

LES
CAHIERS
DE LA
RECHERCHE

Santé, Environnement, Travail

La lutte antivectorielle
Comprendre où en est la recherche

DÉCEMBRE 2020

Édition scientifique

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Editorial

Depuis 2003, des épidémies d'arboviroses (dengue, chikungunya...) ont touché, de manière récurrente, les populations des Antilles françaises et des îles de l'Océan Indien, suivies par des flambées de maladie à virus Zika en Polynésie française, Guyane, Martinique... Transmises principalement par des moustiques (du genre *Aedes*), ces maladies sévissent avant tout dans les zones tropicales et subtropicales. Considérées comme « ré-émergentes », elles apparaissent de manière sporadique et se propagent vers de nouvelles zones géographiques, dont l'Europe. Aussi, l'Anses accorde une attention particulière à leur surveillance.

Parmi les maladies d'origine vectorielle, figurent également la schistosomiase ou bilharziose¹ (« dermatite des nageurs ») dont le parasite responsable est transmis par un bulin, la maladie de Lyme (ou borréliose) dont la bactérie est transmise par une tique, la leishmaniose dont la bactérie est transmise par un phlébotome... Pour compléter les mesures de surveillance renforcée sur le terrain, une étude récente propose de développer un nouvel outil pour inférer le risque de propagation des maladies infectieuses selon la technique dite de « recherche d'un ADN environnemental ».

Concernant les arboviroses, la meilleure façon de se protéger est de lutter contre la prolifération des moustiques et d'éviter leurs piqûres. Pour cela, les stratégies de lutte anti-vectorielle intégrée combinent différentes actions : mobilisation sociale, élimination des gîtes larvaires, mesures de protection individuelle et collective, utilisation d'insecticides chimiques et biologiques, technique dite de « l'insecte stérile » (TIS), ... Cependant, l'utilisation d'insecticides reste à ce jour indispensable en cas de circulation virale.

Or, en France, une seule molécule adulticide peut être utilisée en stricte conformité avec le règlement européen sur les produits biocides² (RPB) : la deltaméthrine (pyréthrianoïde de synthèse). Toutefois, en raison de l'emploi intensif des pyréthrianoïdes en agriculture et médecine vétérinaire, et dans certaines zones pour de la lutte anti-vectorielle, des cas de résistances à la deltaméthrine (et plus généralement aux pyréthrianoïdes) ont été observés dans les Outre-mer et en Métropole, qui se traduisent par une perte de son efficacité.

« Pour être raisonnée et durable, la lutte contre les vecteurs ne se limite pas à l'utilisation de produits biocides. Elle doit être intégrée et s'appuyer sur l'utilisation alternée de substances actives avec des modes d'action différents. »

Cette résistance des moustiques est emblématique des enjeux auxquels l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) doit faire face pour évaluer d'une part, l'efficacité et les risques liés à l'utilisation des produits biocides, délivrer les autorisations de mises sur le marché et préparer d'autre part, les futures stratégies de lutte anti-vectorielle. De plus, face aux flambées épidémiques et devant le besoin rapide (urgent) de disposer de substances actives ou de produits de lutte anti-vectorielle, il arrive que l'Anses soit saisie pour délivrer des autorisations d'usage dérogatoire.

¹ Deuxième maladie parasitaire au monde après le paludisme.

² Entré en vigueur le 1^{er} septembre 2013 en remplacement de la Directive 98/8/CE.

Dans ce contexte, on mesure l'importance de disposer de données sur l'écologie des vecteurs et les mécanismes de résistances, afin de proposer des approches innovantes de lutte anti-vectorielle. Des travaux financés par le Programme National de Recherche Environnement Santé Travail (PNR EST) ont permis ainsi de comprendre l'attraction exercée par les vertébrés sur les moustiques, ainsi que les différents facteurs (alimentation, climat, environnement, odorat, reproduction...) qui conditionnent leur comportement.

Pour être raisonnée et durable, la lutte contre les vecteurs ne se limite pas à l'utilisation de produits biocides. Elle doit être intégrée et s'appuyer sur l'utilisation alternée de substances actives avec des modes d'action différents. Cinq projets de recherche présentés dans ce nouveau numéro des *Cahiers de la Recherche* s'inscrivent d'ailleurs dans cette perspective, privilégiant des candidats biologiques et/ou l'association densovirus/insecticide.

Enfin, l'Anses a mis en place un groupe de travail pérenne chargé de réaliser des expertises sur les vecteurs et notamment de fournir aux acteurs concernés, des indicateurs et outils pour optimiser leurs actions sur le terrain : savoir quelle solution privilégier, quelle combinaison d'actions est la plus performante au regard du contexte épidémiologique et des conditions locales, quelle technique est acceptable. Il en va de notre capacité à lutter contre les agents pathogènes responsables de maladies infectieuses d'origine vectorielle et à faire face aux enjeux de demain liés à la prise en compte du concept « One health » : « Une seule santé ».

Roger GENET

Directeur général, Anses

Cahiers de la Recherche LUTTE ANTI-VECTORIELLE		# 15
9	34	1,32
Projets valorisés	Équipes de recherche impliquées	Millions d'euros alloués

Sommaire

Editorial.....	1
Introduction générale.....	5
La lutte contre le moustique tigre.....	15
Développement d'un test rapide mesurant l'exposition de l'homme aux piqûres d' <i>Aedes albopictus</i>	18
La résistance aux pyréthrinoïdes chez le moustique tigre	21
À la recherche d'un ADN environnemental	23
Un nouveau candidat pour lutter contre le moustique tigre	27
L'association virus/insecticide	29
Les interactions entre les densovirus et leurs hôtes moustiques	32
Résistance à la deltaméthrine chez <i>Aedes aegypti</i>	34
L'efficacité des principaux répulsifs contre les moustiques les plus dangereux	37
Abréviations utilisées.....	41
Table des illustrations	42
Mentions légales.....	43
Archives ouvertes.....	44

Avertissement à l'attention des lecteurs

Les présentations des projets de recherche reflètent les points de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent ni les Ministères de tutelles ou l'Anses et les partenaires associés. Pour toute question, les contacts sont indiqués en tête de chaque article.

Retrouvez les *Cahiers de la Recherche* sur le site de l'Agence !

<https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>

t à vos favoris en les ajoutant à la barre de favoris. [Importer mes favoris maintenant...](#)

L'Anses | Expertise et évaluation | Recherche et référence | Veille et vigilances | Europe et internationale | Recrutement | Mon compte | FR EN

Actualités | Nos thématiques | Index A - Z | **Avis, rapports, publications** | Évènements | Appels, consultations | Presse | Presse

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail
Connaitre, évaluer, protéger

Agence nationale de l'alimentation et du travail

Rechercher sur le site

Accueil > Les cahiers de la recherche

Les cahiers de la recherche

En matière de recherches financées dans le cadre du programme de Travail (PNR EST) dans ce domaine, elle a contribué à la thématique "Radiofréquences et santé" et les premiers projets est lancé

Cette édition des *Cahiers de la recherche* est la première sur le thème "Radiofréquences et santé". Elle laisse apparaître le retour de l'investissement des chercheurs dans ce domaine avec l'émergence de nouvelles idées et les premiers résultats. Elle souligne également un autre point positif pour une agence nationale de l'alimentation et du travail : l'émergence d'une communauté de recherche avec des acteurs confirmés mais aussi, chaque année, de nouveaux entrants qui apportent de techniques et des idées nouvelles.

► Consulter notre dernier numéro : [Cahier de la recherche n°9 : "Radiofréquences et santé" \(pdf\)](#)

Anciens numéros :
[Cahier de la recherche n°8 : "Regards sur 10 ans de recherche. Le PNR-EST, de 2006 à 2015" \(pdf\)](#)

- Avis, rapports sur saisine
- Avis REACH et CLP
- Registre des décisions d'AMM
- Registre des produits biocides
- Registre des avis macroorganismes
- Informations pétitionnaires PPP
- Informations pétitionnaires MFSC
- Fiches de dangers biologiques
- Fiches d'aide à la rédaction des GBPH
- Fiches de maladies animales
- Fiches sur les maladies végétales
- Bibliothèque des documents médicaux vétérinaires
- Plaquettes de l'Anses
- Plaquettes de conseils pratiques
- Magazines et périodiques
- Avis du comité de déontologie
- Lettre d'information
- Bulletin de veille scientifique
- Le bulletin des vigilances de l'Anses (Vigil'Anses)
- Bulletin épidémiologique
- Euroreference
- Les cahiers de la recherche

<https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>

Introduction générale

Ces dernières années ont vu la réémergence des maladies à transmission vectorielle. D'après l'organisation mondiale de la Santé (OMS), elles représentent plus de 17% des maladies infectieuses au niveau mondial et « provoquent plus d'un million de décès chaque année »³.

Les maladies à transmission vectorielle

Les maladies dites « vectorielles⁴ » sont des maladies provoquées par des agents infectieux (ex. bactérie, parasite, virus) qui se transmettent d'un vertébré vers un autre vertébré par des vecteurs : en très grande majorité, des arthropodes dits « hémato-phages »⁵ c'est-à-dire de petits organismes qui se nourrissent de sang (ex : lors d'une piqûre de moustique femelle).

Ces maladies sévissent, le plus souvent, dans des régions tropicales et subtropicales. Mais, les changements climatiques, ainsi que la généralisation du commerce international et des déplacements humains intercontinentaux, les interactions de l'Homme avec son environnement (ex. urbanisation, modification des pratiques agricoles) contribuent à propager ces maladies dans des régions qui en étaient jusqu'alors exemptes.

La « Géopolitique du moustique »

« Quand ils nous vrombissent à l'oreille, ils ne se contentent pas de pourrir nos nuits, c'est une histoire qu'ils nous racontent : leur point de vue sur la mondialisation. Une histoire planétaire de frontières abolies, de mutations permanentes, de luttes pour survivre. L'histoire, surtout, d'un couple à trois : le moustique, le parasite et sa proie (nous, les vertébrés). » (Erik Orsenna, 2017)

En France

Les principales maladies « vectorielles » incluent des arboviroses⁶ (maladies dues à un arbovirus) transmises par des moustiques (ex. dengue, chikungunya, Zika), des parasitoses (ex. bilharziose, paludisme) et des infections bactériennes transmises par des tiques (ex. maladie de Lyme). Au cours des dix dernières années, des épisodes épidémiques de maladies à transmission vectorielle ont eu lieu dans plusieurs départements et régions d'outre-mer et on a assisté à des émergences (ex. maladie à virus Zika) dans la période récente. Des premiers cas autochtones de dengue et de chikungunya ont par ailleurs été détectés⁷ en métropole: d'où la mise en place dès 2006 d'un Plan national anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole, considérant l'implantation durable du moustique tigre (ou *Aedes albopictus*) dans trente-six départements de la France métropolitaine.

Ce plan⁸ a instauré en métropole, « la mise en place d'une surveillance entomologique et épidémiologique pour prévenir et évaluer les risques de dissémination, renforcer la lutte contre les

³ OMS, *Maladies à transmission vectorielle*, actualisation mars 2020 : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>

⁴ Liste des maladies à transmission vectorielle (selon leur vecteur), pp. ...

⁵ Du grec *hemato* (sang) et *phage* (manger), ex. moustiques, mouches piqueuses, tiques.

⁶ De l'anglais « *Arthropod-borne virus* » (virus transporté par les arthropodes).

⁷ Les données de la surveillance renforcée en France métropolitaine sont disponibles sur le site de [Santé Publique France](https://www.santepubliquefrance.fr) (dernière mise à jour : nov. 2020).

⁸ Instruction No DGS/R11/2015/125 du 16 avril 2015 mettant à jour le guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole.

moustiques vecteurs, informer et mobiliser la population et les professionnels de santé et développer la recherche et les connaissances. »⁹ Malgré les moyens mis en œuvre, l'une des difficultés rencontrées selon Claire Valiente-Moro, « est que les insecticides dont l'usage est autorisé au niveau communautaire ont montré leurs limites »¹⁰.

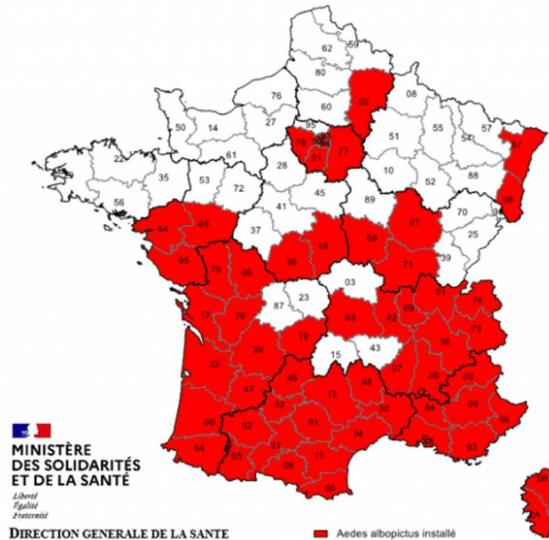


Illustration 1 : Carte des départements où l'installation d'*Aedes albopictus* est connue au 1^{er} janvier 2020
(Source : Direction Générale de la Santé)

Or, le moustique tigre est une espèce invasive. Une fois installé dans une commune, il est très difficile de s'en débarrasser ; au fil du temps, son territoire continue de s'étendre. En 2020, il est désormais implanté dans cinquante-huit départements de la France métropolitaine.

La prévention du risque

Parmi les arboviroses, figurent la dengue, le chikungunya et la maladie à virus Zika. Pour lutter contre ces maladies, il n'existe aujourd'hui ni vaccin recommandé ni traitement antiviral spécifique. La prise en charge médicale repose sur des traitements anti-douleurs (antalgiques) et anti-inflammatoires qui permettent d'atténuer les symptômes douloureux, mais qui n'ont cependant aucun effet préventif sur l'apparition éventuelle d'une évolution chronique. Ainsi, le contrôle des populations de moustiques et la prévention contre leurs piqûres restent les principales solutions pour limiter le développement de ces pathologies. Cela passe par une mobilisation sociale, indispensable à la mise en œuvre de stratégies de lutte anti-vectorielle intégrées.

- **La mobilisation sociale** vise et s'appuie sur un ensemble d'acteurs et de parties prenantes, allant des professionnels de la santé aux professionnels du bâtiment, en passant par les garagistes (stockage de pneus), les touristes, ou les habitants d'un territoire concerné par le risque vectoriel. Pour chaque type d'acteurs, des stratégies de communication sont élaborées

⁹ Le plan a ensuite été remplacé par l'instruction N° DGS/VSS1/2019/258 du 12 décembre 2019 relative à la prévention des arboviroses.

