



Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2011

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2011

Édition scientifique

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

relatif à la recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Agence a été saisie le 3 juin 2009 par les ministères chargés de l'écologie, de la santé et du travail afin d'identifier des insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle (LAV).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le contexte actuel de réémergence des maladies vectorielles (paludisme en Guyane et à Mayotte, dengue dans les départements français d'Amérique, à La Réunion et dans la région Pacifique, le chikungunya dans l'Océan Indien, premiers cas autochtones de chikungunya et de dengue en métropole), due notamment aux changements climatiques et à la globalisation des échanges, la LAV, et notamment sa composante biocide, revêt un enjeu crucial. Avec l'avènement de la réglementation européenne biocides, le retrait progressif de substances actives fait qu'actuellement en France, les programmes de lutte s'organisent essentiellement autour d'une substance active larvicide (le *Bti*) et d'une substance active adulticide (la deltaméthrine)¹. Aussi, des cas de résistance à la deltaméthrine, et plus généralement aux pyréthrinoïdes, sont maintenant observés dans différentes régions françaises. Pour le *Bti*, des études récentes décrivent des cas de résistance à trois des quatre toxines chez des souches de moustiques sélectionnées en laboratoire. Ces résistances confèrent aux organismes qui les développent une moindre sensibilité aux produits, ayant pour conséquence de diminuer l'efficacité des traitements. Conséquemment, pour être efficace, et ce durablement, la lutte biocide doit s'appuyer sur l'utilisation alternée de substances actives agissant sur des cibles différentes. La

¹ L'efficacité et les risques de l'utilisation du *Bti* et de la deltaméthrine en LAV ont été évalués par l'Afsset en 2007 : Afsset (2007) – La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de chikungunya sur l'île de la

recherche de nouvelles substances actives efficaces et présentant une moindre toxicité pour la santé humaine et l'environnement est donc cruciale.

■ QUESTIONS INSTRUITES

Afin d'identifier des insecticides utilisables en LAV, il est demandé à l'Agence de réaliser :

- « une revue de toutes les substances actives en cours d'évaluation pour le type de produit 18 (TP 18²), afin de sélectionner celles pouvant avoir des usages de lutte contre les moustiques et autres diptères ;
- une veille dans tous les Etats membres relative aux dépôts d'AMM pour des produits relevant du TP 18 afin d'apprécier les usages revendiqués ;
- une évaluation de la possibilité d'étendre aux culicidés les insecticides évalués ou autorisés dans le cadre du dispositif Biocides ne ciblant pas cette famille d'invertébrés ;
- une identification des produits insecticides autorisés dans le cadre phytosanitaire afin d'apprécier la possibilité d'une extension de l'usage aux espèces concernées par la LAV ;
- une identification des insecticides identifiés par diverses instances (OMS, IRD, CIRAD ...) et qui pourraient être intégrés à la panoplie des produits utilisables en France à des fins de LAV. »

■ PERIMETRE ET LIMITATIONS DU CHAMP D'EXPERTISE

Bien que la LAV concerne une grande variété de maladies et de vecteurs en France, il a été convenu, à la demande des ministères, de restreindre le périmètre des vecteurs d'intérêt aux *Culicidae* et en particulier à *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, vecteurs de la dengue et du chikungunya, aux *Anopheles*, vecteurs du paludisme, et aux *Culex*, vecteurs du virus du Nil occidental. De plus, les usages visés dans ces travaux d'expertise portent uniquement sur ceux relevant des opérations pouvant être menées par les services de LAV (traitement des gîtes larvaires, pulvérisation spatiale d'adulticides). Ainsi, les méthodes de lutte comme les moustiquaires imprégnées ou les répulsifs n'ont pas été prises en considération dans ce travail.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ ORGANISATION GENERALE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Agence a mandaté un groupe de travail pour instruire cette saisine et a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides » le suivi des travaux conduits. De plus, le traitement de cette saisine s'est également appuyé sur les compétences de différentes unités de l'Agence.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

² Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes dans le cadre de la réglementation européenne biocides

