dernières soient suffisamment longs pour que la moustiquaire descende de **15 à 20 cm au-dessous du niveau du sommier** afin de pouvoir la border sous le matelas (86).

En journée, elle doit être maintenue **fermée ou pliée afin d'éviter que des moustiques n'y reposent à l'intérieur**. Dans les zones fortement impaludées, il est déconseillé de dormir à la belle étoile sans moustiquaire imprégnée (86).

Au niveau des **dimensions**, il ne faut pas se fier aveuglément aux indications « simple » ou « lit double » car les dimensions correspondant à ces mentions varient d'un pays à l'autre (423).

## (2) Moustiquaires imprégnées d'insecticide

Cette méthode **additionne la protection mécanique et la protection chimique** contre les piqures d'insectes. Le maillage de la moustiquaire empêche les vecteurs de pénétrer dans un espace défini par action mécanique tandis que l'insecticide les éloigne.

Il existe deux types de moustiquaires imprégnées (424) :

- La **moustiquaire imprégnée classique** ou conventionnelle, dont l'imprégnation dure environ 5 à 8 semaines et qui doit ensuite être à nouveau traitée ;
- La **moustiquaire imprégnée d'insecticides à longue durée d'action** (MIILDA) dite « long lasting insecticide nets », dont l'imprégnation peut durer jusqu'à **3 ans**. Elle peut être **lavée plus de 20 fois** en gardant toute son efficacité.

**La perméthrine (200 à 500 mg/m<sup>2</sup>) et la deltaméthrine (15-25 mg/m<sup>2</sup>)** (425,426), tous deux appartenant à la famille des **pyréthrinoïdes**, sont les deux substances insecticides les plus couramment utilisées en **imprégnation des tissus** (427). Les tissus communément utilisés pour l'imprégnation sont le polyester, le coton, les mélanges coton-synthétique, le nylon, le polyéthylène et le polypropylène.

La ré-imprégnation par trempage manuel (421) :

**Le traitement des moustiquaires à domicile n'est plus recommandé par l'OMS** (428).

Le principe est le suivant : Chaque propriétaire de moustiquaire traite sa moustiquaire à l'aide de **nécessaires d'imprégnation** achetés dans les boutiques ou dans un centre de santé.

Après s'être équipé de **gants de protection**, l'opérateur mesure le volume d'eau nécessaire à l'opération, qui dépendra du tissu avec lequel la moustiquaire a été fabriquée (un demi-litre d'eau pour les moustiquaires en polyester ou en nylon et 2 litres pour celles en coton).

Après avoir versé la quantité d'eau nécessaire dans une cuvette ou un sac plastique, l'opérateur ajoute la **dose nécessaire d'insecticide** contenue dans le nécessaire d'imprégnation (sous forme de comprimé, flacon ou sachet) **pour traiter une moustiquaire** et mélange le tout.

Il suffit ensuite de déplier la moustiquaire, de la plonger dans la cuvette et de **brasser pour bien l'imprégner en totalité jusqu'à obtenir une imprégnation homogène**. Enfin après un **essorage léger**, l'opérateur la mettra à sécher à plat et à l'ombre.

Lors d'une ré-imprégnation par trempage, le produit est simplement déposé au niveau de la fibre. La qualité de l'imprégnation est alors **opérateur-dépendant** et la **répartition du produit peut être très variable** (426).

Les moustiquaires en cours d'utilisation doivent être **lavées avant d'être ré-imprégnées**. En règle générale, il faut **ré-imprégner une moustiquaire après 6 mois ou 5 lavages** (425).

**De plus, il est important de savoir que les détergents à l'eau de Javel détruisent l'insecticide des moustiquaires imprégnées et qu'ils doivent à tout prix être évités pour le lavage.**

#### Moustiquaires imprégnées d'insecticides longue durée (MIILD) :

Les MIILD sont définies par leur capacité à conserver leur activité biologique effective pendant au moins **20 lavages standard OMS dans des conditions de laboratoire** et pendant **3 ans d'utilisation conforme aux recommandations dans des conditions de terrain** (80).

Deux procédés industriels ont été mis au point pour la fabrication des MIILD (426) :

- Le pyréthriinoïde est incorporé par **fusion dans une fibre composée de résine de polyéthylène** ;
- Il est alors nécessaire que le produit supporte une température élevée (seule la perméthrine supporte des températures aussi élevées) ;
- Le pyréthriinoïde est **mélangé à une résine qui enveloppe ensuite la fibre polyester**. Il est ainsi **relargué progressivement par la résine**. Cette technique d'incorporation d'insecticide permet de **lutter contre les pertes d'efficacitées dues aux lavages**. Elle permet d'éviter toute manipulation d'insecticides, permettant ainsi de limiter les expositions et supprimer toutes les contraintes logistiques de ré-imprégnation.

De même, deux classes de MIILD font actuellement l'objet d'une recommandation de l'OMS (80) :

- **Les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde uniquement**, qui englobent à la fois les moustiquaires traitées de manière **conventionnelle** et les moustiquaires fabriquées et **traitées industriellement** ;
- **Les moustiquaires imprégnées d'un pyréthrianoïde et de butoxyde de pipéronyle (PBO)**, qui contiennent à la fois un insecticide de la famille des pyréthrianoïdes et le synergiste butoxyde de pipéronyle (PBO) qui affaiblit les défenses immunitaires du moustique.

En effet, les MIILD imprégnées d'un pyréthrianoïde seul **ont été utilisées pendant plus de 20 ans dans les zones endémiques du paludisme** (429). Les anophèles ont alors développé une **résistance métabolique aux pyréthrianoïdes utilisés dans les moustiquaires imprégnées** (ex : *Anopheles stephensi* (95)).

Ce type de résistance est le fruit d'une **surproduction chez les individus résistants d'une ou de plusieurs enzymes de détoxication**, capables de **métaboliser et/ou de séquestrer l'insecticide** (430).

Les enzymes impliquées dans ces résistances appartiennent majoritairement à la famille des **mono-oxygénases à cytochrome P450** (P450 ou CYP pour les gènes), **aux glutathion S-transférases (GST)** ainsi qu'aux **carboxylestérases (COE)**, bien que d'autres familles d'enzymes puissent aussi être impliquées, telles que des glycosyl-transférases, des sulfo-transférases et bien d'autres oxygénases (356).

**C'est donc dans l'optique de pallier la recrudescence de divers cas de résistance que de nouvelles générations de moustiquaires imprégnées ont vu le jour, utilisant, en plus de l'insecticide, du butoxyde de pipéronyle (PBO), qui a pour rôle d'agir en inhibant certaines de ces enzymes** (424).

L'OMS recommande le déploiement de ces moustiquaires à la place des moustiquaires à imprégnation durable traitées par un pyréthrianoïde **uniquement lorsque le principal ou les principaux vecteur(s) du paludisme présente(nt) une résistance aux pyréthrianoïdes** qui est soit **confirmée**, de niveau **intermédiaire** et due (au moins en partie) à un **mécanisme de résistance** impliquant les monoxygénases, tel que déterminé par les procédures standard (80).

Le PBO est cependant moins résistant aux lavages que les pyréthrianoïdes (80).

Les MIILD coûtent à peu près le double du prix d'une moustiquaire non traitée (428). Cependant, en prenant en compte le coût de l'organisation des imprégnations, des éléments nécessaires pour les imprégnations et la fréquence des ré-imprégnations, la moustiquaire imprégnée non longue durée peut revenir plus cher sur le long terme.

Quelques exemples de MIILD (428) :

- **La moustiquaire Olyset Net®** (Sumitomo), fut la première moustiquaire en polyéthylène imprégnée à longue durée d'action recommandée par l'OMS. **En pratique, cette moustiquaire peut être utilisée et lavée fréquemment tout en demeurant efficace pendant 3 ans ;**
- **La moustiquaire Permanet®** a été élaborée par Intelligent Insect Control pour Vestergaard Frandsen en 1999-2002. Cette moustiquaire est en **polyester**, traitée exactement comme les moustiquaires trempées dans l'insecticide, mais **en usine, à une température plus élevée** ce qui **rend l'imprégnation beaucoup plus résistante**. Ces moustiquaires sont du même type que celles qui sont utilisées pour l'imprégnation par trempage et ne sont pas plus solides. Les données recueillies par des instituts publics de recherches montrent qu'elles **ne durent pas plus de 32 mois (2 ans et 8 mois) en moyenne** (431) ;
- En décembre 2007, deux moustiquaires en **polyéthylène** ont reçu une recommandation provisoire : **Netprotect®** (ou Icon Life) et **Duranet®**. Ces moustiquaires ont un fil solide à brin unique plus souple et une **maille beaucoup plus étroite**. Par ailleurs, grâce à sa maille serrée, Netprotect® assurera une bonne protection individuelle dans les zones où existe une résistance à l'insecticide, car les moustiques ne peuvent pas passer à travers la maille. **Netprotect® perd moins de son insecticide et par conséquent de son efficacité après des lavages avec de l'eau savonneuse que Permanet®** (432,433).  
Netprotect® associe toute l'expérience acquise aussi bien avec les moustiquaires en polyester qu'avec celles en polyéthylène.

L'OMS est en train de réévaluer ses recommandations sur les moustiquaires à longue durée d'action, lesquelles devraient désormais durer 5 ans et non plus 3 ans (428). À ce jour, plusieurs moustiquaires produites à base de **pyréthrinoïdes et de PBO ont été préqualifiées** par l'OMS (434) :

- **Olyset® Plus** : Perméthrine + PBO incorporés dans le polyéthylène, tous les côtés ;
- **PermaNet® 3.0** : Combinaison de deltaméthrine enduite sur polyester avec bordure renforcée (côtés latéraux), et deltaméthrine + PBO incorporés dans le polyéthylène (face supérieure) ;
- **Veeralin®** : Alpha-cyperméthrin + PBO incorporés dans du polyéthylène sur tous les côtés ;
- **Tsara® Boost** : Deltaméthrine + PBO incorporés dans du polyéthylène sur tous les côtés ;
- **Tsara® Plus** : Combinaison de deltaméthrine enduite sur du polyester (côtés latéraux), et de deltaméthrine + PBO incorporés dans du polyéthylène (face supérieure).

D'autres types de nouvelles moustiquaires traitées par 2 substances actives ont été développés. Par exemple **Interceptor®G2** possède une double imprégnation **d'α-cyperméthrine** (pyréthrinoïde) et de **chlorfénapyr** (pyrrole).

De même, **Royal Guard®** possède une double imprégnation contenant de **l'α-cyperméthrine** et du **pyriproxyfène** (inhibiteur de croissance leurre hormonal de l'hormone juvénile).

**L'efficacité des MIILD et des moustiquaires imprégnées a été largement démontrée ces dernières décennies** (réduction du nombre de piqûres, efficacité des moustiquaires imprégnées et critères épidémiologiques).

La revue Corchane (435) compilant différentes études a conclu que **les moustiquaires imprégnées réduisaient la mortalité générale de 20% en Afrique par comparaison au non-usage des moustiquaires imprégnées**. Dans les zones de paludisme, il a été conclu qu'elles **réduisaient de 50% les épisodes cliniques de paludisme non compliqué dus à *P. falciparum* et à *P. vivax*** par comparaison au non usage des moustiquaires imprégnées (436–438).

### Moustiquaires imprégnées adaptées pour les enfants

Pour les enfants avant l'âge de la marche, l'utilisation d'une **moustiquaire imprégnée ou non sur les berceaux et les poussettes est reconnue par Santé Publique France (86) et l'OMS (421)** comme la protection la plus efficace contre les insectes piqueurs, surtout en zone à risque de transmission de maladie vectorielle (paludisme, dengue, chikungunya, zika...).

Dans le cadre de leur utilisation, il est recommandé de veiller à ce que les enfants (0 – 5 ans) **n'entrent pas en contact avec leur bouche, leurs yeux ou leur nez après avoir touché la moustiquaire** (439). Il est préférable de laisser par exemple les enfants dormir dans un sac de couchage afin qu'ils n'entrent pas en contact direct avec la moustiquaire et qu'ils se frottent ensuite les yeux, se curent le nez ou mettent leur pouce à la bouche.

### (3) Moustiquaires grillagées aux fenêtres et aux portes

Les moustiquaires grillagées aux fenêtres et aux portes font partie des **moyens recommandés par l'OMS pour la protection individuelle dans le cadre de la lutte antivectorielle**. Elles sont définies comme des **châssis en toile métallique au maillage extrêmement serré** placées sur les ouvertures des appartements ou des maisons, comme les fenêtres, les portes ou les velux, dans le seul but de créer une barrière mécanique contre les insectes, dont les moustiques.

Il existe différents types de moustiquaires pour les fenêtres (440) :

- **La moustiquaire à cadre fixe**, dont le cadre peut être en PVC ou en aluminium et dont le principal avantage est que l'utilisateur peut ouvrir et fermer ses fenêtres sans démonter l'ensemble (Figure 57). Certains modèles peuvent être posés sans perçage sur le dormant de la fenêtre ouverte *via* 4 pattes métalliques pliées qui le maintiennent, rendant la moustiquaire potentiellement amovible (441) ;

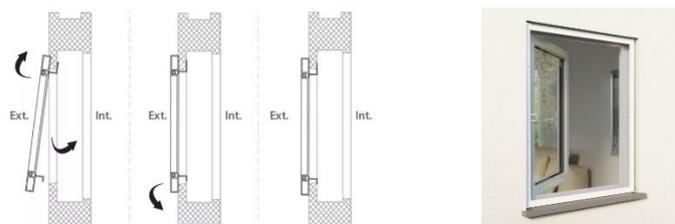


Figure 57 : Cadres moustiquaires amovibles AvosDim® et les étapes de l'installation sur le dormant de fenêtre (441)

- **La moustiquaire repositionnable**, qui reste la plus accessible en termes de budget puisqu'elle se pose et se repositionne autant de fois que l'utilisateur le souhaite, grâce à son système auto-agrippant ou ses joints aimantés (Figure 58) ;



Figure 58 : Moustiquaire cadre aimanté (442)

- **La moustiquaire coulissante**, qui possède deux rails discrets qui permettent de faire coulisser les vantaux individuellement d'une extrémité à l'autre (Figure 59). La toile est conçue en fibre de verre enduite de PVC gris imputrescible et un joint brosse épais est inséré dans les profilés cette moustiquaire ;



Figure 59 : Moustiquaire coulissante pour baie vitrée (443)

- **La moustiquaire extensible**, qui, grâce à sa fonction amovible et allongeable, s'adapte sur une fenêtre avec volet roulant (Figure 60). Composée de 2 cadres solidaires en aluminium à assembler, cette moustiquaire s'élargit par simple coulissement de ses cadres. De cette manière, elle s'adapte à la largeur des volets sans recoupe préalable. Complètement amovible, elle se positionne dans les glissières des volets roulants (444).



Figure 60 : Moustiquaire extensible (444)

De même, il existe différents types de moustiquaires pour les portes :

- **Les moustiquaires portes battantes**, très résistantes et adaptées aux passages fréquents (Figure 61). Ce type de dispositif possède un aimant qui a pour rôle d'assister activement la remise en place autonome (445) ;



Figure 61 : Moustiquaire portes battantes (445)

- **Les moustiquaires stores enroulables**, qui peuvent être utilisées à la fois pour les fenêtres et les portes (Figure 62). Elles sont rigides et légères et se referment facilement à l'aide d'une fermeture aimantée. Des joints brosses épais peuvent être insérés dans les glissières afin d'assurer une parfaite herméticité (446) ;

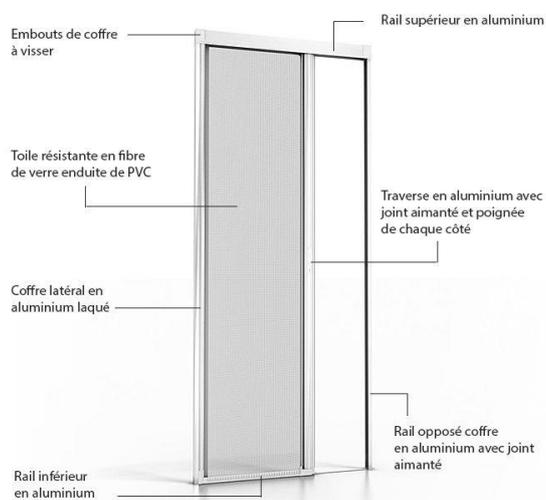


Figure 62 : Store moustiquaire pour portes ajustables aux fenêtres (446)

- **Les moustiquaires coulissantes**, qui, tout comme les moustiquaires coulissantes pour les fenêtres, se manipulent par coulissement de 2 vantaux ajustables, qui se chevauchent librement ;
- **Les moustiquaires rideaux de porte 4 bandes**, qui, en accolant plusieurs rails côte à côte, peuvent représenter une solution anti-insectes idéale pour les grandes baies vitrées de 3 ou 4m par exemple (Figure 63 : Moustiquaires de portes 4 bandes (447))  
Conçue en fibre de verre enduite de PVC, la toile de la moustiquaire est très résistante (447) ;



Figure 63 : Moustiquaires de portes 4 bandes (447)

- **Les moustiquaires rideaux de porte aimantés**, qui, grâce à leur fermeture centrale par aimant, se remettent en place seules (Figure 64). Facile et rapide à poser, la toile du rideau moustiquaire, conçue en polyester, est maintenue grâce au ruban auto-agrippant fourni (442).



Figure 64 : Moustiquaires rideaux de porte aimantés (442)

Bien que rares et plus onéreuses, il existe également des moustiquaires de portes et de fenêtres **imprégnées**.

Il a d'ailleurs été prouvé que les moustiquaires imprégnées positionnées aux fenêtres avaient un **impact positif dans le cadre de la lutte contre les *Anophèles*** (448) en réduisant les **piques** et en augmentant la **mortalité** des moustiques.

Cependant, vu le rapport bénéfice/risque négatif des insecticides tels que les problèmes neuropsychologiques (qui expliquent qu'ils ne soient plus recommandés pour imprégner les vêtements sauf pour les populations particulières à risque), ces derniers ne sont **pas recommandés** (cf III.B.3.h)).

## b) **Répulsifs cutanés sur les parties du corps non couvertes**

### (1) **Définition**

En entomologie, la définition communément admise pour un répulsif est celle proposée par Dethier en 1960 (449) : « un répulsif est une substance qui induit chez l'arthropode un mouvement de retrait de l'hôte » (450). Ces derniers présentent un effet insectifuge mais ne sont pas des insecticides.

Leur efficacité va dépendre du **type de répulsifs** (son principe actif, sa formulation...), des **propriétés inhérentes** au répulsif (pression de vapeur, point d'ébullition, l'odeur, la solubilité) de **facteurs environnementaux** comme la température, l'humidité, le vent, d'autres facteurs tels que le mode d'application, l'attractivité de chacune des personnes pour le moustique, la sensibilité du moustique aux répulsifs (451)...

Ils s'utilisent directement sur les **parties découvertes du corps** et ils ne doivent pas être utilisés sur les muqueuses ni sur la peau lésée, blessée ou irritée (452).

### (2) **Mécanisme d'action**

Chez les moustiques, les **antennes** sont le support de récepteurs détectant les **stimulations aériennes**, chimiques ou physiques. Le système olfactif est supporté par des familles de neurorécepteurs spécifiques, aptes à transformer la stimulation odorante en activité neuronale perçue par le système nerveux central.

Malgré le fait que le mode d'action des substances répulsives ne soit pas connu avec précision, **l'hypothèse la plus probable serait que l'interférence du répulsif avec les récepteurs olfactifs des moustiques** perturberait la reconnaissance de sa cible par l'arthropode (450).

**Leur durée de protection varie de quatre à huit heures selon la substance utilisée, sa concentration** dans le produit et la **température extérieure**. Bien sûr, la transpiration, les baignades ou les pluies tropicales réduisent leur durée d'action. **L'application doit être renouvelée après une baignade**. En cas d'utilisation de **crème solaire**, celle-ci doit être appliquée au moins **20 minutes AVANT** le répulsif (453).

Parmi les nombreux produits actuellement en vente, les substances actives recommandées pour se prémunir des piqûres de moustiques sont le **DEET** (*N, N-diéthyl-m-toluamide*), **l'IR 3535** (*N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle*), **l'icaridine** (*Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1*) **ou KBR3023** et **l'huile d'*Eucalyptus citriodora***, hydratée, cyclisée (*produit naturel, le dérivé de synthèse étant le PMD (para-menthane-3,8 diol)*) (86).

### (3) Les différents types de répulsifs

Les répulsifs se présentent sous **forme d'aérosol, de crème, de lotion ou de bâton applicateur**. Ils sont destinés à être appliqués sur la peau une ou plusieurs fois par jour en fonction de la recommandation indiquée par le fabricant.

L'application de répulsif va créer une barrière pour les moustiques qui se prolonge sur quelques centimètres au-delà de la peau. Cette propriété implique au répulsif d'être appliqué uniformément sur les zones exposées de la peau. Ils peuvent être pulvérisés sur les vêtements mais leur efficacité est limitée car ils ne sont pas appropriés pour ce type d'application (452).

De plus, l'application doit se faire au moment où les moustiques sont les plus actifs, souvent le matin et le soir.

- **DEET** : Le DEET est un liquide incolore ou jaune clair ayant une faible odeur. Il est **légèrement huileux**. Certaines formulations de DEET ont d'ailleurs l'inconvénient d'être **désagréablement grasses et collantes**. Il présente un faible pouvoir de dispersion dans l'environnement, un faible risque de bioaccumulation et il est sensible à la lumière (450).

L'inconvénient majeur du DEET est son **caractère solvant**. Il est irritant pour les yeux et **peut altérer les matières plastiques** (montures de lunettes, bracelets, montres), certains tissus en fibres synthétiques, le cuir ainsi que les surfaces vernies ou peintes. **Il n'endommage cependant pas le coton, la laine et le nylon** (86).

La durée d'action du DEET dépend de la concentration de la formulation et **peut aller jusqu'à 8 heures contre les moustiques**. En topique, il possède une plus longue durée de protection contre les *Aedes* et les *Culex* que contre les *Anopheles* (> 8 h contre *Aedes aegypti*) (454).

**L'effet maximal** d'une préparation comme un spray à base de DEET contre les piqûres d'insectes **est atteint avec une concentration de 50% de DEET**, mais souvent une concentration de 10% à 30% est suffisante (455).

Les produits à base de **DEET à plus de 30 % ne sont pas recommandés pour les femmes enceintes** hors des zones à risque élevé de maladies à transmission vectorielle, **ni pour les enfants de moins de deux ans**. Cependant, l'utilisation du DEET à **faible concentration** (10% maximum) est possible pour les nourrissons de **1 à 2 ans** (86).

- **IR3535** : Synthétisé en Allemagne en 1969 par le laboratoire Merck™, ce produit a été commercialisé à partir de 1973. Il est actuellement enregistré dans une cinquantaine de pays. **Son mode exact de répulsion n'est pas encore bien élucidé** cependant des chercheurs pensent qu'il agirait de la même manière que le DEET en utilisant un **récepteur odorant** (450).

L'IR3535 est un liquide incolore, pratiquement inodore. Lorsqu'il est utilisé à des concentrations de l'ordre de 20 %, **l'IR 3535 fournit une protection complète contre les moustiques *Aedes* et *Culex* comparable à celle du DEET, pendant 6 à 8 heures** (454). En revanche, il offre une durée de protection moindre contre les moustiques du genre *Anopheles*, qui est d'environ 3,8 heures (durée d'efficacité parfois moindre que le DEET). (86)

L'IR3535 a un large spectre d'activité sur les arthropodes et peu d'effets toxiques sont décrits. **Il n'est pas huileux, son odeur est faible et il n'altère pas les plastiques.** Il peut être utilisé chez l'enfant à partir de 6 mois, à la concentration maximale de 20%, et à partir de 24 mois à la concentration maximale de 35%. Pour les femmes enceintes, ne pas utiliser de concentration supérieure à 20% (86).

- **Picaridine** : La picaridine (icaridine ou KBR 3023) est un liquide incolore. Elle a une **odeur peu marquée et elle est neutre vis-à-vis des plastiques et des fibres synthétiques.** Soluble dans les graisses, elle est stable 2 ans à température < 30 °C.

Chez les enfants, elle peut être utilisée dès 24 mois à la concentration maximale de 25%. Elle peut être utilisée chez la femme enceinte à la concentration maximale de 20%.

La picaridine est présente à des concentrations de l'ordre de 10 à 25 % dans les produits commercialisés. Comme le DEET, la picaridine offre une **meilleure protection contre les moustiques *Culex* et *Aedes* que contre les moustiques *Anopheles*** (456).

**L'huile d'*Eucalyptus citriodora*** : Hydratée et cyclisée, elle n'a été que **partiellement évaluée quant à sa toxicité.** Très irritante pour les yeux, **son efficacité est similaire à celle du DEET vis-à-vis des moustiques.** Ce produit ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 3 ans (86).

D'autre part, l'huile d'*Eucalyptus citriodora* (à ne pas confondre avec l'huile essentielle d'*Eucalyptus*) est un monoterpène et a une volatilité moindre ce qui est avantageux car elle **n'a pas tendance à s'évaporer rapidement juste après l'application.** Elle va offrir une **protection de 4 à 6 heures contre *Aedes*, *Anopheles* et *Culex spp* lorsqu'elle est utilisée à des concentrations de 30 %.** Toutefois, la protection fournie est **moins longue que le DEET, ce qui nécessite de renouveler l'application régulièrement** (454).