¹⁰ Claire Valiente-Moro. L'attraction exercée par la flore microbienne de la peau sur le moustique tigre : La microflore cutanée comme source de molécules attractantes pour le moustique tigre *Aedes albopictus* : application au développement de stratégies innovantes en lutte anti-vectorielle. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2017, Résistances et méthodes alternatives, pp.24-25. ([anses-01799870](#))

afin de les informer sur leur rôle dans la gestion du risque épidémique et de prendre en compte leurs propres contraintes pour trouver des solutions adaptées. L'objectif final et clé de la mobilisation sociale est d'engager et sensibiliser les citoyens afin d'induire un changement de comportement durable dans la population cible pour le maintien des mesures de prévention (comme la lutte mécanique) afin de réduire et contrôler les risques vectoriels.

Ces stratégies de lutte anti-vectorielle intégrées associent différents types d'actions :

- **La lutte contre les larves de moustiques**, qui peut être :
 - Mécanique : elle vise à éliminer les gîtes larvaires potentiels (eau stagnante par ex. pots de fleurs, récipients, pneus usagés) dans lesquels les moustiques peuvent déposer leurs œufs ;
 - Ou chimique (larvicides).
- **La lutte contre les moustiques adultes**, qui peut être mécanique (pièges) ou le plus souvent chimique (basée sur des pulvérisations d'adulticides). D'autres moyens de lutte, alternatifs aux insecticides, sont développés faisant appel à des bactéries (qui affectent les moustiques) ou des lâchers de moustiques rendus stériles (par modifications génétiques ou encore par irradiation). Néanmoins, ceux-ci ne sont encore qu'au stade des essais.
- **La prévention contre les piqûres de moustiques**, qui passe essentiellement par des protections individuelles. Des recommandations sont faites telles que porter des vêtements amples et couvrants (ex. manches longues, pantalons), appliquer des produits répulsifs adaptés sur la peau ou les vêtements (en suivant bien les instructions) et dormir sous des moustiquaires imprégnées d'insecticides.

La surveillance entomologique

La surveillance des moustiques, dite aussi « entomologique »¹¹, vise à détecter le plus tôt possible l'arrivée de moustiques comme le moustique tigre (*Aedes albopictus*) qui fait régulièrement la une des journaux, suivre leur expansion, leur densité, etc. Les moustiques sont capturés à l'aide de pièges pondoirs, principalement installés dans des zones à risque élevé d'importation du moustique tigre (comme les zones portuaires), le long des axes de communication ou dans des communes où le moustique n'a pas encore été repéré. En 2018, plus de 4.000 pièges (seau noir contenant de l'eau, un support de ponte et un larvicide) ont ainsi été répartis dans des stations de surveillance en France métropolitaine.

Enfin, pour compléter cette surveillance active qui a été confiée aux agences régionales de santé (ARS), une surveillance dite « passive » permet depuis 2014 à l'ensemble de la population de contribuer à la surveillance du moustique tigre en signalant sa présence sur le portail « Signalement moustique »¹². Lorsqu'un signalement provient d'une zone jusqu'alors non colonisée par le moustique, sa validation peut servir à compléter le dispositif de surveillance active en installant de nouveaux pièges pondoirs dans cette nouvelle zone. De plus, la connaissance des zones colonisées permet d'orienter les interventions de lutte anti-vectorielle autour des cas déclarés d'arboviroses (lutte mécanique, mobilisation sociale et, le cas échéant, lutte chimique).

¹¹ Du grec *entomon* « insecte ».

¹² Site internet : https://signalement-moustique.anses.fr/signalement_albopictus/signalements

Afin de proposer un indicateur pour mesurer l'exposition avec précision l'exposition de l'Homme aux piqûres d'*Aedes albopictus*, l'équipe d'Anne Poinsignon et ses partenaires ont travaillé sur la mise au point d'un nouveau test sérologique. Suite aux recommandations de l'Anses¹³, le projet Exp-Albo s'inscrit ainsi dans une approche intégrée de la LAV, apportant de nouveaux éléments pour compléter les méthodes de surveillance entomologiques actuelles¹⁴.

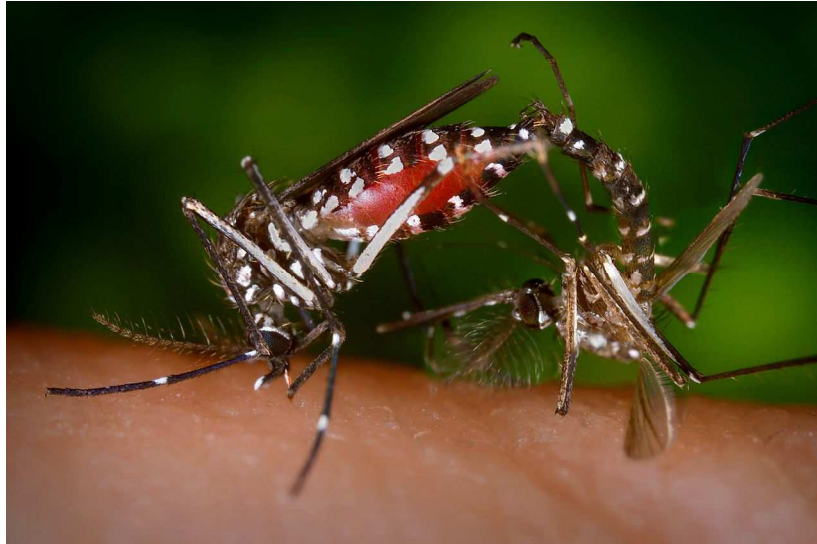


Illustration 2 : Rituel d'accouplement *Aedes albopictus*
(Photo : James Gathany – PHIL/CDC)

Parmi les maladies tropicales oubliées, le Haut Conseil en Santé Publique (HCSP) confirmait en juin 2014 la survenue de cas de schistosomiase urogénitale (ou dermatite des nageurs) chez des personnes qui s'étaient baignées dans la rivière Cavu, au sud de la Corse. Pour prévenir cette maladie infectieuse causée par des vers parasites (trématodes du genre *Schistosoma*), l'équipe de Jérôme Boissier et ses partenaires s'inquiètent de la persistance de la transmission. Pour améliorer la surveillance environnementale, ils proposent une nouvelle technique dite de « recherche d'ADN environnemental » afin de détecter l'ADN du mollusque vecteur (bulin ou escargot aquatique) et du parasite dans l'eau¹⁵.

La biologie du comportement (ou écologie chimique)

Définie par le naturaliste Geoffroy Saint-Hilaire au milieu du XIX^e siècle, la biologie du comportement (ou éthologie) est la science des comportements des espèces animales dans leur milieu naturel. Analyser leurs comportements, essayer d'en comprendre les mécanismes nécessite une observation suffisante pour ne pas se lancer dans des interprétations hâtives.

L'évolution des populations de moustiques dépend de différents facteurs (alimentaire, non alimentaire, reproductif) qui vont conditionner à la fois leur comportement et leur écologie. En France métropolitaine, il existe une soixantaine d'espèces de moustiques et seules quelques-unes piquent l'Homme. Pourtant, Ghozlane Fleury-Bahi observe que chacun d'entre nous ne cherche pas à les distinguer systématiquement. « Ces différents moustiques possèdent des particularités

¹³ Avis de l'Anses, 4 janvier 2013 : <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2012sa0028Ra.pdf>

¹⁴ Cf. Anne Poinsignon, *Développement d'un test rapide mesurant l'exposition de l'homme aux piqûres d'Aedes albopictus*, pp. 18-20

¹⁵ Jérôme Boissier, *A la recherche d'un ADN environnemental*, pp. 23-26.

comportementales, moustique des villes, des campagnes, moustiques diurnes, nocturnes. Quand ces particularités sont évoquées, chacun évoque un ensemble : les moustiques. »

Le savez-vous ?

Parmi la diversité des 3.500 espèces existantes, moins de 400 espèces de moustiques peuvent transmettre des agents pathogènes (ex. bactérie, parasite, virus).

Préoccupations et pratiques en matière de lutte anti-vectorielle se développent ainsi en fonction de constructions imaginaires ou rationnelles : entre prévention des risques et pratiques de précaution, dictées par la présence d'*Aedes albopictus* en France métropolitaine. Pour contribuer utilement à la prévention des risques, le projet EPLA-LAV étudie les logiques d'action qui prévalent le long de la façade atlantique¹⁶ parmi les différentes populations concernées : sensibilisation des personnes et professionnels de santé (ex. médecins généralistes, pharmaciens).

Récemment, le développement de l'écologie chimique a permis de mieux comprendre le tropisme du moustique tigre vis-à-vis de l'Homme. Comment le moustique tigre détecte-t-il sa proie ? Qu'est-ce qui l'attire ? Pourquoi certaines personnes sont-elles plus piquées que d'autres ? Comment nous repère-t-il ? Y a-t-il des « peaux à moustiques » ?... Autant de questions auxquelles le projet de Claire Valiente-Moro a tenté de répondre : « Il semblerait que les sensilles chémoréceptrices (organes sensoriels) au niveau des antennes répondent, chez certains insectes hématophages (y compris les moustiques), à divers composés organiques volatils présents sur la peau de l'homme et dans sa sueur (ex. ammonium, acide lactique...) qui agiraient comme des *stimuli* »¹⁷.

La recherche de nouvelles substances et méthodes de lutte alternatives

Pour être efficace et durable, la lutte anti-vectorielle (LAV) doit s'appuyer sur des stratégies de lutte intégrées et notamment sur la réduction de l'utilisation des biocides, afin de limiter le développement des résistances aux insecticides chez les moustiques vecteurs. En effet, l'usage répétitif d'une même substance donne un avantage sélectif aux moustiques résistants qui peuvent proliférer. Toutefois, avec l'entrée en vigueur de la réglementation européenne¹⁸, l'encadrement des produits biocides (famille à laquelle appartiennent les insecticides se fait progressivement. Diverses substances actives anciennement utilisées, mais évaluées comme dangereuses pour l'Homme ou l'environnement, se sont vues progressivement retirées du marché¹⁹.

- **Un arsenal chimique restreint**

Aujourd'hui, en France, très peu de substances actives (larvicides et adulticides) peuvent être utilisées en LAV. Les traitements s'organisent essentiellement autour d'une substance active ciblant les larves de moustiques (le Bti) et d'une autre ciblant les moustiques adultes (la deltaméthrine). Or, l'usage

¹⁶ Ghozlane Fleury-Bahi, *La lutte contre le moustique tigre*, pp. 15-17.

¹⁷ Claire Valiente-Moro, *op. cit.*

¹⁸ Règlement (UE) n° 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.

¹⁹ Les raisons peuvent être un profil (éco)toxicologique qui ne satisfait pas aux exigences réglementaires ou parfois un désintérêt du fabricant pour soutenir ses produits.

massif de la deltaméthrine²⁰, sans alternances avec d'autres substances actives, a conduit à l'apparition de résistances avérées des moustiques dans les départements d'Outre-Mer.

De plus, l'utilisation agricole et vétérinaire de cette molécule accentue cette problématique de telle sorte que l'efficacité de la deltaméthrine est « aujourd'hui menacée »²¹ chez les moustiques du genre *Aedes*. Pour un nombre réduit de substances actives adulticides potentiellement alternatives à la deltaméthrine, l'Anses a évalué les substances actives présentant un intérêt pour la lutte anti-vectorielle (avis de janvier 2017²²). Des travaux sont en cours pour vérifier l'efficacité de ces molécules.

Cinq d'entre elles (Bendiocarbe, chlorpyrifos-méthyl, dinotéfurane, clothianidine et éthiprole) ont été sélectionnées par l'équipe d'Isabelle Dusfour et ses partenaires comme nouveaux candidats insecticides²³. Si aucune alternative n'a pu être identifiée, des travaux ont été menés ensuite pour savoir si la résistance aux pyréthrinoïdes chez *Aedes aegypti* était réversible. Sur le terrain, une résistance multiple a été observée, causée notamment par l'utilisation de la deltaméthrine en usages domestiques (ex. sprays, diffuseurs électriques, spirales). Ainsi, cette utilisation maintiendrait une pression de sélection chez des populations naturelles de moustiques, même en l'absence de son utilisation en lutte anti-vectorielle.

Enfin, pour comprendre les mécanismes de résistance, le projet TIGERISK²⁴ propose d'identifier, grâce aux développements de séquençage ADN à très haut débit, les allèles de résistance à la deltaméthrine, d'évaluer leur fréquence et de suivre leur évolution afin de permettre une gestion précoce de la résistance sur le territoire français.

Pour mener une LAV efficace à base d'insecticides, il est donc indispensable de disposer d'un choix plus large de substances actives. Bien que permis de façon exceptionnelle par la réglementation européenne, l'usage dérogatoire de substances ou de produits interdits ne semble plus être une stratégie adéquate et durable.

- **L'action de l'Anses**

Dans ce contexte, l'Anses a entrepris depuis plusieurs années une recherche d'insecticides utilisables en LAV. Pour ce faire, en 2010, un inventaire des molécules ayant une activité connue ou supposée sur les diptères, les insectes piqueurs, voire certaines sur les moustiques, a été réalisé ; 129 substances ont ainsi été identifiées.

Afin de sélectionner celles qui pourraient être effectivement utilisées, ces molécules ont ensuite été comparées selon des critères de toxicité, d'écotoxicité et de contamination de l'environnement – cette analyse aboutissant à la sélection de 32 substances actives (adulticides ou larvicides) potentiellement utilisables en LAV, au regard des usages connus²⁵. Cette liste, actualisée en 2016, énumère les substances sur lesquelles la recherche et le développement devrait plus particulièrement porter.

Toutefois, l'Anses rappelle que les traitements adulticides doivent rester des moyens ponctuels destinés à éviter la propagation de la maladie autour des foyers de contamination dans un cadre bien

²⁰ Famille des pyréthrinoïdes.

²¹ Jean-Philippe David, *La résistance aux pyréthrinoïdes chez le moustique tigre*, pp. 21-23.

²² Avis de l'Anses, 18 janvier 2017 :

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2016SA0132.pdf><https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2016SA0132.pdf>

²³ Isabelle Dusfour, *Résistance à la deltaméthrine chez *Aedes aegypti**, pp. 34-36.