■ DEMARCHE SUIVIE DES TRAVAUX D'EXPERTISE

Il a été décidé d'orienter la démarche vers une aide à la prise de décision s'appuyant sur l'utilisation optimale de l'ensemble des informations et connaissances disponibles au moment de l'expertise. Dans ce contexte, les méthodes multicritères fournissent une aide rationnelle et structurée qui permet au responsable de la décision d'effectuer les meilleurs choix possibles. En effet, ces techniques ont été développées pour résoudre des problèmes faisant intervenir des critères quantitatifs, semi-quantitatifs et/ou qualitatifs dans le cadre d'un processus décisionnel. Parvenir à un accord entre experts sur l'importance relative des différents critères peut évidemment être complexe. L'analyse multicritère peut aider à évaluer l'importance relative de tous les critères sélectionnés par les experts et refléter cette importance dans le processus de décision finale. Les méthodes multicritères permettent d'intégrer au mieux les avis des experts impliqués dans l'analyse. Chaque expert donne sa propre opinion et contribue de manière distincte et identifiable à la recherche d'une solution optimale conjointe qui n'est pas figée. En effet, les méthodes multicritères sont des outils de dialogue entre experts ainsi qu'entre experts et décideurs, permettant facilement et d'une façon transparente, de tester de nouvelles hypothèses, d'ajouter des contraintes, etc. Il existe de nombreuses méthodes multicritères présentant leurs avantages et inconvénients respectifs. **Dans le cadre de cette expertise collective, la méthode SIRIS³, qui est couramment utilisée pour évaluer des risques et dangers environnementaux, a été choisie.**

La méthode SIRIS a été appliquée à un inventaire à visée exhaustive de substances actives insecticides, ayant une activité rapportée ou supposée sur diptères, voire même pour certaines d'entre elles, sur moustiques. Cet inventaire a été réalisé sans préjuger ni du statut réglementaire, ni de l'efficacité biologique réelle, ni de la toxicité ou de l'écotoxicité, en se limitant toutefois aux substances actives déjà commercialisées. Les substances actives insecticides ont été recherchées parmi celles recommandées par le WHOPES (*World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme*), celles considérées dans le cadre des réglementations européennes biocides et phytosanitaires, celles utilisées par l'armée américaine et enfin celles utilisées en médicaments antiparasitaires humains ou vétérinaires.

En premier lieu, les critères permettant de décrire au mieux la toxicité, l'écotoxicité, l'exposition et le devenir environnemental des insecticides ont été choisis. Ces critères étaient quantitatifs, semi-quantitatifs ou purement qualitatifs. Ils ont ensuite été hiérarchisés selon la problématique étudiée et selon l'importance que les experts leur ont accordée pour représenter cette problématique. Les valeurs de ces variables ont été transformées en deux ou trois modalités : favorable, défavorable et éventuellement moyennement favorable. Une échelle minimum/maximum de scores SIRIS a ensuite été établie selon des règles d'incrémentation très précises.

Il a été décidé de traiter distinctement le potentiel d'utilisation d'une substance active en larvicide et en adulticide ; les méthodes d'application étant différentes, les enjeux sont différents en termes de risques toxicologiques et écotoxicologiques. Pour chacune de ces analyses (larvicides et adulticides), deux scores SIRIS ont été calculés pour chaque substance : un score de toxicité/écotoxicité et un score d'exposition/devenir. Cette méthode a conduit à représenter les résultats sur un plan en deux dimensions et à comparer l'ensemble des substances actives selon leurs valeurs de scores SIRIS puis, à discuter les plus intéressantes, c'est-à-dire celles qui ont les meilleurs scores SIRIS de toxicité/écotoxicité et d'exposition/devenir. Ces substances ont au final fait l'objet d'une **analyse approfondie de leur intérêt potentiel** pour une utilisation en LAV.

³ Système d'intégration des risques par intégration de scores (Vaillant, M., Jouany, J.M. and Devillers, J. (1995). A multicriteria estimation of the environmental risk of chemicals with the SIRIS method. *Toxicol. Model.* 1, 57-72)

■ PRINCIPALES LIMITES ET INCERTITUDES

Les résultats de l'analyse SIRIS doivent être considérés comme un support d'informations rationalisées, destiné à structurer la sélection par les experts des substances prometteuses pour une utilisation en LAV. Il est important de rappeler que ces résultats sont dépendants des choix qui ont été faits par les experts pour l'analyse et des données disponibles au moment de celle-ci.