Concernant la picaridine et l'huile d'*Eucalyptus citriodora*, il convient de **se référer aux préconisations d'usage figurant sur l'étiquette**, tout en **limitant le nombre d'applications journalières** (2 maximum pour les enfants, jusqu'à 3 applications pour les adultes) (86).

#### (4) Toxicité et conditions d'utilisation

**DEET :** C'est à ce jour le répulsif le mieux évalué. Le DEET étant liposoluble, il peut être stocké dans la peau et les graisses, ce qui rend possible la survenue d'effets généraux lors d'applications répétées. Chez l'homme, 6 à 8 % d'une dose cutanée sont résorbés dans des conditions normales d'utilisation. Cette résorption transcutanée dépend de la concentration, du vecteur, de la durée / fréquence des doses, de l'intégrité cutanée, du site anatomique, de la sudation, de l'occlusion, et d'autres facteurs (457).

Lorsqu'il y a apparition d'un événement indésirable, les expositions sont accidentelles dans 98,7% des cas et un enfant de 0-5 ans est concerné dans 74% des cas. Des symptômes sont présents dans 39,8% des cas et dans (458) :

- 12,5% des ingestions (elles représentaient 50% du total des expositions) ;
- 84,5% des expositions oculaires (elles représentaient 32% du total des expositions) ;
- 43,3% des inhalations ;
- 31,9% des expositions.

La gravité est jugée mineure, modérée ou majeure dans respectivement 87%, 1,8% et 0,1% des cas symptomatiques.

Des manifestations cutanées allergiques ont également été rapportées (459).

Lors d'une application régulière de fortes doses chez l'adulte (forestiers, militaires), une insomnie, des crampes musculaires, des troubles de l'humeur et un rash cutané sont aussi décrits (460).

Des signes neurologiques sont rapportés chez l'enfant, après une application cutanée même brève, plus fréquemment après une application prolongée sur une grande surface cutanée, et chez l'adulte, après l'application de produits fortement concentrés. Ils regroupent ataxie, confusion, troubles d'élocution, crampes musculaires, insomnie, tremblements, contractions cloniques, et convulsions (461).

Un rôle éventuel du véhicule a été mis en avant, la présence d'une solution alcoolique pouvant favoriser la résorption et avoir des effets propres (462,463). Bien qu'au regard des millions d'expositions ce risque apparaisse extrêmement bas, il justifie une restriction d'utilisation chez l'enfant.

**IR 3535 :** Ses toxicités aiguë et chronique sont faibles. Chez le volontaire sain, aucune irritation ou allergie n'a été rapportée après 1 à 14 jours d'exposition cutanée (464).

D'après l'Environmental Protection Agency (EPA), et au regard de son utilisation pendant 20 ans en Europe sans effet indésirable significatif, le risque est considéré comme minime à nul (465). L'IR3535 représente donc une alternative intéressante au DEET (466).

**Picaridine :** La toxicité aiguë de cette substance active, qui présente une configuration spatiale proche de celle du DEET, est faible pour toutes les voies (458). Elle a été incluse selon la *WHO hazard classification category* dans la Classe III (« slightly hazardous » = faiblement toxique) (467). Les études expérimentales montrent une toxicité aiguë et une toxicité chronique faibles. C'est un irritant oculaire faible qui n'est cependant ni irritant cutané ni allergisant (426).

La résorption cutanée serait comprise entre 1,7 et 3,8% (468). Une quinzaine de métabolites serait identifiée chez l'homme. Le recul et les études manquent pour affirmer l'innocuité du KBR 3023 chez l'homme. Un cas de dermatite de contact a cependant été décrit (469). La picaridine apparaît être peu toxique ; l'application cutanée serait dénuée d'effet systémique.

**L'huile d'*Eucalyptus citriodora* :** Les toxicités aiguë et chronique sont faibles. Elle renferme cependant des terpènes qui sont potentiellement épiléptogènes, notamment chez les jeunes enfants (458). Chez l'animal, c'est un irritant cutané modéré et un irritant oculaire sévère (468).

Aucun effet indésirable n'a été rapporté lors des épidémies de chikungunya à la Réunion en 2006, alors que plus de 100 000 conditionnements à base de d'**huile d'*Eucalyptus citriodora*** avaient été dispensés à la population (470). Néanmoins, d'après des 83 études chez l'animal, ce répulsif pourrait provoquer des irritations cutanées et oculaires (47).

Au final, même si les effets indésirables des répulsifs cutanés restent relativement peu fréquents (471), un mésusage est bien présent. Bien que peu fréquent, il devrait faire l'objet d'une information préventive insistant sur le respect des conditions d'utilisation, notamment si l'utilisation large de répulsifs devait être recommandée...

Il existe tout de même des tableaux résumant les répulsifs cutanés utilisables selon le type de patient. Ils résumant leur concentration, leurs limitations d'âge, les recommandations pour les femmes enceintes et les nourrissons ainsi que le nombre maximal d'application.

Par exemple, le Tableau XXIV résume les concentrations usuelles en répulsif à utiliser chez les populations fragiles, les avantages et les inconvénients de chaque substance active :

Molécules ou substances actives	Concentrations usuelles (concentration efficace min)	Arthropodes ciblés (par ordre alphabétique)	Avantages	Inconvénients	Enfants * (concentrations)	Femmes enceintes (concentrations)
<b>Produits disposant d'une AMM (présence du numéro d'AMM sur l'étiquette) et un RCP</b>						
<b>DEET</b> (N <sub>1</sub> ,N-diéthyl-m-toluamide)	30 à 50 % [10 à 25 %]	Aoûtats, Culicoides, Moustiques, Phlébotomes, Simulies, Tiques dures.	Recul quant à son utilisation.	Huileux, Altère les plastiques, Irritant pour les yeux.	10 % entre 1 et 2 ans 30 % et plus à partir de 2 ans	≤ 30 % Uniquement en zone à risque élevé
<b>IR3535</b> (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20 à 35 % [10-20 %]	Aoûtats, Culicoides, Moustiques, Phlébotomes, Stomoxes, Tiques dures.	Faible odeur. Non huileux. N'altère pas les plastiques. Efficace contre les tiques.	Durée d'efficacité sur <i>Anopheles</i> parfois moindre que le DEET aux concentrations ≤ 20 %	10 à 20 % entre 6 mois et 2 ans 35 % à partir de 2 ans	≤ 20 %
<b>Produits en cours d'évaluation au niveau européen</b>						
<b>Icaridine ou picaridine ou KBR3023</b> (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1)	20 à 25 % [10-20 %]	Aoûtats, Culicoides, Mouches piqueuses (glossines et taons, ...), Moustiques, Pucès, Tiques dures.	Large spectre d'activité. N'altère pas les plastiques. Faible odeur.	Pas aussi efficace que le DEET contre les tiques, certaines anophèles et les culicoides	10 % à 25 % partir de 24 mois	≤ 20 %
<b>Huile d'Eucalyptus citriodora, hydratée, cyclisée</b> (produit naturel, le PMD ou para-menthane-3,8 diol étant un produit de synthèse)**	10 à 30 %	Culicoides, Mouches piqueuses, Moustiques, Tiques dures.	Large spectre d'activité.	Evaluation partielle. Moindre durée d'efficacité. Forte odeur, Très irritant pour les yeux	Pas chez les enfants de moins de 3 ans***	≤ 10 %

\* : Pour les nourrissons, l'utilisation d'une moustiquaire sur le berceau ou le landau est recommandée  
 \*\* : L'huile d'eucalyptus n'est pas une huile essentielle à base d'Eucalyptus mais un extrait de plante contenant le produit actif.  
 \*\*\* : CDC Atlanta, Yellow book [43]

Tableau XXIV : Répulsifs disponibles pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (86)

## (5) Recommandations

Concernant l'usage des répulsifs cutanés, il est recommandé de (86) :

- **Lire la notice d'utilisation**, vérifier les restrictions d'usage (notamment selon l'âge) et respecter les conditions d'application (en particulier, n'appliquer sur la peau que les produits prévus à cet effet) ;
- **Préférer les répulsifs en crème ou lotion aux répulsifs en spray** en raison du risque d'inhalation ou d'ingestion lors de leur application notamment au niveau de la tête. De plus, l'application cutanée de spray est moins aisée que celle de crème ou de lotion (86) ;

- **Appliquer les répulsifs sur la peau exposée**, mais ne pas en appliquer sur la peau qui est sous les vêtements (sauf au niveau des chevilles même en cas de port de chaussettes) ;
- **Ne pas appliquer sur une peau lésée, blessée ou irritée, près des yeux ou de la bouche**, sur les mains ou le visage des enfants, sur les mains ou les seins d'une femme allaitante. Sur les enfants de moins de 12 ans, le produit doit être appliqué par un adulte ;
- **Ne pas pulvériser les sprays directement sur la peau**. Appliquer d'abord sur les mains, puis sur la peau ;
- **En cas d'application de crème solaire**, appliquer d'abord la crème solaire à indice de protection maximal, puis **respecter un intervalle d'au moins vingt minutes** avant d'appliquer un répulsif cutané ;
- **Après baignade, réappliquer le répulsif** dans la limite du nombre maximal d'applications quotidiennes recommandé (indiqués par le fabricant, varient d'un produit à l'autre en raison des différences de toxicité de la substance active, de sa concentration dans le produit mais également de la formulation du produit) ;
- **Laver la peau où les répulsifs ont été appliqués avec de l'eau et du savon**, lorsqu'il n'y a plus de risque (par exemple, avant de se coucher sous une moustiquaire) ;
- **Ne pas pulvériser les sprays dans une pièce fermée ou à côté d'aliments** pouvant être consommés ;
- **Faire attention au caractère potentiellement inflammable du répulsif**. Si c'est le cas, ne pas pulvériser près d'une flamme ;
- **Ne pas utiliser des produits répulsifs à usage vétérinaire** sur la peau ou les vêtements. De même, ne pas appliquer les répulsifs sur des animaux s'ils ne sont pas prévus pour cet usage ;
- **Stocker les répulsifs dans un lieu inaccessible aux enfants.**

**Attention, les femmes qui allaitent doivent éviter d'appliquer un répulsif cutané sur leurs seins. De plus, elles doivent se laver les mains avant la mise au sein pour éliminer toute trace de répulsif (452).**

Il est recommandé d'éviter les parfums et les crèmes parfumées qui peuvent attirer les moustiques. Enfin, il faut savoir que le DEET fait fondre le plastique : attention aux montures de lunettes, au bracelet de montre ou aux tissus synthétiques (452) !

### c) **Vêtements adaptés**

L'imprégnation des vêtements par des insecticides, jusqu'ici recommandée pour des durées limitées en cas de forte exposition en population générale, n'a pas fait la preuve de son efficacité et expose à un risque de toxicité individuelle et environnementale désormais bien documenté. Elle n'est plus recommandée, sauf dans des groupes de population particuliers (réfugiés, militaires) lorsqu'ils n'ont pas accès aux moustiquaires imprégnées (86) (cf III.B.3.h)).

L'OMS préconise le port de vêtements légers, amples et couvrants (manches longues, pantalons et chaussures fermées) afin de lutter contre les piqûres de moustiques et la propagation de pathologies endémique (80,86). Ces recommandations apparaissent dans les Lignes directrices de l'OMS et sont mises à jour régulièrement.

## 2. **Moyens d'appoint**

Les **moyens d'appoint** ne dispensent pas de l'utilisation de ceux recommandés par l'OMS. Ils sont au contraire destinés à être utilisés en association afin d'obtenir une efficacité optimale contre les moustiques. Ainsi, des insecticides en diffuseur ainsi que des raquettes électriques pourront être utilisés, de même que des serpentins, à l'extérieur et dans les vérandas. La climatisation et les bombes d'insecticides font également partie de ces moyens d'appoint (86).

### a) **Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)**

Les diffuseurs électriques antimoustiques sont destinés à être utilisés à l'intérieur des habitations. Ils sont composés le plus souvent de **pyréthrinoïdes** (ex : Transfluthrine, Pralléthrine). L'insecticide présent dans ces diffuseurs est conditionné en plaquette ou en liquide et est vaporisé dans la pièce à l'aide d'une résistance chauffante. Les plaquettes chauffées permettent un relargage de l'insecticide pendant 8 à 10 h tandis que les formes liquides offrent une diffusion pendant environ 1 mois (4).

Pendant longtemps, les recharges étaient composées de **pyréthrinoïdes du groupe de l'alléthrine**, comme la **bio-alléthrine** ou **l'esbiothrine** (472). Cependant, ayant été reconnues comme dangereuses, ces substances actives ne sont plus autorisées de nos jours (473). **En effet, l'alléthrine s'est avérée être irritante** pour les yeux, la peau et le tractus respiratoire lors d'ingestion ou d'inhalation (474,475).

De son côté, **l'évaluation de la substance selon le règlement 528/2012 pour une utilisation dans les produits biocides TP18** (Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropode) a montré que, **outre sa persistance et sa toxicité** (dommages cutanés par exposition répétée et dommages au système nerveux après exposition orale et par inhalation, dangereux pour l'enfant à naître), **l'esbiothrine présentait des risques inacceptables pour la santé humaine** (315).

De même, il a été prouvé qu'exposée à la lumière du soleil, **l'esbiothrine génère des produits de photodégradation génotoxiques susceptibles d'endommager l'ADN, à un taux d'environ 0,5 %** (50 % d'exposition et 1 % de taux de formation). Il n'existe aucun moyen connu d'inhiber ce processus. C'est précisément ce risque inacceptable pour la santé humaine que les experts ont identifié (476), conduisant à l'utilisation d'autres produits insecticides moins toxiques.

Ces diffuseurs agissent par **micro-diffusion, ventilation, échauffement ou brumisation** et sont branchés directement sur secteur ou par un câble d'alimentation (477). De nombreux modèles sont **munis d'un interrupteur et d'une lampe témoin**.

Ces appareils font l'objet d'un certain engouement auprès des consommateurs, compte tenu de leurs caractéristiques (notamment du fait de la possible utilisation de recharges liquides pour leur fonctionnement). Ils peuvent toutefois présenter des risques (477) :

- Risque de **choc électrique** ;
- Risque toxique ou de **départ de feu** ;
- Présence de **substances chimiques interdites** ;
- **Défaut ou non-conformité d'informations relatives à la sécurité** ou aux dangers liés aux substances et absence ou non-conformité des marquages obligatoires.

Les produits contenus dans ces diffuseurs et destinés à être diffusés relèvent des réglementations applicables aux produits chimiques (315). Ces dernières prévoient notamment des **restrictions d'utilisation de certaines substances et des dispositions relatives à l'information du consommateur** sur les dangers que peuvent présenter les produits diffusés (477).

En effet, la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides sont encadrées au niveau communautaire par le **règlement européen (UE) n° 528/2012** qui a remplacé et abrogé la directive européenne 98/8/CE (315).

L'objectif principal de cette réglementation est d'assurer un niveau de protection élevé de l'homme, des animaux et de l'environnement vis-à-vis de ces produits. Dans ce but, elle limite la mise à disposition sur le marché aux seuls produits biocides et substances actives efficaces et présentant des risques acceptables pour l'homme et l'environnement (478).

Les mesures instaurées visent notamment à **prévenir les effets à long terme** : effets cancérogènes ou toxiques pour la reproduction, effets des substances toxiques, persistantes et bio-accumulables.

Les différentes responsabilités au regard de la réglementation sur les produits biocides se répartissent entre les différentes instances européennes et françaises de la manière suivante (Figure 65) :

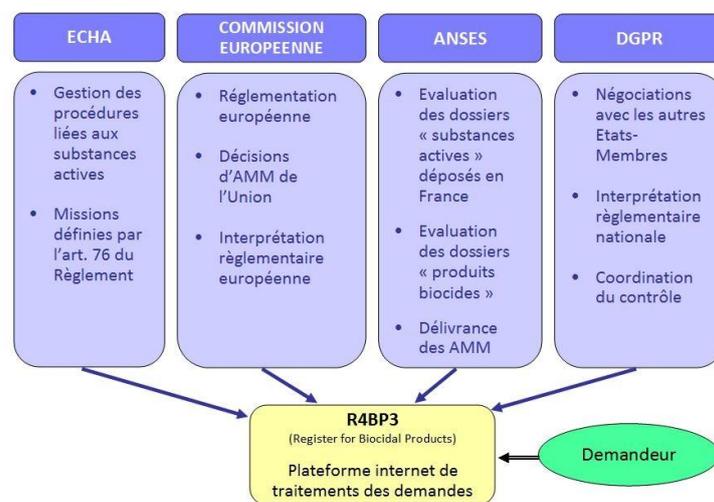


Figure 65 : Rôle des instances pour la réglementation sur les produits biocides (478)

## b) Raquette électrique

Il s'agit d'un piège mécanique à insectes en forme de raquette de tennis, tendue d'un quadrillage de fils électrifiés qui élimine les insectes d'un simple contact, sans insecticide, poison ni tout autre produit chimique. **Le grillage sous tension est électriquement chargé et émet un choc électrique au contact d'un insecte, provoquant ainsi sa mort.** Ce moyen est facile à manipuler, extrêmement efficace, mais de portée limitée (479).

**De plus, il présente un risque pour le manipulateur ou son entourage lorsqu'il est sous tension.**

### c) Serpentin fumigène (extérieur)

Les serpentins fumigènes sont à réserver à un usage strictement extérieur, hors de la présence de jeunes enfants, du fait des émanations de fumées et du risque de brûlure (480).

Ils font partie des vaporisateurs d'insecticide les plus connus et sont largement utilisés du fait de leur **commodité d'emploi, de leur efficacité (481–483) et de leur prix abordable**. Une fois allumés, ils se consomment à vitesse régulière **pendant 6 à 8 heures**, libérant continuellement l'insecticide dans l'atmosphère (484).

Par le passé, les serpentins étaient également composés, avant leur interdiction, de **pyréthrinoïdes de synthèse du groupe de l'alléthrine**. De nos jours, de plus en plus de serpentins à base de produits naturels (pyrèthre) sont retrouvés dans le commerce. En effet, outre son activité insecticide, le pyrèthre est également utilisé depuis des siècles en tant que répulsif (485). Ces caractéristiques lui permettent aujourd'hui d'être utilisé comme substance active dans les serpentins (486).

Dans des conditions normales d'utilisation, **il est peu probable que les serpentins fumigènes présentent un risque pour la santé (487)**, même si les serpentins **peuvent présenter un facteur de risque respiratoire potentiel**, qui devra être étudié plus en profondeur en examinant de manière critique l'exposition aux émissions de particules provenant des serpentins en combustion (488).

Au niveau environnemental, les émissions des serpentins fumigènes contiennent également du monoxyde de carbone (CO), des composés organiques volatiles (VOCs), du dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), du dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et des particules en suspension (PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>10</sub> (particules fines dont les diamètres sont respectivement de 2,5 et 10 µm maximum)). L'indice de danger (Hazard Index) de ces polluants, sur un scénario d'exposition à vie, était faible (< 1 pour chaque polluant), ce qui suggère que les concentrations des produits chimiques spécifiques et les particules émises par le serpentin ne constituent pas un risque environnemental nocif pour la santé (484).

### d) Climatisation et ventilation

D'autres mesures avec une efficacité plus limitée incluent la climatisation qui diminue en partie les risques de piqûre (86).

La présence d'un climatiseur dans une pièce peut aider à maintenir les moustiques éloignés. En effet, les basses températures, ainsi que l'effet asséchant provoqué par les climatiseurs, sont des caractéristiques qui repoussent les moustiques (355).

La température obtenue dans les bâtiments climatisés (20 à 25 °C) reste compatible avec la survie et l'activité des vecteurs. D'autre part, la ventilation **perturbe le vol des moustiques**, qui peuvent trouver refuge dans des recoins et reprendre leur activité dès l'arrêt de la ventilation (avec ou sans climatisation) (489).

Le brassage d'air produit par le **ventilateur** permet de **réguler** et de **faire disparaître les odeurs détectables** par l'insecte.

La climatisation réduit l'agressivité des moustiques mais ne les empêche pas de piquer (311).

#### **e) Bombes d'insecticides**

Les bombes aérosols contenant un biocide à base de pyréthriinoïdes sont efficaces, mais leur usage est à restreindre à des situations très ponctuelles d'infestation forte dans une pièce (qui doit pouvoir être évitée par la pose de moustiquaires aux ouvrants) ou lors de voyages en zones infestées (480). Elles sont le plus souvent associées à un gaz propulseur et à des solvants. De plus, leur portée est limitée dans le temps et l'espace.

### **3. Moyens non recommandés (efficacité non démontrée)**

À l'inverse, il est fortement déconseillé d'utiliser certains objets ou produits considérés par l'OMS comme insuffisamment efficaces pour prévenir les piqûres de moustiques.

#### **a) Bracelets anti-insectes**

##### **(1) Différents types de bracelets**

De nos jours, les parents sont de plus en plus séduits par l'idée d'une protection répulsive contre les moustiques qui accompagnerait leur enfant, et qui leur éviterait d'avoir à batailler pour leur administrer régulièrement une lotion, ou toute forme pharmaceutique comparable, de répulsif cutané.

Les bracelets anti-insectes sont imprégnés d'un actif décrit comme répulsif qui peut correspondre à une molécule chimique comme le DEET ou à des huiles essentielles (490,491).

Ils s'attachent au poignet ou à la cheville et diffusent l'actif imprégné en continu. Le mécanisme d'action du mélange d'huiles essentielles utilisé est de **masquer l'odeur naturelle de la peau, ce qui brouillerait le radar olfactif et rendrait les moustiques anthropophiles inoffensifs**. Leur principe est simple et leur utilisation rapide (490,491).

Leur efficacité est cependant limitée, tout comme leur **protection considérée comme insuffisante dans les zones infestées** ou tropicales (86,490,491).

Tous les bracelets antimoustiques n'utilisent pas la même méthode répulsive (490,491) :

- **Bracelets anti-insectes efficaces « bio », à ingrédients naturels** : Ces bracelets rechargeables contiennent des tablettes ou plaquettes à changer, à base d'**ingrédients naturels et respectueux de l'environnement**. La plupart du temps, il s'agit d'**huiles essentielles** ;
- **Bracelets waterproof** ;
- **Bracelets anti-insectes à ingrédients toxiques et biocides** : L'emballage doit spécifier le type de substance contenue, sa concentration, des instructions précises sur l'utilisation, les conditions de conservation, la date de péremption, la durée d'efficacité et les précautions à respecter. **Ne jamais utiliser ce type de bracelets en milieu aquatique naturel** ;
- **Bracelets technologiques à UV ou ultrasons** : le recul sur les tests de ces produits n'est pas suffisant à l'heure actuelle.

Pour les bracelets rechargeables, il faut imprégner le bracelet de quelques gouttes d'actif (nombre de gouttes variables selon le fabricant) avant de mettre le bracelet. La durée de protection est également variable selon les fabricants et le(s) principe(s) actif(s).

## (2) Précautions d'emploi

Lorsqu'ils contiennent des huiles essentielles, les bracelets sont déconseillés aux femmes enceintes, aux nourrissons et aux enfants de moins de 7 ans. En effet, ces produits ne doivent pas être utilisés chez des enfants en bas âge, ou qui pourraient les porter à la bouche (490,491).

## (3) Recommandations

Les bracelets ne font pas partie des recommandations officielles et **leur utilisation est déconseillée, du fait de leur trop faible efficacité** (86,492,493).

## **b) Huiles essentielles**

La triste actualité à propos des pesticides et la toxicité avérée de certains agents répulsifs de synthèse ont logiquement orienté le consommateur vers la recherche de produits naturels. Le nombre d'huiles essentielles, pures ou en mélange, a explosé ces dernières années (494).

Si certaines d'entre elles ont une activité répulsive avérée, il ne faut pas oublier que leur utilisation doit être réalisée **avec précaution, dans le respect des règles de bon sens**, voire de la connaissance de leurs compositions chimiques et de leurs effets, afin d'en faire un usage rationnel, efficace et maîtrisé (495).

À titre d'exemple, les huiles essentielles riches en citronellal (citronnelle, eucalyptus citronné) sont souvent utilisées pour leur effet répulsif du moustique tigre. Elles peuvent cependant avoir un effet irritant pour la peau, voire allergène, si elles sont utilisées trop concentrées (496).

Pour qu'un produit contenant des huiles essentielles puisse revendiquer des propriétés répulsives il faut que celles-ci aient été **autorisées par l'agence européenne des produits chimiques (ECHA)**. Les huiles essentielles actuellement autorisées sont les suivantes : huile essentielle de menthe, huile essentielle de lavande, citronellal, extrait de margousier, géraniol, extrait de *Lavandula hybrida*, extrait de *Chrysanthemum cinerariaefolium* (497).

**Malgré quelques études démontrant une efficacité relative de certaines huiles essentielles, leur utilisation n'est pas recommandée par l'OMS pour la lutte antivectorielle (86).**

De plus, les huiles essentielles ne sont **pas recommandées comme actifs répulsifs du fait de leur trop faible durée d'action, en général inférieure à 20 minutes**. De même, leur pénétration à travers les tissus cutanés et le système respiratoire est très rapide. De ce fait, l'utilisation d'huiles essentielles en répulsif pourrait engendrer de nombreuses toxicités : allergies, hépatotoxicité, dermocausticité, neurotoxicité, photosensibilisation (498).

### c) Appareils sonores à ultrasons

Un ultrason est une onde située entre 20 kHz et 10 THz : trop aigu, il est trop élevé pour être perçu par l'oreille humaine. Comme toutes les ondes, elle se propage *via* l'air, l'eau, la matière ou le gaz.

