

Les répulsifs contre les insectes hématophages

par Guy Charpentier

Historique

De tout temps, l'Homme a cherché à se protéger de l'attaque des insectes hématophages. Les hommes préhistoriques l'ont sans doute fait en se tenant assis près d'un feu de camp générant de la fumée qui éloigne les insectes (Novak et Gerberg 2005). Ces peuplades se couvraient également le visage et certaines parties du corps avec de la boue dans ce but (Novak et Gerberg 2005); les peintures de guerre des Indiens d'Amérique du Nord avaient sans doute aussi cette fonction. D'ailleurs, des recherches récentes de l'armée américaine visent à combiner des répulsifs aux peintures de camouflage que les soldats s'appliquent sur la figure (Debboun *et al.* 2005). Rien de nouveau sous le soleil! De même, les indigènes nord-américains se frottaient la peau avec des aiguilles de cèdre d'Amérique ou s'enduisaient de graisse d'ours pour se protéger des piqûres d'insectes en été (Gittins et Trash 2005; Novak et Gerberg 2005). Les premières mentions de l'existence de répulsifs contre les insectes ont été faites par Pline l'Ancien, un naturaliste et écrivain latin, et par Dioscorides, un médecin grec, entre 40 et 90 avant Jésus-Christ (Novak et Gerberg 2005). Ils mentionnent que l'absinthe éloigne les « moucheron » et les puces. Ailleurs dans le monde, divers extraits de plantes ont été utilisés depuis des milliers d'années comme répulsifs pour les arthropodes hématophages, notamment les extraits du neem (*Azadirachta indica*) (Ganesalingam 1986). Dans la période moderne, l'huile de citronnelle fut l'un des premiers répulsifs largement utilisés après son introduction vers 1852 (Novak et Gerberg 2005). En 1929, le premier répulsif de synthèse a été introduit : le diméthyle phthalate (Novak et Gerberg 2005). Mais c'est surtout au moment des deux dernières Grandes Guerres mondiales que le besoin de répulsifs efficaces pour les militaires a permis à la recherche dans ce domaine de se développer (Novak et Gerberg 2005). On voulait que les soldats en zone tropicale soient protégés contre les maladies transmises par les arthropodes vecteurs telles que la malaria, la dengue, le typhus, etc. Le diethyltoluamide (*deet*), développé en 1954 par Mc-Cabe, est l'un des plus efficaces et des plus utilisés (Novak et Gerberg 2005).

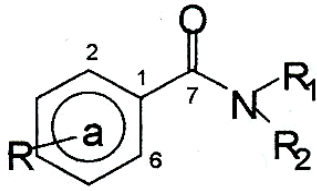
Catégories de répulsifs

Une première catégorie de répulsifs comprend des produits qui ne sont pas des répulsifs à proprement parler, car ils n'empêchent pas les insectes de s'approcher. Toutefois, ils rendent mécaniquement leurs piqûres ou leurs morsures impossibles. La graisse

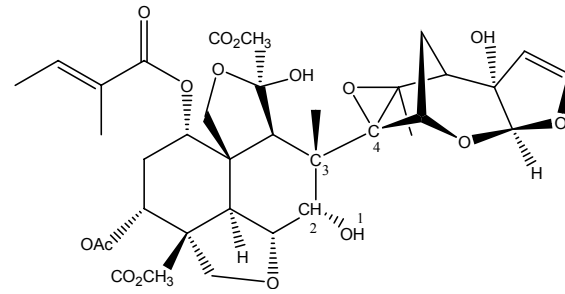
d'ours utilisée par les Indiens d'Amérique jouait ce rôle, et plus près de nous, la lotion Skin-So-Soft® de Avon a le même type d'effet mécanique (Magnon *et al.* 1991). Une deuxième catégorie est constituée de substances ayant des effets répulsifs : en leur présence, les insectes s'éloignent ou ne se posent pas. Cette catégorie peut être elle-même divisée en substances provenant de la synthèse chimique et en substances naturelles isolées le plus souvent de plantes. Une dernière catégorie est composée de produits ayant à la fois une action répulsive et insecticide comme l'huile de neem (Mulla et Su 1999). Finalement, certains composés ont une action insecticide de contact et tuent les insectes avant qu'ils ne piquent, comme la perméthrine dont on imprègne les moustiquaires ou les vêtements (Lindsay et McAndless 1978). Quelquefois, on combine un répulsif avec un insecticide pour plus d'efficacité (DeParis *et al.* 2004).