Le travail présenté dans ce document ne remplace pas l'évaluation des risques réalisée lors de la demande d'inscription des substances actives à l'annexe 1 de la directive 98/8/CE⁴ et d'autorisation de mise sur le marché des produits. Le choix *in fine* appartient aux décideurs, après appréciation des bénéfices et des risques, dont le rapport est variable selon le contexte (lutte contre un moustique vecteur ou nuisant, en milieu urbain « hors sol » ou en milieu naturel, en situation d'épidémie ou en période inter-épidémique, etc.).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Ces conclusions et cette analyse s'appuient sur le rapport « Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle ».

■ SUBSTANCES ACTIVES D'INTERET D'APRES L'ANALYSE SIRIS

Parmi les 129 substances (cf. tableau en annexe), l'analyse SIRIS a permis de dégager celles présentant un potentiel d'utilisation en tant que larvicides ou adulticides en LAV :

- le **Bti**, qui est la substance la plus utilisée, en traitement larvicide, actuellement en France, et le **Bs**, sont bien classés, en particulier sur l'échelle de scores SIRIS de toxicité/écotoxicité ;
- parmi les autres larvicides stricts, certains **régulateurs de croissance**, en tête desquels se trouvent le **diflubenzuron** et le **pyriproxifène** (tous deux recommandés par le WHOPES) présentent des potentialités intéressantes. D'autres régulateurs de croissance présentent également un intérêt : la **cyromazine**, le **triflumuron** et l'**hydroprène** ;
- le **spinosad** et l'**indoxacarbe** sont moins bien positionnés que les précédents ;
- les **pyréthrinoïdes** restent également un groupe intéressant pour la LAV, même si l'utilisation de la **deltaméthrine** pourrait être remise en cause à plus ou moins brève échéance à cause des résistances, mais aussi en raison de son mauvais score SIRIS de toxicité/écotoxicité. La substitution de cette substance par des pyréthrinoïdes de type I (**imiprothrine**, **alléthrine**) ou de type II (notamment la **cycloprothrine**) ou par le **silaflofen**, dont les scores SIRIS sont moins pénalisants, constitue une option permettant de maintenir cette famille dans les stratégies de LAV. En effet, aujourd'hui, à l'exception d'associations de substances actives de familles chimiques différentes, aucune autre famille chimique n'égale les pyréthrinoïdes en termes d'efficacité sur moustiques : ils restent donc une référence ;
- parmi les **organophosphorés**, le **chlorpyrifos-méthyle**, et éventuellement le **téméphos**, le **malathion**, le **formothion** ou le **fenthion**, et le **bendiocarbe** (de la famille des **carbamates**), présentent des scores SIRIS de toxicité/écotoxicité

⁴ Annexe I de la directive 98/8/CE dite « biocides », contenant les substances actives autorisées au niveau européen

moyens mais restent également des substances intéressantes en LAV du fait de bons scores SIRIS d'exposition/devenir ;

- les **néonicotinoïdes** (**acétamipride, imidaclopride, thiaméthoxam, clothianidine, nitenpyram, thiaclopride, dinotéfuran**) apparaissent clairement comme une famille d'insecticides méritant d'être prise en compte dans le contexte de la LAV. Cette famille est assez hétérogène, notamment en termes de toxicité envers les abeilles (p. ex. la clothianidine et l'imidaclopride sont très toxiques pour l'abeille mais l'acétamipride l'est dans une moindre mesure). Cependant, les néonicotinoïdes présentent des scores SIRIS d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité relativement bons. De plus, ils ont un mode d'action différent de ceux des insecticides actuellement utilisés en LAV, ce qui constitue un atout majeur dans la gestion des résistances aux insecticides. Néanmoins, il est vraisemblable qu'utilisées seules, ces substances ne soient pas suffisamment efficaces. L'intérêt serait alors de les associer avec un autre insecticide de famille chimique différente pour obtenir un effet synergique ;
- d'autres substances, comme le **spinetoram**, le **chlorantraniliprole**, l'**éthiprole**, le **dicyclanil** et la **métaflumizone**, ont également de bons scores SIRIS d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité, qui nécessitent cependant d'être consolidés par davantage de données. Au préalable, leur efficacité sur moustiques (larves et/ou adultes), encore inconnue (seule l'activité sur diptères est connue), mérite d'être testée de façon rigoureuse.