²⁴ *Op. cit.*

²⁵ Avis de l'Anses, 4 janvier 2013 : <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2012sa0028Ra.pdf>

défini. Ils constituent certes, un moyen de lutte contre la propagation des moustiques vecteurs de maladies, mais ne peuvent à eux seuls constituer une solution unique de lutte anti-vectorielle. La LAV doit être raisonnée et durable, en s'appuyant sur une surveillance des vecteurs et des agents pathogènes et en cherchant à limiter le plus possible les effets indésirables. La durabilité de l'efficacité des substances actives passe par une stratégie préventive du développement des résistances par les moustiques vecteurs, en limitant et le recours aux biocides et en alternant les substances actives utilisées le cas échéant.



Illustration 3 : Co-exposition des professionnels de la lutte anti-vectorielle au DEET et aux insecticides (Anses, Édition scientifique, sept. 2010)



Illustration 4 : Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (Anses, Édition scientifique, janv. 2013)

- **La recherche de substances alternatives**

Quatre projets présentés dans ce nouveau numéro des *Cahiers de la Recherche* s'inscrivent directement dans la recherche de substances actives utilisables en LAV :

- *Les pesticides biologiques (ou biopesticides)*

Selon Christophe Boete, les biopesticides apparaissent aujourd'hui comme des « outils prometteurs » dans la lutte contre les maladies vectorielles²⁶. « Leur utilisation représente en effet une approche alternative aux insecticides de synthèse, puisqu'elle affecte moins l'environnement ni ne favorise la sélection de résistances chez les insectes ciblés. »

Une des nouvelles stratégies proposées repose sur l'utilisation de virus d'insectes comme agents synergisants des insecticides susceptibles d'être utilisés comme larvicides et adulticides. L'association virus/insecticide permettrait notamment d'optimiser l'efficacité des insecticides tout en réduisant les doses utilisées. Suite aux rapports d'expertise collective de l'Anses²⁷, l'équipe de Bruno Lapied et ses

²⁶ Christophe Boete, Les interactions entre les densovirus et leurs hôtes moustiques, pp. 32-33.

²⁷ *Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle* (Anses, Édition scientifique, nov. 2011) et *Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle* (Anses, Édition scientifique, janv.2013).

partenaires ont étudié les effets d'une combinaison éventuelle entre néonicotinoïdes (ex. thiaclopride) et densovirus sur les moustiques *Anopheles gambiae* et les organismes non cibles pour vérifier l'innocuité de la stratégie²⁸. Tandis que le projet DENSOTOOL étudie cette utilisation alternative en approfondissant la nature et la dynamique des interactions entre l'espèce invasive du moustique tigre (*Ae. albopictus*) et les densovirus.

Parmi les micro-organismes qui infectent spécifiquement les moustiques, figurent les parasites apicomplexes du genre *Ascogregarina*. Bien que cela n'ait jamais été étudié, *As. taiwanensis* forme, selon Guillaume Minard, « un candidat prometteur en lutte anti-vectorielle »²⁹. D'une part, il a la capacité de faciliter ou limiter la multiplication d'agents pathogènes portés par les moustiques. D'autre part, en infectant les larves de moustiques, « il pourrait rendre attractifs les gîtes de ponte qu'il occupe, pour les moustiques du genre *Ae. albopictus*. Si cela était confirmé, il pourrait ainsi être utilisé pour piéger les femelles gravides. »

○ *Les substances chimiques*

Parmi les projets qui envisagent de nouvelles pistes en lutte anti-vectorielle, TARGET se situe plus en amont. En effet, Anna Cohuet et ses partenaires³⁰ proposent une nouvelle stratégie de lutte ciblée contre les moustiques vecteurs les plus dangereux (*Ae. albopictus*, *Ae. aegypti* et *An. gambiae*) basée sur l'utilisation de produits répulsifs tout en prenant compte, de manière innovante, l'état physiologique du moustique (ex. âge, expérience, état infectieux).

²⁸ Bruno Lapied, *L'association virus/insecticide*, pp. 29-31.

²⁹ Guillaume Minard, *Un nouveau candidat pour lutter contre le moustique tigre*, pp. 27-29.

³⁰ Anna Cohuet, *L'efficacité des principaux répulsifs contre les moustiques les plus dangereux*, pp. 37-40.

Liste des maladies à transmission vectorielle (OMS)

Vecteur		Agent pathogène	Maladie provoquée
Moustiques	<i>Aedes</i>	Virus	Chikungunya
	<i>Aedes</i>	Virus	Dengue
	<i>Aedes</i>	Parasite	Filariose lymphatique
	<i>Aedes</i>	Virus	Fièvre de la vallée du Rift
	<i>Aedes</i>	Virus	Fièvre jaune
	<i>Aedes</i>	Virus	Zika
	<i>Anopheles</i>	Parasite	Filariose lymphatique
	<i>Anopheles</i>	Parasite	Paludisme
	<i>Culex</i>	Virus	Encéphalite japonaise
	<i>Culex</i>	Parasite	Filariose lymphatique
	<i>Culex</i>	Virus	Fièvre du Nil occidental
Escargots aquatiques		Parasite	Schistosomiase (bilharziose)
Mouches noires		Parasite	Onchocercose (cécité des rivières)
Puces		Bactérie	Peste (transmise du rat à l'Homme)
		Ectoparasitaire	Tungose (sarcopsyllose)
Poux		Bactérie	Typhus
		Bactérie	Fièvre récurrente à poux
Phlébotomes		Bactérie	Leishmaniose
		Virus	Fièvre à phlébotomes
Tiques		Virus	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo
		Bactérie	Maladie de Lyme (borréliose)
		Bactérie	Fièvre récurrente à tiques
		Bactérie	Rickettsioses
		Virus	Encéphalite à tiques
		Bactérie	Tularémie
Réduves (punaises assassines)		Parasite	Maladie de Chagas
Mouches tsé-tsé		Parasite	Maladie du sommeil

La résistance : définition (OMS, 1957)

« La résistance d'une souche ou d'un insecte vis-à-vis d'un insecticide correspond au développement d'une capacité de tolérer des doses de toxiques qui seraient létales pour la majorité des individus d'une population normale de la même espèce. »

Le moustique tigre

Originaire des forêts tropicales d'Asie du Sud-Est, le moustique tigre (*Aedes albopictus*) est une espèce invasive et résistante, présente aujourd'hui dans plus d'une centaine de pays sur tous les continents (à l'exception de l'Antarctique). Il peut transmettre des virus à l'Homme (ex. chikungunya, dengue, Zika) et fait l'objet d'une surveillance renforcée par les autorités sanitaires, notamment en France.

- **Comment le reconnaît-on ?**

De petite taille, le moustique tigre est plus petit qu'une pièce d'un centime d'euros ; il mesure moins de 0,5 cm. Son nom peut induire en erreur ; il n'est pas jaune et noir, mais bien blanc et noir, caractérisé par la présence d'une ligne blanche le long de son thorax. Ses pattes sont également rayées.

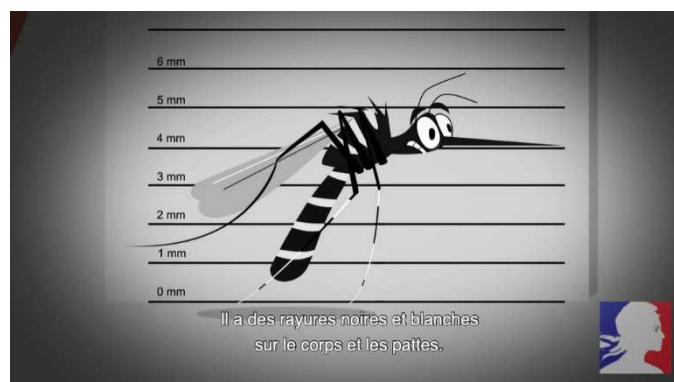


Illustration 5 : Animation Tout savoir sur le moustique tigre

<https://www.youtube.com/watch?v=cmp-63pqqIA>

(Source : Ministère des Solidarités et de la Santé)

- **Qui ?** Seule la femelle moustique pique.
- **Où ?** Particulièrement adapté à l'environnement urbain, le moustique tigre prolifère dans toutes sortes de récipients et de réserves d'eaux stagnantes (ex. vases, pots, fûts, bidons, rigoles, gouttières, pneus usagés). Il est « exophile », c'est-à-dire qu'il vit principalement à l'extérieur (en dehors des habitations). Lorsqu'il rentre dans une maison pour piquer une personne, il en ressort très rapidement.
- **Quand ?** Contrairement aux autres moustiques, le moustique tigre est silencieux et diurne, c'est-à-dire qu'il pique plutôt le jour : principalement le matin et le soir.
- **Comment ?** Lorsqu'un moustique pique, sa trompe pénètre très rapidement la peau à la recherche d'un vaisseau sanguin. Au moment de la piqûre, la femelle moustique injecte de la salive qui contient des substances anesthésiantes³¹ et anticoagulantes³² ; ce sont ces substances qui causent une irritation (réaction inflammatoire, ex. bouton) variable selon les individus.
- **Pour quoi ?** La piqûre intervient après l'accouplement, une fois la femelle fécondée. Le sang prélevé lors de la piqûre constitue une source de protéines pour permettre le développement des œufs. Le moustique tigre est « anthropophile », c'est-à-dire qu'il préfère le sang humain.

³¹ Il est vital pour la femelle moustique de passer inaperçue.

³² Pour fluidifier le sang dans sa trompe.

La lutte contre le moustique tigre

Étude sur les Pratiques et les Logiques d'Action en matière de Lutte Anti-Vectorielle

Ghozlane FLEURY-BAHI, Université de Nantes, LPPL EA 4638

Les partenaires : **Daniel Bley** et **Nicole Vernazza-Licht**, UMR 7300 ESPACE – **Clara Galland** et **Anne Tallec**, ORS Pays de la Loire – **Oscar Navarro**, Univ. Nantes, LPPL EA 4638 – **Dominique Pécaud**, Univ. Nantes, CFV EA 1161 – **Frédéric Simard**, UMR IRD 224 MIVEGEC

Enquêtes (sociologique, épidémiologique, anthropologique et psychosociale) - Projet en cours (depuis oct. 2017) – Financement : 199.857 euros – Contact : ghozlane.fleury@univ-nantes.fr

Mots-clés : vecteur, prévention, gestion risque, lutte contre moustique, biocide, arbovirose, chikungunya, dengue, *Aedes albopictus*

Dans les années 1960, la lutte contre les moustiques était vécue en France métropolitaine comme une « lutte de confort ». Il s'agissait principalement de lutter contre la prolifération des larves de moustiques afin de réduire leur capacité de nuisance. Les produits utilisés étaient des larvicides chimiques : différents organophosphorés, dont le spectre d'action (après l'interdiction du DDT³³) restait encore trop large pour ne pas nuire à l'environnement.

La Directive européenne 98/8/CE

En 1998, une directive européenne exige que tous les produits biocides existants³⁴ soient de nouveau homologués. Peu le sont ; ce qui entraîne progressivement leur disparition. Seuls subsistent pour lutter contre les moustiques adultes, la deltaméthrine (produit

relativement toxique dont l'usage permanent a pour effet d'entraîner la résistance des moustiques) et pour lutter contre les larves, le Bti (*Bacillus thuringiensis var. israelensis*) qui peut être utilisé dans les lagunes.

Bien que le Bti (larvicide biologique) offre une meilleure préservation de l'environnement, son utilisation reste complexe et conditionnée par plusieurs paramètres : différences de sensibilité entre les différentes espèces de moustiques, entre les larves plus jeunes et les plus âgées, température de l'eau, intensité lumineuse... Actuellement, c'est le seul produit disponible, sans alternative démontrée.

Cette évolution des produits et de leur usage incitent les collectivités territoriales à rechercher d'autres solutions ; elles évoquent notamment la lutte intégrée qui utilise des moyens biologiques et limite au maximum les produits chimiques.

La présence du moustique tigre

Depuis l'arrivée du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine³⁵, la lutte anti-vectorielle (LAV) s'inscrit désormais dans un objectif de santé publique et de prévention des risques sanitaires. En effet, ce moustique peut transmettre à l'Homme des virus comme celui de la dengue, du chikungunya ou du Zika et fait, depuis 2006, l'objet d'une surveillance renforcée³⁶.

Il existe plusieurs niveaux de surveillance et d'alerte. À chaque niveau, correspond une série de réponses administratives et techniques, allant de la simple mise en œuvre de procédures de surveillance (détection) à des opérations de démoustication, à des actions

³³ Organochloré rémanent non sélectif, interdit en France en 1971.

³⁴ Qu'ils soient utilisés pour protéger l'homme, les animaux, les matériaux ou les articles contre les organismes nuisibles.

³⁵ Installé pour la première fois en 2004 dans le Sud-Est de la France, il se dissémine en empruntant deux axes de circulation : l'axe rhodanien et l'axe atlantique.

³⁶ Plan anti-dissémination de la dengue et du chikungunya en métropole.

d'information destinées aux professionnels de santé et de communication auprès du public. Ces mesures s'appuient sur une vision « *top-down* » de la prévention des risques ; elles s'accompagnent souvent de réflexions sur les représentations que se font les personnes des nuisances et des dangers et la manière d'orienter leurs comportements. Ce dispositif symbolique et pratique reste en partie à construire par une approche pluridisciplinaire et les objectifs de prévention ne peuvent être atteints que par la volonté d'en faire un objet de recherche et d'action politique interdisciplinaire.

Les représentations

En ce qui concerne les moustiques, chacun d'entre nous ne cherche pas à les distinguer systématiquement. Les uns évoquent les moustiques, qu'ils piquent ou non, qu'ils soient dangereux pour la santé ou non. Les autres les ignorent. Tous les inscrivent dans une vision du monde à la fois commune et particulière. Pourtant, malgré leurs particularités, quand ils ne disparaissent pas dans le classement changeant de ce qui nous préoccupe individuellement ou collectivement, les moustiques restent la cible d'actions qui visent à réduire leur nuisance.

Préoccupations, pratiques et comportements se développent ainsi en fonction de constructions imaginaires ou rationnelles, c'est-à-dire de nos perceptions de « mondes » (subjectivités) : prise en compte du respect de l'environnement, de la biodiversité, risques acceptables, définition de la santé, du bien-être, de la qualité de vie, positions éthiques...

Le projet de recherche : EPLA-LAV

Le projet de recherche consiste à recueillir des informations selon des disciplines variées, des concepts et méthodes qui leur sont attachés concernant les croyances, logiques d'actions et pratiques en matière de lutte anti-vectorielle des différentes populations concernées (population générale et professionnels de

santé) de la façade atlantique afin d'améliorer les connaissances et de contribuer utilement à la prévention des risques dictée par la présence d'*Aedes albopictus*.