Vendus comme des accessoires technologiques, les appareils sonores à ultrasons diffusent des ondes avec une fréquence qui dépasse les 20 kHz, prétendument capables de repousser les moustiques.

Qu'il s'agisse d'un appareil à brancher, d'un dispositif portatif à porter sur soi, ou d'une application de smartphone, **ils n'ont jamais démontré une quelconque efficacité pour se prémunir des piqûres de moustiques (86), tout simplement car ces derniers ne sont pas sensibles aux fréquences sonores (499,500).**

Une méta-analyse systématique réalisée en 2007 montre **l'absence totale d'efficacité de ce matériel en usage de terrain dans la prévention du paludisme (500)**. Il est pourtant impressionnant de constater le **nombre de modèles proposés à la vente avec des notices d'utilisation affirmant une grande efficacité (499)**.

De plus, **des espèces non nuisibles en font les frais, comme certains oiseaux, les chauves-souris butineuses, etc.** En effet, par exemple, les chauves-souris émettent des ultrasons qui se répercutent sur les objets et leur permettent de se repérer dans l'espace, elles qui sont quasiment aveugles. De même, **pour les cétacés (baleines, dauphins...), les ultrasons sont à la base de l'écholocation, cruciale** pour communiquer et percevoir leur environnement (501).

### d) Vitamine B1 (Thiamine)

À ce jour, aucun article scientifique n'a été publié en faveur de l'efficacité répulsive de la vitamine B1 (355).

Malheureusement, de nombreux professionnels de santé et voyageurs croient encore aujourd'hui que la thiamine pourrait être efficace malgré les preuves indiquant le contraire. La promotion continue de ce type de produits présente un risque sérieux dans les pays touchés par toute maladie endémique transmise par les moustiques (502).

En effet, une étude publiée dans la revue scientifique *Acta Tropica* en février 2013 n'a pas pu démontrer l'efficacité de la vitamine B1 (493).

Dans cette étude, un patch transdermique a été imprégné de vitamine B1 mais il n'a pas réduit de manière significative le nombre de piqûres de moustiques. Les moustiques utilisés pour l'étude étaient *Aedes albopictus* et *Culex pipiens* (493).

Une revue littéraire publiée en 2022 a recensé **toutes les études existantes concernant l'efficacité répulsive de la vitamine B1**. Il en est ressorti que dans toutes les expériences contrôlées effectuées, **la thiamine ne semblait pas repousser les insectes piqueurs d'aucune espèce**, chez l'homme ou l'animal, **à n'importe quelle dose, sur n'importe quel durée et dans n'importe quelle formulation** : topique, orale, sous-cutanée ou transdermique (502).

#### e) Homéopathie

##### (1) Souches concernées

*Ledum palustre* est la souche utilisée traditionnellement en prévention des piqûres de moustiques, à la dose de 5 ou 7 CH (355,503).

##### (2) Précautions d'emploi (504)

**En raison de la présence de lactose**, l'homéopathie ne doit pas être utilisée en cas de **galactosémie**, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactose.

**L'utilisateur ne doit pas absorber de substances astringentes** (café, tabac, camphre, menthe et camomille) dans la demi-heure précédant la prise des granules.

**Chez l'enfant de moins de 6 ans**, les granules sont à dissoudre à l'avance dans **100 mL d'eau**.

**Chez la femme enceinte**, les produits homéopathiques n'ont aucune toxicité chimique, ni contre-indication, ni interaction avec d'autres médicaments, ni effet indésirable lié à la quantité de produit ingéré.

### (3) Utilisation

La souche *Ledum palustre* peut être utilisée en prévention en 5 CH ou 7 CH, à raison de 3 granules matin et soir pendant toute la période d'exposition (505). Du fait du **manque d'études** et de l'**absence de preuve d'efficacité**, il est requis de ne pas utiliser l'homéopathie seule en protection antivectorielle individuelle, mais plutôt en complément des moyens recommandés (503,505,506).

#### f) Papiers et autocollants gluants (Figure 66)

Le mécanisme des papiers autocollants anti-moustiques repose sur l'adhésion du moustique à la surface collante.

Les papiers et autocollants gluants sont faciles d'utilisation, sans parfum, sans insecticide, utilisables jusqu'à 6 mois (507).

Leur efficacité n'a jamais été démontrée scientifiquement (86). Ainsi, ils font partie des moyens non recommandés par les recommandations et directives (inter)nationales.



Figure 66 : Exemple de papier autocollant anti-moustiques (507)

## g) Lampe à rayonnement UV (Figure 67)

### (1) Mécanisme d'action

Il existe deux types de lampe à rayonnement UV à action contre les insectes dont les moustiques (508) :

- **La plus fréquente est le modèle à rayonnement ultra-violet (UV)**. Ce produit utilise une source de lumière à LED pour émettre **une longueur d'onde de 365 nm**, supposément très appréciée des moustiques, qui les attire. Grâce aux flux d'air générés par le ventilateur, les moustiques sont attirés rapidement et, au contact de la résistance, vont être immédiatement électrocutés ;
- Le deuxième modèle de lampe repose sur le principe que les moustiques ne sont pas attirés par la lumière, mais par l'odeur corporelle et le CO<sub>2</sub> (dioxyde de carbone) émanant de notre peau et de notre respiration. Ces lampes vont **dégager simultanément de la lumière et du dioxyde de carbone** pour attirer les moustiques, les capturer et les retenir prisonniers.

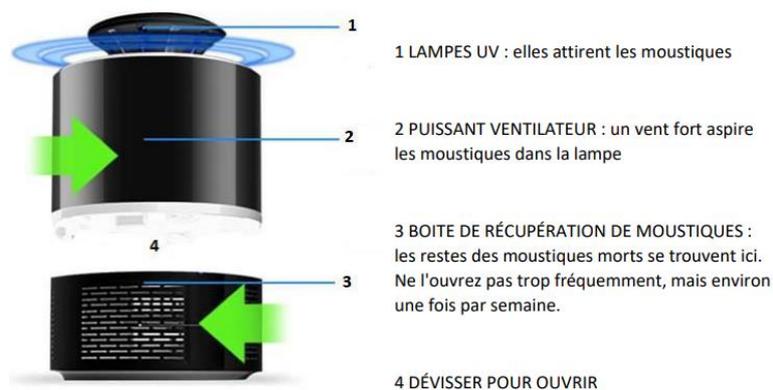


Figure 67 : Les différents composants d'une lampe à rayonnement UV à action anti-moustique (509)

### (2) Efficacité

L'efficacité du piège à lumière UV dépend du climat. Les conditions météorologiques affectent presque tous les organismes de l'environnement, y compris les moustiques, qui peuvent s'adapter lors de conditions météorologiques défavorables conditions, en réduisant des activités telles que le vol (510).

Il s'agit d'un moyen de protection non recommandé car d'efficacité non démontrée scientifiquement (86).

**En 1997, le laboratoire d'entomologie de Floride** (University of Florida's Institute of Food and Agricultural Sciences (UF/IFAS)), **a mené des tests à Vero Beach (511), ayant montré que sur 10 000 insectes volants tués par une lampe anti-moustique en une nuit, seuls 8 étaient des moustiques.**

Aujourd'hui, les tests effectués sur les nouvelles lampes montrent un taux de capture toujours très bas avec 2 à 4 % de capture au maximum par lampe (508). Cela explique pourquoi ce type d'appareil n'est pas recommandé.

#### **h) Vêtements imprégnés d'insecticide**

L'utilisation de vêtements imprégnés d'insecticide a longtemps fait partie du panel de mesures recommandées de protection personnelle contre les piqûres d'insectes, dont les moustiques. Cette option était envisagée principalement en zone d'endémie, lors de fortes expositions à un risque vectoriel (pour des durées limitées). C'est **essentiellement la perméthrine**, un insecticide pyréthroïde approuvé en Europe (512,513), qui était utilisée pour imprégner ces vêtements. Elle est toujours utilisée pour imprégner les moustiquaires non imprégnées par trempage.

Cependant, depuis 2019, l'OMS ne recommande plus l'imprégnation des vêtements pour la population générale (86), en raison de l'absence de preuves d'efficacité de cette mesure et de risques de toxicité qu'elle peut induire (80,514).

#### **(1) Rapport bénéfice/risque**

Le rapport bénéfice-risque de l'utilisation de vêtements imprégnés de perméthrine (et plus généralement de pyréthroïdes) est désormais **défavorable** (86).

En effet, d'une part, la revue systématique (515) sur laquelle repose la décision de ne plus recommander l'usage de vêtements imprégnés **n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité protectrice** contre le paludisme attribuable à l'utilisation de vêtements imprégnés en population générale (80).

De plus, en 2021, le nouveau rapport de l'Inserm (514), relatif aux effets des pesticides sur la santé humaine a été publié. Cette expertise collective, basée sur une synthèse des données disponibles issues de la littérature scientifique, documente une **toxicité de la perméthrine et d'autres pyréthriinoïdes chez l'homme**, soit en **exposition chronique** (exposition professionnelle, avec présomption moyenne d'association avec un risque de myélome multiple, de cancer de la prostate et de leucémies), soit en **exposition ponctuelle** (des femmes enceintes et des petits enfants **en population générale**, avec présomption forte d'association avec des troubles du développement neuropsychologique de l'enfant) (514).

De même, toujours en 2021, l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques) a émis un **avis relatif aux produits à base de perméthrine utilisés pour imprégner des tissus**. Cet avis conclut qu'en raison de possibles **risques pour la santé humaine**, des tissus imprégnés ne doivent plus être utilisés pour fabriquer des vêtements destinés à la population générale (516).

## (2) Risque environnemental

Les personnes souhaitant se débarrasser de leurs vêtements imprégnés doivent être informées, *via* des stratégies de communication appropriées, de l'importance de ne pas jeter ces vêtements dans des sources d'eau. En effet, **l'insecticide résiduel présent sur ces derniers présente une forte toxicité pour les organismes aquatiques** (80,514).

La concentration entraînant la mort de 50% des sujets exposés en laboratoire (concentration létale 50% ou CL<sub>50</sub>) est en général inférieure à **1 µg/L pour les poissons et à 0,1 µg/L pour les invertébrés** (sauf pour les mollusques assez peu sensibles). Les crustacés et les insectes sont les plus sensibles, les gammares l'étant tout particulièrement (leur CL<sub>50</sub> en exposition aiguë est de quelques ng/L pour la plupart des pyréthriinoïdes) (517,518).

À très faible dose, les pyréthriinoïdes peuvent **affecter la mobilité et le comportement de ces organismes**. Même une exposition très brève peut **entraver leur nage** (et donc augmenter leur vulnérabilité à la prédation) et même **perturber l'odorat** chez les salmonidés. Ces effets, même subtils, peuvent entraîner des **répercussions sur la reproduction, la croissance et la survie de ces organismes**. Les pyréthriinoïdes affectent par ailleurs le système immunitaire des poissons et augmentent leur sensibilité aux maladies (519–521).

### (3) Recommandations

L'usage des insecticides du groupe des pyréthriinoïdes pour l'imprégnation des tissus d'habillement et celui de sprays insecticides à base de pyréthriinoïdes pour l'imprégnation de vêtements **n'est plus recommandé** pour la prévention des piqûres d'arthropodes, même pour une utilisation brève en situation d'exposition forte, du fait d'un **rapport bénéfice-risque désormais considéré comme défavorable**. Cet usage est désormais uniquement **recommandé pour certains groupes de population** (réfugiés, militaires...), lorsqu'ils n'ont pas accès à des moustiquaires imprégnées (80,522).

## IV. CAS CLINIQUE - APPLICATION CONCRÈTE

### A. Présentation du patient et du contexte

Monsieur R, 23 ans, 70 kg, part le 7 août en voyage aux Comores pour une durée de 12 jours, afin de célébrer le mariage de sa grande sœur. Il est traité depuis plusieurs mois par isotrétinoïne pour une acné sévère. Inquiet des données préoccupantes qu'il a eu l'occasion de lire sur internet à propos du paludisme, il se demande quelles actions il peut mener individuellement dans le but de minimiser les risques de contraction de la maladie lors de ce voyage. Il se demande également comment s'organisent les collectivités comoriennes pour limiter la propagation de la maladie.

### B. Mise en place d'une stratégie de protection personnelle antivectorielle

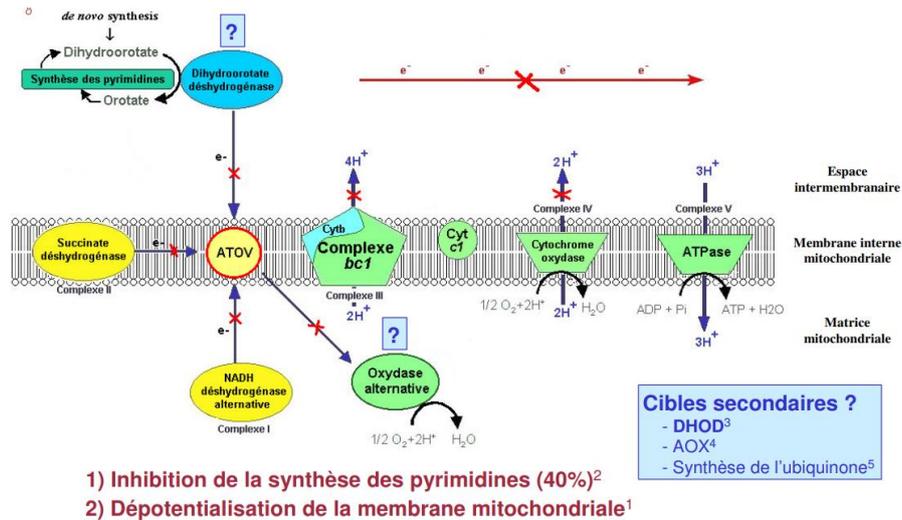
#### 1. Chimioprophylaxie antipaludique préventive adaptée

Étant sous isotrétinoïne (rétinoïde), **la doxycycline (tétracycline) ne peut être envisagée en tant que chimioprophylaxie contre le paludisme** pour ce patient (risques d'hypertension intracrânienne) (523).

Par ailleurs, compte tenu de ses effets indésirables potentiellement graves, la méfloquine ne peut être envisagée qu'en dernière intention et si le bénéfice est jugé supérieur au risque par le médecin prescripteur en charge du patient (86).

Ainsi, dans le cas présent, **l'association Atovaquone 250 mg / Proguanil 100 mg (Malarone® comprimés pour voie orale) doit être privilégiée** (étant donné que le poids du patient est supérieur à 40 kg) par le médecin prescripteur. Cette prescription et ce choix de chimioprophylaxie antipaludique préventive doivent faire l'objet d'une information claire et appropriée auprès de Monsieur R par le médecin prescripteur. Ces deux antipaludiques interfèrent à deux niveaux de la **biosynthèse des pyrimidines nécessaires à la répllication de l'acide nucléique du parasite**.

Le mécanisme d'action de l'atovaquone vis-à-vis de *P. falciparum* consiste en une **inhibition du transport des électrons** au niveau du complexe bc1 du cytochrome des **mitochondries du parasite**, par analogie structurale avec l'ubiquinone, et en **une chute du potentiel de membrane de la mitochondrie** (Figure 68).



<sup>1</sup>Srivastava 1997, *J Biol Chem* 272:3961-3966 - <sup>2</sup>Ittarat 1994, *Exp Parasitol* 79:50-56  
<sup>3</sup>Hansen 2004, *Protein Sci* 13:1031-1042 - <sup>4</sup>Suswan 2001, *Exp Parasitol* 98:180-187 - <sup>5</sup>Basselin 2005, *Eukaryot Cell* 4:1483-1492

Figure 68 : Mécanisme d'action de l'atovaquone (524)

Le mécanisme d'action du proguanil, prodrogue inactive qui est métabolisée en cycloguanil actif, est l'inhibition de la dihydrofolate-réductase (DHFR) plasmodiale, qui perturbe la synthèse du désoxythymidylate (525).

Le proguanil potentialise également l'action de l'atovaquone, rendant l'association atovaquone/proguanil synergique (525) (Figure 69).

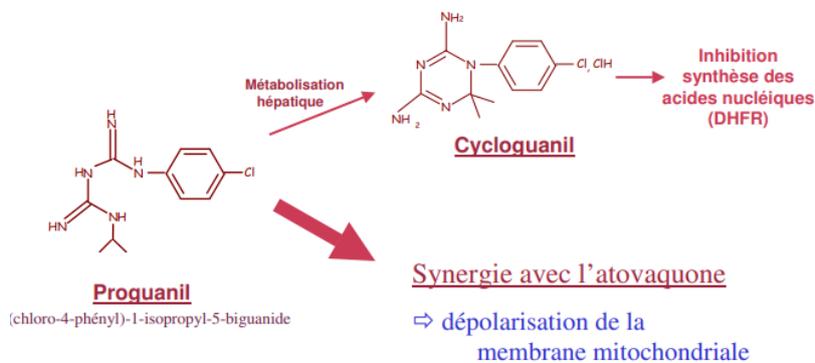


Figure 69 : Mécanisme d'action du proguanil (526)

L'administration de cette chimioprophylaxie antipaludique préventive doit se faire au cours d'un repas, avec une boisson ou un produit lacté (précaution importante pour une résorption intestinale optimale du fait de la liposolubilité de l'atovaquone), **à heure fixe. Elle est à débiter la veille du départ et doit être poursuivie pendant tout le séjour et une semaine après le retour de la zone d'endémie.** Il est possible d'écraser et d'incorporer le comprimé à un produit lacté sucré, étant donné le goût amer de l'atovaquone-proguanil (86). Des troubles digestifs peuvent survenir (525).

Il est cependant indispensable de rappeler à monsieur R que, même s'il suit une chimioprophylaxie préventive adaptée et qu'il applique toutes les mesures de protection individuelle recommandées, **toute fièvre au retour d'un voyage en zone tropicale doit être considérée comme un potentiel accès de paludisme et doit imposer la consultation d'un médecin en urgence.** En effet, toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est considérée comme d'origine palustre jusqu'à preuve du contraire et constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. L'examen d'un échantillon de sang sera alors nécessaire pour déterminer l'étiologie de la fièvre et établir le diagnostic (86,311).

## **2. Protection personnelle antivectorielle**

### Répuelsifs cutanés et vêtements adaptés :

L'OMS recommande l'utilisation de répulsif cutané sur les parties du corps non couvertes, en complément du port de vêtements amples, clairs, couvrants et légers (manches longues, pantalons et chaussures fermées) (86).

Parmi les nombreux produits actuellement en vente, les substances actives recommandées, disposant d'une AMM et d'un RCP pour se prémunir des piqûres de moustiques sont le **DEET** (N,N-diéthyl-*m*-toluamide) et **l'IR 3535** (N-acétyl-N-butyl- $\beta$ -alaninate d'éthyle). D'autres produits recommandés sont en cours d'évaluation au niveau européen : **l'icaridine** (Carboxylate de *sec*-butyl 2-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1) (aussi appelée KBR3023 ou picaridine) et **l'huile d'*Eucalyptus citriodora***, hydratée, cyclisée, produit naturel (ne pas confondre avec l'huile essentielle d'eucalyptus), et dont le dérivé de synthèse est le PMD (*para*-menthane-3,8-diol) (86).

Dans le cas présent, monsieur R porte des lunettes. Or, le DEET altère les matières plastiques (86). Ce répulsif n'est donc pas idéal pour ce patient.

De même, l'application d'IR 3535 ne serait intéressante uniquement dans des concentrations supérieures à 20%. En effet, à des concentrations inférieures à cette limite, la durée d'efficacité sur *Anopheles* de l'IR 3535 n'est que de courte durée (environ 3,8 heures), ce qui rendrait son application en zone endémique palustre dérisoire (86,450).

Etant donné que l'huile d'*Eucalyptus citriodora* n'a été que **partiellement évaluée quant à sa toxicité** (86), il est préférable pour monsieur R. de se pencher vers des produits qui contiennent de **l'icaridine ou de l'IR3535**.

Nous pouvons ainsi, par exemple, lui conseiller le **répulsif « spécial tropique » de chez Insect Ecran®**, qui contient de l'icaridine à 25 %, en lui rappelant de **ne pas le partager avec des personnes à risques** (enfants de moins de 2 ans, femmes enceintes) (Figure 70).



Figure 70 : Insect Écran Spécial Tropiques (527)

**Il est indispensable d'informer monsieur R. que l'imprégnation des vêtements par des insecticides n'est plus recommandée depuis 2022 pour les voyageurs** (sauf dans des groupes de population particuliers (réfugiés, militaires, dans des conditions sans accès aux moustiquaires imprégnées)) (86).

Concernant l'usage des répulsifs cutanés, il est recommandé de (86) :

- Lire la notice d'utilisation, vérifier les **restrictions d'usage et respecter les conditions d'application** ;
- Appliquer d'abord **sur les mains, puis sur la peau** ;
- **Ne pas en appliquer sur la peau qui est sous les vêtements** (sauf au niveau des chevilles) ;
- **Ne pas appliquer sur une peau lésée, blessée ou irritée, près des yeux ou de la bouche** ;
- En cas d'application de crème solaire, **appliquer d'abord la crème solaire à indice de protection maximal, puis respecter un intervalle d'au moins 20 minutes avant d'appliquer un répulsif cutané** ;
- **Après la baignade, réappliquer le répulsif** dans la limite du nombre maximal d'applications quotidiennes recommandé ;
- Laver la peau à l'endroit où les répulsifs ont été appliqués **avec de l'eau et du savon**, lorsqu'il n'y a plus de risque ;
- **Ne pas pulvériser les sprays dans une pièce fermée** ou à côté d'aliments pouvant être consommés ;
- Ne pas pulvériser le répulsif près d'une **flamme** ;
- Ne pas utiliser des produits répulsifs à usage vétérinaire sur la peau ou les vêtements. De même, ne pas appliquer les répulsifs sur des animaux s'ils ne sont pas prévus pour cet usage ;
- **Stocker les répulsifs dans un lieu inaccessible aux enfants.**

Moustiquaires imprégnées et moustiquaires grillagées aux fenêtres et aux portes :

La nuit, l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide est recommandée dans les pays où le risque de paludisme existe. Pour les séjours prolongés de type expatriation de plusieurs semaines à plusieurs mois, la pose de moustiquaires aux fenêtres et l'utilisation de la climatisation peuvent représenter des mesures de PPAV complémentaires (86). **Ici, le voyageur ne reste sur place que 12 jours en zone endémique, ces dispositifs ne seront donc pas forcément nécessaires.**

Ainsi, la moustiquaire rectangulaire imprégnée de **perméthrine** de la marque **PHARMAVOYAGE®** peut être utilisée pour ce voyage (Figure 71).



Figure 71 : Moustiquaire « TOTEM » de la marque PHARMAVOYAGE® (528)

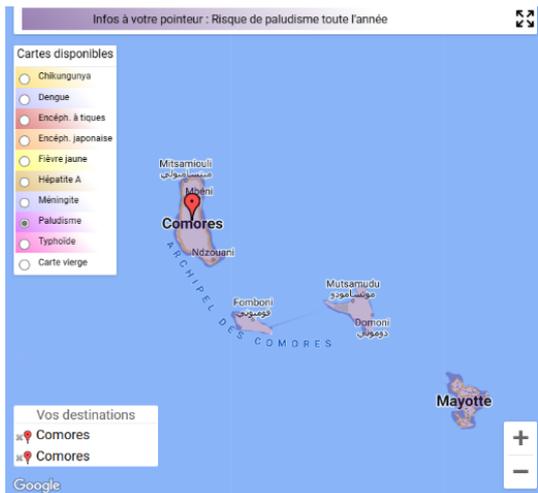
Le voyageur devra également **éviter de sortir la nuit sans protection anti-moustiques, et *a fortiori* de dormir à la belle étoile sans moustiquaire imprégnée ou sans répulsif.**

Moyens d'appoint :

**Des insecticides en diffuseur ainsi que des raquettes électriques pourront être utilisés en mesure d'appoint.** Les serpentins fumigènes peuvent également être utilisés, uniquement à l'extérieur et dans les vérandas.

Pour mieux préparer son voyage :

Pour préparer son voyage, le voyageur pourra consulter la **plateforme METIS du site de l'Institut Pasteur de Lille (Figure 72)**. Cela lui permettra de visualiser sur une carte dynamique les risques sanitaires liés à sa destination, les **vaccins nécessaires, les traitements préventifs etc ...**



### Vaccinations et recommandations pour : Comores

Recom. pays    Recom. locales

Pour consulter les dernières news de France Diplomatie concernant les voyages cliquez ici

- ▶ COVID-19
- ▶ Chikungunya
- ▶ Dengue
- ▶ Hépatite A
- ▶ Hépatite B
- ▶ Paludisme
- ▶ Tuberculose
- ▶ Typhoïde
- ▶ Zika
- ▶ Maladies à prévention vaccinale figurant au calendrier vaccinal français



### Vaccinations et recommandations pour : Comores

Recom. pays    Recom. locales

Pour consulter les dernières news de France Diplomatie concernant les voyages cliquez ici

- ▶ COVID-19
- ▶ Chikungunya
- ▶ Dengue
- ▶ Hépatite A
- ▶ Hépatite B
- ▼ Paludisme
  - 📄 **Nature du risque**  
Infection parasitaire transmise par les moustiques Anopheles infectés. [\(pour plus d'informations, cliquez ici\)](#)
  - 📄 **Recommandations de prévention pour le pays :**
    - **Ensemble du pays : Risque de paludisme toute l'année**  
Une protection contre les piqûres de moustiques et une chimioprophylaxie par Atovaquone-Proguanil ou Doxycycline ou Méfloquine sont recommandées quelle que soit la période de l'année.