Composés répulsifs et mode d'action

La nature chimique de certains répulsifs, surtout ceux de synthèse, est connue. On voit, à l'aide des deux exemples de la figure 1, que les structures chimiques de ces substances répulsives sont très différentes. Toutefois, en ce qui concerne ceux à base d'huiles essentielles comme l'huile d'eucalyptus, souvent le composé actif n'a pas été caractérisé chimiquement. De plus il peut s'agir d'une action répulsive résultant de la synergie entre plusieurs composantes du mélange. Il s'ensuit que le mode d'action de ces substances sur la physiologie de l'insecte est encore mal expliqué ou sujet à controverse comme dans le cas du *deet* (Dogan *et al.* 1999). L'hypothèse la plus acceptée pour le mode d'action du *deet* est que celui-ci inhibe la détection de l'acide lactique par ses chémorécepteurs situés sur les antennes (Dogan *et al.* 1999). De plus, pour certains répulsifs, il est soupçonné que les récepteurs puissent varier selon les espèces d'arthropodes hématophages (Klun *et al.* 2001). Cela pourrait ainsi expliquer les différences de sensibilité à ces substances selon les insectes et même la tolérance de certains à l'égard d'un ou de plusieurs répulsifs (Klun *et al.* 2004; Rutledge *et al.* 1997). Il a même été possible d'obtenir des mutants de *Drosophila melanogaster* (Diptera : Drosophilidae) insensibles au *deet* en laboratoire (Reeder *et al.* 2001). De plus, la durée de protection d'un répulsif peut varier d'un humain à l'autre (Rutledge et Gupta 1999) en fonction de la quantité d'acide lactique excrétée dans la sueur et de divers facteurs d'attraction chez l'humain pour ces arthropodes hématophages.



A) N,N-diéthyle-m-toluamide (*deet*)
 R : 3-CH₃ R₁ = R₂ : C₂H₅



B) molécule d'azadirachtine

Figure 1. Structure moléculaire de deux répulsifs (tiré de Bhattacharjee et Gupta 2005).

Recherches futures

L'amélioration des répulsifs passera par une meilleure compréhension de leurs modes d'action faisant appel aux études physiologiques et comportementales chez l'insecte ainsi qu'à des études stéréochimiques de ces molécules avec la synthèse d'analogues ou d'isomères (Bhattacharjee et Gupta 2005; Klun *et al.* 2001). Toute une variété d'extraits de plantes, notamment les huiles essentielles d'eucalyptus, de géranium, de soya, d'ail, de bergamote, etc., devront faire l'objet de travaux visant à isoler et à caractériser la ou les composante(s) répulsive(s). On rapporte même que des sécrétions d'hippopotames peuvent être répulsives; le docteur C. Viney de l'Université de Californie essaie d'ailleurs d'isoler les composés chimiques de ces sécrétions (Gittins et Trash 2005). Finalement, ces nouvelles substances devront faire l'objet de tests d'efficacité en matière de répulsion et de tests d'innocuité pour les mammifères et pour l'humain avant d'obtenir leur homologation.

Processus d'homologation

L'homologation de ces substances nécessite la détermination de l'efficacité en matière de répulsion selon des protocoles standardisés approuvés au préalable soit par l'Environmental Protection Agency (EPA) aux É-U ou par Santé Canada. Il existe des protocoles pour les tests en laboratoire (de criblage) et pour les tests en nature (exigés autant au Canada qu'aux É-U pour l'homologation) (Barnard 2005). Les tests en laboratoire (protocole de l'American Society for Testing Materials) utilisent une cage longitudinale dont le plancher est percé d'une série de trous ronds et cette cage est appliquée sur l'avant-bras du sujet permettant ainsi aux moustiques de piquer des surfaces de peau badigeonnées ou non de répulsifs à diverses concentrations (ASTM 2000a). Cependant, des tests alternatifs ont été proposés, comme l'utilisation de réservoirs thermorégulés contenant du sang et recouverts d'une membrane sur laquelle on applique le répulsif et qu'on place dans une cage à moustiques (Debboun *et al.* 1999). Un des protocoles largement utilisé pour les tests en nature est celui proposé par