Méthodologie

Pour ce faire, deux études seront menées auprès des professionnels de santé (médecins généralistes, pharmaciens d'officines), ainsi que deux études auprès d'échantillons issus de la population générale. Pour chacune de ces populations, des enquêtes dites qualitatives (sous la forme d'entretiens, de monographies ou retours d'expérience) seront associées à des enquêtes quantitatives.

Les objectifs sont donc de :

- Recenser et qualifier les logiques d'action individuelle et collective ;
- Inventorier et caractériser les pratiques des professionnels de santé en matière de LAV ;
- Inventorier les pratiques ordinaires en matière de lutte individuelle contre les nuisances et/ou les dangers que représente *Aedes albopictus* ;
- Clarifier les usages et les finalités de méthodes utilisées afin de les diffuser auprès de l'ensemble des acteurs et de les discuter ;
- Dégager des préconisations en matière de prévention des risques pour l'ensemble des situations métropolitaines dans une perspective de gestion pluraliste des risques sanitaires.

Pour la plupart, les données sont collectées et leur analyse en cours. L'enquête sur les perceptions et pratiques de prévention des risques liés à l'implantation du moustique tigre menée en 2019 par l'Observatoire régional de la santé auprès des médecins généralistes et pharmaciens de deux départements des Pays de la Loire est finalisée. Elle a montré qu'une part importante de ces professionnels - près de la moitié des pharmaciens et plus de la moitié des médecins - considèrent que le risque de

survenue dans les 10 prochaines années d'une épidémie locale de dengue, zika ou chikungunya (pathologies possiblement transmises par le moustique tigre) est faible. Ils sont peu nombreux à se sentir en première ligne pour la transmission des conseils et recommandations en matière de lutte anti-vectorielle, et considèrent majoritairement que les agences et autorités sanitaires sont les mieux placées pour cela. Toutefois, médecins généralistes et pharmaciens pourraient constituer un réseau mobilisable pour cette lutte, plus de 80 % d'entre eux se disant intéressés par une formation à ce sujet.

Où est le moustique tigre ?

Il est ici au centre.



Illustration 6 : Moustique *Aedes aegypti* (Photo : James Gathany – PHIL/CDC)



Illustration 7 : Moustique *Aedes albopictus* ou moustique tigre – Noir et blanc, il se distingue par une bande blanche centrale le long de son thorax (Photo : James Gathany – PHIL/CDC)



Illustration 8 : Moustique *Anopheles gambiae* (Photo : James Gathany – PHIL/CDC)

Développement d'un test rapide mesurant l'exposition de l'homme aux piqûres d'*Aedes albopictus*

Développement d'un test rapide mesurant l'exposition de l'homme aux piqûres d'*Aedes albopictus*: contribution à l'évaluation du risque vectoriel et application à l'évaluation de l'efficacité des stratégies de lutte anti-vectorielle

Anne POINSIGNON, UMR MIVEGEC IRD 224 - CNRS 5290 - Université Montpellier

Les partenaires : **Franck Remoue**, **Emmanuel Elanga N'Dille**, **Zamble bi Zamble** et **Denis Boulanger**, UMR MIVEGEC IRD 224-CNRS 5290-Univ. Montpellier - **David Piquemal** et **Bernadette Trentin**, ACOBIOM, Montpellier

Projet de recherche (2013 – 2016) – Financement : 49 k€ - Contact : anne.poinsignon@ird.fr

Mots-clés : exposition, insecte, dengue, résistance, chikungunya, arbovirus, Sud de la France, pesticide, substance active, biocide, insecticide, *Aedes albopictus*, moustique, biomarqueur

Présentés dans le No 10 des Cahiers de la Recherche (oct. 2017), ces travaux ont été menés d'octobre 2013 à mars 2016. L'article publié³⁷ alors est complété ici par les résultats scientifiques.

L'expansion rapide et l'implantation durable du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine et dans les territoires d'outre-mer font craindre le déclenchement de foyers épidémiques d'arboviroses telles la dengue, le chikungunya et la fièvre Zika. En l'absence de traitements ou de vaccins efficaces, la lutte anti-vectorielle (LAV) est la seule méthode envisageable pour contrôler ce risque et diminuer les densités de moustiques du genre *Aedes*.

³⁷ Anne Poinsignon. Développement d'un test rapide mesurant l'exposition de l'homme aux piqûres d'*Aedes albopictus* : Contribution à l'évaluation du risque vectoriel et application à l'évaluation de l'efficacité des stratégies de lutte anti-vectorielle. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2017, Résistances et méthodes alternatives, pp.21-23. (anses-01799414)

Toutefois, les méthodes de surveillance entomologique mises en œuvre par les services de santé (ex. cartographie des gîtes larvaires d'*Ae. albopictus*, piégeage des moustiques femelles adultes...) ont des limites importantes, en particulier quant à leur déploiement à grande échelle et leur fiabilité. Comment évaluer avec précision l'exposition humaine aux risques de transmission d'arbovirus, en particulier au niveau individuel ?

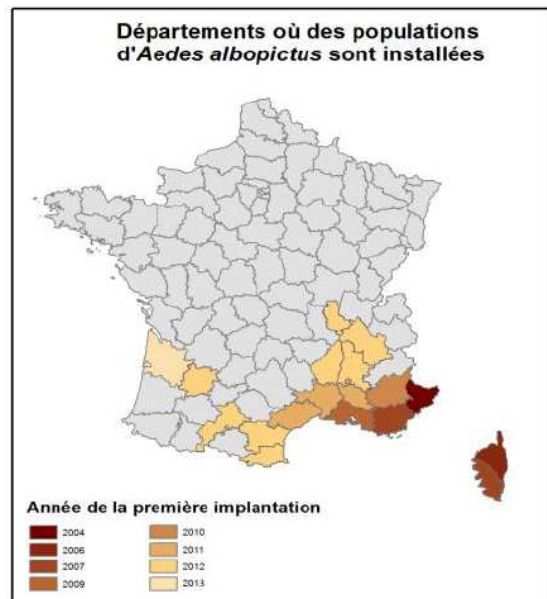


Illustration 9 : Départements où des populations d'*Aedes albopictus* sont installées, de 2004 à 2013 (Copyright : CNEV)

Mise au point d'un nouveau test

Pour mesurer l'exposition humaine aux piqûres d'*Aedes albopictus*, la mise au point d'un nouvel outil sérologique pourrait représenter, sur le terrain, une alternative intéressante aux méthodes entomologiques actuelles. Cet indicateur s'appuie sur la détection dans le sang humain des anticorps (Ac) dirigés spécifiquement contre des protéines de la salive d'*Aedes*. La présence de ces Ac indique une exposition passée de l'individu. Ce test peut aussi être utilisé pour tester l'efficacité de la lutte anti-vectorielle. Une diminution du

taux de ces anticorps³⁸ serait associée à une réduction du contact homme-*Aedes* et donc à une bonne efficacité des méthodes de LAV.

Le projet de recherche : Exp-Albo

L'objectif principal du projet consistait à identifier et à valider un biomarqueur d'exposition aux piqûres d'*Ae. albopictus*.

Méthodologie et Résultats

La première étape consistait à évaluer le potentiel biomarqueur de candidats salivaires dans le contexte d'exposition en France métropolitaine au moment du projet (exposition récente et saisonnière). Une approche immuno-protéomique, couplée à des analyses bio-informatiques, a permis d'identifier la protéine salivaire de 34 kDa comme meilleur candidat³⁹ et d'en sélectionner trois sous-parties ou peptides : chez *Ae. aegypti* (« peptide *Aedes* 1 ») et chez *Ae. albopictus* (« peptides *Aedes* 2 et 3 ») d'après leurs caractéristiques d'immunogénicité⁴⁰ et de spécificité aux *Aedes* (permettant ainsi de mesurer uniquement l'exposition aux *Aedes*). Cette étude a confirmé la colonisation de nombreux territoires (ex. Corse, PACA, Languedoc-Roussillon) par *Aedes albopictus* par la mise en évidence d'une réponse anticorps spécifique à la salive d'*Ae. albopictus* détectée chez 54% des personnes testées⁴¹ et au peptide *Aedes* 1. Celles résidant dans les régions colonisées depuis plus longtemps par *Ae. albopictus* présentaient une réponse IgG⁴² plus élevée que ceux résidant en

Midi-Pyrénées⁴³ et dans des régions non colonisées (ex. Auvergne, Loire)⁸. Toutefois, une variabilité importante du niveau de réponse d'un individu à l'autre a été notée, y compris à l'intérieur d'une même région. Cette étude a permis d'identifier que la localisation et les caractéristiques de l'habitation représentaient les facteurs de risque d'exposition aux piqûres des *Aedes*.

La validation des peptides salivaires *Aedes* 1 et 2 comme outils permettant d'évaluer l'efficacité des stratégies de LAV⁴⁴ a ensuite été entreprise. Des individus adultes naturellement exposés aux piqûres d'*Ae. albopictus* présentaient une réponse spécifique au peptide salivaire *Aedes* 1 dont le niveau a diminué de façon significative après la mise en place d'une LAV, indiquant la pertinence de cet outil sérologique pour l'évaluation de l'efficacité des stratégies de lutte. Bien que ce test soit standardisé et robuste, sa mise en œuvre nécessite deux jours, certains équipements et un personnel qualifié.

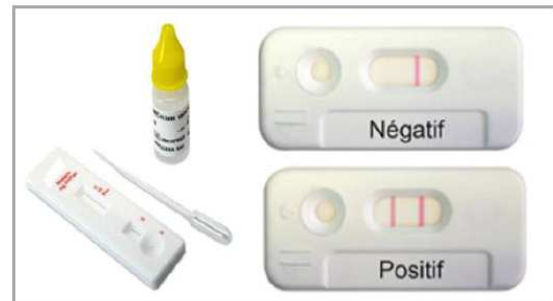


Illustration 10 : Exemple de test rapide au format cassette

Après dépôt d'une goutte de sang dans le puits échantillon, une ou deux bandes colorées apparaissent selon que le test est, respectivement, négatif ou positif.

L'étape suivante a donc consisté à développer ce biomarqueur sous la forme d'un test plus rapide et simple d'utilisation, de type « bandelette auto-réactive », particulièrement adapté aux conditions de terrain et acceptable

³⁸ Préalablement validés comme biomarqueurs d'exposition aux piqûres d'*Aedes*.

³⁹ Spécifique au genre *Aedes* et immunogène chez les populations humaines.

⁴⁰ Capacité à induire une synthèse d'anticorps : les personnes piquées ont-elles développé des anticorps anti-peptides ?

⁴¹ Échantillon de 247 individus sélectionnés par tirage au sort.

⁴² L'immunoglobuline G est une des protéines du système immunitaire ; elle est plus connue sous le nom d'anticorps.

⁴³ Un seul département colonisé à partir de 2012.

⁴⁴ Mises en place précédemment sur l'île de la Réunion.

par les populations (utilisable à partir d'une simple goutte de sang prélevée par exemple au bout du doigt). Aussi appelé POC (de l'anglais, *point of care*), il s'agit d'un test immunochromatographique à flux latéral sur bandelette conditionnée sous un format cassette. Il met en œuvre un principe proche de celui des tests de grossesse. Le test se révèle négatif lorsqu'une seule bande colorée apparaît au niveau de la zone de contrôle (prouvant que le dispositif a bien fonctionné) ou se révèle positif lorsqu'en plus de la bande contrôle, une bande colorée clairement visible apparaît au niveau de la zone test.

Le prototype a été développé en utilisant des sérums identifiés positifs en ELISA présentant ainsi des Ac IgG spécifiques au peptide salivaire candidat *Aedes* 1. L'objectif était d'obtenir un signal traduisant une réponse qualitative de l'exposition (absence/présence) et/ou dont l'intensité reflète la quantité d'IgG humaines dirigées contre le peptide candidat (réponse quantitative ou semi-quantitative). Différents développements ont permis de définir les conditions optimales¹⁰ et la réduction du temps de réalisation du test d'une heure à trente minutes. Mais sur l'ensemble des sérums testés, seuls 40% des individus positifs en ELISA se sont révélés aussi positifs en « bandelette ». Le test bandelette actuel paraît donc moins sensible que la méthode ELISA de référence.

Une optimisation de la bandelette et une étude à plus grande échelle avec des échantillons biologiques récents restent nécessaires pour améliorer et valider le prototype et également tester ses performances (sensibilité, rapidité, portabilité, stabilité, robustesse).

La disponibilité d'un tel outil est d'intérêt pour la santé publique. Il pourra être utilisé sur le terrain par les opérateurs publics de démoustication et leur fournira une estimation individuelle et en temps réel de l'efficacité de la LAV sur le contact homme-*Aedes*, sans

passer par une analyse ultérieure en laboratoire.

Publications :

Risk factors of exposure to *Aedes albopictus* bites in mainland France using an immunological biomarker. Poinsignon A, Boulanger D, Binetruy F, Elguero E, Darriet F, Gallian P, De Lamballerie X, Charrel RN, Remoue F. *Epidemiology and Infection*. 2019;147:e238.

DOI: [10.1017/S0950268819001286](https://doi.org/10.1017/S0950268819001286) 

Human IgG Antibody Response to *Aedes* Nterm-34kDa Salivary Peptide, an Epidemiological Tool to Assess Vector Control in Chikungunya and Dengue Transmission Area. Elanga Ndille E, Doucoure S, Poinsignon A, Mouchet F, Cornélie S, D'Ortenzio E, DeHecq JS, Remoue F. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Dec 1;10(12):e0005109.

DOI: [10.1371/journal.pntd.0005109](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005109) 

La résistance aux pyréthriinoïdes chez le moustique tigre

Évaluation du risque de résistance aux insecticides chez le moustique tigre : une approche prédictive combinant sélection expérimentale et marqueurs moléculaires

Jean-Philippe DAVID, Laboratoire d'Écologie Alpine (LECA) UMR 5553 CNRS - Université Grenoble-Alpes

Les partenaires : **Pierrick Labbe**, Institut des Science de l'Évolution de Montpellier (ISEM), UMR 5554 CNRS, Univ. Montpellier, IRD - **Nausicaa Habchi-Hanriot**, Agence Régionale de Santé, Réunion - **Sébastien Marcombe**, Institut Pasteur du Laos - **Delphine Rey**, Entente Interdépartementale Rhône-Alpes pour la Démoustication

Projet de recherche en cours depuis fév. 2020 (durée : 36 mois) – Financement : 199 k€ - Contact : jean-philippe.david@univgrenoble-alpes.fr

Mots-clés : résistance, moustique, insecticide, lutte contre moustique, évaluation risque, *Aedes albopictus*, arboviroses, virus chikungunya, dengue, pyréthriinoïde, deltaméthrine, mutations, marqueur de résistance, génomique

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les maladies transmises par les moustiques (ex. paludisme, dengue, chikungunya, Zika) représentent environ 17% des maladies infectieuses dans le monde ; elles sont transmises à l'homme par des piqûres de moustiques femelles infectées. Les récentes épidémies de Chikungunya⁴⁵, Zika⁴⁶ et de dengue⁴⁷ confirment l'impact majeur et croissant des moustiques du genre *Aedes* sur la santé publique.