Figure 72 : Captures d'écran du service METIS de l'Institut Pasteur de Lille reprenant les vaccinations et recommandations pour les voyages aux Comores (529)

Il est également conseillé d'enregistrer son voyage sur **le service Ariane du ministère de l'Europe et des Affaires étrangères** pour faciliter la préparation et le bon déroulement de son séjour à l'étranger. Le voyageur peut s'inscrire sur Ariane en créant un compte utilisateur sur le site [diplomatie.gouv.fr](http://diplomatie.gouv.fr) (187).

Il recevra alors des recommandations de sécurité par sms ou mail et sera contacté en cas de crises. Le voyageur peut également télécharger l'application « Conseils Voyageurs », disponible sur *Android* et *IOS* (189).

Enfin, afin d'obtenir des informations complémentaires, il pourra se rendre sur le site de l'**ECDC** (*European Centre for Disease Prevention and Control*), dans la rubrique « **Santé des voyageurs** » (*Travellers' health*). Cette page lui fournira des informations sur les **questions de santé liées à des destinations particulières** (190).

Le pharmacien pourra aussi lui remettre des brochures concernant les piqûres de moustiques et les maladies vectorielles comme proposent le Cespharm (Comité d'Éducation Sanitaire De La Pharmacie Française) ou l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) (530) (Figure 73).



Figure 73 : Extrait de brochure d'information « Chikungunya, dengue, paludisme, West Nile : comment se protéger ? » (530)

Deux arbres décisionnels résumant le choix des méthodes de protection personnelle selon le type de transmission (nocturne ou diurne) élaborés par la Société de Médecine des Voyages et la Société Française de Parasitologie pourront également être remis au voyageur (157,489) (Tableau XXV).

Séjour court ou itinérant			Séjour long et fixe (résident, expatrié)	
Moustiquaire imprégnée* (++++)	OU ventilation/ climatisation (+) ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)	OU moustiquaires de fenêtres et de portes (++) ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)	Moustiquaire imprégnée* (++++)	OU ventilation/ climatisation (+) ET utilisation d'un insecticide diffusible d'intérieur (++)
Vêtements longs idéalement imprégnés (++)			Pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides rémanents (+++)	
Répulsifs cutanés en zone exposée (++)			Moustiquaires de fenêtres et de portes (++)	
Serpentins fumigènes <sup>3</sup> à l'extérieur (+)			Vêtements imprégnés (++)	
			Répulsifs cutanés à l'extérieur (++)	
			Serpentins fumigènes <sup>3</sup> à l'extérieur (+)	

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

Séjour court ou itinérant		Séjour long et fixe (résident, expatrié)	
Moustiquaire* de berceau, de poussette,... pour un enfant avant l'âge de la marche (++++)		Moustiquaire* de berceau, de poussette,... pour un enfant avant l'âge de la marche (++++)	
Vêtements longs imprégnés <sup>1</sup> (++)		Moustiquaires de fenêtres et de portes (+++)	
Répulsifs cutanés <sup>2</sup> (+++)		Diffuseur électrique d'insecticide (intérieur) (++)	
Diffuseur électrique d'insecticide (intérieur) (++)		Lutte péri-domiciliaire contre les gîtes larvaires (++)	
Moustiquaires de fenêtres et de portes (++)		Vêtements imprégnés (++)	
Climatisation (+)	OU moustiquaire imprégnée* (+) notamment en situation épidémique (++)	Moustiquaire imprégnée* (+)	Ventilation/ Climatisation (+)
		Répulsifs cutanés (+++)	
Serpentins fumigènes <sup>3</sup> à l'extérieur (+)		Serpentins fumigènes <sup>3</sup> à l'extérieur (+)	

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

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

<sup>1</sup> À privilégier pour les maladies transmises par les tiques

<sup>3</sup> En dehors d'un contexte épidémique de lutte contre des moustiques vecteurs de maladies, le recours à des moyens de protection autres que les serpentins fumigènes doit être préféré, notamment chez les enfants, les personnes âgées, les asthmatiques et autres personnes souffrant de troubles respiratoires chez qui l'utilisation de serpentins fumigènes est déconseillée.

Tableau XXV : Arbre décisionnel de lutte contre la transmission nocturne (à droite) et diurne (à gauche) d'arboviroses (paludisme, encéphalite japonaise, infection à virus du Nil occidental, leishmanioses, maladie de Chagas) (157,489)

Enfin nous pouvons conseiller à ce voyageur de consulter, afin de prévenir les risques sanitaires liés aux voyages, la dernière version du bulletin épidémiologique hebdomadaire portant sur les recommandations sanitaires aux voyageurs, **actualisé chaque année** par le HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique).

### C. Moyens de protection collective possibles

Aux Comores, les collectivités ont recours à différentes politiques afin d'endiguer l'épidémie de paludisme.

#### Désinsectisation des aéronefs :

On peut informer monsieur R. que les aéronefs sont systématiquement désinsectisés lorsqu'ils partent des Comores, conformément à l'annexe 5 du **Règlement Sanitaire International (RSI)**. Cette manœuvre permet ainsi **d'endiguer la propagation de ces maladies en dehors des régions endémiques**.

Les méthodes recommandées par l'OMS en vue de la désinsectisation des aéronefs sont les suivantes (193) :

- **Les cales enlevées** : L'aéronef est traité par des membres de l'équipage qui **circulent dans la cabine en pulvérisant un insecticide à action rapide**, une fois que les passagers sont à bord, que les portes ont été fermées et que l'aéronef est prêt à décoller ;
- **Pulvérisation avant le vol et en début de descente** : Méthode semblable à la précédente, mais qui se réalise **avant l'embarquement des passagers** ;
- **Traitement rémanent** : Méthode qui consiste à pulvériser à intervalles réguliers un insecticide rémanent sur les surfaces internes de l'aéronef (Figure 74).



Figure 74 : Désinsectisation d'un avion à l'aide d'un insecticide rémanent (531)

### Pulvérisation intra-domiciliaire (PID) :

Huit ans après son éradication sur les îles de **Ndzuani** (Anjouan) et **Mwali** (Mohéli) (532), le paludisme continue d'être présent sur l'île de Ngazidja (Grande Comore), où presque tous les cas du pays sont recensés (533) (les cas sporadiques constatés sur les îles de Mwali et Ndzuani proviennent le plus souvent de Ngazidja).

L'incidence du paludisme à Ngazidja est plus **marquée dans les zones de Moroni** (la capitale fédérale) **et la région de Bambao** (centre ouest), où elle est supérieure à 25 pour 1 000 habitants (533).

Dans l'espoir de pouvoir éradiquer le paludisme dans l'île et d'accomplir « la vision Comores sans paludisme d'ici 2025 », le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) a lancé une nouvelle campagne de pulvérisation d'insecticide dans les différentes localités (534) (Figure 75).

En effet, une campagne de pulvérisation d'insecticide intra-domiciliaire et des dépistages de masse ont été réalisés du 19 novembre 2022 au 11 janvier 2023 à Ngazidja dans les régions de Badjini Est, Badjini Ouest, Hambu, Bambao, Washili, Hamahame, Mitsamihuli-Mbude, Itsandra et enfin de Moroni, considérées comme les plus grands foyers comoriens de paludisme (534).

Le gouvernement comorien appelle à la mobilisation de chacun et chacune afin de pouvoir éradiquer le paludisme sur l'ensemble du pays (534).



Figure 75 : Campagne de PID aux Comores (2022) (534)

### Larvicides :

La gestion des gîtes larvaires de moustiques correspond à la gestion des habitats aquatiques (plans d'eau) afin d'empêcher les stades immatures (œufs, larves et nymphes) de se développer et de parvenir à maturité, et ainsi empêcher le développement de moustiques adultes (80).

À la Ngazidja, le poisson *P. reticulata*, connu pour ses propriétés larvicides, a été introduit dans 59 bassins d'ablution et 61 citernes servant de gîtes larvaires à *Anopheles gambiae*. Le pourcentage de gîtes larvaires positifs a alors chuté de 41 % à 6 % en un an et le taux d'agressivité a diminué de 6,3 à 1,2 piqûres par homme et par nuit (535).

Cependant, aucune recommandation ne peut être émise car aucune étude sur les dangers des poissons larvivores n'a été recensée (80).

### Autres politiques :

Les Comores se sont engagés à (536) :

- **Mettre à jour le plan stratégique national de lutte contre le paludisme** afin d'articuler la feuille de route pour l'élimination du paludisme, et mettre en œuvre les **étapes nécessaires à l'interruption de la transmission et à la prévention** de la réapparition de la maladie ;
- **Renforcer l'engagement politique pour l'élimination et le maintenir à un niveau élevé.** À mesure que la charge du paludisme diminue, les dirigeants peuvent être enclins à redéfinir les priorités et à affecter les ressources vers d'autres problèmes de santé publique. L'élimination du paludisme requiert un soutien total à tous les niveaux du gouvernement, de la société civile et des principaux partenaires ;
- **Finaliser et mettre en œuvre un système de surveillance basé sur le dépistage des cas de paludisme,** et renforcer les capacités techniques et programmatiques du personnel pour détecter les épidémies et y répondre ;
- **Nouer des partenariats stratégiques** entre les différents secteurs, y compris le secteur privé, pour renforcer les efforts d'élimination ;
- **Créer un soutien communautaire pour l'élimination du paludisme** et la participation aux activités d'élimination. Cela inclut une plus grande utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide longue durée.

## V. Conclusion :

Le moustique reste à ce jour l'un des plus grands prédateurs de l'Homme. Les maladies qu'il transmet, telles que le paludisme, continuent à tuer plusieurs centaines de milliers de personnes chaque année.

Malgré les avancées en termes d'accès aux interventions recommandées par l'OMS dans la lutte contre le paludisme, **de nombreuses problématiques continuent de freiner l'éradication de cette maladie.** En effet, la résistance des parasites aux traitements antipaludiques de première intention (résistance partielle à l'artémisinine), l'inquiétante propagation de moustiques résistants aux insecticides (*Anopheles stephensi*) et les mutations génétiques des parasites du paludisme (empêchant le diagnostic) se présentent comme des difficultés supplémentaires face à l'élimination de cette maladie.

Face à tant de défis, un recentrage substantiel est nécessaire pour revenir sur la bonne voie, notamment avec un engagement politique et des mesures globales, nécessitant l'engagement de l'ensemble de la société afin de mettre en place des ripostes au paludisme.

Des progrès restent cependant à notifier tels que le **déploiement du premier vaccin antipaludique** et la recommandation par l'OMS d'un deuxième vaccin efficace, la disponibilité d'une **nouvelle génération de moustiquaires imprégnées à double substance active**, l'intensification de la prévention du paludisme saisonnier chez les enfants exposés à un risque élevé de paludisme grave, ainsi que les progrès vers **l'élimination du paludisme dans un cercle de pays de plus en plus large.**

Étant un acteur central dans le conseil au voyageur, le pharmacien joue un rôle primordial dans la limitation de la transmission de la maladie. Il revient au pharmacien de rappeler à son patient le rôle primordial que jouent les prophylaxies mécaniques et médicamenteuses dans les pays touchés par le paludisme.

Il doit tout d'abord **informer ses patients des moyens de protection individuelle recommandés par l'OMS**, tels que les moustiquaires (imprégnées ou non), les répulsifs cutanés et les moyens d'appoints (diffuseurs, serpentins fumigènes...). Il doit aussi être capable de partager au patient voyageur sa vision critique face aux moyens de lutte non recommandés tels que les huiles essentielles, les bracelets anti-insectes ou les appareils à ultrasons.

Si une chimioprophylaxie lui est prescrite, le pharmacien doit insister sur **l'observance thérapeutique**, et éventuellement faire un rappel de posologie et/ou un plan de prise du traitement et mettre en garde le voyageur sur les éventuels effets indésirables et contre-indications.

Il doit aussi mettre en avant les recommandations (inter)nationales et les plateformes qui pourront permettre de mieux préparer son voyage telles que METIS (Institut Pasteur), les pages "**Conseils aux voyageurs**" sur le site du ministère de l'Europe et des Affaires étrangères, le service Ariane élaboré par le même ministère ou la rubrique « **Santé des voyageurs** » du site de l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*).

De nos jours, plusieurs innovations, notamment génétiques, ciblant les moustiques responsables de la propagation du paludisme ont vu le jour afin de combler les lacunes des activités de lutte contre la maladie. Entre espoir et vigilance, ces **innovations** pourraient permettre de progresser vers un monde débarrassé du **paludisme**...

## VI. Bibliographie

1. Benslim D. Sous-règne II : Les Métazoaires Triploblastiques «Tridermiques». Sciences médicales, Université Ferhat Abbas. 2020.
2. Boyer S. Résistance Métabolique des Larves de Moustiques aux Insecticides: Conséquences Environnementales. Sciences du vivant, Université Joseph-Fourier. 2006.
3. M. Casanova, C. Di-Giorgio, A. Dumètre. Biodiversité et Organisation Animale - Sciences pharmaceutiques, Support Travaux Pratiques. 2015.
4. Carnevale P, Robert V, éditeurs. Les anophèles: Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle [Internet]. IRD Éditions; 2009. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/10374>
5. Jeuniaux C. - Chitine et complexes chitino-proteiques de la cuticule - Extrait du traité de zoologie (P.P. GRASSE, Editeur) Tome VIII, fasc. III, page 31-44, 1975 [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/190192/1/ChitineCuticule.pdf>
6. Aberlenc HP, Blandin P, Barthélémy D. Les insectes du monde: biodiversité, classification, clés de détermination des familles. Plaisan Versailles: Museo Éditions Editions QUAE; 2020.
7. Organisation Mondiale de La Santé - LUTTE ANTIVECTORIELLE EN SANTÉ INTERNATIONALE, Geneve, 1973 [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39006/13787\\_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39006/13787_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
8. National Geographic France. National Geographic. [cité 26 mars 2023]. Pourquoi certains animaux muent-ils ? Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/animaux/pourquoi-certains-animaux-muent-ils>
9. Mariko P. slideserve. 2014 [cité 5 avr 2023]. Phylum Arthropoda. Disponible sur: <https://www.slideserve.com/mariko-phillips/phylum-arthropoda>
10. INSECTES, Grandes lignes de la morphologie - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/insectes/2-grandes-lignes-de-la-morphologie/>
11. Assane Guèye Fall, Techniques de capture et d'identification des moustiques (Diptera : Culicidae) vecteurs de la fièvre de la vallée du Rift, Institut Sénégalais de Recherches Agricoles, 2013 [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.ipcinfo.org/fileadmin/user\\_upload/remesa/docs/RELABSA/DAKAR\\_entomologie\\_novembre\\_2013/support\\_pedagogiquev2.pdf](https://www.ipcinfo.org/fileadmin/user_upload/remesa/docs/RELABSA/DAKAR_entomologie_novembre_2013/support_pedagogiquev2.pdf)
12. Brunhes J, Le Goff G, Philippe B. Anophèles afrotropicaux. – V. Description du mâle et des stades pré-imaginaux d'*An. deemingi* Service, 1970 et description d'*An. eouzani* n. sp. (Diptera: Culicidae). Annales de la Société Entomologique de France. 1 janv 2003;39.
13. Azas N, Casanova M, Cohen A, Dumetre A. Différenciation des pièces buccales mâles et femelles chez *Culex pipiens*, Extrait support Travaux Pratiques (DFGSP2), Sciences Pharmaceutiques. 2019.

14. Clements AN. The Physiology of Mosquitoes. The Physiology of Mosquitoes [Internet]. 1963 [cité 16 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19632901985>
15. Faran ME, Linthicum KJ. A handbook of the Amazonian species of Anopheles (Nyssorhynchus) (Diptera: Culicidae). Mosquito Systematics. 1981;13(1):001-81.
16. Fraval A. - Le système circulatoire - Insectes n°166 ; 2012, p28-29 [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.insectes.xyz/pdf/i166fraval2.pdf>
17. Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs - WHO, juillet 2003 [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68376/WHO\\_CDS\\_CPE\\_SMT\\_2002.18\\_R ev.1\\_Partiel.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68376/WHO_CDS_CPE_SMT_2002.18_R ev.1_Partiel.pdf)
18. EID-Med / DCRE - Généralités sur le « moustique tigre » Aedes Albopictus - Conseil Général des Alpes Maritimes & EID Méditerranée, Livret d'accompagnement destiné au professeur, 2015 [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.departement06.fr/documents/Usine/aceduc06/partenaires-documents/Livret\\_maitre.pdf](https://www.departement06.fr/documents/Usine/aceduc06/partenaires-documents/Livret_maitre.pdf)
19. Craig GB. Mosquitoes: female monogamy induced by male accessory gland substance. Science. 16 juin 1967;156(3781):1499-501.
20. Fuchs MS, Craig GB, Despommier DD. The protein nature of the substance inducing female monogamy in Aedes aegypti. Journal of Insect Physiology. 1 avr 1969;15(4):701-9.
21. Shroyer DA, Sanders DP. The influence of carbohydrate-feeding and insemination on oviposition of an Indiana strain of Aedes vexans (Diptera: culicidae). J Med Entomol. 20 août 1977;14(1):121-7.
22. Mariana Ruiz Villarreal. Cycle de vie d'un moustique du genre Culex. 2010.
23. Patrice Bourée & Alireza Ensaf - Éléments d'entomologie médicale - Éditions ellipses, 2022 [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.editions-ellipses.fr/index.php?controller=attachment&id\\_attachment=47436](https://www.editions-ellipses.fr/index.php?controller=attachment&id_attachment=47436)
24. EID [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Cycle de vie du moustique : Étape par étape | EID Méditerranée. Disponible sur: <https://www.eid-med.org/les-moustiques/cycle-de-vie-biologie/>
25. Assemblée Nationale. COMPTES RENDUS DES AUDITIONS FAIT AU NOM DE LA COMMISSION D'ENQUÊTE chargée d'évaluer les recherches, la prévention et les politiques publiques à mener contre la propagation des moustiques Aedes et des maladies vectorielles [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/opendata/RAPPANR5L15B3280-tII.html>
26. Darriet F. Des moustiques et des hommes: Chronique d'une pullulation annoncée [Internet]. IRD Éditions; 2014 [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9275>
27. Organisation mondiale de la Santé. Filariose lymphatique [Internet]. 2023 [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis>

28. Organisation mondiale de la Santé. Maladies à transmission vectorielle [Internet]. 2020 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
29. Clements AN. *Biology of Mosquitoes : Development Nutrition and Reproduction*. Springer Netherlands; 1992. 542 p.
30. Dr J. LEROY - Le paludisme en 2021 et mécanismes d'action des antipaludéens - Service de Parasitologie-Mycologie CHU Lille\_DU Antibiothérapie - 2021 [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gilar.org/UserFiles/File/diaporamas/2021/duacai-2021-jordan-leroy-paludisme.pdf>
31. Dormont L, Mulatier M, Carrasco D, Cohuet A. Mosquito Attractants. *J Chem Ecol*. mai 2021;47(4-5):351-93.
32. Gillies MT. The role of carbon dioxide in host-finding by mosquitoes (Diptera: Culicidae): a review. *Bulletin of Entomological Research*. déc 1980;70(4):525-32.
33. Vythilingam I, Chiang GL, Chan ST. Evaluation of carbon dioxide and 1-octen-3-ol as mosquito attractants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. juin 1992;23(2):328-31.
34. Kline DL, Mann MO. Evaluation of butanone, carbon dioxide, and 1-octen-3-OL as attractants for mosquitoes associated with north central Florida bay and cypress swamps. *J Am Mosq Control Assoc*. sept 1998;14(3):289-97.
35. Dekker T, Geier M, Cardé RT. Carbon dioxide instantly sensitizes female yellow fever mosquitoes to human skin odours. *J Exp Biol*. août 2005;208(Pt 15):2963-72.
36. Webster B, Lacey ES, Cardé RT. Waiting with bated breath: opportunistic orientation to human odor in the malaria mosquito, *Anopheles gambiae*, is modulated by minute changes in carbon dioxide concentration. *J Chem Ecol*. janv 2015;41(1):59-66.
37. McMeniman CJ, Corfas RA, Matthews BJ, Ritchie SA, Vosshall LB. Multimodal integration of carbon dioxide and other sensory cues drives mosquito attraction to humans. *Cell*. 27 févr 2014;156(5):1060-71.
38. van Breugel F, Riffell J, Fairhall A, Dickinson MH. Mosquitoes Use Vision to Associate Odor Plumes with Thermal Targets. *Curr Biol*. 17 août 2015;25(16):2123-9.
39. McIver SB, McElligott PE. Effects of release rates on the range of attraction of carbon dioxide to some southwestern Ontario mosquito species. *J Am Mosq Control Assoc*. mars 1989;5(1):6-9.
40. Dobson R. Mosquitoes prefer pregnant women. *BMJ*. 10 juin 2000;320(7249):1558.
41. Madang S, Saingamsook J, Saeung A, Somboon P. A Simple CO<sub>2</sub> Generating System Incorporated with CDC Light Trap for Sampling Mosquito Vectors. *Insects*. 15 juill 2022;13(7):637.
42. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol*. 1 juill 2004;558(Pt 1):5-30.

43. Best A, Lieberman DE, Kamilar JM. Diversity and evolution of human eccrine sweat gland density. *J Therm Biol.* août 2019;84:331-8.
44. Jackson TC, Zhang YV, Sime PJ, Phipps RP, Kottmann RM. Development of an accurate and sensitive method for lactate analysis in exhaled breath condensate by LC MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 1 sept 2017;1061-1062:468-73.
45. Acree F, Turner RB, Gouck HK, Beroza M, Smith N. L-Lactic acid: a mosquito attractant isolated from humans. *Science.* 27 sept 1968;161(3848):1346-7.
46. Dekker T, Steib B, Cardé RT, Geier M. L-lactic acid: a human-signifying host cue for the anthropophilic mosquito *Anopheles gambiae*. *Med Vet Entomol.* mars 2002;16(1):91-8.
47. Smallegange RC, Qiu YT, van Loon JJA, Takken W. Synergism between ammonia, lactic acid and carboxylic acids as kairomones in the host-seeking behaviour of the malaria mosquito *Anopheles gambiae sensu stricto* (Diptera: Culicidae). *Chem Senses.* févr 2005;30(2):145-52.
48. Hoel DF, Kline DL, Allan SA, Grant A. Evaluation of carbon dioxide, 1-octen-3-ol, and lactic acid as baits in Mosquito Magnet Pro traps for *Aedes albopictus* in north central Florida. *J Am Mosq Control Assoc.* mars 2007;23(1):11-7.
49. Geier M, Bosch OJ, Boeckh J. Ammonia as an attractive component of host odour for the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Chem Senses.* déc 1999;24(6):647-53.
50. Mathew N, Ayyanar E, Shanmugavelu S, Muthuswamy K. Mosquito attractant blends to trap host seeking *Aedes aegypti*. *Parasitol Res.* mars 2013;112(3):1305-12.
51. Braks M a. H, Meijerink J, Takken W. The response of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae*, to two components of human sweat, ammonia and l-lactic acid, in an olfactometer. *Physiological Entomology.* 2001;26(2):142-8.
52. Geier M, Bosch O, Steib B, Rose A, Boeckh J. ODOUR-GUIDED HOST FINDING of MOSQUITOES: IDENTIFICATION of NEW ATTRACTANTS on HUMAN SKIN. *Proceedings of the 4th International Conference on Urban Pests.* 2002;37-46.
53. Czarnowski D, Górski J, Józwiuk J, Boroń-Kaczmarek A. Plasma ammonia is the principal source of ammonia in sweat. *Europ J Appl Physiol.* 1 mars 1992;65(2):135-7.
54. Chen W, Metsälä M, Vaittinen O, Halonen L. The origin of mouth-exhaled ammonia. *J Breath Res.* sept 2014;8(3):036003.
55. Geier M, Rose A, Eiras A. A new lure for host-seeking anthropophilic mosquitoes and a novel type of a simple, non-CO2 mosquito trap. *Int J Med Microbiol.* 1 mars 2004;293.
56. Xie L, Yang W, Liu H, Liu T, Xie Y, Lin F, et al. Enhancing attraction of the vector mosquito *Aedes albopictus* by using a novel synthetic odorant blend. *Parasites & Vectors.* 30 juill 2019;12(1):382.
57. Hall DR, Beevor PS, Cork A, Nesbitt BF, Vale GA. 1-Octen-3-ol. A potent olfactory stimulant and attractant for tsetse isolated from cattle odours. *International Journal of Tropical Insect Science.* oct 1984;5(5):335-9.