Les différents insecticides qui ressortent de l'analyse SIRIS sont des candidats potentiels, mais une évaluation des risques de ces candidats est nécessaire avant toute utilisation.

Il convient de rappeler que la période actuelle d'encadrement réglementaire des produits biocides, et donc des insecticides pour la LAV, est transitoire puisque tous les produits présents sur le marché n'ont pas encore été évalués. A terme, toute utilisation d'un insecticide en LAV sera soumise à une autorisation de mise sur le marché. Cette autorisation sera délivrée sur la base d'une évaluation complète de l'efficacité et des risques selon la réglementation de la directive biocides 98/8/CE.

■ STRATEGIES D'UTILISATION DES INSECTICIDES EN LAV

- 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 vecteurs** en alternant les substances actives utilisées. Quand la résistance à une substance active devient observable chez un vecteur sur le terrain, c'est qu'elle a déjà atteint un niveau irrémédiable qui conduira rapidement à l'inefficacité opérationnelle de cette substance. La connaissance des niveaux de résistance est une information de base à acquérir pour tous les couples vecteurs / familles d'insecticides, et ce sur tous les territoires. De plus, le suivi de l'évolution des résistances doit être réalisé.
- Pour les *Aedes* et les *Culex*, la LAV doit d'abord être **larvicide** et **préventive**. Le traitement des gîtes larvaires doit être continu, y compris en période inter-épidémique, dans le but de maintenir les populations de vecteurs aux niveaux les plus bas. Les traitements adulticides sont pertinents en cas d'épidémie.
- Pour les *Anopheles* vecteurs de paludisme, c'est la lutte adulticide (moustiquaires imprégnées, aspersion intradomiciliaires) que les opérateurs doivent prioritairement mettre en place.
- Il est par ailleurs rappelé que la LAV n'est pas seulement biocide et qu'il convient qu'elle soit **intégrée**, c'est-à-dire qu'elle doit être associée à toutes les autres

méthodes et ce, de manière complémentaire. L'éducation sanitaire par des campagnes d'information et de sensibilisation de la population sur l'importance d'éliminer les gîtes larvaires ont déjà fait leur preuve et méritent d'être généralisées et pérennisées. L'utilisation de biocides est inévitablement associée à des risques plus ou moins importants selon les produits et leurs usages ; il convient donc de favoriser, autant que possible, les autres méthodes de LAV.

■ PERSPECTIVES

Les présents travaux d'expertise ont porté sur les traitements de LAV réalisés par les opérateurs publics contre les *Anopheles*, les *Aedes* et les *Culex*. La démarche qui a été suivie pourrait être conduite pour d'autres usages de LAV (p. ex. moustiquaires imprégnées, aspersion intradomiciliaire) et d'autres vecteurs plus mineurs, en utilisant d'autres scénarios pour l'analyse SIRIS.

Bien qu'elles n'aient pas été prises en compte dans le cadre des présents travaux d'expertise, les moustiquaires imprégnées d'insecticides constituent un outil très intéressant pour la lutte antipaludéenne. Outils de protection individuelle à la base, elles peuvent prendre une dimension collective quand leur distribution et leur récupération sont raisonnées et organisées par les services de LAV. Elles sont toutefois moins adaptées à la protection contre les *Aedes* dont l'activité est diurne.

Les présents travaux d'expertise visaient à apporter des réponses à court terme sur les alternatives possibles aux substances actuellement utilisées en LAV, en menant une recherche parmi les substances déjà commercialisées. A long terme, il conviendrait de favoriser la recherche de nouvelles familles d'insecticides agissant sur des cibles différentes.