⁴⁵ Océan indien, Italie, Caraïbes, Brésil.

⁴⁶ Pacifique, Amérique du sud, Caraïbes et plus récemment Amérique centrale et USA.

⁴⁷ La Réunion, Laos, Thaïlande, Chine, Hawaï, Gabon, Argentine...

La résistance aux pyréthriinoïdes

L'utilisation d'insecticides chimiques reste aujourd'hui au centre des stratégies visant à prévenir les épidémies dans les zones à risque. Approuvés par l'OMS, les insecticides pyréthriinoïdes (PYR) constituent la première classe d'insecticides utilisés en santé publique : couramment utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires contre les moustiques *Anopheles* et les traitements par pulvérisation spatiale contre les moustiques *Aedes*. En France, un seul PYR – la deltaméthrine – est autorisée pour un usage en santé publique contre les moustiques adultes.



Illustration 11 : Moustique tigre femelle (Photo : James Gathany – PHIL/CDC)

Suite à leur utilisation massive, l'efficacité des PYR est aujourd'hui menacée par la sélection de mécanismes de résistance chez les moustiques.

- Chez *Aedes aegypti*, la résistance aux PYR est très répandue avec des niveaux très élevés en Amérique du sud, dans les Caraïbes et en Asie du Sud-Est, qui affectent significativement l'efficacité de la lutte anti-vectorielle.
- Chez le moustique tigre *Aedes albopictus*, des cas de résistance à divers insecticides ont déjà été rapportés sur la plupart des continents (ex. Thaïlande, Malaisie, Chine, Laos, Afrique centrale). En Europe, la résistance de ce moustique aux

PYR apparaît en augmentation rapide. En France, le risque concerne les territoires ultra-marins où *Ae. albopictus* est présent depuis longtemps et exposé de manière récurrente aux PYR, mais aussi les territoires qui présentent un risque de (ré)introduction de population résistantes. La métropole est aussi concernée par sa proximité avec des pays où la résistance est apparue récemment (ex. Italie, Grèce, Espagne) mais aussi par l'importance des échanges commerciaux avec d'autres régions où la résistance est avérée.

Les mécanismes de résistance

La résistance aux PYR peut être la conséquence de différents mécanismes comme une modification de leur cible nerveuse⁴⁸, une plus faible pénétration de l'insecticide dans l'insecte ou bien encore sa biodégradation (et/ou sa séquestration) par des enzymes de détoxification⁴⁹. Chez les moustiques du genre *Aedes*, les résistances par mutation de la cible et métabolique apparaissent prépondérantes bien que la résistance cuticulaire⁵⁰ soit aussi suspectée.

- Concernant les mutations de la cible : au niveau appliqué, il est déjà possible, chez *Ae. aegypti*, de suivre l'évolution spatio-temporelle de la fréquence de ces mutations dans les populations naturelles à l'aide de tests diagnostiques simples de type PCR et de tels outils seraient précieux chez *Ae. albopictus*.
- La résistance métabolique aux PYR est beaucoup plus difficile à caractériser à cause de la grande diversité des enzymes de biotransformation potentiellement impliquées. Si la surexpression de

certaines enzymes de détoxification⁵¹ en lien avec la résistance a été établie chez *Ae. aegypti*, aucun marqueur spécifique n'a été identifié chez *Ae. albopictus*⁵².

Face à l'augmentation du risque de résistance aux insecticides chez le moustique tigre, il apparaît donc urgent d'identifier des marqueurs permettant de mieux détecter ce phénomène dans les populations naturelles et de suivre son évolution durant les prochaines décades afin d'anticiper au mieux les mesures de gestion de la résistance chez cette espèce. Or, le séquençage et l'annotation du génome d'*Ae. albopictus* ainsi que les développements du séquençage ADN à très haut débit rendent aujourd'hui accessible l'identification de marqueurs de résistance chez cette espèce.

Le projet de recherche : TIGERISK

L'objectif principal du projet TIGERISK est d'identifier les allèles⁵³ de résistances à l'insecticide deltaméthrine (PYR) chez le moustique tigre et d'évaluer leur fréquence afin de permettre la gestion précoce de la résistance sur le territoire français. Ce projet vise à :

1. Constituer au laboratoire des populations composites d'*Ae. albopictus* issues du mélange de populations collectées dans des régions où la résistance aux PYR est détectée ou suspectée.
2. Sélectionner au laboratoire ces populations composites avec la deltaméthrine sur plusieurs générations afin d'augmenter la fréquence des allèles de résistance.
3. Identifier les allèles de résistance par une étude d'association génotype-phénotype combinant des essais biologiques dose-

⁴⁸ Mutations « kdr » (Knock down resistance) modifiant la structure des canaux sodium voltage dépendants

⁴⁹ Résistance métabolique.

⁵⁰ Modifications de la cuticule.

⁵¹ Comme les cytochromes P450, les carboxy/cholinestérases, les glutathion S-transférases ou les UDP-glycosyl-transférases.

⁵² Toutefois, une augmentation des cytochromes P450 a souvent été mesurée.

⁵³ Les différentes versions d'un même gène.

réponse et une analyse par séquençage haut débit.

4. Développer des tests diagnostiques moléculaires hauts débits permettant de traquer ces allèles de résistance.
5. Étudier leur dynamique spatio-temporelle dans les populations naturelles afin d’anticiper le risque d’émergence de la résistance en France.

L’originalité du projet TIGERISK réside dans son positionnement « en amont » du risque de résistance installée chez le moustique tigre.

À la recherche d'un ADN environnemental

Un nouvel outil pour inférer le risque de propagation des maladies infectieuses transmises par les mollusques d’eau douce en Europe

Jérôme BOISSIER, Université de Perpignan Via Domitia, IHPE UMR 5244, CNRS, IFREMER, Univ. Montpellier, 66860 Perpignan

Les partenaires : **Olivier Rey**, **Stephen Mulero**, **Philippe Douchet**, **Juliette Langand**, **Eve Toulza**, Univ. Perpignan Via Domitia, IHPE UMR 5244, CNRS, IFREMER, Univ. Montpellier, 66860 Perpignan - **Patrice David** et **Philippe Jarne**, Centre d’Écologie Fonctionnelle et Évolutive, UMR 5175 CNRS Univ. Montpellier, Univ. Paul Valéry Montpellier, IRD, EPHE – **Sylvie Hurtrez**, MIVEGEC, Univ. Montpellier, CNRS, IRD, Montpellier – **Marion Vittecoq**, Institut de recherche de la Tour du Valat, Arles ; MIVEGEC, Univ. Montpellier, CNRS, IRD, Montpellier

Projet en cours depuis 2019 : développement d’outils pour le contrôle des maladies infectieuses (durée : 3 ans) – Financement : 83.513 euros – Contact : boissier@univ-perp.fr

Mots-clés : schistosomiase, maladie infectieuse, maladie tropicale, parasitose, *Schistosoma*, parasite, ver, trématode, gastéropode, mollusque, eau douce, *Bulinus truncatus*, ADN, Corse

La schistosomiase (ou bilharziose) est une maladie infectieuse qui se rencontre généralement dans les régions tropicales et subtropicales, notamment dans les communautés démunies (Afrique subsaharienne) qui n’ont ni accès à l’eau potable ni à un système d’assainissement approprié. À l’échelle mondiale, c’est la deuxième maladie parasitaire la plus fréquente⁵⁴. Selon l’OMS, sa transmission est avérée dans 78 pays mais, avec l’avènement

⁵⁴Après le paludisme ou la malaria.

des échanges mondialisés⁵⁵, elle étend son aire de répartition plus largement et en particulier en Europe du Sud. Ainsi, le Haut Conseil en Santé Publique (HCSP) confirmait en juin 2014 la survenue de cas de schistosomiase urogénitale chez des personnes qui s'étaient baignées, en 2011 et 2013, dans la rivière Cavu, au sud de la Corse.

Après la première émergence de l'été 2013 où 106 cas autochtones ont été diagnostiqués, de nouveaux cas ont été décrits chaque année de 2015 à 2019 (la rivière a été fermée à la baignade en 2014). Un nouveau cas de 2019 est attribué à une autre rivière que celle initialement contaminée - le parasite étant passé de la rivière du Cavu à la Solenzara. Les analyses génétiques ont également montré que c'est la même souche hybride *S. haematobium*/*S. bovis* qui circule depuis le début de l'épidémie. Tous ces éléments nous montrent que l'on assiste à l'endémisation de cette pathologie tropicale dans le sud de l'Europe.

La schistosomiase (ou bilharziose)

La schistosomiase est une maladie chronique causée par des trématodes (vers parasites) du genre *Schistosoma*. Elle se transmet au contact de sources d'eau douce infestées par les larves infectantes du parasite. Ces larves sont libérées par de petits escargots aquatiques puis elles pénètrent par voie transcutanée dans la peau des baigneurs. Après passage de l'épiderme et du derme, elles pénètrent dans les vaisseaux sanguins pour migrer dans le corps de l'hôte mammifère tout en se différenciant en mâles ou en femelles. Une fois les couples formés, les vers adultes vont migrer soit vers le plexus péri-vésical⁵⁶ pour *Schistosoma haematobium*, soit vers les veines mésentériques⁵⁷ pour *S. mansoni*. Quotidiennement, des centaines d'œufs produits par les femelles sont alors libérés dans l'urine ou dans les selles, en

fonction de l'espèce et donc du tropisme du parasite.

Il existe deux formes de la maladie :

- La schistosomiase intestinale à *S. mansoni* qui peut provoquer une diarrhée et la présence de sang dans les selles.
- La schistosomiase urogénitale à *S. haematobium*, caractérisée par la présence de sang dans les urines, qui provoque couramment une fibrose de la vessie⁵⁸ et de l'urètre. Chez la femme, elle peut entraîner des lésions génitales, des saignements vaginaux, des douleurs lors des rapports sexuels et le développement de nodules dans la vulve. Chez l'homme, elle peut entraîner des maladies des vésicules séminales et de la prostate et avoir des conséquences, à long terme, sur la stérilité.

Pourquoi la transmission persiste ?

Dans le cycle parasitaire, l'hôte intermédiaire pour *S. haematobium* et *S. bovis* est un bulin (*Bulinus truncatus*), un petit mollusque d'eau douce qui se trouve être présent dans au moins quatre rivières en Corse⁵⁹ : Cavu, Solenzara, Osu et Tarcu. Il a été montré expérimentalement qu'un mollusque infecté par la souche qui circule en Corse peut résister aux températures hivernales du Sud de l'Europe (environ 8°C)⁶⁰. Cette persistance peut en partie expliquer une maintenance sur deux ans, mais pas au-delà car le parasite tue le mollusque en quelques mois.

⁵⁸ Susceptible d'évoluer en cancer de la vessie, à un stade tardif.

⁵⁹ Outre la Corse, il est aussi présent en Sardaigne, en Espagne, au Portugal ainsi qu'en Afrique et au Moyen-Orient.

⁶⁰ Mulero, S., Rey, O., Arancibia, N., Mas-Coma, S., Boissier, J., 2019. Persistent establishment of a tropical disease in Europe: the preadaptation of schistosomes to overwinter. *Parasites & vectors* 12, 379 (Financement : Anses)

⁵⁵ Changement climatique, mouvements de la population, causes anthropiques...

⁵⁶ C'est-à-dire les veines entourant la vessie.

⁵⁷ C'est-à-dire les veines entourant l'intestin.

Depuis 2015, chaque année, trois à cinq mille bulins sont prélevés dans le Cavu⁶¹, puis analysés par PCR à la recherche de schistosomes, toutes les analyses se sont révélées négatives. Pourtant, le parasite circule puisque chaque année nous retrouvons des personnes infectées. En outre, s'il est connu que les schistosomes peuvent aussi contaminer des rongeurs, seuls deux rats⁶² ont été découverts positifs et les enquêtes sérologiques vétérinaires⁶³ n'ont pas permis de mettre en évidence d'autre animal réservoir (bovin, ovin ou caprin) dans le sud de la Corse⁶⁴. En l'absence d'un cycle animal démontré, il est vraisemblable que la persistance d'une transmission locale soit due à un réservoir de parasites humains (une ou plusieurs personnes) ou animal qui réintroduirait régulièrement les parasites dans la rivière.

Comment détecter ou dépister les zones à risque potentiel ou le mollusque vecteur est présent, mais aussi les zones à risque avéré ou le pathogène est présent ?

Le projet de recherche : MOLRISK

La recherche des mollusques vecteurs de schistosomes (ou des maladies transmises par les mollusques en général) est une approche qui n'est pas triviale, car elle demande beaucoup de temps et le regard d'un spécialiste en malacologie⁶⁵. De plus, les populations de mollusques sont très variables dans l'espace et dans le temps, ce qui complexifie leur recherche. Cette recherche est pourtant indispensable pour identifier les zones du Sud de l'Europe où le parasite pourrait s'installer. En effet, si on sait de façon très grossière que

les bulins sont présents en France, en Italie, en Espagne, au Portugal ou en Grèce, nous ne savons pas exactement dans quels points d'eau ni dans quelles zones (département, région...) ils sont présents. Nous n'avons pas de carte de risque analogue à celle que nous avons pour le moustique tigre, par exemple. Cependant, la présence du mollusque ne signifie pas la présence du parasite et donc un site actif de transmission ; il est donc aussi nécessaire d'identifier les zones où le parasite est présent. Malheureusement, la détection chez l'homme puis le retraçage des sites de transmissions par enquête sont des processus lents qui ne permettent pas de contrôler l'épidémie de manière efficace. Le développement d'outils permettant de détecter le vecteur et le pathogène dans l'environnement semble primordial pour améliorer la surveillance environnementale et ainsi éviter et contrôler les nouvelles émergences.