58. Qualls WA, Mullen GR. Evaluation of the Mosquito Magnet Pro trap with and without 1-octen-3-ol for collecting *Aedes albopictus* and other urban mosquitoes. *J Am Mosq Control Assoc.* juin 2007;23(2):131-6.
59. Majeed S, Hill SR, Birgersson G, Ignell R. Detection and perception of generic host volatiles by mosquitoes modulate host preference: context dependence of (R)-1-octen-3-ol. *R Soc Open Sci.* nov 2016;3(11):160467.
60. Van Essen PH, Kemme JA, Ritchie SA, Kay BH. Differential responses of *Aedes* and *Culex* mosquitoes to octenol or light in combination with carbon dioxide in Queensland, Australia. *Med Vet Entomol.* janv 1994;8(1):63-7.
61. Xu P, Zhu F, Buss GK, Leal WS. 1-Octen-3-ol - the attractant that repels. *F1000Res.* 2015;4:156.
62. Guha L, Seenivasagan T, Iqbal ST, Agrawal OP, Parashar BD. Behavioral and electrophysiological responses of *Aedes albopictus* to certain acids and alcohols present in human skin emanations. *Parasitol Res.* oct 2014;113(10):3781-7.
63. Rueda LM, Harrison BA, Brown JS, Whitt PB, Harrison RL, Gardner RC. Evaluation of 1-octen-3-ol, carbon dioxide, and light as attractants for mosquitoes associated with two distinct habitats in North Carolina. *J Am Mosq Control Assoc.* mars 2001;17(1):61-6.
64. Carlson DA, Smith N, Gouck HK, Godwin DR. Yellowfever Mosquitoes: Compounds Related to Lactic Acid that Attract Females<sup>1</sup>. *Journal of Economic Entomology.* 16 avr 1973;66(2):329-31.
65. Ara K, Hama M, Akiba S, Koike K, Okisaka K, Hagura T, et al. Foot odor due to microbial metabolism and its control. *Can J Microbiol.* avr 2006;52(4):357-64.
66. James AG, Casey J, Hyliands D, Mycock G. Fatty acid metabolism by cutaneous bacteria and its role in axillary malodour. *World Journal of Microbiology and Biotechnology.* 1 nov 2004;20(8):787-93.
67. James AG, Austin CJ, Cox DS, Taylor D, Calvert R. Microbiological and biochemical origins of human axillary odour. *FEMS Microbiology Ecology.* 1 mars 2013;83(3):527-40.
68. Nicolaides N, Fu HC, Rice GR. The skin surface lipids of man compared with those of eighteen species of animals. *J Invest Dermatol.* août 1968;51(2):83-9.
69. Braks MAH, Takken W. Incubated Human Sweat but not Fresh Sweat Attracts the Malaria Mosquito *Anopheles gambiae sensu stricto*. *J Chem Ecol.* 1 mars 1999;25(3):663-72.
70. Braks MA, Anderson RA, Knols BG. Infochemicals in mosquito host selection: human skin microflora and *Plasmodium* parasites. *Parasitol Today.* oct 1999;15(10):409-13.
71. Busula AO, Takken W, Loy DE, Hahn BH, Mukabana WR, Verhulst NO. Mosquito host preferences affect their response to synthetic and natural odour blends. *Malar J.* 28 mars 2015;14:133.
72. Verhulst NO, Andriessen R, Groenhagen U, Bukovinszkiné Kiss G, Schulz S, Takken W, et al. Differential attraction of malaria mosquitoes to volatile blends produced by human skin bacteria. *PLoS One.* 30 déc 2010;5(12):e15829.

73. Kearney JN, Harnby D, Gowland G, Holland KT. The follicular distribution and abundance of resident bacteria on human skin. *J Gen Microbiol.* avr 1984;130(4):797-801.
74. De Jong R, Knols BG. Selection of biting sites on man by two malaria mosquito species. *Experientia.* 15 janv 1995;51(1):80-4.
75. Adamczyk K, Garnarczyk A, Antończak P, Wcisto-Dziadecka D. The foot microbiome. *J Cosmet Dermatol.* mai 2020;19(5):1039-43.
76. Verhulst NO, Mbadi PA, Kiss GB, Mukabana WR, van Loon JJA, Takken W, et al. Improvement of a synthetic lure for *Anopheles gambiae* using compounds produced by human skin microbiota. *Malar J.* 8 févr 2011;10:28.
77. Verhulst NO, Takken W, Dicke M, Schraa G, Smallegange RC. Chemical ecology of interactions between human skin microbiota and mosquitoes. *FEMS Microbiol Ecol.* oct 2010;74(1):1-9.
78. Organisation mondiale de la Santé. Paludisme [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
79. Organisation mondiale de la Santé. Paludisme MAJ du 04/12/2023 [Internet]. 2023 [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
80. World Health Organization. WHO Guidelines for Malaria (16 October 2023) - World | ReliefWeb [Internet]. 2023 [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://reliefweb.int/report/world/who-guidelines-malaria-16-october-2023>
81. Organisation mondiale de la Santé. Résistance aux insecticides [Internet]. 2023 [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/prevention/vector-control/insecticide-resistance>
82. Organisation mondiale de la Santé. Combattre la résistance émergente aux médicaments antipaludiques en Afrique [Internet]. 2022 [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/18-11-2022-tackling-emerging-antimalarial-drug-resistance-in-africa>
83. Inserm. Inserm. Paludisme · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/paludisme/>
84. Pays JF. *Plasmodium falciparum* «toutankhamonensis». *Bull Soc Pathol Exot.* 1 mai 2010;103(2):65-8.
85. Organisation mondiale de la Santé. Strategy to respond to antimalarial drug resistance in Africa [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060265>
86. HCSP. Recommandations sanitaires 2023 pour les voyageurs [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2023 mai [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1314>
87. Organisation mondiale de la Santé. Questions & answers on the World malaria report 2022 [Internet]. 2022 [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022/questions-and-answers>

88. Organisation mondiale de la Santé. Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme : résumé d'orientation [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2012 [cité 27 juill 2023]. Report No.: WHO/HTM/GMP/2012.5. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78096>
89. Organisation mondiale de la Santé. Questions-réponses sur le vaccin antipaludique RTS,S [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>
90. Organisation mondiale de la Santé. Malaria vaccine: WHO position paper – March 2022 [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer9709-61-80>
91. Datto MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet*. 15 mai 2021;397(10287):1809-18.
92. Organisation mondiale de la Santé. Conseils actualisés en matière de vaccination : l'OMS recommande le vaccin R21/Matrix-M pour prévenir le paludisme [Internet]. 2023 [cité 9 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>
93. Butler D. Promising malaria vaccine to be tested in first large field trial. *Nature* [Internet]. 16 avr 2019 [cité 27 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-01232-4>
94. Cara G. Premiers résultats cliniques prometteurs d'un vaccin visant à protéger les femmes enceintes du paludisme [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2020 [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/premiers-resultats-cliniques-prometteurs-dun-vaccin-visant-a-protoger-les-femmes-enceintes-du-paludisme/38114/>
95. World Health Organization. WHO initiative to stop the spread of *Anopheles stephensi* in Africa, 2023 update [Internet]. 2023 [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-UCN-GMP-2022.06>
96. Organisation mondiale de la Santé. Global framework for the response to malaria in urban areas [Internet]. 2022 [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240061781>
97. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), Université Médicale Virtuelle Francophone. Paludisme [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://fr.readkong.com/page/paludisme-association-francaise-des-enseignants-de-6695706>
98. Frischknecht F, Matuschewski K. Plasmodium Sporozoite Biology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 20 janv 2017;a025478.
99. Organisation mondiale de la Santé. « Les conditions sont idéales pour que la résistance se développe » : entretien avec la Dre Marian Warsame [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/we-really-have-the-perfect-conditions-for-resistance-to-develop>

100. Mita T, Tanabe K, Kita K. Spread and evolution of *Plasmodium falciparum* drug resistance. *Parasitol Int.* sept 2009;58(3):201-9.
101. Siddiqui FA, Liang X, Cui L. *Plasmodium falciparum* resistance to ACTs: Emergence, mechanisms, and outlook. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance.* 1 août 2021;16:102-18.
102. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med.* 11 déc 2008;359(24):2619-20.
103. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med.* 30 juill 2009;361(5):455-67.
104. Tovar Acero C, Ramírez-Montoya J, Velasco MC, Avilés-Vergara PA, Ricardo-Caldera D, Duran-Frigola M, et al. IL-4, IL-10, CCL2 and TGF- $\beta$  as potential biomarkers for severity in *Plasmodium vivax* malaria. *PLoS Negl Trop Dis.* sept 2022;16(9):e0010798.
105. Baha L, Blanchet D, Elenga N, Egmann G, Carme B, Djossou F, et al. Formes graves de paludisme à *Plasmodium vivax* : caractéristiques sociologiques, cliniques et biologiques associées à l'anémie profonde. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 juin 2017;47(4, Supplement):S98.
106. Dayananda KK, Achur RN, Gowda DC. Epidemiology, drug resistance, and pathophysiology of *Plasmodium vivax* malaria. *J Vector Borne Dis.* 2018;55(1):1-8.
107. Price RN, von Seidlein L, Valecha N, Nosten F, Baird JK, White NJ. Global extent of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* oct 2014;14(10):982-91.
108. Imwong M, Pukrittakayamee S, Looareesuwan S, Pasvol G, Poirreiz J, White NJ, et al. Association of genetic mutations in *Plasmodium vivax* dhfr with resistance to sulfadoxine-pyrimethamine: geographical and clinical correlates. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2001;45(11):3122-7.
109. Price RN, Auburn S, Marfurt J, Cheng Q. Phenotypic and genotypic characterisation of drug-resistant *Plasmodium vivax*. *Trends Parasitol.* nov 2012;28(11):522-9.
110. Siswanto H, Russell B, Ratcliff A, Prasetyorini B, Chalfein F, Marfurt J, et al. In Vivo and In Vitro Efficacy of Chloroquine against *Plasmodium malariae* and *P. ovale* in Papua, Indonesia. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2011;55(1):197-202.
111. Ringwald P, Bickii J, Same-Ekobo A, Basco LK. Pyronaridine for treatment of *Plasmodium ovale* and *Plasmodium malariae* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1997;41(10):2317-9.
112. Groger M, Fischer HS, Veletzky L, Lalremruata A, Ramharter M. A systematic review of the clinical presentation, treatment and relapse characteristics of human *Plasmodium ovale* malaria. *Malaria Journal.* 11 mars 2017;16(1):112.
113. Maguire JD, Sumawinata IW, Masbar S, Laksana B, Prodjodipuro P, Susanti I, et al. Chloroquine-resistant *Plasmodium malariae* in south Sumatra, Indonesia. *Lancet.* 6 juill 2002;360(9326):58-60.

114. Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme: biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 mars 2007;37(3):153-61.
115. Bruce-Chwatt L.J & Göekel C. W. - Études des modes d'alimentation des moustiques anopheles destinée à orienter la stratégie de l'éradication du paludisme, Organisation Mondiale de la Santé, rapport préliminaire, 1959 [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64650/WHO\\_Mal\\_234\\_fre.pdf;jsessionid=8F33DAC1D0582E85FFAA63A67B4E7F95?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64650/WHO_Mal_234_fre.pdf;jsessionid=8F33DAC1D0582E85FFAA63A67B4E7F95?sequence=1)
116. Organisation mondiale de la Santé. Principaux messages: rapport 2023 sur le paludisme dans le monde [Internet]. 2023 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/WHO-UCN-GMP-2023.07>
117. Organisation mondiale de la Santé. Alerte vectorielle : invasion et propagation d'*Anopheles stephensi* : corne de l'Afrique, République du Soudan et zones géographiques environnantes, et Sri Lanka : note d'information [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2019 [cité 20 avr 2023]. Report No.: WHO/HTM/GMP/2019.09. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326666>
118. World Health Organization. WHO initiative to stop the spread of *Anopheles stephensi* in Africa [Internet]. World Health Organization; 2022 [cité 18 avr 2023]. Report No.: WHO/UCN/GMP/2022.06. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363318>
119. Soulard V, Bosson-Vanga H, Lorthiois A, Roucher C, Franetich JF, Zanghi G, et al. *Plasmodium falciparum* full life cycle and *Plasmodium ovale* liver stages in humanized mice. *Nat Commun*. 24 juill 2015;6:7690.
120. Da FDY. Evaluation expérimentale de l'efficacité de cinq candidats vaccins bloquant la transmission du paludisme au Burkina Faso [Thèse en Parasitologie médicale]. [Bobo-Dioulasso]: Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso en Parasitologie médicale; 2014.
121. Pascal Combemorel, Didier Ménard. Planet-Vie. 2019. Le cycle de vie de *Plasmodium falciparum*. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/eucaryotes-unicellulaires/le-cycle-de-vie-de-plasmodium-falciparum>
122. Organisation mondiale de la Santé. Terminologie OMS du paludisme, Mise à jour 2021 [Internet]. 2021 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240038400>
123. Garnham PC, Lainson R, Cooper W. The tissue stages and sporogony of *Plasmodium knowlesi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. sept 1957;51(5):384-96.
124. P. AMBROISE-THOMAS, L.K. BASCO, D.BAUOON, D. CAMUS, P. CARNEVALE, G. CHARMOT, et al. Le paludisme. ELLIPSES/AUPELF. ELLIPSES; 1991. 240 p.
125. ODDOUX Olivier. DEVELOPPEMENT D'UNE TECHNIQUE DE PCR EN TEMPS REEL POUR LE DIAGNOSTIC D'ESPECE DE *Plasmodium knowlesi* [THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE]. [Nancy]: UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1; 2010.
126. Nicolas X, Granier H, Martin J, Klotz F. Aspects épidémiologiques et thérapeutiques de l'infection plasmodiale à *Plasmodium vivax*. *Médecine Tropicale*. 2000;60(4):402-8.

127. Sterkers Y, Scherf A. Molécules de surface de l'hématie parasitée par Plasmodium falciparum. Implications physiopathologiques. Hématologie. 9 juill 2002;8(2):113-9.
128. Simpson JA, Aarons L, Collins WE, Jeffery GM, White NJ. Population dynamics of untreated Plasmodium falciparum malaria within the adult human host during the expansion phase of the infection. Parasitology. mars 2002;124(Pt 3):247-63.
129. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. Malaria. Nat Rev Dis Primers. 3 août 2017;3:17050.
130. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. Lancet. 22 févr 2014;383(9918):723-35.
131. Pascal Combemorel, Stéphanie Blandin. Cycle de vie de Plasmodium falciparum [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://planet-vie.ens.fr/sites/default/files/2020-09/Cycle%20Plasmodium%20falciparum\\_v3.png](https://planet-vie.ens.fr/sites/default/files/2020-09/Cycle%20Plasmodium%20falciparum_v3.png)
132. Institut Pasteur. Institut Pasteur. 2015. Paludisme. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>
133. World malaria report 2023 [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
134. Organisation mondiale de la Santé. World malaria report 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240040496>
135. Patouillard E, Griffin J, Bhatt S, Ghani A, Cibulskis R. Global investment targets for malaria control and elimination between 2016 and 2030. BMJ Glob Health. 16 mai 2017;2(2):e000176.
136. Organisation mondiale de la Santé. High burden to high impact: a targeted malaria response [Internet]. 2018 [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-CDS-GMP-2018.25>
137. Organisation mondiale de la Santé. Global technical strategy for malaria 2016-2030, 2021 update [Internet]. 2021 [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031357>
138. Organisation mondiale de la Santé. MAGICapp - Making GRADE the Irresistible Choice - Guidelines and Evidence summaries [Internet]. 2023 [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/#/guideline/7089>
139. Organisation mondiale de la Santé. Vaccins antipaludiques (RTS, S et R21) [Internet]. 2023 [cité 9 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>
140. MURA M. Vaccination contre le paludisme. Med Trop Sante Int. 3 mai 2023;3(2):mtsi.v3i2.2023.325.
141. Genton B. R21/Matrix-M™ malaria vaccine: a new tool to achieve WHO's goal to eliminate malaria in 30 countries by 2030? J Travel Med. 28 déc 2023;30(8):taad140.
142. EMA. European Medicines Agency. 2020. Mosquirix. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix>

143. Organisation mondiale de la Santé. Paludisme : Programme de mise en œuvre de la vaccination antipaludique (MVIP) [Internet]. 2020 [cité 13 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/malaria-vaccine-implementation-programme>
144. Organisation mondiale de la Santé. Livraisons de vaccin antipaludique dans les pays africains : dernières étapes avant la vaccination à plus grande échelle contre le paludisme [Internet]. 2023 [cité 9 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/22-11-2023-shipments-to-african-countries-herald-final-steps-toward-broader-vaccination-against-malaria--gavi--who-and-unicef>
145. Organisation mondiale de la Santé, UNICEF. 18 millions de doses du tout premier vaccin antipaludique attribuées à 12 pays africains pour 2023-2025 [Internet]. 2023 [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/05-07-2023-18-million-doses-of-first-ever-malaria-vaccine-allocated-to-12-african-countries-for-2023-2025--gavi--who-and-unicef>
146. Organisation mondiale de la Santé. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Données et tendances régionales. 2021;
147. ANOFEL. Parasitoses et mycoses: des régions tempérées et tropicales ; Réussir son DFASM - Connaissances clés. Elsevier Health Sciences; 2022. 537 p.
148. Organisation mondiale de la Santé. Données et tendances régionales: rapport 2022 sur le paludisme dans le monde [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/WHO-UCN-GMP-2022.08>
149. Organisation mondiale de la Santé. Préservons notre meilleure arme contre le paludisme [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/protecting-our-best-weapon-in-treating-malaria>
150. Institut Pasteur de Lille. Paludisme (ou Malaria) : symptômes, traitement et prévention [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/centre-prevention-sante-longevite/vaccins-et-voyages/paludisme/>
151. Bureau Régional de la Méditerranée Orientale - Guide National de Prise en charge du paludisme en Tunisie - Ministère de la Santé de la République Tunisienne, 2016 [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/images/anisdoc/gp842016.pdf>
152. Lamikanra AA, Brown D, Potocnik A, Casals-Pascual C, Langhorne J, Roberts DJ. Malarial anemia: of mice and men. *Blood*. 1 juill 2007;110(1):18-28.
153. Bouchaud O, Bruneel F, Caumes E, Houzé S, Imbert P, Pradines B, et al. Management and prevention of imported malaria. 2018 update of the 2007 French clinical guidelines. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 mars 2020;50(2):161-93.
154. Calderaro A, Montecchini S, Buttrini M, Piccolo G, Rossi S, Arcangeletti MC, et al. Malaria Diagnosis in Non-Endemic Settings: The European Experience in the Last 22 Years. *Microorganisms*. 31 oct 2021;9(11):2265.

155. Dupré A, Argy N, Houze S, Leleu A, Choquet C, Matheron S, et al. Imported malaria in metropolitan France, from recommendations to clinical practice - proposal for improvement. *Infect Dis Now*. nov 2021;51(8):667-72.
156. Gérard MARTET & François PEYRON. Diagnostic du paludisme [Internet]. 2000 [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <http://asmt.louis.free.fr/diagnostic.html#idenpar>
157. Bouchaud O, Bruneel F, Caumes E, Imbert P, Pradines B, Rapp C, et al. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation Mise à jour 2017 des RPC 2007. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). 2017;
158. Organisation mondiale de la Santé. Note d'orientation sur la primaquine en dose unique comme gamétocytocide dans le paludisme à *Plasmodium falciparum* [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2015. Report No.: WHO/HTM/GMP/2015.1. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338710>
159. Gogtay N., Kannan S., Thatte UM., Olliaro PL., Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013;10(CD008492). Disponible sur: [https://www.cochrane.org/fr/CD008492/INFECTN\\_traitement-combine-base-dartemisinine-tca-dans-le-paludisme-non-severe-cause-par-plasmodium-vivax](https://www.cochrane.org/fr/CD008492/INFECTN_traitement-combine-base-dartemisinine-tca-dans-le-paludisme-non-severe-cause-par-plasmodium-vivax)
160. Organisation mondiale de la Santé - Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé - Conférence internationale sur la Santé - Entrée en vigueur le 7 avril 1948 [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/FR/constitution-fr.pdf?ua=1>
161. Organisation Mondiale de la Santé - Charte d'Ottawa pour la promotion de la santé - Conférence internationale pour la promotion de la santé - 21 novembre 1986 [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.reseau-asteria.fr/wp-content/References/ottawa.pdf>
162. Organisation mondiale de la Santé - Rapport de la Commission Macroéconomie et Santé de l'OMS - CINQUANTE-CINQUIEME ASSEMBLEE MONDIALE DE LA SANTE - 23 avril 2002 [Internet]. [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: [https://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA55/fa555.pdf](https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/fa555.pdf)
163. Ministère de la Santé et de la Prévention. Moustiques vecteurs de maladies [Internet]. 2023 [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/moustiques>
164. Ameli (Assurance maladie en ligne). Prévention commune contre les moustiques [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pique-moustique-maladies/prevention-commune>
165. Loire-Atlantique.gouv - Livret de bonnes pratiques face au moustique Comment limiter sa prolifération ?, Annexe 11 - 2020 [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.loire-atlantique.gouv.fr/contenu/telechargement/57293/419403/file/Annexe%2011%20Livret%20de%20bonnes%20pratiques%20moustique.pdf>

166. Centre de vaccinations internationales Air France, par A.V.S. (Association Voyage et Santé). Protection contre les maladies transmises par les insectes [Internet]. 2015 [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vaccinations-airfrance.fr/vaccination-sante-voyage/conseils-voyage/protection-contre-les-maladies-transmises-par-les-insectes>
167. R. Boughriet. Actu-Environnement. Actu-environnement; 2014. Guyane : un insecticide interdit pour lutter contre le chikungunya. Disponible sur: <https://www.actu-environnement.com/ae/news/malathion-derogation-insecticide-neurotoxique-interdit-chikungunya-moutisques-22485.php4>
168. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé & Entente Interdépartementale pour la Démoustication du littoral méditerranéen - Surveillance du moustique *Aedes albopictus* en France métropolitaine Bilan 2019 - 2019 [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan\\_surv\\_albopictus\\_2019.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_surv_albopictus_2019.pdf)
169. Ministère de la Santé et de la Prévention. Cartes de présence du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/article/cartes-de-presence-du-moustique-tigre-aedes-albopictus-en-france-metropolitaine>
170. Krupa E, Schaffner F, Bender C, Mathieu B. Progression du moustique tigre en France : surveillance transfrontalière dans le Grand-Est. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 juill 2020;2020(524):53-61.
171. Ministère des Solidarités et de la Santé - Extension du moustique *Aedes albopictus* en France métropolitaine de 2004 à 2022- 2023 [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/extension\\_moustique\\_departements\\_annee\\_2004\\_a\\_2022.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/extension_moustique_departements_annee_2004_a_2022.pdf)
172. Entente interdépartementale pour la démoustication. L'EID Rhône-Alpes contrôle et surveille les oeufs, les larves et les moustiques adultes [Internet]. [cité 20 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.eid-rhonealpes.com/lutte/controle-et-surveillance>
173. Agence Régionale de Santé. Moustique tigre : tous responsables, ensemble, mobilisons-nous! [Internet]. 2023 [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/moustique-tigre-tous-responsables-ensemble-mobilisons-nous-3>
174. Johnson BJ, Hurst T, Quoc HL, Unlu I, Freebairn C, Faraji A, et al. Field Comparisons of the Gravid *Aedes* Trap (GAT) and BG-Sentinel Trap for Monitoring *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) Populations and Notes on Indoor GAT Collections in Vietnam. *J Med Entomol*. 1 mars 2017;54(2):340-8.
175. EID [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Projet VECTRAP : Piégeage des moustiques en réseau | EID Méditerranée. Disponible sur: <https://www.eid-med.org/projet-vecstrap/>
176. Entente interdépartementale pour la démoustication. EID. 2023 [cité 24 janv 2024]. Le rapport d'activité 2022. Disponible sur: [https://www.eid-med.org/actualites/bilans\\_ra2022/](https://www.eid-med.org/actualites/bilans_ra2022/)
177. Service MW. A battery-operated light-trap for sampling mosquito populations. *Bulletin of the World Health Organization*. 1970;43(4):635-41.