L'association de substances actives (insecticide/insecticide et insecticide/répulsive) ayant des modes d'action différents, et conduisant à une synergie, est une piste prometteuse et encore sous-exploitée en LAV comparativement à la lutte antiparasitaire ou la lutte contre les ravageurs des cultures. L'objectif recherché est d'augmenter l'efficacité du traitement tout en réduisant les doses des substances actives utilisées. Ainsi, des travaux de recherche sur les associations néonicotinoïde + oxadiazine et néonicotinoïde + phénylpyrazole sont en cours. Il reste maintenant à confirmer si de telles associations peuvent provoquer un effet synergique tant au niveau opérationnel, sur le terrain, qu'au laboratoire. Une réflexion devra être menée sur l'opportunité d'intégrer les néonicotinoïdes dans les stratégies de LAV.

Les substances actives sont formulées en produit et les formulations peuvent notablement moduler les propriétés intrinsèques des substances actives. En modifiant la formulation d'un produit déjà existant, il est possible d'optimiser le potentiel d'une substance active pour un usage en LAV. Au-delà, les recherches sur de nouvelles formulations innovantes permettant une utilisation plus sécurisée des substances actives en LAV, devraient être intensifiées.

Les données obtenues par une surveillance des impacts environnementaux et la toxicovigilance constituent des retours d'expérience et permettront d'ajuster les programmes de traitement.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES.

Ces conclusions et recommandations sont valables au moment où l'expertise a été conduite puisque les résultats de l'analyse SIRIS sont dépendants des données disponibles et des choix qui ont été faits par les experts pour l'analyse. Toute nouvelle donnée (scientifique, technique, etc.) pourrait donc amener à modifier ces conclusions. Aussi, l'Agence exercera une veille sur les insecticides, complémentaire de la veille exercée par le Cnev (Centre national d'expertise sur les vecteurs) sur les vecteurs et de celle de l'InVS sur les situations épidémiques des maladies vectorielles dans les différentes régions françaises.

Au-delà, différents points relatifs aux travaux conduits et aux conclusions associées méritent d'être remis en perspective.

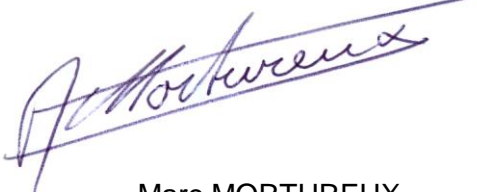
- Les travaux de l'Agence, dans un contexte pionnier, ont permis, sur la base d'une revue de 129 substances insecticides actives ou supposées actives sur diptères, d'identifier 32 substances adulticides et/ou larvicides utilisées ou potentiellement utilisables dans le cadre de la LAV. Cette sélection de 32 substances candidates résulte, au-delà d'une approche de hiérarchisation, d'un consensus au sein d'un groupe d'experts multidisciplinaire (entomologie, toxicologie, écotoxicologie, etc.).
- La sélection des 32 substances retenues prend principalement en compte les effets de toxicité/écotoxicité aiguë car ce sont ceux qui sont le mieux documentés. La caractérisation des effets chroniques demandent à être approfondie, substance par substance, car elle est moins bien renseignée. La réalisation d'une évaluation des risques et de l'efficacité liée à l'utilisation d'une substance insecticide est, dans tous les cas, nécessaire, en prenant en compte les diverses voies d'exposition et populations particulières, dès lors qu'il s'agira de l'intégrer à la mise en œuvre d'une stratégie de LAV spécifique. Elle devra prendre en compte l'historique des utilisations antérieures de substances insecticides utilisées pour la LAV et ses impacts sanitaires et environnementaux.
- Le présent travail ne peut néanmoins en aucun cas être interprété comme un avis favorable de l'Agence à l'utilisation de ces 32 substances dans le cadre de la LAV. L'Agence devra en effet poursuivre des travaux d'expertise sur ces 32 substances candidates en vue de préciser pour chacune d'entre elles leur profil toxicologique et écotoxicologique. Ce travail permettra, le cas échéant, d'affiner la liste des substances candidates.
- Parmi les différents effets de toxicité/écotoxicité chronique à prendre en compte, les effets de perturbation endocrinienne des substances candidates doivent être évoqués car aujourd'hui peu ou pas documentés. Cette question se pose aujourd'hui prioritairement pour la deltaméthrine, compte tenu de son utilisation actuellement privilégiée au titre de la LAV adulticide en France.
- L'Agence se propose, en lien avec les ministères chargés de la LAV, d'envisager sans attendre, la possibilité de mettre en place les travaux visant à évaluer l'efficacité des substances candidates présentant un profil toxicité/écotoxicité favorable mais qui s'avèrent aujourd'hui faiblement documentés en termes d'efficacité contre les moustiques (spinetoram, chlorantraniliprole, éthiprole, dicyclanil et métaflumizone). Dans le même contexte, les travaux complémentaires relatifs aux associations de substances actives pourraient être encouragés.
- L'utilisation de ces substances dans le cadre de la LAV pose, à l'évidence, la question du bénéfice rapporté au risque, à l'aune des enjeux sanitaires et environnementaux. Cette appréciation doit être réalisée au cas par cas. Néanmoins