Pour améliorer la surveillance environnementale, le projet MOLRISK propose donc de détecter l'ADN du mollusque vecteur et du parasite dans l'eau. À ce jour, cette technique dite de « recherche d'ADN environnemental » existe pour différents parasites comme les trématodes⁶⁶, les dinophytes ou dinoflagellés⁶⁷, les champignons⁶⁸... Mais elle nécessite encore d'être mise au point pour de nombreux pathogènes transmis par les mollusques d'eau douce et/ou validée sur des écosystèmes variés pour en faire un outil de surveillance opérationnel. Le projet MOLRISK propose soit de vérifier l'adaptabilité des méthodes existantes dans des écosystèmes variés, soit de développer de nouvelles méthodes pour certains couples hôte/parasite.

⁶¹ 3.453 en 2016, 5.364 en 2017 et 3.500 en 2018.

⁶² Sur 34 analysés.

⁶³ Financées par l'Anses : près de 3.500 animaux testés.

⁶⁴ Avis de l'Anses relatif à la stratégie de gestion concernant les mesures à mettre en place en cas de survenue des cas de bilharziose en Corse, 25 mars 2016 (saisine No 2016-SA-0023).

⁶⁵ Étude des mollusques.

⁶⁶ *Opisthorchis viverrini*, *Ribeiroia ondatrae*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*, *Trichobilharzia sp.*, *Fasciola hepatica*, *Calicophoron daubneyi*.

⁶⁷ *Hematodinium sp.*

⁶⁸ *Aphamomyces astaci*, *Batrachochytrium dendrobatidis*.

Méthodologie

Le projet MOLRISK s'intéresse à la schistosomiase mais aussi à plusieurs maladies transmises par les couples hôtes/parasites : *Biomphalaria glabrata*/S. *mansoni* - *Bulinus truncatus*/S. *haematobium* - *Galba* sp./*Fasciola hepatica*⁶⁹ - *Galba* sp./*Calicophoron daubneyi*⁷⁰ dans différents écosystèmes : Corse, Cameroun, Guadeloupe et Salamanque pour la schistosomiase ; Camargue et Pyrénées pour les fascioliose et paramphistomose.

Nous développons soit des approches ciblées qui visent une seule espèce (par qPCR ou PCR digitale), soit des approches globales (Métabarcoding) pour un ensemble d'espèces.



Illustration 12 : Prélèvement d'eau (Photo : Stephen Mulero)

Résultats préliminaires

Dans un premier temps, nous nous sommes focalisé sur la détection de l'ADN des mollusques. Nous avons développé un outil ciblé qui permet d'identifier avec une fiabilité de 100% la présence de *Bulinus truncatus* dans un environnement aquatique lotique (rivière). Cette méthode a été validée en Corse dans les rivières du Cavu et de la Solenzara⁷¹.

Nous avons également développé une approche globale qui permet de décrire l'ensemble des mollusques (et donc identifier les différents mollusques hôtes de parasites humains et/ou animaux) de ces habitats lotiques. Nous avons filtré puis amplifié l'ADN contenu dans trois litres d'eau et comparé à une prospection malacologique classique (à l'épuisette !).

Après avoir testé notre méthode dans 23 rivières Corses, nous montrons que l'ADN environnemental converge à 97% avec la méthode classique⁷². Nos efforts sont désormais concentrés sur la détection de certains mollusques et de parasites dans des écosystèmes différents afin de valider l'universalité de ces approches basées sur l'ADN environnemental.

⁶⁹ Agent de la fascioliose (trématodose d'origine alimentaire).

⁷⁰ Agent de la paramphistomose (douve de l'estomac : affection qui touche les bovins et ruminants).

⁷¹ Mulero, S., Boissier, J., Alliene, J.F., Quilichini, Y., Foata, J., J.-P., P., Rey, O., 2019. Environmental DNA for detecting *Bulinustruncatus*: A new environmental surveillance tool for schistosomiasis emergence risk assessment. Environmental DNA.

⁷² [Malacological survey in a bottle of water: A comparative study between manual sampling and environmental DNA metabarcoding approaches](https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108589)

Stephen Mulero, Eve Toulza, AnaïsLoisier, Meryl Zimmerman, Jean-François Allienne, JoséphineFoata, Yann Quilichini, Jean-Pierre Pointier, Olivier Rey, Jérôme Boissier bioRxiv 2020.05.21.108589; DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108589>

Un nouveau candidat pour lutter contre le moustique tigre

Utilisation du protiste symbiotique *Ascogregarina taiwanensis* dans la lutte antivectorielle contre le moustique tigre (*Aedes albopictus*)

Guillaume MINARD, Université de Lyon, Écologie microbienne, UMR CNRS 5557, UMR Inrae 1418 VetAgroSup, Univ. Lyon 1, Villeurbanne

Les partenaires : **Claire Valiente-Moro**, **Edwige Martin**, **Van Tran Van** et **Anne-Emmanuelle Hay**, Univ. Lyon, Écologie microbienne, UMR CNRS 5557, UMR Inrae 1418 VetAgroSup, Univ. Lyon 1, Villeurbanne – **Emmanuel Desouhant**, Univ. Lyon, Laboratoire de Biométrie et de Biologie évolutive, UMR CNRS 5558, Villeurbanne – **Yves Rozier**, Entente Interdépartementale Rhône-Alpes pour la Démoustication, Chindrieux

Preuve de concept (projet en cours depuis 2020) –
Financement : 42.848 € - Contact : guillaume.minard@univ-lyon1.fr

Mots-clés : microorganisme, eau, moustique, lutte contre moustique, *Aedes albopictus*, insecticide, virus Chikungunya, dengue, kairomone, composé organique volatil, *Apicomplexa*, parasite, *Gregarina*, oocyte, symbiote

Le moustique tigre (*Aedes albopictus*) est une espèce invasive qui étend progressivement son aire de répartition à l'échelle nationale et internationale. Il peut transporter des agents pathogènes (essentiellement des virus) d'un hôte à l'autre. Or, il n'existe pas de traitement spécifique ni de vaccin pour lutter contre la plupart des virus transmis par ce moustique (notamment les virus de la dengue et du chikungunya). Il est donc nécessaire de contrôler le développement de ses populations.

La lutte anti-vectorielle

La lutte anti-vectorielle repose essentiellement sur la lutte physique, l'utilisation d'insecticides et la lutte biologique.

- La lutte physique : préconisée par l'OMS, cette première approche consiste essentiellement à vider ou modifier les récipients contenant de faibles volumes d'eau (ex. pneus, bidons, soucoupes) car ils constituent des gîtes de ponte préférentiels pour *Ae. albopictus* et favorisent le développement des larves. Toutefois, l'efficacité de cette approche est dépendante de la sensibilisation du public concerné⁷³.
- Les insecticides chimiques : les pyréthrinoïdes (ex. deltaméthrine, perméthrine) constituent la principale famille d'insecticides utilisée contre le moustique tigre en Europe. Ils ont une activité adulticide et leur utilisation est limitée aux conditions de fort risque épidémique, car ils ne sont efficaces que sur de courtes durées et peuvent avoir un impact important sur les écosystèmes⁷⁴.
- La lutte biologique : elle repose sur l'utilisation d'organismes vivants ou de produits dérivés d'organismes vivants (toxines) pour le contrôle des populations de moustiques. Parmi ces agents biologiques, les plus populaires sont les bactéries pathogènes *Bacillus thuringiensis var. israelensis* (Bti) ou *Bacillus sphaericus* qui produisent des toxines actives dans le tube digestif des larves de moustiques⁷⁵.

⁷³ Par ex. les gîtes larvaires sont souvent fragmentés et de petite taille ; leur contrôle nécessite une surveillance entomologique fine et récurrente.

⁷⁴ Ex. sélection de résistances aux insecticides, élimination d'espèces non ciblées.

⁷⁵ D'autres agents biologiques ont été proposés avec une moindre efficacité tels que le champignon pathogène *Metharizium anisopliae* ou les crustacés prédateurs de larves *Macrocyclus* et *Mesocyclope*.

Or, ces méthodes de lutte anti-vectorielle présentent certaines limites : élimination d'espèces non cibles, apparition de résistances, difficultés pour atteindre des populations de faible densité de moustiques... Pour pallier ces difficultés, il est urgent de développer de nouvelles stratégies de lutte contre les moustiques.

Le micro-organisme *Ascogregarina taiwanensis*

Les parasites apicomplexes (*Apicomplexa*) sont des micro-organismes unicellulaires. Parmi ces derniers, on retrouve notamment des agents pathogènes d'intérêt majeur en santé humaine ou vétérinaire comme les plasmodies⁷⁶, les coccidies⁷⁷, les toxoplasma⁷⁸, etc. Ils interagissent avec une ou plusieurs espèces animales, dont ils colonisent les cellules au cours d'une étape de leur cycle.

Parmi les parasites apicomplexes, les micro-organismes du genre *Ascogregarina* ont longtemps été considérés comme des parasites d'insectes ; ils infectent spécifiquement les moustiques. Des analyses phylogénétiques démontrent une très forte concordance entre l'histoire évolutive des moustiques et celle d'*Ascogregarina* : d'où l'hypothèse d'une co-évolution entre les deux partenaires. Certains microorganismes du genre *Ascogregarina* ont par ailleurs la capacité de faciliter ou limiter la multiplication et la réplication d'agents pathogènes portés par les moustiques.

Le moustique tigre (*Aedes albopictus*), est principalement infecté par l'espèce *Ascogregarina taiwanensis* (un micro-organisme très dominant au sein du microbiote des populations qu'il colonise). Ses oocystes⁷⁹ sont dispersés dans l'eau des gîtes de ponte et ingérés par les premiers stades larvaires du

moustique avant de se multiplier dans les cellules épithéliales intestinales. Ils peuvent aussi être transmis par les moustiques adultes via la défécation, la ponte ou les cadavres de moustiques présents au sein des gîtes larvaires. D'autre part, ce micro-organisme coloniserait de préférence les femelles favorisant ainsi sa propagation à travers différents gîtes de ponte.



Illustration 13 : Oeufs de moustique tigre (Photo : Dr Henry D. Pratt – PHIL/CDC)

Le projet de recherche : AS-CONTROL

Une étude récente a démontré que la présence d'*As. taiwanensis* au sein de gîtes larvaires attirait spécifiquement les femelles d'*Aedes aegypti*, une espèce proche du moustique tigre, mais chez laquelle il ne se multiplie pas. Bien que cela n'ait jamais été étudié, il forme ainsi un candidat prometteur en lutte anti-vectorielle.

En infectant les larves de moustiques (stade 1) au sein de leur gîte larvaire, il pourrait rendre attractif les gîtes de pontes qu'il occupe pour des moustiques du genre *Ae. albopictus*. Si cela était confirmé, il pourrait ainsi être utilisé pour piéger les femelles gravides. Cette stratégie pourrait alors faciliter le suivi entomologique et contribuer à la lutte anti-vectorielle en limitant le nombre d'œufs pondus en conditions naturelles.

De plus, ce micro-organisme pourrait aussi interférer avec les principaux virus transmis par le moustique tigre. Mieux comprendre ces interactions constituerait un outil pertinent afin d'anticiper et de maîtriser le cycle infectieux

⁷⁶ Responsables du paludisme.

⁷⁷ Pathogènes opportunistes infectant les personnes immunodéprimées et plus particulièrement les personnes atteintes du VIH.

⁷⁸ Agent pathogène responsable de la toxoplasmose.

⁷⁹ Œuf encapsulé (forme infectieuse du symbiote).

de ces agents pathogènes en conditions naturelles.

Méthodologie

Pour évaluer cette nouvelle opportunité de lutte anti-vectorielle, nous proposons de :

1. Étudier l'attractivité de différentes lignées de micro-organismes appartenant à l'espèce *As. taiwanensis* vis-à-vis de différentes lignées de moustiques tigres;
2. Caractériser les composés organiques volatils (kairomones) à l'origine de l'attractivité d'*As. taiwanensis* ;
3. Identifier de potentielles interférences entre le micro-organisme et des pathogènes transmis par le moustique tigre (notamment, le virus du chikungunya et celui de la dengue).

C'est pourquoi ce projet s'inscrit dans une collaboration entre laboratoires de recherches en écologie microbienne, en biologie du comportement et en écologie chimique.

L'association virus/insecticide

Virus d'insecte comme agents synergisants des insecticides dans la lutte anti-vectorielle

Bruno LAPIED, Laboratoire SiFCIR UPRES EA2647/USC INRAE 1330, UFR Sciences, Université d'Angers

Les partenaires : **Fabrice Chandre**, IRD, UMR MIVEGEC, Montpellier – **Mylène Ogliastro**, INRAE, UMR DGIMI, Montpellier – **Didier Azam**, Laboratoire EQMA, UMR0985 INRAE-Agrocampus Ouest ESE, Rennes

Le prestataire : **Julie Fourier**, UMT PrADE: Protection des abeilles dans l'environnement, INRA - UR 406 A&E - Domaine Saint Paul - Site Agroparc, Avignon

Projet de recherche (déc. 2013 – déc. 2018) -
Financement : 199.880 € - Contact :
bruno.lapied@univ-angers.fr

Mots-clés : virus, insecte, in vivo, toxicologie, stratégie, pesticide, neurone, calcium, insecticide, cellule nerveuse, moustique, biocide, résistance traitement, méthode alternative, signalisation intracellulaire, écotoxicologie, virus des insectes, densovirus, Anopheles gambiae, néonicotinoïde

Les changements environnementaux et sociétaux influencent la répartition et la dissémination des agents pathogènes et de leurs vecteurs, contribuant à l'émergence ou la réémergence d'épidémies telles que le paludisme, la dengue, le chikungunya et Zika. Pour ces trois dernières pathologies, il n'existe ni vaccin ni moyen curatif ; la lutte chimique contre les moustiques demeure donc la principale stratégie pour endiguer ces maladies.

Cependant, l'utilisation intensive de produits de lutte anti-vectorielle (LAV) et de phytosanitaires en agriculture⁸⁰ a entraîné l'apparition de résistances chez les moustiques. Afin de contourner ce problème, il est nécessaire de développer de nouvelles

⁸⁰ Depuis plus de 60 ans.

stratégies de LAV afin d'optimiser l'efficacité d'un traitement tout en réduisant les doses.