178. Sriwichai P, Karl S, Samung Y, Sumruayphol S, Kiattibutr K, Payakkapol A, et al. Evaluation of CDC light traps for mosquito surveillance in a malaria endemic area on the Thai-Myanmar border. *Parasites & Vectors*. 15 déc 2015;8(1):636.
179. Degefa T, Yewhalaw D, Zhou G, Atieli H, Githeko AK, Yan G. Evaluation of human-baited double net trap and human-odour-baited CDC light trap for outdoor host-seeking malaria vector surveillance in Kenya and Ethiopia. *Malar J*. 7 mai 2020;19(1):174.
180. David J. Sencer, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mosquito Light Trap | CDC Museum | [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/museum/history/mosquito.html>
181. ANOFEL, Sandrine Houzé, Laurence Delhaes. Parasitologie et mycologie médicales [Internet]. 2<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson; 2022. 560 p. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/parasitologie-et-mycologie-medicales-9782294777660.html>
182. Girod R, Le Goff G. Inventaire actualisé des moustiques (Diptera : Culicidae) des îlots français de Europa, Juan-de-Nova et Grande-Glorieuse (Canal du Mozambique, Océan Indien). *Bull Soc Path Exot*. 1 mai 2006;99.
183. Edwards FW. Mosquitoes of the Ethiopian Region. III.-Culicine Adults and Pupae. Mosquitoes of the Ethiopian Region III-Culicine Adults and Pupae [Internet]. 1941; Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19411000211>
184. Rozeboom LE. Mosquitoes of the Ethiopian Region. I. Larval Bionomics of Mosquitoes and Taxonomy of Culicine Larvae. G. H. E. Hopkins. *The Quarterly Review of Biology*. déc 1952;27(4):401-401.
185. Centre National de Référence du paludisme. Préparer son voyage [Internet]. Disponible sur: <https://cnr-paludisme.fr/preparer-son-voyage/>
186. Institut Pasteur de Lille. Vaccinations voyages - Paludisme, Zika... [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/centre-prevention-sante-longevite/vaccins-et-voyages/preparer-ses-voyages/>
187. Consulat général de France à Genève. La France en Suisse et au Liechtenstein - Consulat général de France à Genève. 2023 [cité 19 juill 2023]. Les réflexes à adopter en cas de voyage à l'étranger. Disponible sur: <https://geneve.consulfrance.org/Les-reflexes-a-adopter-cas-de-deplacement-temporaire-a-l-etranger>
188. Ministère de l'Europe et des affaires Étrangères. Ariane - France-Diplomatie [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://pastel.diplomatie.gouv.fr/fildariane/dyn/public/login.html>
189. Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. 2021. L'offre de service public en ligne du ministère. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/le-ministere-et-son-reseau/missions-organisation/l-offre-de-service-public-en-ligne-du-ministere/>
190. European Centre for Disease Prevention and Control. Santé des voyageurs [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/travellers-health>

191. Ministère de la Santé et de la Prévention. Liste des centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination contre la fièvre jaune (anti-amarile) [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination-fievre-jaune>
192. Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. Pèlerinage à la Mecque. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/arabie-saoudite/relations-bilaterales/pelerinage-a-la-mecque/>
193. Légifrance, MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. Journal officiel de la république Française. 2017. Arrêté du 29 novembre 2016 relatif aux zones en provenance desquelles les moyens de transport sont désinsectisés - Publications officielles - JORF n° 0005 du 06/01/2017. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=TMdL-5ZGUjEuWH7kSuUwuU\\_2LxmVqCrhJDv8Cb10R4c=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=TMdL-5ZGUjEuWH7kSuUwuU_2LxmVqCrhJDv8Cb10R4c=)
194. Aero Sense. Insecticide pour Aéronefs ASD | [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.aero-sense.com/index.php/fr/insecticide-pour-aeronefs-asd>
195. World Health Organization. Aircraft disinsection methods and procedures, 2nd ed [Internet]. 2023 [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240080317>
196. VIDAL [Internet]. 2016. Désinsectisation des aéronefs : Actualisation de la liste des pays avec des risques de paludisme et d'arboviroses. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19393-desinsectisation-des-aeronefs-actualisation-de-la-liste-des-pays-avec-des-risques-de-paludisme-et-d-arboviroses.html>
197. PSA Paris, A Callington group company. Aérosol spray insecticide pour cabine d'avion, insecticide pour aéronefs perméthrine [Internet]. 2018 [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.psa-paris.com/fr/catalogue-produits/nfai-permethrin/>
198. World Health Organization. RECOMMENDATIONS ON THE DISINSECTING OF AIRCRAFT = RECOMMANDATIONS SUR LA DÉSINSECTISATION DES AÉRONEFS. Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire. 1987;62(44):335-6.
199. Ministère de la Santé et de la Prévention. Contrôle sanitaire des aéronefs [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/securite-sanitaire/article/controle-sanitaire-des-aeronefs>
200. Trégoat JJ. Protection sanitaire, maladies, toxicomanie, épidémiologie, vaccination, hygiène. Revue Francophone des Laboratoires. mars 2006;2006(380):53-4.
201. Organisation mondiale de la Santé. Manuel de gestion des événements de santé publique dans le transport aérien : mis à jour en intégralité les informations sur la maladie à virus Ebola et la coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2016. 116 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/251542>
202. Pierre Bellagambi, Simon Lillamand. Qista [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.jaimelesstartups.fr/qista-une-borne-anti-moustique-ecologique-et-connectee/>

203. Poulin B, Lefebvre G, Muranyi-Kovacs C, Hilaire S. Mosquito Traps: An Innovative, Environmentally Friendly Technique to Control Mosquitoes. *Int J Environ Res Public Health*. 18 mars 2017;14(3):313.
204. Qista. A propos de Qista : notre parcours et nos collaborateurs [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://qista.com/fr/a-propos>
205. Qista. Maintenance et entretien de votre borne anti-moustique Qista [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://qista.com/fr/entretien-borne-qista>
206. Ministères Écologie Énergie Territoires. Qista ou comment se débarrasser des moustiques [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/qista-ou-comment-se-debarrasser-des-moustiques>
207. Qista. Concept des pièges antimoustiques Qista [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://qista.com/fr/concept-anti-moustique>
208. TECHNO BAM. Borne Anti Moustique (Dessins et modèles) - Data INPI [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://data.inpi.fr/dessins\\_modeles/FR20164214-001?q=borne%20moustique#FR20164214-001](https://data.inpi.fr/dessins_modeles/FR20164214-001?q=borne%20moustique#FR20164214-001)
209. Qista. Borne antimoustique pour particuliers [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://qista.com/fr/cible-particulier>
210. Qista. Conditions générales de vente [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://qista.com/fr/conditions-generales-de-vente>
211. Qista. Smart BAM - Borne antimoustique connectée [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://qista.com/fr/smart-bam-76.html>
212. Qista. Anti-moustique professionnel et collectivité [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://qista.com/fr/smart-bam-urbaine.html>
213. Qista. Actualités & nouveautés Qista [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://qista.com/fr/actualites/hyeres-poursuit-son-action-dans-la-demoustication-ecologique-avec-qista.html>
214. Ville d'Hyères les Palmiers [Internet]. 2019 [cité 5 janv 2023]. L'installation de 157 bornes anti-moustiques est en cours sur notre commune. Disponible sur: <https://www.hyeres.fr/actus/linstallation-de-157-bornes-anti-moustiques-est-en-cours-sur-notre-commune>
215. Les Echos Planète [Internet]. 2021. Qista, une guerre propre contre les moustiques. Disponible sur: <https://planete.lesechos.fr/solutions/qista-une-guerre-propre-contre-les-moustiques-10524/>
216. Direction Générale du Trésor français - APPEL À PROJETS SOLUTIONS INNOVANTES POUR LA VILLE DURABLE EN AFRIQUE, 2019 [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/d1a90146-7228-4732-beef-3f42dc1ef42a/files/458ba5f9-0a9a-456d-88e1-6d887ed6e5ff>

217. Agence Nationale de la Statistique et de la Démographie (ANSD). Senegal - Enquête sur les Indicateurs du Paludisme 2020-2021 [Internet]. 2021 [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://microdata.worldbank.org/index.php/catalog/4605>
218. Organisation mondiale de la Santé. Rapport 2023 sur le paludisme dans le monde [Internet]. 2023 [cité 2 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
219. Qista. Lutte contre le paludisme au Sénégal : Qista répond à l'appel à projets pour les Solutions innovantes pour la ville durable en Afrique [Internet]. 2019 [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://qista.com/fr/actualites/senegal-qista-en-lice-dans-la-quete-aux-solutions-innovantes-pour-la-ville-durable-en-afrique/>
220. Marine DELABIE. French Healthcare Association. 2021 [cité 5 janv 2023]. Lutte contre le paludisme à Djibouti : la jeune société française QISTA scelle le lancement de son propre laboratoire d'entomologie. Disponible sur: <https://frenchhealthcare-association.fr/2021/04/26/lutte-contre-le-paludisme-a-djibouti-la-jeune-societe-francaise-qista-scelle-le-lancement-de-son-propre-laboratoire-dentomologie/>
221. Reiter P. Expanded polystyrene balls: An idea for mosquito control. *Ann Trop Med Parasitol.* déc 1978;72(6):595-6.
222. Curtis CF, Maxwell CA. Tanzania: control of Culex vectors of filariasis. *The Lancet.* 1 juin 1997;349:S25-6.
223. Maxwell CA, Curtis CF, Haji H, Kisumku S, Thalib AI, Yahya SA. Control of Bancroftian filariasis by integrating therapy with vector control using polystyrene beads in wet pit latrines. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84(5):709-14.
224. Darriet F, éditeur. 1. Modes d'action des principaux insecticides dans la lutte contre les moustiques. In: *Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides* [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 13 avr 2023]. p. 27-36. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9959>
225. Global Partnership to Roll Back Malaria. Questions fréquemment posées à propos de l'utilisation du DDT pour la lutte antivectorielle [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2004 [cité 18 avr 2023]. Report No.: WHO/HTM/RBM/2004.54. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68629>
226. Cécile DUFAURE. INSECTICIDES ET SANTÉ HUMAINE : Aspects toxicologiques, épidémiologiques et juridiques [Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie]. [Limoges]: Université de Limoges; 2012.
227. Santé Publique France. Étude de santé sur l'environnement la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition. 2021 [cité 17 avr 2023]. Imprégnation de la population française par les organochlorés spécifiques et les chlorophénols. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-organochlores-specifiques-et-les-chlorophenols.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014>
228. Soko W, Chimbari MJ, Mukaratirwa S. Insecticide resistance in malaria-transmitting mosquitoes in Zimbabwe: a review. *Infect Dis Poverty.* 26 oct 2015;4:46.

229. Lumjuan N, McCarroll L, Prapanthadara L aied, Hemingway J, Ranson H. Elevated activity of an Epsilon class glutathione transferase confers DDT resistance in the dengue vector, *Aedes aegypti*. *Insect Biochem Mol Biol*. août 2005;35(8):861-71.
230. United Nations Treaty Collection. Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants [Internet]. 2001 [cité 6 juill 2023]. Disponible sur: [https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=IND&mtdsg\\_no=XXVII-15&chapter=27&clang=\\_fr](https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=IND&mtdsg_no=XXVII-15&chapter=27&clang=_fr)
231. El Mrabet K. Développement d'une méthode d'analyse de résidus de pesticides par dilution isotopique associée à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les matrices céréalières après extraction en solvant chaud pressurisé [Internet] [These de doctorat]. [Paris]: Université Pierre et Marie Curie; 2008 [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2008PA066433>
232. Petroianu GA. Synthesis of tetraethyl pyrophosphate (TEPP): from physician Abbot and pharmacist Riegel to chemist Nylen. *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 8 juin 2015;70(6):427-34.
233. Santé Publique France. Étude de santé sur l'environnement la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition. 2021 [cité 13 mai 2023]. Imprégnation de la population française par les pesticides organophosphorés. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-pesticides-organophosphores.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
234. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization. Carbamate pesticides: a general introduction [Internet]. World Health Organization; 1986 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38687>
235. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par les carbamates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. 2021 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-carbamates.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
236. LHOSTE Jean. Insecticides organiques de synthèse. ORSTOM France - Éditeur scientifique; 1956.
237. Catalano J. Mechanisms of neurotoxicity of organophosphates, carbamates, and alkylating agents [Internet] [Ph.D.]. [Ann Arbor, United States]: University of Maryland Baltimore; 2007 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.proquest.com/docview/304778542/abstract/C7F7FA7F40804ECFPQ/1>
238. Fabresse N, Alvarez JC. Épidémiologie des intoxications aiguës. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 1 déc 2020;32(4):291-300.
239. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par les pyrethrinoïdes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. 2021 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-pyrethrinoides.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>

240. EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments). Pesticides [Internet]. 2023 [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/pesticides>
241. Organisation mondiale de la Santé. Manuel pour le suivi de la résistance aux insecticides et la sélection d'interventions appropriées [Internet]. 2022 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240051089>
242. Busvine JR. The importance of synthetic pyrethroids\*. Bulletin of the World Health Organization. 1960;22(5):590-2.
243. Insecticide Resistance Action Committee. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Insecticide\\_Resistance\\_Action\\_Committee&oldid=200709665](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Insecticide_Resistance_Action_Committee&oldid=200709665)
244. Sparks TC, Nauen R. IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management. Pesticide Biochemistry and Physiology. 1 juin 2015;121:122-8.
245. IRAC [Internet]. 2023 [cité 13 avr 2023]. About the Insecticide Resistance Action Committee (IRAC). Disponible sur: <https://irac-online.org/international/introduction/>
246. Insecticide Resistance Action Committee - MODE OF ACTION CLASSIFICATION SCHEME - 09/2023 [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://irac-online.org/documents/moa-classification/>
247. Insecticide Resistance Action Committee - Mode of action Classification / Structures poster - 03/2023 [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://irac-online.org/documents/moa-structures-poster-english/?ext=pdf>
248. David JP, Ismail HM, Chandor-Proust A, Paine MJ. Role of cytochrome P450s in insecticide resistance: impact on the control of mosquito-borne diseases and use of insecticides on Earth. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 19 févr 2013;368(1612):20120429.
249. FOLIA VETERINARIA - Effets indésirables et intoxication par les pyréthrinoides utilisés contre les ectoparasites chez le chien et le chat - 2003 [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.vetcompendium.be/sites/default/files/03fvf3b\\_0.pdf](https://www.vetcompendium.be/sites/default/files/03fvf3b_0.pdf)
250. Dr BOUCHALA F. - LES PYRETHRINOIDES - Université Ferhat Abbas Sétif 1 - 2020 [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/LES\\_PYRETHRINOIDES\\_2020.pdf](https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/LES_PYRETHRINOIDES_2020.pdf)
251. Salgado VL, Irving SN, Miller TA. The importance of nerve terminal depolarization in pyrethroid poisoning of insects. Pesticide Biochemistry and Physiology. 1 oct 1983;20(2):169-82.
252. Fukuto TR. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. Environ Health Perspect. juill 1990;87:245-54.
253. P. CHAMP. Mode d'action et utilisation des organophosphorés. Mode d'action et utilisation des insecticides. In Angers: ACTA; 1985. p. 225-45.
254. Abd-Ella A. ETUDE DU MODE D'ACTION NEUROTOXIQUE D'UN REPULSIF, LE DEET UTILISE SEUL ET EN ASSOCIATION AVEC UN INSECTICIDE SUR L'ACETYLCHOLINESTERASE

DES DUM NEURONES D'UN INSECTE LA Spécialité : Sciences Agronomique [THESE DE DOCTORAT Spécialité : Sciences Agronomique]. [Angers]: Université d'Angers; 2011.

255. Gerald F. O'Malley, Rika O'Malley. Manuels MSD pour le grand public. 2022 [cité 17 avr 2023]. Intoxication par les insecticides - Lésions et intoxications. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/l%C3%A9sions-et-intoxications/intoxication/intoxication-par-les-insecticides>
256. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (IRSST) - O. Samuel & L. Saint-Laurent - Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides - 06/2007 [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/045\\_pesticides\\_agriculture.pdf](https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/045_pesticides_agriculture.pdf)
257. Onil Samuel, Louis St-Laurent. Profil toxicologique des insecticides retenus pour le contrôle des insectes adultes impliqués dans la transmission du virus du Nil occidental au Québec. Institut National de Santé Publique du Québec. févr 2005;86.
258. Organisation mondiale de la Santé. Classification OMS recommandée des pesticides en fonction des dangers qu'ils présentent et lignes directrices pour la classification 2019 [Internet]. 2020 [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240005662>
259. Ray DE, Forshaw PJ. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(2):95-101.
260. WHO Pesticide Evaluation Scheme, World Health Organization Chemical Safety Team. Safety of pyrethroids for public health use [Internet]. World Health Organization; 2005 [cité 23 avr 2023]. Report No.: WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.10. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69008>
261. Gouvernement du Canada C canadien d'hygiène et de sécurité au travail. CCHST: Qu'est-ce que DL<sub>50</sub> et CL<sub>50</sub>? [Internet]. 2023 [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html>
262. Wilks MF. Pyrethroid-induced paresthesia--a central or local toxic effect? *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(2):103-5.
263. Zaim M, Aitio A, Nakashima N. Safety of pyrethroid-treated mosquito nets. *Med Vet Entomol.* mars 2000;14(1):1-5.
264. Jayaraj R, Megha P, Sreedev P. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdiscip Toxicol.* déc 2016;9(3-4):90-100.
265. Ejaz S, Akram W, Lim CW, Lee JJ, Hussain I. Endocrine disrupting pesticides: a leading cause of cancer among rural people in Pakistan. *Exp Oncol.* juin 2004;26(2):98-105.
266. Subramaniam K, Solomon J. Organochlorine pesticides BHC and DDE in human blood in and around Madurai, India. *Indian J Clin Biochem.* sept 2006;21(2):169-72.
267. Dr BENBOUDIAF Sabah. Pesticides Organochlorés. Cours 5eme année pharmacie présenté à; 2019; Université Ferhat Abbas, Sétif.

268. Rusiecki JA, Baccarelli A, Bollati V, Tarantini L, Moore LE, Bonfeld-Jorgensen EC. Global DNA hypomethylation is associated with high serum-persistent organic pollutants in Greenlandic Inuit. *Environ Health Perspect.* nov 2008;116(11):1547-52.
269. Kaiser J. Endocrine disrupters. Panel cautiously confirms low-dose effects. *Science.* 27 oct 2000;290(5492):695-7.
270. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 21 avr 1993;85(8):648-52.
271. Xu X, Dailey AB, Talbott EO, Ilacqua VA, Kearney G, Asal NR. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environ Health Perspect.* janv 2010;118(1):60-6.
272. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* oct 2002;17(10):2715-24.
273. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol.* 1 mars 2010;171(5):593-601.
274. Forns J, Lertxundi N, Aranbarri A, Murcia M, Gascon M, Martinez D, et al. Prenatal exposure to organochlorine compounds and neuropsychological development up to two years of life. *Environ Int.* 15 sept 2012;45:72-7.
275. Torres-Sánchez L, Schnaas L, Cebrián ME, Hernández M del C, Valencia EO, García Hernández RM, et al. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment: a follow-up from 12 to 30 months of age. *Neurotoxicology.* nov 2009;30(6):1162-5.
276. Goutte A, Meillère A, Barbraud C, Budzinski H, Labadie P, Peluhet L, et al. Demographic, endocrine and behavioral responses to mirex in the South polar skua. *Science of The Total Environment.* 1 août 2018;631-632:317-25.
277. Aurélie GOUTTE, Olivier CHASTEL. Centre national de la recherche scientifique (CNRS). 2018 [cité 17 avr 2023]. Des pesticides interdits depuis plus de 40 ans continuent d'empoisonner les oiseaux de l'Antarctique | INEE. Disponible sur: <https://www.inee.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/des-pesticides-interdits-depuis-plus-de-40-ans-continuent-dempoisonner-les-oiseaux-de>
278. Briz V, Molina-Molina JM, Sánchez-Redondo S, Fernández MF, Grimalt JO, Olea N, et al. Differential estrogenic effects of the persistent organochlorine pesticides dieldrin, endosulfan, and lindane in primary neuronal cultures. *Toxicol Sci.* avr 2011;120(2):413-27.
279. World Health Organization, United Nations Environment Programme, International Labour Organization, International Programme on Chemical Safety. Organophosphorus insecticides: a general introduction [Internet]. World Health Organization; 1986 [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40198>
280. Abdenmour Zertal - Université des Frères Mentouri Constantine 1 - Cours pesticides L3 - Chapitre 2 : Organochlorés - 2021.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/cours%20pesticides%20L3-2021.pdf>

281. Kouraichi N, Thabet H. Prise en charge des intoxications organophosphorées aux urgences. In: LES INTOXICATIONS : QUOI DE NEUF EN 2008 ? 2008. p. 781--788.
282. Gerald F. O'Malley, Rika O'Malley. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2022 [cité 17 avr 2023]. Intoxication par les organophosphorés et les carbamates - Blessures; empoisonnement. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/intoxications-empoisonnements/intoxication-par-les-organophosphor%C3%A9s-et-les-carbamates>
283. Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Garrigou A, Canal-Raffin M, Raheison C, Brochard P, et al. Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central : état des connaissances épidémiologiques. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 oct 2012;60(5):389-400.
284. World Health Organization. Global Malaria Programme. Global plan for insecticide resistance management in malaria vectors. 2012;131.
285. World Health Organization, Diseases UBSP for R and T in T. Global vector control response 2017-2030 [Internet]. World Health Organization; 2017 [cité 20 avr 2023]. Report No.: WHO/HTM/GVCR/2017.01. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259002>
286. Centre National d'Expertise sur les Vecteurs - Rapport\_Utilisation insecticides gestion resistance - 02/2014 [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.anses.fr/fr/system/files/CNEV-Ft-Fev2014-Rapport\\_Utilisation\\_insecticides\\_gestion\\_resistance.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/CNEV-Ft-Fev2014-Rapport_Utilisation_insecticides_gestion_resistance.pdf)
287. Hollingworth RM, Dong K. The biochemical and molecular genetic basis of resistance to pesticides in arthropods. *Global pesticide resistance in arthropods*. janv 2008;40-89.
288. Darriet F, N'Guessan R, Koffi AA, Yao Lucien K, Doannio JMC, Chandre F, et al. Impact de la résistance aux pyréthriinoïdes sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées dans la prévention du paludisme : résultats des essais en cases expérimentales avec la deltaméthrine SC. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. 1 janv 2000;93.
289. Henry MC, Assi SB, Rogier C, Dossou-Yovo J, Chandre F, Guillet P, et al. Protective efficacy of lambda-cyhalothrin treated nets in *Anopheles gambiae* pyrethroid resistance areas of Côte d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg*. nov 2005;73(5):859-64.
290. N'Guessan R, Corbel V, Akogbéto M, Rowland M. Reduced efficacy of insecticide-treated nets and indoor residual spraying for malaria control in pyrethroid resistance area, Benin. *Emerg Infect Dis*. févr 2007;13(2):199-206.
291. Trape JF, Tall A, Diagne N, Ndiath O, Ly AB, Faye J, et al. Malaria morbidity and pyrethroid resistance after the introduction of insecticide-treated bednets and artemisinin-based combination therapies: a longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. déc 2011;11(12):925-32.
292. Weill M, Malcolm C, Chandre F, Mogensen K, Berthomieu A, Marquine M, et al. The unique mutation in ace-1 giving high insecticide resistance is easily detectable in mosquito vectors. *Insect Mol Biol*. févr 2004;13(1):1-7.
293. Ortelli F, Rossiter LC, Vontas J, Ranson H, Hemingway J. Heterologous expression of four glutathione transferase genes genetically linked to a major insecticide-resistance locus from the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Biochem J*. 1 août 2003;373(Pt 3):957-63.

294. Chiu TL, Wen Z, Rupasinghe SG, Schuler MA. Comparative molecular modeling of *Anopheles gambiae* CYP6Z1, a mosquito P450 capable of metabolizing DDT. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 juill 2008;105(26):8855-60.
295. Müller P, Warr E, Stevenson BJ, Pignatelli PM, Morgan JC, Steven A, et al. Field-caught permethrin-resistant *Anopheles gambiae* overexpress CYP6P3, a P450 that metabolises pyrethroids. *PLoS Genet*. nov 2008;4(11):e1000286.
296. Stevenson BJ, Bibby J, Pignatelli P, Muangnoicharoen S, O'Neill PM, Lian LY, et al. Cytochrome P450 6M2 from the malaria vector *Anopheles gambiae* metabolizes pyrethroids: Sequential metabolism of deltamethrin revealed. *Insect Biochem Mol Biol*. juill 2011;41(7):492-502.
297. Suwanchaichinda C, Brattsten LB. Induction of microsomal cytochrome P450s by tire-leachate compounds, habitat components of *Aedes albopictus* mosquito larvae. *Arch Insect Biochem Physiol*. févr 2002;49(2):71-9.
298. Riaz MA, Poupardin R, Reynaud S, Strode C, Ranson H, David JP. Impact of glyphosate and benzo[a]pyrene on the tolerance of mosquito larvae to chemical insecticides. Role of detoxification genes in response to xenobiotics. *Aquat Toxicol*. 4 juin 2009;93(1):61-9.
299. Poupardin R, Reynaud S, Strode C, Ranson H, Vontas J, David JP. Cross-induction of detoxification genes by environmental xenobiotics and insecticides in the mosquito *Aedes aegypti*: impact on larval tolerance to chemical insecticides. *Insect Biochem Mol Biol*. mai 2008;38(5):540-51.
300. Manguin Sylvie, Carnevale Pierre, Mouchet Jean, Coosemans M., Julvez J., Sircoulon Jacques. Biodiversity of malaria in the world. Horizon Pleins textes. 32 avenue Henri Varagnat 93140 Bondy Cedex; 2008.
301. Wood OR, Hanrahan S, Coetzee M, Koekemoer LL, Brooke BD. Cuticle thickening associated with pyrethroid resistance in the major malaria vector *Anopheles funestus*. *Parasites & Vectors*. 4 août 2010;3(1):67.
302. Pedrini N, Mijailovsky SJ, Girotti JR, Stariolo R, Cardozo RM, Gentile A, et al. Control of pyrethroid-resistant Chagas disease vectors with entomopathogenic fungi. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(5):e434.
303. Roberts DR, Andre RG. Insecticide resistance issues in vector-borne disease control. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;50(6 Suppl):21-34.
304. Scott JG. Cytochromes P450 and insecticide resistance. *Insect Biochem Mol Biol*. sept 1999;29(9):757-77.
305. Institut de Recherche pour le Développement. JEAI BIOECORIA : Bio-écologie et Résistance aux Insecticides des Anophèles | Site Web IRD [Internet]. 2022 [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ird.fr/jeai-bioecoria-bio-ecologie-et-resistance-aux-insecticides-des-anopheles>
306. Organisation mondiale de la Santé. 2023 Alerte vectorielle : invasion et propagation d'*Anopheles stephensi* en Afrique et à Sri Lanka [Internet]. 2023 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240067714>

307. World Health Organization. Vector alert: Anopheles stephensi invasion and spread: Horn of Africa, the Republic of the Sudan and surrounding geographical areas, and Sri Lanka: information note [Internet]. World Health Organization; 2019 [cité 20 avr 2023]. Report No.: WHO/HTM/GMP/2019.09. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326595>
308. Sinka ME, Pironon S, Massey NC, Longbottom J, Hemingway J, Moyes CL, et al. A new malaria vector in Africa: Predicting the expansion range of Anopheles stephensi and identifying the urban populations at risk. Proceedings of the National Academy of Sciences. 6 oct 2020;117(40):24900-8.
309. Hamlet A, Dengela D, Tongren JE, Tadesse FG, Bousema T, Sinka M, et al. The potential impact of Anopheles stephensi establishment on the transmission of Plasmodium falciparum in Ethiopia and prospective control measures. BMC Medicine. 20 avr 2022;20(1):135.
310. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices pour la lutte contre les vecteurs du paludisme [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2019 [cité 8 mai 2023]. 88 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328164>
311. Institut Pasteur [Internet]. 2016. Recommandations générales Paludisme. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/vaccination/recommandations-generales>
312. World Health Organization. Indoor residual spraying: an operational manual for indoor residual spraying (IRS) for malaria transmission control and elimination [Internet]. World Health Organization; 2015 [cité 25 avr 2023]. 125 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/177242>
313. Sherrard-Smith E, Griffin JT, Winskill P, Corbel V, Pennetier C, Djénontin A, et al. Systematic review of indoor residual spray efficacy and effectiveness against Plasmodium falciparum in Africa. Nat Commun. 26 nov 2018;9(1):4982.
314. World Health Organization. Social Mobilization and Training Team. WHOPES : système OMS d'évaluation de pesticides utilisés en santé publique [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2001 [cité 25 avr 2023]. Report No.: WHO/CDS/CPE/SMT/2001.10. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68123>
315. PARLEMENT EUROPÉEN. Règlement (UE) no 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides - Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. Journal officiel de l'Union européenne. 2012;
316. EID [Internet]. [cité 9 mai 2023]. Lutte antivectorielle (LAV). Disponible sur: <https://www.eid-med.org/lutte-antivectorielle-lav-moustique-tigre/>
317. HCSP. Chikungunya et emploi du malathion en Guyane : Le HCSP recommande de ne pas renoncer trop vite à cet outil de lutte contre les moustiques qui propagent le virus [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 avr [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=499>
318. MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. Arrêté du 5 août 2014 autorisant par dérogation la mise à disposition sur le marché et l'utilisation du malathion en Guyane pour une période de 180 jours. JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE.