l'American Society for Testing Materials (ASTM 2000b). On étale 1 ml de la solution de répulsif sur l'avant-bras d'un sujet, mais les mains et les autres parties du corps ne sont pas exposées aux moustiques; le sujet est au repos dans une zone où la pression de piqûres atteint le niveau de nuisance. Cette pression de piqûres est calculée en fonction du nombre de celles-ci sur les sujets témoins. Cependant, un débat a cours sur la manière de conduire ces tests et d'évaluer les résultats. Certains considèrent comme temps de protection complet celui qui s'achève à la première piqûre après l'application du produit suivie d'une autre en moins d'une demi-heure. C'est ce qu'on appelle la méthode de la première piqûre confirmée (Novak et Gerberg 2005). D'autres préfèrent la valeur du temps qui correspond à 95 % de réduction de piqûres par rapport au témoin non traité (Novak et Gerberg 2005). Toutefois, ces méthodes pourraient changer bientôt. En effet, l'apparition de foyers d'infection au virus du Nil occidental en Amérique du Nord pose un problème pour la conduite de tests en nature avec des sujets humains. Si l'un des sujets de l'expérience contracte la maladie à la suite du test, les responsables s'exposent à des poursuites devant les tribunaux. Aucune solution de remplacement du test en nature n'a été encore proposée par Santé Canada. On a notamment suggéré de considérer le premier moustique qui se pose et cherche à piquer sans le laisser faire. Mais ceci suscite des controverses entre les chercheurs et les organismes réglementant ces tests.

Répulsifs chimiques versus répulsifs naturels : le débat

En 2005, une polémique a eu lieu dans les journaux et les médias à propos du projet de Santé Canada d'interdire aux produits contenant de la citronnelle le droit de porter l'appellation de « chasse-moustique » (Bourgault-Côté 2005; Vallières 2005). À la suite d'une levée de boucliers, Santé Canada a accordé un sursis d'un an aux compagnies commercialisant les formulations d'huile de citronnelle pour mener les tests d'innocuité. Santé Canada affirmait que rien ne prouvait que

l'huile de citronnelle ne soit pas dangereuse. Selon eux, elle pourrait contenir du méthyleugénol, un composé « raisonnablement susceptible d'être un cancérigène probable pour les humains » (cité par Vallières 2005). Le principe de prudence semble poussé un peu loin. En effet, la citronnelle est utilisée depuis fort longtemps en Asie dans une multitude de mets sans intoxication ni taux de cancers inhabituels. Selon le professeur Jacques Boisvert de l'Université du Québec à Trois-Rivières, on trouverait de ce composé dans d'autres aliments en Occident (cité par Vallières 2005). Aux É-U, l'huile de citronnelle est homologuée depuis les années 1960.

Qu'en est-il de l'innocuité du *deet*? On trouvait autrefois des formulations avec des concentrations de plus de 90 % de *deet*. Maintenant, cette concentration doit être au maximum de 30 %. De plus, diverses recommandations sur les contenants demandent de ne pas en appliquer trop souvent ou pendant plusieurs semaines de suite. Mais ce qui est plus inquiétant est la recommandation de ne pas l'appliquer sur des enfants de moins de deux ans. Des cas d'intoxication grave au *deet* ont été rapportés chez des enfants dans la littérature médicale, notamment deux cas d'encéphalopathies toxiques dont un mortel (Zadikoff 1979); d'autres cas ont aussi été rapportés avec des formulations de seulement 10 % (de Gardino et Laborde 1983). Des intoxications par ingestion ont également été signalées (Tenenbein 1987). Le *deet*, d'après Heick *et al.* 1988, interviendrait dans le métabolisme de l'ammoniaque et pénétrerait par la voie dermique pour se retrouver dans l'organisme. Rien de tel n'a été observé avec l'huile de citronnelle jusqu'à maintenant.

On peut se demander ce qui motive Santé Canada dans sa décision. Est-ce le lobbying de multinationales qui commercialisent des formulations de *deet*? Les petites compagnies élaborant des répulsifs naturels à base de citronnelle ont moins de moyens financiers pour effectuer les tests d'innocuité nécessaires qui sont coûteux. C'est une histoire à suivre.