L'association virus/insecticide

Récemment, il a été montré que l'infection des cellules d'insectes par des virus spécifiques d'insectes (e.g., baculovirus et densovirus)⁸¹ est associée à une élévation du calcium intracellulaire⁸². De plus, il a été montré au laboratoire qu'une augmentation de ce calcium pouvait augmenter la sensibilité des cibles membranaires aux insecticides chez les insectes. D'où l'idée d'utiliser un agent synergisant (de type baculovirus ou densovirus), capable de provoquer cette augmentation, pour potentialiser l'effet d'un insecticide⁸³ à des doses plus faibles que lorsqu'il est utilisé seul. Pouvons-nous utiliser cette association virus/insecticide sur des moustiques *in vivo* ?

Le projet de recherche : VIRASI

Pour mieux comprendre les mécanismes cellulaires impliqués dans la synergie virus/insecticide, des études ont été réalisées *in vitro* sur les cellules nerveuses de moustiques (sensibles et résistants) ou des lignées cellulaires afin :

- D'évaluer l'effet de l'infection virale sur l'activation des voies de signalisation intracellulaires, impliquées dans la modulation des cibles aux insecticides ;
- De déterminer le rôle du virus comme agent synergisant, *via* l'activation des voies de signalisation, sur l'efficacité des insecticides.

Parmi les insecticides dignes d'intérêt⁸⁴, les néonicotinoïdes (en particulier, le thiaclopride) présentent, en LAV, plusieurs avantages. Ils ne sont pas encore utilisés directement sur les

moustiques et ils présentent un profil (éco)toxicologique acceptable.

Méthodologie

Notre stratégie étant basée sur l'optimisation de l'effet insecticide *via* le calcium intracellulaire, le projet se décompose en cinq parties :

1. Mise au point de la technique de biologie moléculaire qPCR sur neurones de moustiques *Anopheles gambiae* sensibles⁸⁵ et résistants⁸⁶ pour caractériser les principales cibles⁸⁷ ;
2. Étude de la variation de calcium intracellulaire induite par les densovirus ;
3. Mise au point des techniques d'imagerie calcique et d'électrophysiologie⁸⁸ sur neurones isolés de moustiques *A. gambiae* sensibles et résistants pour étudier les effets synergiques des virus sur l'efficacité d'un insecticide de type néonicotinoïde comme le thiaclopride ;
4. Études toxicologiques *in vivo* de l'association virus/néonicotinoïde sur des larves et des moustiques adultes *A. gambiae* sensibles et résistants ;
5. Afin de prévenir un éventuel risque pour les organes non-cibles, étude écotoxicologique⁸⁹ de l'association virus/néonicotinoïde sur deux espèces courantes et représentatives des animaux vivant dans de très petites masses d'eau : les chironomes⁹⁰ et les daphnies⁹¹.
6. De la même façon, il a été réalisé des études écotoxicologiques certifiées d'une exposition chronique sur larves d'abeilles domestiques au laboratoire.

⁸⁵ Kis.

⁸⁶ AcerKis.

⁸⁷ À savoir les récepteurs nicotiques (nAChRs) et les isoformes d'acétylcholinestérases (AChEs) exprimés par ces neurones.

⁸⁸ « Patch-clamp ».

⁸⁹ Les tests retenus sont des essais normalisés se référant aux lignes directrices de l'OCDE.

⁹⁰ Des diptères tout comme les moustiques.

⁹¹ Des crustacés copépodes d'affiliation plus éloignée.

Résultats

À l'aide des techniques d'imagerie calcique et d'électrophysiologie, nous avons montré, *in vitro*, que le densovirus optimise bien l'effet du thiaclopride utilisé à des doses très faibles. Ces résultats ont permis de proposer une gamme de concentrations densovirus/thiaclopride pour être testée ensuite *in vivo* sur des larves et des moustiques adultes *A. gambiae* sensibles et résistants.

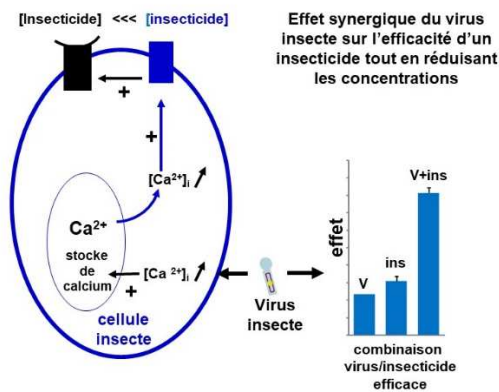


Illustration 14 : Effet synergique du virus d'insecte sur l'efficacité d'un insecticide (Auteur : Bruno Lapied)

Suite à la mise en évidence des différences d'expression des ARNm des deux principales cibles, dans les souches sensibles et résistantes aux carbamates et organophosphorés, nous nous sommes intéressés aux récepteurs nicotiques du moustique *A. gambiae*. Nous avons montré, du point de vue moléculaire, un profil d'expression différentiel entre les souches sensibles et résistantes ; ce qui laisse envisager des perspectives de stratégies d'association densovirus/thiaclopride beaucoup plus efficace sur les souches résistantes (AcerKis) d'*A. gambiae*.

Cette efficacité beaucoup plus importante de l'association densovirus/thiaclopride a été démontré *in vivo* sur des larves de moustiques résistants (AcerKis) par rapport aux larves de moustiques sensibles (Kis). Par contre,

l'association semble n'avoir aucun effet significatif sur les moustiques adultes, quelle que soit la souche utilisée.

Enfin, les résultats des tests réalisés sur les chironomes, les daphnies et les larves d'abeilles domestiques au laboratoire montrent que :

- Pour les chironomes, toutes les larves sont impactées en fonction de la durée d'exposition et des doses utilisées⁹² ;
- Sur les daphnies, il semblerait qu'aucun effet synergique, quelle que soit la dose de thiaclopride testée, ne soit observé.
- Sur les larves d'abeilles domestiques, il a été montré que la combinaison virus/insecticide aux doses testées n'a pas entraîné d'effets létaux accrus durant le développement larvaire et l'émergence adulte comparée aux abeilles exposées à l'insecticide seul.

Publications :

[Virus and calcium: an unexpected tandem to optimize insecticide efficacy.](#) Environ Microbiol Rep. 2016 Apr;8(2):168-78.

Apaire-Marchais V, Ogliastro M, Chandre F, Pennetier C, Raymond V, Lapied B

DOI: 10.1111/1758-2229.12377. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26743399

[Influence of Cellular and Molecular Factors on Membrane Target Sensitivity to Insecticides.](#) (2017) Raymond V, Goven D, Benzidane Y, List O, Lapied B. Curr Med Chem. 2017;24(27):2974-2987.

DOI: 10.2174/0929867324666170316111315. PMID: 28302007

⁹² De plus, il semblerait que le densovirus seul ait un effet sur les chironomes (qui sont des diptères).

Les interactions entre les densovirus et leurs hôtes moustiques

Interactions

moustiques/densovirus/environnement : des populations naturelles aux outils de lutte anti-vectorielle

Christophe BOËTE, ISEM, Univ. Montpellier, CNRS, IRD, EPHE, Montpellier

Les partenaires : **Patrick Mavingui**, Equipe DyIIS, UMR PIMIT, Univ. La Réunion, Inserm, CNRS, IRD, Saint-Denis, La Réunion - **Mylène Ogliastro**, Equipe DIDI, UMR DGIMI, Univ Montpellier, Inra, Montpellier

Projet de recherche en cours depuis 2018 (durée : 36 mois) – Financement : 149.999 € - Contact : christophe.boete@umontpellier.fr

Mots-clés : densovirus, virus à ADN, biopesticide, pesticide, insecticide, lutte contre moustique, interaction, moustique, *Aedes albopictus*, vecteur, prévalence, La Réunion, gène, résistance, infection, pathogène, changement climatique, arbovirose, virus chikungunya, dengue, paludisme, température

Les pesticides biologiques (ou biopesticides) apparaissent aujourd'hui comme des outils prometteurs pour lutter contre les maladies transmises par les moustiques (ex. paludisme, dengue, chikungunya). Leur utilisation représente en effet une approche alternative aux insecticides de synthèse, puisqu'elle est plus respectueuse de l'environnement ni ne favorise la sélection de résistances chez les insectes ciblés.

Les densovirus

Parmi ces biopesticides potentiels, les densovirus (DV) sont aujourd'hui considérés avec intérêt. Ce sont de petits virus à ADN qui affectent principalement les arthropodes, mais qui sont sans danger pour les vertébrés. Ceci rend leur manipulation aisée et leur utilisation en lutte anti-vectorielle possible.

Chez les moustiques, des travaux ont mis en évidence leur présence chez plusieurs genres

(ex. *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*) connus pour être des vecteurs de maladies humaines. S'ils sont structurellement simples, les DV présentent une grande diversité de séquences et d'organisations génomiques. Ainsi, les estimations du nombre d'espèces virales encore à découvrir suggèrent que l'essentiel de leur diversité et donc de leur potentiel reste à explorer.

Le moustique tigre

Le moustique tigre (ou *Aedes albopictus*) est une espèce invasive, dont l'expansion géographique s'est considérablement accrue depuis les années 1980. Originaire d'Asie du Sud-Est, il a en effet colonisé les zones tropicales, mais aussi les régions tempérées du globe. Cette dispersion rapide, sa capacité de diapause⁹³ lui permettant de passer l'hiver, sa compétence vectorielle pour des arbovirus (ex. dengue, zika, chikungunya) font de lui une réelle menace au plan mondial.

C'est lors d'une épidémie de chikungunya dans les îles de l'Océan Indien, et notamment à La Réunion (2005-2006)⁹⁴, que la France a été directement concernée par le danger que représente ce moustique en tant que vecteur. Aujourd'hui, cette menace s'est étendue à une large partie du territoire de la métropole où *Ae. albopictus* s'est installé.

Les conditions environnementales

Si de nombreuses études se sont penchées sur l'influence des variations ou des conditions environnementales sur les parasites affectant l'Homme, moins nombreuses sont celles concernant des pathogènes affectant spécifiquement les moustiques, qu'ils soient présents naturellement dans l'environnement

⁹³ Phase de vie ralentie chez les insectes, génétiquement déterminée (ex. hiver, saison sèche).

⁹⁴ Ohri Yamada. L'épidémie de chikungunya sur l'île de la Réunion, de 2005 à 2006 : Évaluation des risques et de l'efficacité des produits adulticides et larvicides. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2013, Les multi-résistances, pp.12-14. ([anses-01710643](https://doi.org/10.17029/ANSES-01710643))

ou introduits comme biopesticides. Ainsi, il est avéré, par exemple, que la température affecte l'occurrence et l'incidence d'arboviroses telles que le chikungunya, la dengue ou encore la maladie à virus Zika. Il est donc essentiel de comprendre les réponses écologiques et évolutives des moustiques et de leurs pathogènes aux modifications de l'environnement, afin de prévoir l'impact du changement climatique sur ces interactions, mais aussi d'évaluer la faisabilité et l'efficacité des biopesticides dans des environnements variés ou changeants.

Le projet de recherche : DENSOTOOL

L'utilisation de nouveaux outils en lutte anti-vectorielle (LAV) requiert une bonne appréhension de la complexité de l'écologie des systèmes vectoriels : l'impact des facteurs environnementaux sur les populations de moustiques, leurs interactions avec des densovirus susceptibles d'être utilisés en LAV, etc.

L'évaluation de nouveaux outils en LAV se fait généralement dans des conditions environnementales « standard » de température et d'humidité. C'est une limitation qui peut s'avérer problématique dans des environnements contrastés ou encore dans un contexte de changement climatique. Ainsi, alors que la question du réchauffement climatique est au coeur de l'actualité, on ne sait pas (ou peu) comment les interactions hôte/parasite vont être affectées par ces changements. On ne dispose pas non plus d'information sur l'évolution de l'impact d'un agent entomopathogène et de son efficacité dans un contexte de changement climatique.

Pour combler ces lacunes, le projet DENSOTOOL allie des approches intégratives de biologie cellulaire, de génomique, d'écologie évolutive et d'épidémiologie. Il vise à caractériser la nature et la dynamique des interactions moustiques/DV ainsi que les

paramètres écologiques et génétiques qui les influencent. Quelle est l'influence de la température sur les interactions moustiques/DV ? Quel est l'impact de l'environnement sur la prévalence, la densité et la diversité génétique des DV dans les populations naturelles d'*Ae. albopictus* ? Quel est l'impact de la résistance aux insecticides sur les interactions moustiques/DV ?...

Méthodologie

Le projet s'appuie sur l'espèce de moustique *Aedes albopictus* et les densovirus (DV) qui les infectent en populations naturelles. Il se situe sur le territoire de La Réunion où les différentes altitudes et les variations climatiques (ex. hygrométrie, température) permettront de mimer les effets du changement climatique sur les relations moustiques/DV.

Il peut ainsi permettre de découvrir de nouvelles souches dont les caractéristiques (ex. transmission, pathogénicité) sont à même d'intéresser la lutte anti-vectorielle.

Les différents volets du projet sont actuellement en cours, qu'il s'agisse de l'analyse des moustiques collectés sur le terrain, des travaux de biologie cellulaire ou encore des travaux menés en environnement contrôlé au laboratoire. Des résultats devraient être disponibles dans le courant de l'année 2021.

Résistance à la deltaméthrine chez *Aedes aegypti*

Résistance aux pyréthrinoïdes chez *Aedes aegypti*: évaluation de nouveaux candidats insecticides et étude du phénomène de réversion

Isabelle DUSFOUR, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne

Les partenaires : **Jean-Philippe David**, Univ. Joseph Fourier, LECA, UMR 5553, Grenoble – **Fabrice Chandre**, IRD, UMR MIVEGEC, Montpellier – **Nicolas Pocquet**, Institut Pasteur de la Nouvelle-Calédonie, Nouméa

Projet de recherche (déc. 2014 – déc. 2018) -
Financement : 199.449 € - Contact :
isabelle.dusfour@pasteur.fr

Mots-clés : moustique vecteur, *Aedes aegypti*, résistance aux insecticides, lutte antivectorielle, insecticide, pyréthrinoïde, organophosphoré, Zika, dengue, chikungunya, Guyane, Nouvelle Calédonie

Présentés dans le No 10 des Cahiers de la Recherche (oct. 2017), ces travaux ont été menés de 2014 à 2018. L'article publié alors est complété ici par les résultats scientifiques.

Après avoir touché l'île de la Réunion en 2005 et la Nouvelle-Calédonie en 2011, le chikungunya a fait son apparition dans les Antilles françaises à la fin de l'année 2013, puis a atteint la Guyane en 2014. L'expansion de ce virus menace l'ensemble de ces régions, qui subissent aussi régulièrement des épidémies de dengue. En outre, le virus Zika qui avait affecté plus de 30.000 personnes en 2013 dans la Polynésie française, a touché la Nouvelle-Calédonie⁹⁵ puis les Amériques en 2015.