319. World Health Organization, WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES), Pan American Health Organization. Manual for Indoor Residual Spraying. Application of Residual Spray for Vector Control. Third Edition 2007 [Internet]. 2007 [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.paho.org/en/documents/manual-indoor-residual-spraying-application-residual-spray-vector-control-third-edition>
320. World Health Organization. Regional Office for Africa. Implementation of indoor residual spraying to assess feasibility in Sierra Leone: final report of a pilot project [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Africa; 2015 [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205918>
321. Massiera G. Une nouvelle formulation de Bti (biopesticide): formulation flottante de biopesticide pour une démoustication efficace et durable Résistances et méthodes alternatives,. Les Cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail. 2017;(10):10, 16-7.
322. Margalit J. Discovery of *Bacillus thuringiensis israelensis*. In: de Barjac H, Sutherland DJ, éditeurs. Bacterial Control of Mosquitoes & Black Flies: Biochemistry, Genetics & Applications of *Bacillus thuringiensis israelensis* and *Bacillus sphaericus* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1990 [cité 23 janv 2023]. p. 3-9. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-94-011-5967-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-94-011-5967-8_1)
323. Jean O. Lacoursière, Jacques Boisvert. Le *Bacillus thuringiensis israelensis* et le contrôle des insectes piqueurs au Québec. Québec: ministère de l'Environnement; 2004 mars p. 101. (Envirodoq no ENV/2004/0278 - document préparé par l'Université du Québec à Trois-Rivières pour le ministère de l'Environnement du Québec).
324. EID [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Bti / produits utilisés. Disponible sur: <https://www.eid-med.org/bti-les-produits-utilises/>
325. Tetreau G, Banneville AS, Andreeva EA, Brewster AS, Hunter MS, Sierra RG, et al. Serial femtosecond crystallography on in vivo-grown crystals drives elucidation of mosquitoicidal Cyt1Aa bioactivation cascade. Nat Commun. 2 mars 2020;11(1):1153.
326. Aly C, Mulla MS, Xu BZ, Schnetter W. Rate of ingestion by mosquito larvae (Diptera: Culicidae) as a factor in the effectiveness of a bacterial stomach toxin. J Med Entomol. 1988;25:191-6.
327. Nayar JK, Knight JW, Ali A, Carlson DB, O'Bryan PD. Laboratory evaluation of biotic and abiotic factors that may influence larvicidal activity of *Bacillus thuringiensis* serovar. *israelensis* against two Florida mosquito species. J Am Mosq Control Assoc. mars 1999;15(1):32-42.
328. Becker N, Zgomba M, Ludwig M, Petric D, Rettich F. Factors influencing the activity of *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* treatments. J Am Mosq Control Assoc. 1992;8(3):285-9.
329. Ramoska. Field tests of 2 granular *Bacillus thuringiensis* h 14 formulations against snowpool aedes spp. Mosquito Newspart. 1 janv 1984;44(2):236-9.
330. Purcell BH. EFFECTS OF *BACILLUS THURINGIENSIS* VAR. *ISRAELENIS* ON *AEDES TAENIORHYNCHUS* AND SOME NON-TARGET ORGANISMS IN THE SALT MARSH. Mosquito news (USA). 1984;(41):476-84.

331. Moore D. *Bacillus thuringiensis*, an environmental biopesticide: theory and practice. *Bull Entomol Res.* 1994;84(1):143-143.
332. Jakob C, Poulin B. Indirect effects of mosquito control using Bti on dragonflies and damselflies (Odonata) in the Camargue. *Insect Conservation and Diversity.* 2016;9(2):161-9.
333. Brühl CA, Després L, Frör O, Patil CD, Poulin B, Tetreau G, et al. Environmental and socioeconomic effects of mosquito control in Europe using the biocide *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (Bti). *Sci Total Environ.* 1 juill 2020;724:137800.
334. SAMBBA OBV Batiscan-Champlain. Plan régional des milieux humides et hydriques. 2021. [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: [http://sambba.qc.ca/wp-content/uploads/2021/06/2021-06-14-Contexte-Environnemental\\_Des\\_Chenaux.pdf](http://sambba.qc.ca/wp-content/uploads/2021/06/2021-06-14-Contexte-Environnemental_Des_Chenaux.pdf)
335. ICI.Radio-Canada.ca ZE. Le Bti, un insecticide inoffensif? [Internet]. Radio-Canada.ca; 2020. Disponible sur: <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1695019/bti-insecticide-larvicide-etude-danger-ecosystemes>
336. Jauffret G., Londi E., Picquet A., Huss B. Rapport sur l'usage du BTI pour la démoustication en Camargue. 2009, CDC [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.departement13.fr/fileadmin/user\\_upload/agenda\\_21/CDC/CDC04.pdf](https://www.departement13.fr/fileadmin/user_upload/agenda_21/CDC/CDC04.pdf)
337. Singer S. Introduction to the Study of *Bacillus sphaericus* as a Mosquito Control Agent. In: de Barjac H, Sutherland DJ, éditeurs. *Bacterial Control of Mosquitoes & Black Flies: Biochemistry, Genetics & Applications of Bacillus thuringiensis israelensis and Bacillus sphaericus* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1990. p. 221-7. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-94-011-5967-8\\_13](https://doi.org/10.1007/978-94-011-5967-8_13)
338. Zahiri N, Su T, Mulla M. Strategies for the Management of Resistance in Mosquitoes to the Microbial Control Agent *Bacillus sphaericus*. *Journal of medical entomology.* 2002;39:513-20.
339. Karch S, Monteny N, Jullien JL, Sinègre G, Coz J. Control of *Culex pipiens* by *Bacillus sphaericus* and role of nontarget arthropods in its recycling. *J Am Mosq Control Assoc.* mars 1990;6(1):47-54.
340. Meilleur L, Lacoursière JO, Boisvert J. Le *Bacillus sphaericus*, Utilisation pour le contrôle des moustiques. Québec, ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs, document préparé par l'Université du Québec à Trois-Rivières pour le ministère de l'Environnement du Québec. 2010;
341. Davidson EW. Variation in binding of *Bacillus sphaericus* toxin and wheat germ agglutinin to larval midgut cells of six species of mosquitoes. *J Invertebr Pathol.* mars 1989;53(2):251-9.
342. Darboux I, Nielsen-LeRoux C, Charles JF, Pauron D. The receptor of *Bacillus sphaericus* binary toxin in *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) midgut: molecular cloning and expression. *Insect Biochem Mol Biol.* sept 2001;31(10):981-90.
343. Silva-Filha MH, Nielsen-LeRoux C, Charles JF. Identification of the receptor for *Bacillus sphaericus* crystal toxin in the brush border membrane of the mosquito *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Insect Biochem Mol Biol.* août 1999;29(8):711-21.

344. Avis de l'ANSES : Rapport d'expertise collective - Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV), 2013 [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2012sa0028Ra.pdf>
345. Mulla MS, Darwazeh HA, Davidson EW, Dulmage HT, Singer S. Larvicidal activity and field efficacy of *Bacillus sphaericus* strains against mosquito larvae and their safety to nontarget organisms. *Mosquito news (USA)*. 1984;(44):336-42.
346. Rodcharoen J, Mulla MS. Comparative Ingestion Rates of *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) Susceptible and Resistant to *Bacillus sphaericus*. *Journal of Invertebrate Pathology*. 1995;66(3):242-8.
347. Damiens D, Martin G, Deswattines P, Hance T. Toxicité et rémanence d'une nouvelle formulation du *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* sur les larves de *Culex pipiens* L. et *Aedes geniculatus* (Oliver) (Diptera: Culicidae) en eaux usées. *Entomol Faun*. 2011;(63):157-63.
348. PubChem. National Center for Biotechnology Information. 2023 [cité 2 oct 2023]. PubChem Compound Summary for CID 17754356, Spinosad 10 microg/mL in Acetonitrile. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/17754356>
349. Salgado VL. Studies on the Mode of Action of Spinosad: Insect Symptoms and Physiological Correlates. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1998;60(2):91-102.
350. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de substances actives et produits biocides, 2016 [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2015SA0169.pdf>
351. Chincholkar SB, Mukerji KG. Spinosad – un biopesticide hautement compatible dans les systèmes de lutte intégrée. *Dossiers Biocontrôle*. 2007;(11).
352. Environmental Protection Agency (USA). [archive.epa.gov](https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/temephos_red.html). 2016. Temephos RED | Pesticides | US EPA. Disponible sur: [https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/temephos\\_red.html](https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/temephos_red.html)
353. Commission Européenne. Décision de la Commission du 24 janvier 2011 relatif à la mise sur le marché de produits biocides contenant du téméphos, en vue d'une utilisation essentielle, dans les départements français d'Outre-Mer [notifiée sous le numéro C(2011) 167]. *Journal officiel de l'Union européenne*. 24 janv 2011;
354. Brigitte AUTRAN, Fabrice CARRAT, Yvanie CAILLE, Simon CAUCHEMEZ, Julie CONTENTI, Annabel DESGREES du LOU, et al. Avis du Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires (Covars) du 3 avril 2023 sur les risques sanitaires de la dengue et autres arboviroses à aedes en lien avec le changement climatique. Ministère de l'enseignement et de la recherche, avis transmis aux autorités nationales. 3 avr 2023;
355. Bechini L. Piqûres de moustiques, un risque sanitaire à ne pas négliger [THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE]. [Marseille]: Aix Marseille Université; 2017.
356. Avis de l'Anses : Rapport d'expertise collective - Résistance des moustiques vecteurs aux insecticides, 2021 [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOCIDES2020SA0029Ra.pdf>

357. O'Brochta D, George K, Xu H. Transposons for insect transformation. *Transgenic Insects: Techniques and Applications*. 2014;1-17.
358. Angevin F., Bagnis C., Bar-Hen A., Barny, M.-A. Comité Scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies - Avis en réponse à la saisine HCB du 12 octobre 2015 concernant l'utilisation de moustiques génétiquement modifiés dans le cadre de la lutte antivectorielle. Paris, le 31 mai 2017. Haut Conseil des Biotechnologies. 2017;
359. Hammond AM, Nolan T. Sex-, tissue- and stage-specific transgene expression. *Transgenic insects: techniques and applications*. 2014;29-50.
360. Jasinskiene N, Coates CJ, Benedict MQ, Cornel AJ, Rafferty CS, James AA, et al. Stable transformation of the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*, with the Hermes element from the housefly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(7):3743-7.
361. Grossman GL, Rafferty CS, Clayton JR, Stevens TK, Mukabayire O, Benedict MQ. Germline transformation of the malaria vector, *Anopheles gambiae*, with the piggyBac transposable element. *Insect Mol Biol*. 2001;10(6):597-604.
362. Adelman ZN, Tu Z. Control of Mosquito-Borne Infectious Diseases: Sex and Gene Drive. *Trends Parasitol*. mars 2016;32(3):219-29.
363. Hall AB, Basu S, Jiang X, Qi Y, Timoshevskiy VA, Biedler JK, et al. A male-determining factor in the mosquito *Aedes aegypti*. *Science*. 2015;348(6240):1268-70.
364. Krzywinska E, Dennison NJ, Lycett GJ, Krzywinski J. A maleness gene in the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*. 1 juill 2016;353(6294):67-9.
365. Ben Yacoub T, Wohlschlegel J, Sahel JA, Zeitz C, Audo I. CRISPR/Cas9 : de la recherche à l'application thérapeutique. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2023;(46):398-407.
366. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-21.
367. Mali P, Yang L, Esvelt KM, Aach J, Guell M, DiCarlo JE, et al. RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science*. 15 févr 2013;339(6121):823-6.
368. Komor AC, Badran AH, Liu DR. CRISPR-Based Technologies for the Manipulation of Eukaryotic Genomes. *Cell*. 12 janv 2017;168(1-2):20-36.
369. Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, Church GM. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife*. 17 juill 2014;3:e03401.
370. Burt A. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proc Biol Sci*. 7 mai 2003;270(1518):921-8.
371. Belfort M, Roberts RJ. Homing endonucleases: keeping the house in order. *Nucleic Acids Res*. 1 sept 1997;25(17):3379-88.
372. Windbichler N, Menichelli M, Papathanos PA, Thyme SB, Li H, Ulge UY, et al. A synthetic homing endonuclease-based gene drive system in the human malaria mosquito. *Nature*. 12 mai 2011;473(7346):212-5.

373. Gantz VM, Bier E. Genome editing. The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science*. 24 avr 2015;348(6233):442-4.
374. Galizi R, Doyle LA, Menichelli M, Bernardini F, Deredec A, Burt A, et al. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nat Commun*. 10 juin 2014;5:3977.
375. Hammond A, Galizi R, Kyrou K, Simoni A, Siniscalchi C, Katsanos D, et al. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nat Biotechnol*. janv 2016;34(1):78-83.
376. Gantz VM, Jasinskiene N, Tatarenkova O, Fazekas A, Macias VM, Bier E, et al. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 déc 2015;112(49):E6736-6743.
377. Wyss JH. Screwworm eradication in the Americas. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;916:186-93.
378. Oliva CF, Benedict MQ, Collins CM, Baldet T, Bellini R, Bossin H, et al. Sterile Insect Technique (SIT) against *Aedes* Species Mosquitoes: A Roadmap and Good Practice Framework for Designing, Implementing and Evaluating Pilot Field Trials. *Insects*. 24 févr 2021;12(3):191.
379. Andrianjakarivony HF, Damiens D, Marquereau L, Gaudillat B, Habchi-Hanriot N, Gouagna LC. Could Sterile *Aedes albopictus* Male Releases Interfere with *Aedes aegypti* Population in Reunion Island? *Insects*. 29 janv 2022;13(2):146.
380. Maïga H, Bakhom MT, Mamai W, Diouf G, Bimbilé Somda NS, Wallner T, et al. From the Lab to the Field: Long-Distance Transport of Sterile *Aedes* Mosquitoes. *Insects*. 18 févr 2023;14(2):207.
381. Gouagna LC, Damiens D, Oliva CF, Boyer S, Le Goff G, Brengues C, et al. Strategic Approach, Advances, and Challenges in the Development and Application of the SIT for Area-Wide Control of *Aedes albopictus* Mosquitoes in Reunion Island. *Insects*. 7 nov 2020;11(11):770.
382. Agence Régionale de Santé La Réunion. La Technique de l'Insecte Stérile (TIS) réduit la fertilité du moustique *Aedes albopictus* jusqu'à 60% [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.lareunion.ars.sante.fr/la-technique-de-linsecte-sterile-tis-reduit-la-fertilite-du-moustique-aedes-albopictus-jusqua-60>
383. Flores HA, O'Neill SL. Controlling vector-borne diseases by releasing modified mosquitoes. *Nat Rev Microbiol*. août 2018;16(8):508-18.
384. Benedict MQ, Robinson AS. The first releases of transgenic mosquitoes: an argument for the sterile insect technique. *Trends Parasitol*. août 2003;19(8):349-55.
385. Technique de l'insecte stérile, Lettre d'information électronique [Internet]. IAEA; 2018 [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.iaea.org/fr/themes/technique-de-linsecte-sterile>
386. Bellini R, Medici A, Puggioli A, Balestrino F, Carrieri M. Pilot field trials with *Aedes albopictus* irradiated sterile males in Italian urban areas. *J Med Entomol*. mars 2013;50(2):317-25.

387. Institut de recherche pour le développement de La Réunion. TIS – Technique de l’Insecte Stérile (TIS) [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://tis.re/>
388. IRD France. [Projet] TIS 2B - Technique de l’Insecte Stérile | Site Web IRD [Internet]. 2022 [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ird.fr/projet-tis-2b-technique-de-linsecte-sterile>
389. Bouyer J, Lefrançois T. Boosting the sterile insect technique to control mosquitoes. *Trends Parasitol.* juin 2014;30(6):271-3.
390. Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement. CIRAD. 2021. Boosting the sterile insect technique with a biocide increases its efficacy against mosquitoes. Disponible sur: <https://www.cirad.fr/en/cirad-news/news/2019/science/boosting-the-sterile-insect-technique-against-mosquitoes>
391. Bouyer J, Chandre F, Gilles J, Baldet T. Alternative vector control methods to manage the Zika virus outbreak: more haste, less speed. *Lancet Glob Health.* juin 2016;4(6):e364.
392. Pleydell DRJ, Bouyer J. Biopesticides improve efficiency of the sterile insect technique for controlling mosquito-driven dengue epidemics. *Commun Biol.* 2019;2:201.
393. Dickens BL, Yang J, Cook AR, Carrasco LR. Time to Empower Release of Insects Carrying a Dominant Lethal and Wolbachia Against Zika. *Open Forum Infectious Diseases.* 1 avr 2016;3(2):ofw103.
394. Harris AF, McKemey AR, Nimmo D, Curtis Z, Black I, Morgan SA, et al. Successful suppression of a field mosquito population by sustained release of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol.* sept 2012;30(9):828-30.
395. Harris AF, Nimmo D, McKemey AR, Kelly N, Scaife S, Donnelly CA, et al. Field performance of engineered male mosquitoes. *Nat Biotechnol.* 30 oct 2011;29(11):1034-7.
396. Gorman K, Young J, Pineda L, Márquez R, Sosa N, Bernal D, et al. Short-term suppression of *Aedes aegypti* using genetic control does not facilitate *Aedes albopictus*. *Pest Manag Sci.* mars 2016;72(3):618-28.
397. Winskill P, Carvalho DO, Capurro ML, Alphey L, Donnelly CA, McKemey AR. Dispersal of Engineered Male *Aedes aegypti* Mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis.* nov 2015;9(11):e0004156.
398. Spinner SAM, Barnes ZH, Puinean AM, Gray P, Dafa’alla T, Phillips CE, et al. New self-sexing *Aedes aegypti* strain eliminates barriers to scalable and sustainable vector control for governments and communities in dengue-prone environments. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [Internet]. 2022;10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.975786>
399. Evans BR, Kotsakiozi P, Costa-da-Silva AL, Ioshino RS, Garziera L, Pedrosa MC, et al. Transgenic *Aedes aegypti* Mosquitoes Transfer Genes into a Natural Population. *Sci Rep.* 10 sept 2019;9(1):13047.
400. Study on DNA spread by genetically modified mosquitoes prompts backlash | Science | AAAS [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.science.org/content/article/study-dna-spread-genetically-modified-mosquitoes-prompts-backlash>

401. NOISETTE C. Inf'OGM. 2023 [cité 30 janv 2023]. Les moustiques OGM se reproduisent avec leurs cousins sauvages. Disponible sur: <https://www.infogm.org/6859-moustiques-ogm-se-reproduisent-avec-cousins-sauvages>
402. Schairer CE, Najera J, James AA, Akbari OS, Bloss CS. Oxitec and MosquitoMate in the United States: lessons for the future of gene drive mosquito control. *Pathog Glob Health*. 115(6):365-76.
403. Then C, Kawall K, Valenzuela N. Spatiotemporal Controllability and Environmental Risk Assessment of Genetically Engineered Gene Drive Organisms from the Perspective of European Union Genetically Modified Organism Regulation. *Integr Environ Assess Manag*. sept 2020;16(5):555-68.
404. Dutra HLC, Rocha MN, Dias FBS, Mansur SB, Caragata EP, Moreira LA. Wolbachia Blocks Currently Circulating Zika Virus Isolates in Brazilian *Aedes aegypti* Mosquitoes. *Cell Host Microbe*. 8 juin 2016;19(6):771-4.
405. Benjamin Loppin, Frédéric Landmann, CNRS. Wolbachia manipule les spermatozoïdes d'insectes grâce à une toxine nucléaire | INSB [Internet]. 2022 [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/wolbachia-manipule-les-spermatozoides-dinsectes-grace-une-toxine-nucleaire>
406. Beckmann JF, Sharma GD, Mendez L, Chen H, Hochstrasser M. The Wolbachia cytoplasmic incompatibility enzyme CidB targets nuclear import and protamine-histone exchange factors. *eLife* [Internet]. 2019 [cité 8 févr 2023];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6881146/>
407. Horard B, Terretaz K, Gosselin-Grenet AS, Sobry H, Sicard M, Landmann F, et al. Paternal transmission of the Wolbachia CidB toxin underlies cytoplasmic incompatibility. *Curr Biol*. 28 mars 2022;32(6):1319-1331.e5.
408. Vitage JP. Tahiti infos. 2019. Les moustiques mâles, petits soldats dans la lutte anti-vectorielle - French Polynesia (France) | ReliefWeb. Disponible sur: <https://reliefweb.int/report/french-polynesia-france/les-moustiques-m-les-petits-soldats-dans-la-lutte-anti-vectorielle>
409. Arunachalam N, Curtis CF. Integration of radiation with cytoplasmic incompatibility for genetic control in the *Culex pipiens* complex (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol*. 27 nov 1985;22(6):648-53.
410. Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie. [Internet]. 2019. Wolbachia, lâcher de moustiques, World Mosquito Program. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/institut-pasteur-monde/actualites/wolbachia-bacterie-lutter-contre-dengue>
411. Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, Lu G, Pyke AT, Hedges LM, et al. A Wolbachia symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell*. 24 déc 2009;139(7):1268-78.
412. Naciri M. Wolbachia bacteria inhibits mosquito infection by various human pathogens. *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2019;35(6-7):584-5.
413. O'Neill SL. The Use of Wolbachia by the World Mosquito Program to Interrupt Transmission of *Aedes aegypti* Transmitted Viruses. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1062:355-60.