Références

- ASTM. 2000a.** Laboratory testing of non-commercial repellent formulations on the skin. Publication n° E951-94. 5 pp.
- ASTM. 2000b.** Field testing topical applications of compounds as repellents for medically important and pest arthropods. 1 Mosquitoes. Publication n° E939-94. 4 pp.
- Barnard, D.R. 2005.** Biological assay methods for mosquito repellents. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 21 (supplément au n° 4) : 12-16.
- Bhattacharjee, A.K. et R.K. Gupta. 2005.** Analysis of molecular stereoelectronic similarity between N,N-diethyl-m-toluamide (*deet*) analogs and insect juvenile hormone to develop a model pharmacophore for insect repellent activity. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 21 (supplément au n° 4) : 23-29.
- Bourgault-Côté, G. 2005.** « Un sursis pour la citronnelle. Face au tollé, Santé Canada recule ». *Le Devoir*, mardi 2 août, pages A1 et A8.
- Debboun, M., D. Strickman, T.A. Klein, J.A. Glass, E. Wylie, A. Laughinghouse, R.A. Wirtz et R.K. Gupta. 1999.** Laboratory evaluation of AI3-37220, AI3-35765, CIC-4, and *deet* repellents against three species of mosquitoes. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 15 : 342-347.
- Debboun, M., D.A. Strickman et J.A. Klun. 2005.** Repellents and the military: our first line of defense. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 21 (supplément au n° 4) : 4-6.
- De Gardino, J.-P. et A. Laborde. 1983.** Toxicity of an insect repellent: N-N-diethyltoluamide. *Vet. Hum. Toxicol.* 25 : 422-423.
- Deparis, X., B. Frere, M. Lamizana, R. N'Guessan, F. Leroux, P. Lefevre, L. Finot, J.-M. Hougard, P. Carnavale, P. Gillet et D. Baudon. 2004.** Efficacy of permethrin-treated uniforms in combination with *DEET* topical repellent for protection of french military troops in Côte d'Ivoire. *J. Med. Entomol.* 41 : 914-921.
- Dogan, E.B., J.W. Ayres et P.A. Rossignol. 1999.** Behavioural mode of action of *deet*: inhibition of lactic acid attraction. *Med. Vet. Entomol.* 13 : 97-100.
- Ganesalingam, V.K. 1987.** Use of the neem plant in Sri Lanka at the farmer's level. *Proc. 3rd Int. Neem Conf.*, Nairobi, 1986, pp. 95-100.
- Gittins, J. et B.H. Trash. 2005.** Bear oil to pennyroyal: traditional cures for mosquito bites and prevention. *Wing Beats* 16 : 16-20.
- Heick, H.M.C., R.G. Peterson, M. Dalpe-Scott et I.A. Qureshi. 1988.** Insect repellent, N,N-diethyl-m-toluamide, effect on ammonia metabolism. *Pediatrics* 82 : 373-375.
- Klun, J.A., W.F. Schmidt et M. Debboun. 2001.** Stereochemical effects in an insect repellent. *J. Med. Entomol.* 38 : 809-812.
- Klun, J.A., D. Strickman, E. Rowton, J. Williams, M. Kramer, D. Roberts et M. Debboun. 2004.** Comparative resistance of *Anopheles albimanus* and *Aedes aegypti* to N,N-diethyl-3-methylbenzamide (*deet*) and 2-methylpiperidiny-3-cyclohexen-1-carboxamide (AI3-37220) in laboratory human-volunteer repellent assays. *J. Med. Entomol.* 41 : 418-422.
- Lindsay, I.S. et J.M. McAndless. 1978.** Permethrin-treated jackets versus repellent-treated jackets and hoods for personal protection against black flies and mosquitoes. *Mosq. News* 38 : 350-356.
- Magnon, G.J., L.L. Robert, D.L. Kline et L.W. Roberts. 1991.** Repellency of two *deet* formulations and Avon Skin-So-Soft® against biting midges (Diptera: Ceratopogonidae) in Honduras. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 7 : 80-82.
- Mulla, M.S. et T. Su. 1999.** Activity and biological effects of neem products against arthropods of medical and veterinary importance. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 15 : 133-152.
- Novak, R.J. et E. J. Gerberg. 2005.** Natural-based repellent products : efficacy for military and general public uses. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 21 (supplément au n° 4) : 7-11.
- Reeder, N.L., P.J. Ganz, J.R. Carlson et C.W. Saunders. 2001.** Isolation of a *deet*-insensitive mutant of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *J. Econ. Entomol.* 94 : 1584-1588.
- Rutledge, L.C. et R.K. Gupta. 1999.** Variation in the protection periods of repellents on individual human

subjects: an analytical review. J. Am. Mosq. Control Assoc. 15 : 348-355.

Rutledge, L.C., R.K. Gupta et Z.A. Mehr. 1997. Evolution of repellent tolerances in representative arthropods. J. Am. Mosq. Control Assoc. 13 : 329-334.

Tenenbein, M. 1987. Severe toxic reactions and death following the ingestion of diethyltoluamide-containing insect repellents. J. Am. Med. Assoc. 258 : 1509-1511.

Vallières, C. 2005. « La querelle de la citronnelle ». *Le Devoir*, les samedi et dimanche 25 et 26 juin, page D4.

Zadikoff, C.M. 1979. Toxic encephalopathy associated with use of insect repellent. J. Pediatr. 95 : 140-142.

Guy Charpentier est professeur-chercheur au Département de chimie-biologie, à l'Université du Québec à Trois-Rivières.