Le principal vecteur de ces virus est le moustique *Aedes aegypti*, présent dans les zones tropicales et subtropicales. Les vaccins sont en cours de développement ou récents, et la prévention repose principalement sur la lutte

anti-vectorielle (LAV). Elle s'organise donc autour de deux axes :

- La lutte larvicide qui cible les habitats larvaires (ex. citernes, récipients utilisés pour le stockage de l'eau) par l'utilisation de produits biocides et l'élimination mécanique de ces gîtes⁹⁶ ;
- La lutte adulticide qui cible les moustiques au stade adulte (ex. pulvérisations spatiales à l'intérieur ou à proximité des habitations).

Cependant, une forte réduction de l'efficacité des traitements chimiques a été observée à l'échelle mondiale. En Guyane et en Nouvelle-Calédonie, la résistance d'*Ae. aegypti* aux pyréthrinoïdes (ex. deltaméthrine) compromet, par exemple, la lutte contre les maladies à transmission vectorielle.



Illustration 15 : Moustique *Aedes aegypti* (Auteur : Vincent Jacquet, design graphique & illustration – Tous droits réservés)

Dès qu'une résistance aux insecticides est détectée, un plan de gestion de celle-ci doit être mis en place afin de restaurer ou maintenir l'efficacité des produits ou substances disponibles. Pour cela, l'utilisation raisonnée

⁹⁶ D'une part, l'élimination mécanique des gîtes larvaires est limitée ; elle ne peut pas être pratiquée dans des sites difficiles d'accès. D'autre part, l'utilisation de larvicides dans des réserves d'eau (notamment, à usage domestique) peut être considérée avec suspicion. C'est pourquoi elle n'intervient qu'en complément de la lutte adulticide.

⁹⁵ Premier cas diagnostiqué en mars 2016.

des pulvérisations ou encore l'utilisation concomitante ou alternée de molécules (dont les modes d'action sont différents) sont préconisées. Cette procédure évite que l'application de toujours la même molécule mène à la sélection de populations de moustiques résistantes.

La recherche de nouvelles alternatives insecticides

Dans le cadre de la lutte anti-vectorielle en Europe, peu ou pas d'alternatives adulticides aux pyréthrinoïdes existent. Ainsi, rechercher de nouvelles alternatives insecticides pour lutter les populations d'*Ae. aegypti* résistantes est devenu une priorité.

- **En Guyane** : une forte résistance à la deltaméthrine a été enregistrée avec des mortalités inférieures à 25% en 2013 selon les protocoles de l'OMS. Bien qu'*Ae. aegypti* soit particulièrement résistant aux pyréthrinoïdes, les services de démoustication ne sont autorisés à utiliser que des molécules de cette famille pour lutter contre les moustiques adultes. Dans ce contexte, une demande d'usage dérogatoire a été formulée auprès des autorités sanitaires pour disposer d'insecticides alternatifs tels que des organophosphorés lors de l'épidémie de Chikungunya.
- **En Nouvelle-Calédonie** : la résistance à la deltaméthrine s'est aggravée depuis 2003 suite aux épidémies d'arboviroses, sans toutefois atteindre les niveaux observés en Guyane. En effet, les services de démoustication peuvent utiliser en alternance deux familles d'insecticides (pyréthrinoïdes et organophosphorés⁹⁷) et limiter la généralisation des phénomènes de résistance. Cependant, cette situation est devenue précaire par le risque

d'interdiction du malathion⁹⁸ suite à de nombreuses controverses autour, notamment, des pratiques dérogatoires et donc par l'utilisation d'une molécule unique.

Ainsi il devient urgent, dans ce contexte, de développer des molécules alternatives avec un risque acceptable pour la population et l'environnement.

Le projet de recherche : REAGIR

Le projet vise tout d'abord à identifier de nouvelles substances actives contre les populations d'*Ae. aegypti* résistantes aux pyréthrinoïdes en ciblant particulièrement le stade adulte. Trouver ces alternatives adulticides passe soit par le criblage de molécules d'origine naturelle ou synthétique, nouvelles ou existantes dans d'autres domaines, soit par l'amélioration de l'efficacité d'insecticides connus. Pour cela, la liste des molécules criblées s'appuie sur le rapport d'expertise collective de l'Anses (janvier 2013)⁹⁹. De plus, la possibilité d'une réversion de la résistance à la deltaméthrine en l'absence de pulvérisation ou en présence de molécules ayant un mode d'action différents.

Méthodologie

Dix molécules ont été évaluées sur une lignée de moustiques sensibles à tout insecticide (élevée en laboratoire) et sur des souches résistantes (issues du terrain) provenant de la Guyane et de la Nouvelle-Calédonie. Selon la méthode des tests en tube de l'OMS, plusieurs doses ont été utilisées pour évaluer leur activité insecticide.

⁹⁷ Contrairement à la Guyane, la Nouvelle-Calédonie n'est pas soumise aux directives européennes et l'usage des organophosphorés n'y est pas interdit.

⁹⁸ Composé organophosphoré.

⁹⁹ Anses, *Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (LAV)*, édition scientifique, janvier 2013.

Des travaux ont été menés pour savoir si la résistance aux pyréthriinoïdes chez *Ae. aegypti* était réversible. Des lignées de moustiques ont été élevées sans pression insecticide sur plusieurs générations. Un suivi du niveau de résistance et des mécanismes associés a été réalisé. Par ailleurs, la sélection de l'insecticide le plus actif a permis d'évaluer l'effet de contre sélection de la résistance à la deltaméthrine. Enfin, la création de lignées hybrides a permis d'évaluer l'impact du croisement entre lignées sensible et résistante sur la résistance.

Résultats

Bien que ce projet ait permis de mieux caractériser la résistance à la deltaméthrine dans les populations de moustiques *Aedes aegypti* en Guyane et en Nouvelle-Calédonie, aucune molécule alternative n'a pu être identifiée. La lutte anti-vectorielle restant un enjeu majeur à court terme, le gouvernement de Nouvelle-Calédonie a accepté de participer au « World Mosquito Program » utilisant la bactérie *Wolbachia* pour bloquer le développement des arbovirus chez *Ae. aegypti* ; la Guyane ne peut participer à un tel programme.

Le second objectif était de tester la possibilité d'une réversion de la résistance en supprimant la pression insecticide ou en transférant des gènes de lignées sauvages vers une lignée sensible. Ce dernier cas a montré une réduction très rapide de la résistance, confirmé par la diminution des fréquences alléliques ou des niveaux d'expressions liés à la résistance. Cependant, une résistance multiple a été observée, au cours du projet, dans nos lignées de terrain, causée par plusieurs mécanismes. L'utilisation de la deltaméthrine, notamment en pulvérisation domestique, maintient la pression de sélection sur des populations naturelles même en l'absence de son utilisation pour la lutte anti-vectorielle. Des études de terrain abonde dans le sens de nos résultats au Brésil, démontrant une absence de réversion après l'arrêt des pulvérisations. Enfin, la contre

sélection avec le chlorpyrifos-méthyl n'a permis de reverser la résistance à la deltaméthrine mais de sélectionner d'autant plus celle à cette dernière.

Le projet REAGIR n'a pas permis d'identifier des insecticides utilisables en lutte antivectorielle avec les méthodes utilisées. Il a démontré l'impossibilité de réverser la résistance sauf par le croisement de lignées sensible et résistante. Les mécanismes de résistance ont également été décrits dans les lignées étudiées permettant de montrer les différences entre les territoires d'outre-mer français et la fréquence très élevée des allèles de résistance en Guyane. Ce projet va dans le sens d'observations plus récentes qui décrivent l'absence de retour à la sensibilité des populations d'*Aedes aegypti* après l'arrêt de l'utilisation de la deltaméthrine.

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

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

Anna COHUET, Unité MIVEGEC, Montpellier

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

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

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

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

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

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

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

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



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

Un besoin d'alternatives

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

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

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

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

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

Les principaux répulsifs

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

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



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

Le projet de recherche : TARGET

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

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

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

¹⁰³ Ex. huiles essentielles de plantes ou leurs extraits.

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

¹⁰⁵ Directive biocide 98/8/CE.

¹⁰⁶ Parasite à l'origine du paludisme.

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

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

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

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

Méthodologie

Pour tester l'effet de :

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

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

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

Résultats

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

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

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

¹¹⁰ Souches sensibles « introgressées » pour la mutation Kdr.

¹¹¹ Insecticide pyréthrinoides.

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

¹¹³ Souche Kdrkis.

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

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

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

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

Publications :

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

DOI: 10.1093/jme/tjy134. 

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abréviations utilisées

Ac, anticorps

ADN, Acide désoxyribonucléique

AMM, Autorisation de mise sur le marché

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARS, Agence régionale de Santé

BTi, *Bacillus thuringiensis var. israelensis* (larvicide)

CDC, De l'anglais « *Center for Disease Control and Prevention* » (agence fédérale des États-Unis)

COV, Composés organiques volatils

DEET, N₁,N-diéthyl-m-toluamide (répulsif contre les insectes)

DDT, Dichloro-diphényle-trichloro-éthane (insecticide organo-chloré)

DV, Densovirus

EGS, Extrait de glandes salivaires

ELISA, De l'anglais « *enzyme-linked immunosorbent assay enzyme* » (dosage d'immuno-absorption par enzyme liée)

HCSP, Haut Conseil en Santé Publique

IgG, Immunoglobuline G (protéine du système immunitaire)

KD, De l'anglais « *Knocked down* » (effet de choc)

KDR, De l'anglais « *Knocked down resistance* » (résistance à l'effet de choc)

Kis, Souche sensible de référence « Kisumu »

LAV, Lutte anti-vectorielle

OMS, Organisation mondiale de la Santé

ORS, Observatoire régionale de Santé

POC, De l'anglais « *Point of care* » (lieu d'intervention près du patient)

PCR, De l'anglais « *Polymerase Chain Reaction* » (réaction de polymérisation en chaîne)

PHIL, De l'anglais « *Public Health Image Library* » (photothèque du CDC)

PNR EST, Programme national de recherche en Environnement-Santé-Travail

PYR, Pyréthrianoïde

RPB, Règlement européen sur les produits biocides

TIS, Technique de l'insecte stérile

Table des illustrations

Illustration 1 : Carte des départements où l’installation d’ <i>Aedes albopictus</i> est connue au 1 ^{er} janvier 2020.....	6
Illustration 2 : Rituel d’accouplement <i>Aedes albopictus</i>	8
Illustration 3 : Co-exposition des professionnels de la lutte anti-vectorielle au DEET et aux insecticides (Anses, Édition scientifique, sept. 2010)	11
Illustration 4 : Hiérarchisation des insecticides potentiellement utilisables en lutte anti-vectorielle (Anses, Édition scientifique, janv. 2013)	11
Illustration 5 : Animation Tout savoir sur le moustique tigre	14
Illustration 6 : Moustique <i>Aedes aegypti</i> (Photo : James Gathany – PHIL/CDC).....	17
Illustration 7 : Moustique <i>Aedes albopictus</i> ou moustique tigre (Photo : James Gathany – PHIL/CDC)	17
Illustration 8 : Moustique <i>Anopheles gambiae</i> (Photo : James Gathany – PHIL/CDC).....	17
Illustration 9 : Départements où des populations d’ <i>Aedes albopictus</i> sont installées, de 2004 à 2013 (Copyright : CNEV)	18
Illustration 10 : Exemple de test rapide au format cassette	19
Illustration 11 : Moustique tigre femelle (Photo : James Gathany – PHIL/CDC).....	21
Illustration 12 : Prélèvement d’eau (Photo : Stephen Mulero).....	26
Illustration 13 : Oeufs de moustique tigre (Photo : Dr Henry D. Pratt – PHIL/CDC)	28
Illustration 14 : Effet synergique du virus d’insecte sur l’efficacité d’un insecticide (Auteur : Bruno Lapiéd)	31
Illustration 15 : Moustique <i>Aedes aegypti</i> (Auteur : Vincent Jacquet, design graphique & illustration – Tous droits réservés)	34
Illustration 16 : <i>Aedes aegypti</i> (Auteur : Dr Henry D. Pratt – CDC)	37
Illustration 17 : <i>Anopheles Gambiae</i> (Photo : James Gathany – CDC)	38

Mentions légales

Ce numéro des *Cahiers de la Recherche* a été réalisé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) à l'occasion de la Rencontre Scientifique sur les nouvelles perspectives de lutte contre les vecteurs de maladies infectieuses (webinaire, 17 décembre 2020) dans le cadre de l'animation et de la valorisation du Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail (PNR EST).

Ont contribué à ce numéro

Christophe Boëte, ISEM, Université de Montpellier – **Jérôme Boissier**, UMR 5244, Université de Montpellier – **Anna Cohuet**, Unité MIVEGEC, Montpellier - **Jean-Philippe David**, LECA, Université de Grenoble-Alpes – **Isabelle Dusfour**, Institut Pasteur de la Guyane - **Ghazlane Fleury-Bahi**, EA 4638, Université de Nantes – **Bruno Lapied**, UFR Sciences, Université d'Angers - **Guillaume Minard**, UMR 557, Université de Lyon - **Anne Poinsignon**, Unité MIVEGEC, Université de Montpellier

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des contributeurs, et plus particulièrement Fabrice Coutureau-Vicaire, Aurélie Desbrée, Isabelle Domain, Christine Druesne, Laëtitia Dubois, Johanna Fite, Sophie Guitton, Vincent Jacquet, Fanny Kouguere, Delphine Lascar, Gérard Lasfargues, Ivan Le Gallo, Sophie Le Quellec, Lucie Moreels, Aurélie Pajon, Sabine Puiseux, Matthieu Schuler, Anne Tilloy, Elsa Vidal.

Directeur de la publication :

Roger GENET (Directeur général, Anses)

Conception et réalisation :

Nathalie RUAUX (Direction financement Recherche et Veille, Anses)

Suivez l'actualité de l'Agence sur les réseaux sociaux



@Anses_fr



<https://www.linkedin.com/company/french-agency-for-food-environmental-and-occupational-health-&-safety-anses->

Archives ouvertes

HAL-Anses est la plateforme d'auto-archivage permettant le dépôt et la consultation de l'ensemble de la production scientifique des chercheurs et des évaluateurs scientifiques de l'Anses (hors avis).


Découvrez la collection des *Cahiers de la Recherche* sur la plateforme d'archive ouverte HAL-Anses !

https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/CAHIERS_DE_LA_RECHERCHE

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





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