414. Ryan PA, Turley AP, Wilson G, Hurst TP, Retzki K, Brown-Kenyon J, et al. Establishment of wMel Wolbachia in *Aedes aegypti* mosquitoes and reduction of local dengue transmission in Cairns and surrounding locations in northern Queensland, Australia. *Gates Open Res.* 2019;3:1547.
415. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, et al. Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. *N Engl J Med.* 10 juin 2021;384(23):2177-86.
416. Pinto SB, Riback TIS, Sylvestre G, Costa G, Peixoto J, Dias FBS, et al. Effectiveness of Wolbachia-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other *Aedes*-borne diseases in Niterói, Brazil: A quasi-experimental study. *PLoS Negl Trop Dis.* juill 2021;15(7).
417. Huang W, Rodrigues J, Bilgo E, Tormo Jr, Challenger Jd, C DCG, et al. Delftia tsuruhatensis TC1 symbiont suppresses malaria transmission by anopheline mosquitoes. *Science (New York, NY)* [Internet]. 8 avr 2023;381(6657). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37535741/>
418. Comité Consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé - Enjeux éthiques des modifications ciblées du génome : entre espoir et vigilance - Avis 131, 09/2019 [Internet]. [cité 31 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis\\_133\\_-\\_ad\\_final.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis_133_-_ad_final.pdf)
419. Organisation mondiale de la Santé. Lutte antivectorielle [Internet]. 2021 [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/prevention/vector-control>
420. Global Partnership to Roll Back Malaria. Sommet africain sur l'initiative Faire reculer le paludisme [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2000 [cité 21 janv 2023]. Report No.: WHO/CDS/RBM/2000.17. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66514>
421. Global Partnership to Roll Back Malaria, Scheme WPE. Guide pour le traitement et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide : pour dormir paisiblement et protéger votre santé, utilisez une moustiquaire imprégnée d'insecticide [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2002 [cité 9 janv 2023]. Report No.: WHO/CDS/RBM/2002.41. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67574>
422. Reed CE, Chavasse C, Attawell K. Insecticide Treated Net Projects: A Handbook for Managers. 1999 [cité 16 janv 2023]; Disponible sur: <https://research.manchester.ac.uk/en/publications/insecticide-treated-net-projects-a-handbook-for-managers>
423. Global Partnership to Roll Back Malaria. Moustiquaires imprégnées d'insecticide : manuel à l'intention des responsables de programmes nationaux de lutte antipaludique [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2003 [cité 9 janv 2023]. Report No.: WHO/CDS/RBM/2002.45. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44077>
424. UNICEF. Fighting malaria with long-lasting insecticidal nets (LLINs) [Internet]. 2022 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.unicef.org/supply/stories/fighting-malaria-long-lasting-insecticidal-nets-llins>

425. Sorge F. Prévention des piqûres de moustique : dernières recommandations. *La Lettre de l'Infectiologue*. 2019;34(3):98-102.
426. de Gentile L, Darriet F. 3. Les moustiquaires imprégnées. In: Duvallet G, de Gentile L, éditeurs. *Protection personnelle antivectorielle* [Internet]. IRD Éditions; 2012 [cité 12 janv 2023]. p. 117-28. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9387>
427. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2013 [cité 9 janv 2023]. *Moustiquaires et tissus imprégnés de produits insecticides*. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/moustiquaires-et-tissus-impr%C3%A9gn%C3%A9s-de-produits-insecticides>
428. Développement et Santé | Prévention du paludisme par la lutte antivectorielle [Internet]. 2008 [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/prevention-du-paludisme-par-la-lutte-antivectorielle>
429. Darriet F, éditeur. 3. La résistance des moustiques aux insecticides. In: *Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides* [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 2 mars 2023]. p. 51-70. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9961>
430. Liu N. Insecticide resistance in mosquitoes: impact, mechanisms, and research directions. *Annu Rev Entomol*. 7 janv 2015;60:537-59.
431. Wills AB, Smith SC, Anshebo GY, Graves PM, Endeshaw T, Shargie EB, et al. Physical durability of PermaNet 2.0 long-lasting insecticidal nets over three to 32 months of use in Ethiopia. *Malaria Journal*. 15 juill 2013;12(1):242.
432. Atieli FK, Munga SO, Ofulla AV, Vulule JM. The effect of repeated washing of long-lasting insecticide-treated nets (LLINs) on the feeding success and survival rates of *Anopheles gambiae*. *Malar J*. 29 oct 2010;9:304.
433. Atieli FK, Munga SO, Ofulla AV, Vulule JM. Wash durability and optimal drying regimen of four brands of long-lasting insecticide-treated nets after repeated washing under tropical conditions. *Malaria Journal*. 30 août 2010;9(1):248.
434. Organisation mondiale de la Santé. Nouveaux types de moustiquaires imprégnées d'insecticide [Internet]. 2020 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/new-types-of-insecticide-treated-nets>
435. C. Lengeler. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria - PubMed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD000363.
436. Habluetzel A, Diallo DA, Esposito F, Lamizana L, Pagnoni F, Lengeler C, et al. Do insecticide-treated curtains reduce all-cause child mortality in Burkina Faso? *Trop Med Int Health*. sept 1997;2(9):855-62.
437. Binka FN, Kubaje A, Adjuik M, Williams LA, Lengeler C, Maude GH, et al. Impact of permethrin impregnated bednets on child mortality in Kassena-Nankana district, Ghana: a randomized controlled trial. *Trop Med Int Health*. avr 1996;1(2):147-54.

438. D'Alessandro U, Olaleye BO, McGuire W, Langerock P, Bennett S, Aikins MK, et al. Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. *Lancet*. 25 févr 1995;345(8948):479-83.
439. Peterson RKD, Barber LM, Schleier JJ. Net Risk: A Risk Assessment of Long-Lasting Insecticide Bed Nets Used for Malaria Management. *Am J Trop Med Hyg*. 1 juin 2011;84(6):951-6.
440. Moreau. Comment poser une moustiquaire sur une fenêtre ? [Internet]. Moreau. 2019 [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.moreau.fr/comment-poser-une-moustiquaire-sur-une-fenetre/>
441. Avosdim. Moustiquaire Cadre Amovible [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://avosdim.com/moustiquaire-cadre-amovible-sans-percer.html>
442. Avosdim. Moustiquaire rideau de porte aimantée [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://avosdim.com/rideau-porte-moustiquaire-noir-aimante.html>
443. Avosdim. Moustiquaire coulissante pour baie vitrée [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://avosdim.com/moustiquaire-coulissante-pour-baie-vitree.html>
444. Avosdim. Moustiquaire extensible Sans Perçage [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://avosdim.com/moustiquaire-extensible-750-1400mm-x-500mm-blanche.html>
445. Avosdim. Moustiquaire Porte battante [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://avosdim.com/porte-battante-moustiquaire.html>
446. Avosdim. Store moustiquaire enroulable porte [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://avosdim.com/moustiquaire-enroulable-porte-alu.html>
447. Avosdim. Moustiquaire rideau de porte recoupable [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://avosdim.com/moustiquaire-rideau-de-porte-recoupable.html>
448. Anaele BI, Varshney K, Ugwu FSO, Frasso R. The efficacy of insecticide-treated window screens and eaves against Anopheles mosquitoes: a scoping review. *Malar J*. 29 sept 2021;20:388.
449. Miller JR, Siegert PY, Amimo FA, Walker ED. Designation of Chemicals in Terms of the Locomotor Responses They Elicit From Insects: An Update of Dethier et al. (1960). *Journal of Economic Entomology*. 1 déc 2009;102(6):2056-60.
450. Boulanger N, de Gentile L. 2. Les répulsifs cutanés. In: Duvallet G, de Gentile L, éditeurs. Protection personnelle antivectorielle [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 11 janv 2023]. p. 50-116. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9385>
451. WHO Informal Consultation on the Evaluation and Testing of Insecticides (1996: Geneva Switzerland), World Health Organization Division of Control of Tropical Diseases, WHO Pesticide Evaluation Scheme. Report of the WHO Informal Consultation on the « Evaluation and Testing of Insecticides », WHO/HQ, Geneva, 7 to 11 October 1996 [Internet]. World Health Organization; 1996 [cité 22 janv 2023]. Report No.: CTD/WHOPES/IC/96.1. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65962>

452. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 9 janv 2023]. Utiliser des répulsifs cutanés. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/voyage/avant-voyage/protection-insectes/repulsifs.html>
453. Agence Régionale de Santé Provence Alpes Cote d'Azur. Lutte anti-vectorielle et mobilisation sociale contre le moustique tigre [Internet]. 2023 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/lutte-anti-vectorielle-prevention-contre-les-maladies-transmises-par-les-moustiques-tigres>
454. Islam J, Zaman K, Duarah S, Raju PS, Chattopadhyay P. Mosquito repellents: An insight into the chronological perspectives and novel discoveries. *Acta Trop.* mars 2017;167:216-30.
455. Fradin MS, Day JF. Comparative Efficacy of Insect Repellents against Mosquito Bites. *N Engl J Med.* 4 juill 2002;347(1):13-8.
456. Diaz JH. Chemical and Plant-Based Insect Repellents: Efficacy, Safety, and Toxicity. *Wilderness Environ Med.* mars 2016;27(1):153-63.
457. Dart, Richard C. Medical toxicology [Internet]. 3<sup>e</sup> éd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003 [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101190287>
458. Robert GARNIER ; Philippe SAVIUC - Exposition à des répulsifs antimoustiques : cas enregistrés dans la BNCl - Rapport fait à la demande de la Direction Générale de la Santé - 2007.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: [http://babel-6.ap-hop-paris.fr/CCTV/rapport\\_CCTV\\_repulsifs\\_2007.pdf](http://babel-6.ap-hop-paris.fr/CCTV/rapport_CCTV_repulsifs_2007.pdf)
459. Amichai B, Lazarov A, Halevy S. Contact dermatitis from diethyltoluamide. *Contact Dermatitis.* mars 1994;30(3):188.
460. Veltri JC, Osimitz TG, Bradford DC, Page BC. Retrospective analysis of calls to poison control centers resulting from exposure to the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) from 1985-1989. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32(1):1-16.
461. Osimitz TG, Murphy JV. Neurological effects associated with use of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(5):435-41.
462. Briassoulis G, Narlioglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy associated with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. *Hum Exp Toxicol.* janv 2001;20(1):8-14.
463. Clem JR, Havemann DF, Raebel MA. Insect repellent (N,N-diethyl-m-toluamide) cardiovascular toxicity in an adult. *Ann Pharmacother.* mars 1993;27(3):289-93.
464. World Health Organization. Report of the fourth WHOPES working group meeting : WHO/HQ, Geneva, 4-5 December 2000 : review of : IR3535; KBR3023; (RS)-Methoprene 20% EC, Pyriproxyfen 0.5% GR; and Lambda-Cyhalothrin 2.5% CS [Internet]. World Health Organization; 2001 [cité 15 janv 2023]. Report No.: WHO/CDS/CPE/WHOPES/2001.2. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66683>
465. US Environmental Protection Agency. Pesticides: Reregulating Pesticides: 3-N-butyl-N-acetyl]-aminopropionic acid, ethyl ester (IR3535) (113509), 08/2006 [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur:

[https://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/reg\\_actions/registration/fs\\_PC-113509\\_01-Jan-00.pdf](https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-113509_01-Jan-00.pdf)

466. Masson E. EM-Consulte. 2007 [cité 15 janv 2023]. Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/67831>
467. National Pesticide information Center. Picaridin Technical Fact Sheet [Internet]. 2011 [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <http://npic.orst.edu/factsheets/archive/Picaridintech.html>
468. Céline GOISLARD. Evaluation de l'efficacité et de la toxicité des répulsifs dans le cadre de l'épidémie de chikungunya. Thèse d'exercice, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université René Descartes Paris 5, 9 mars 2007, 105 p.
469. Corazza M, Borghi A, Zampino MR, Virgili A. Allergic contact dermatitis due to an insect repellent: double sensitization to picaridin and methyl glucose dioleate. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(3):264-5.
470. InVS (Institut de veille sanitaire), F. Sorge, M. Tamburro, T. de Pertat. Usages et effets des insectifuges cutanés chez les nourrissons lors de l'épidémie de chikungunya à La Réunion en 2005-2006 : étude INR 2009. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)*. févr 2011;(N°6):54-9.
471. Santé Publique France. Expositions par répulsifs antimoustiques enregistrées par les Centres antipoison et de toxicovigilance, France, 2000-2006. Numéro thématique. Santé des voyageurs et des expatriés [Internet]. 2019 [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/documents/article/expositions-par-repulsifs-antimoustiques-enregistrees-par-les-centres-antipoison-et-de-toxicovigilance-france-2000-2006>
472. Rozendaal JA, World Health Organization. La Lutte antivectorielle : méthodes à usage individuel et communautaire [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 1999 [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42211>
473. European Commission. EU Pesticides Database - Allethrin - Active substance details [Internet]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/start/screen/active-substances/details/322>
474. International Labour Organization, World Health Organization. ICSC 0212 - ALLETHRINE - Fiches internationales de sécurité chimique [Internet]. 2001. Disponible sur: [https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=fr&p\\_card\\_id=0212&p\\_version=2](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=fr&p_card_id=0212&p_version=2)
475. Gupta G, Chaitanya RK, Golla M, Karnati R. Allethrin toxicity on human corneal epithelial cells involves mitochondrial pathway mediated apoptosis. *Toxicology in Vitro.* 1 déc 2013;27(8):2242-8.
476. Décision d'exécution (UE) 2021/98 de la Commission du 28 janvier 2021 refusant l'approbation de l'esbiothrine en tant que substance active existante destinée à être utilisée dans les produits biocides relevant du type de produits 18 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L janv 28, 2021. Disponible sur: [http://data.europa.eu/eli/dec\\_impl/2021/98/oj/fra](http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2021/98/oj/fra)

477. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Diffuseurs électriques de parfums d'ambiance, désodorisants et produits anti-moustiques [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/diffuseurs-electriques-parfums-dambiance-desodorisants-et-produits-anti-moustiques>
478. Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires. Ministères Écologie Énergie Territoires. 2023. Produits biocides. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/produits-biocides>
479. Windhager.eu. Raquette à insectes électronique ACTION RACKET - [Internet]. WINDHAGER HOME & GARDEN. 2021. Disponible sur: <https://www.windhager.eu/fr/product/raquette-a-insectes-electronique-action-racket/>
480. Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine. Moustique tigre - Comment se protéger du moustique tigre ? [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/moustique-tigre-comment-se-protger-du-moustique-tigre>
481. Curtis CF, Hill N. Comparison of methods of repelling mosquitoes. *Entomologia Experimentalis et Applicata*. 1988;49(1-2):175-9.
482. Chadwick PR. The activity of some pyrethroids, DDT and lindane in smoke from coils for biting inhibition, knockdown and kill of mosquitoes (Diptera, Culicidae). *Bulletin of Entomological Research*. mars 1975;65(1):97-107.
483. Charlwood JD, Jolley D. The coil works (against mosquitoes in Papua New Guinea). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1984;78(5):678.
484. Hogarh JN, Agyekum TP, Bempah CK, Owusu-Ansah EDJ, Avicor SW, Awandare GA, et al. Environmental health risks and benefits of the use of mosquito coils as malaria prevention and control strategy. *Malaria Journal*. 16 juill 2018;17(1):265.
485. Liu F, Wang Q, Xu P, Andrezza F, Valbon WR, Bandason E, et al. A dual-target molecular mechanism of pyrethrum repellency against mosquitoes. *Nat Commun*. 5 mai 2021;12:2553.
486. Yan R, Zhou Q, Xu Z, Wu Y, Zhu G, Wang M, et al. Pyrethrins elicit olfactory response and spatial repellency in *Aedes albopictus*. *Pest Manag Sci*. août 2021;77(8):3706-12.
487. Pauluhn J, Mohr U. Mosquito coil smoke inhalation toxicity. Part II: subchronic nose-only inhalation study in rats. *J Appl Toxicol*. 2006;26(3):279-92.
488. Hogarh JN, Antwi-Agyei P, Obiri-Danso K. Application of mosquito repellent coils and associated self-reported health issues in Ghana. *Malaria Journal*. 4 févr 2016;15(1):61.
489. Société Française de Parasitologie (SFP) & Société de Médecine des Voyages (SMV) - Protection personnelle antivectorielle - Recommandations de Bonne Pratique, 2010 [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/recommandations/recoantivectoriel-1e8789aef8261f1430275e0b5eed6905.pdf>
490. Karunamoorthi K, Sabesan S. Relative efficacy of repellent-treated wristbands against three major mosquito (Diptera: Culicidae) vectors of disease, under laboratory conditions. *International Health*. 1 déc 2009;1(2):173-7.

491. Karunamoorthi K, Sabesan S. Field trials on the efficacy of DEET-impregnated anklets, wristbands, shoulder, and pocket strips against mosquito vectors of disease. *Parasitol Res.* sept 2009;105(3):641-5.
492. Karunamoorthi K, Sabesan S. Laboratory evaluation of dimethyl phthalate treated wristbands against three predominant mosquito (Diptera: Culicidae) vectors of disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* mai 2010;14(5):443-8.
493. Revay EE, Junnila A, Xue RD, Kline DL, Bernier UR, Kravchenko VD, et al. Evaluation of commercial products for personal protection against mosquitoes. *Acta Trop.* févr 2013;125(2):226-30.
494. Pohlit AM, Lopes NP, Gama RA, Tadei WP, Neto VF de A. Patent literature on mosquito repellent inventions which contain plant essential oils--a review. *Planta Med.* avr 2011;77(6):598-617.
495. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM. 2020. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
496. PubChem, National Center for Biotechnology Information. Compound Summary for CID 7794, Citronellal. Retrieved [Internet]. 2023 [cité 26 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7794>
497. Produits anti-moustiques : choisir un produit sûr et efficace, Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique. Produits anti-moustiques : choisir un produit sûr et efficace [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/produits-anti-moustiques-choisir-produit-sur-et-efficace>
498. Élise Pierson. OCCURRENCE DU MOUSTIQUE TIGRE EN FRANCE ET LES RISQUES DE TRANSMISSION D'AGENTS PATHOGENES : EFFICACITE ET TOXICITE DES METHODES DE LUTTE [Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie]. [Nancy]: Université de Lorraine; 2020.
499. Delaunay P, Depaquit J. 5. Les mesures d'appoint dans la PPAV. In: Duvallat G, de Gentile L, éditeurs. Protection personnelle antivectorielle [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017. p. 160-79. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9391>
500. Enayati A, Hemingway J, Garner P. Electronic mosquito repellents for preventing mosquito bites and malaria infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2007 [cité 13 juill 2023];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005434.pub2/full>
501. Moyano DB, Paraiso DA, González-Lezcano RA. Possible Effects on Health of Ultrasound Exposure, Risk Factors in the Work Environment and Occupational Safety Review. *Healthcare (Basel)*. 24 févr 2022;10(3):423.
502. Shelomi M. Thiamine (vitamin B1) as an insect repellent: a scoping review. *Bulletin of Entomological Research*. août 2022;112(4):431-40.

503. Andrée HOUMARD. Thérapeutique homéopathique en dermatologie [Internet]. Boiron (Editions). 2000 [cité 26 mai 2023]. 393 p. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/therapeutique-homeopathique-en-dermatologie-9782857420828.html>
504. PHC - Pharmacie Homéopathique Centrale, Hélène Gaillard. HOMEEO EXPERT®. 2020. Précautions et indications: l'homéopathie en question. Disponible sur: <https://www.pharmacie-homeopathie.com/blog/homeopathie-precautions-indications/>
505. Alain Horvilleur. Vademecum de la prescription en homéopathie [Internet]. Elsevier-Masson. 2006 [cité 26 mai 2023]. 586 p. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/vademecum-de-la-prescription-en-homeopathie-9782294081118/>
506. CEDH International. Homéopathie : thérapeutique et matière médicale [Internet]. CD-ROM Edition. 2005 [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/cd-rom/homeopathie-therapeutique-et-matiere-medicale-9782915668131.html>
507. RAID® ESSENTIALS™. raidkillsbugs. [cité 25 mai 2023]. Quel produit choisir face aux insectes ? Disponible sur: <http://www.raid.tm.fr/fr-fr/products/raid-fly-bait-flower>
508. Qista. Lampes anti-moustiques : Quelles alternatives efficaces ? [Internet]. 2019 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://qista.com/fr/lampe-anti-moustique-efficace-ou-non>
509. HS Plus d.o.o - ANTI\_MOSQUITO\_FR.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: [https://images.hs-plus.com/product/manuals/ANTI\\_MOSQUITO\\_FR.pdf](https://images.hs-plus.com/product/manuals/ANTI_MOSQUITO_FR.pdf)
510. Ramasamy R, Surendran SN. Global climate change and its potential impact on disease transmission by salinity-tolerant mosquito vectors in coastal zones. *Front Physiol.* 2012;3:198.
511. University of Florida Institute of Food and Agricultural Sciences, Chuck Woods. Snap! Crackle! Pop! Electric Bug Zappers Are Useless For Controlling Mosquitoes, Says UF/IFAS Pest Expert [Internet]. 1997 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://news.ufl.edu/archive/1997/07/snap-crackle-pop-electric-bug-zappers-are-useless-for-controlling-mosquitoes-says-ufifas-pest-expert.html>
512. Règlement d'exécution (UE) n °1090/2014 de la Commission du 16 octobre 2014 approuvant la perméthrine en tant que substance active existante destinée à être utilisée dans les produits biocides des types de produits 8 et 18 Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L oct 16, 2014. Disponible sur: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2014/1090/oj/fra](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2014/1090/oj/fra)
513. Information on biocides [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/biocidal-active-substances/-/disas/factsheet/1342/PT18>
514. Inserm [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Pesticides et santé – Nouvelles données (2021) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-et-sante-nouvelles-donnees-2021/>
515. Maia MF, Kliner M, Richardson M, Lengeler C, Moore SJ. Mosquito repellents for malaria prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [cité 15 mai 2023];(2).

Disponible sur:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011595.pub2/full>

516. Biocidal Products Committee (BPC)\_Questions on unresolved objections during the mutual recognition procedure of the PT 18 biocidal product Konservan P 40 containing permethrin [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: [https://echa.europa.eu/documents/10162/3443002/konservan\\_p40\\_bpc\\_opinion\\_en.pdf/bc6eca40-f4c5-90de-72f8-15e42df14995?t=1635940179584](https://echa.europa.eu/documents/10162/3443002/konservan_p40_bpc_opinion_en.pdf/bc6eca40-f4c5-90de-72f8-15e42df14995?t=1635940179584)
517. Rico A, Van den Brink PJ. Evaluating aquatic invertebrate vulnerability to insecticides based on intrinsic sensitivity, biological traits, and toxic mode of action. *Environ Toxicol Chem.* août 2015;34(8):1907-17.
518. Deanovic LA, Markiewicz D, Stillway M, Fong S, Werner I. Comparing the effectiveness of chronic water column tests with the crustaceans *Hyaella azteca* (order: Amphipoda) and *Ceriodaphnia dubia* (order: Cladocera) in detecting toxicity of current-use insecticides. *Environ Toxicol Chem.* mars 2013;32(3):707-12.
519. Palmquist K, Salatas J, Fairbrother A, Palmquist K, Salatas J, Fairbrother A. Pyrethroid Insecticides: Use, Environmental Fate, and Ecotoxicology. In: *Insecticides - Advances in Integrated Pest Management* [Internet]. IntechOpen; 2012 [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/25677>
520. Werner I, Moran K. Effects of Pyrethroid Insecticides on Aquatic Organisms. *ACS Symposium Series.* 19 août 2008;991:310-34.
521. Rasmussen JJ, Nørum U, Jerris MR, Wiberg-Larsen P, Kristensen EA, Friberg N. Pesticide impacts on predator-prey interactions across two levels of organisation. *Aquat Toxicol.* 15 sept 2013;140-141:340-5.
522. World Health Organization. Generic risk assessment models for insecticide-treated clothing, skin-applied repellents and household insecticides [Internet]. World Health Organization; 2019 [cité 13 mai 2023]. Report No.: WHO/CDS/NTD/VEM/2019.01. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330143>
523. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 1 août 2023]. ISOTRETINOINE ACNETRAIT. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/isotretinoine-acnetrait-91558.html>
524. Lise Musset. Résistance de *Plasmodium falciparum* à l'atovaquone-proguanil [Soutenance pour l'obtention du grade de Docteur de l'Université Paris 5]. [Paris]: Université Paris 5; 2006.
525. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ATOVAQUONE/PROGUANIL TEVA 250 mg/100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2020 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65354096&typedoc=R>
526. Srivastava IK, Vaidya AB. A Mechanism for the Synergistic Antimalarial Action of Atovaquone and Proguanil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* juin 1999;43(6):1334-9.
527. INSECT ECRAN. Anti-moustiques - répulsif- Spécial Tropiques [Internet]. 2021 [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://www.insectecran.com/product/special-tropiques>

528. Antimoustic. Antimoustic.com. 2023 [cité 3 févr 2024]. Moustiquaire TOTEM imprégnée longue durée 2 personnes. Disponible sur: <https://www.antimoustic.com/moustiquaire-lit-voyage/moustiquaires-impregnees/moustiquaire-impregnee-totem>
529. Comores - Vaccinations voyages - Paludisme, Zika... [Internet]. Institut Pasteur de Lille. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/centre-prevention-sante-longevite/vaccins-et-voyages/preparer-ses-voyages/>
530. Cespharm. Chikungunya, dengue, paludisme : rappelez les mesures de protection [Internet]. 2015 [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/Archives/Chikungunya-dengue-paludisme-rappelez-les-mesures-de-protection>
531. Désinsectisation d'avions de ligne, de bateaux marchands et privés à Marseille Provence Margnane 13 [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.provencenuisibles.com/details-desinsectisation+d+avions+de+ligne+de+bateaux+marchands+et+prives+a+marseille+provence+margnane+13-47.html>
532. Lepère JF, Henry S, Collet L, Toilibou A, Silai R, Rabarison P, et al. Paludisme dans l'Océan Indien : Mayotte et Comores, même combat ! Médecine et Maladies Infectieuses. 1 juin 2018;48(4, Supplement):S105.
533. Organisation mondiale de la Santé. 25 avril 2021 : « Les Comores ont la potentialité d'éliminer le paludisme en 2025 » [Internet]. 2021 [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/25-avril-2021-les-comores-ont-la-potentialite-delimiter-le-paludisme-en-2025>
534. Al-Watwan [Internet]. 2023 [cité 7 août 2023]. Pulvérisation intra domiciliaire I Le paludisme persiste encore à Ngazidja. Disponible sur: <https://alwatwan.net/sante/sante/pulverisation-intra-domiciliaire-i-le-paludisme-persiste-encore-a-ngazidja.html>
535. Sabatinelli G, Blanchy S, Majori G, Papakay M. Impact de l'utilisation du poisson larvifère *Poecilia reticulata* sur la transmission du paludisme en RFI des Comores. *Ann Parasitol Hum Comp.* 1991;66(2):84-8.
536. Organisation Mondiale de la Santé - E-2020 country brief : comoros - 2018 [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272770/WHO-CDS-GMP-2018.11-Comoros-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*