on soulignera la faible disponibilité d'outils opérationnels permettant cette évaluation. Ces lacunes justifient la conduite de travaux méthodologiques *ad hoc*.

- On rappellera que les travaux n'ont pas porté sur l'identification de substances candidates pour les usages de type moustiquaires et aspersion intradomiciliaire, ni sur la LAV destinée à la lutte contre les zoonoses et les maladies animales. Une hiérarchisation des substances pour ces usages pourrait être réalisée selon la même démarche mais elle suppose de rediscuter des critères de hiérarchisation.

Enfin, l'Agence souhaite attirer l'attention sur le faible intérêt économique du marché de la LAV pour les fabricants de pesticides qui s'oppose au besoin de disposer d'un large panel de substances. Il est donc nécessaire de créer les incitations pour encourager les industriels à développer des produits pour la LAV et à favoriser le dépôt de dossiers d'inscription de substances actives et de produits. Une collaboration entre l'Etat, l'industrie et la recherche est un modèle à étudier à l'image du WHOPES ou de la *Global Alliance for Alternatives to DDT*.

Le Directeur général



Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Lutte antivectorielle, lutte anti insecte, vecteur de maladie, insecte vecteur, insecticide, biocide, hiérarchisation, méthode multicritère, SIRIS.

ANNEXE

Tableau : Liste des 129 substances actives efficaces ou potentiellement efficaces sur moustiques

Substance active	CASRN	Famille chimique
Alléthrine	584-79-2	Pyréthroïdes
d-Alléthrine	-	Pyréthroïdes
Bioalléthrine (= d-trans-Alléthrine)	260359-57-7	Pyréthroïdes
Esdépalléthrine (= S-bioalléthrine)	28434-00-6	Pyréthroïdes
Esbiothrine	260359-57-5	Pyréthroïdes
Bifenthrine	82657-04-3	Pyréthroïdes
Cycloprothrine	63935-38-6	Pyréthroïdes
Cyhalothrine	68085-85-8	Pyréthroïdes
Gamma-cyhalothrine	76703-62-3	Pyréthroïdes
Lambda-cyhalothrine	91465-08-6	Pyréthroïdes
Cyfluthrine	68359-37-5	Pyréthroïdes
Beta-cyfluthrine	68359-37-5	Pyréthroïdes
Cyperméthrine	52315-07-8	Pyréthroïdes
Alpha-cyperméthrine	67375-30-8	Pyréthroïdes
Beta-cyperméthrine	65731-84-2	Pyréthroïdes
Zeta-cyperméthrine	52315-07-8	Pyréthroïdes
Cyphénothrine	39515-40-7	Pyréthroïdes
d,d-trans-Cyphénothrine	-	Pyréthroïdes
Deltaméthrine	52918-63-5	Pyréthroïdes
Empenthrine	54406-48-3	Pyréthroïdes
Esfenvalérate	66230-04-4	Pyréthroïdes
Etofenprox	80844-07-1	Pyréthroïdes
Fenpropathrine	39515-41-8 / 64257-84-7	Pyréthroïdes
Fenvalérate	51630-58-1	Pyréthroïdes
Flucythrinate	70124-77-5	Pyréthroïdes
Imiprothrine	72963-72-5	Pyréthroïdes
Kadéthrine	58769-20-3	Pyréthroïdes
Métofluthrine	240494-70-6	Pyréthroïdes
Perméthrine	52645-53-1	Pyréthroïdes
Phénothrine	26002-80-2	Pyréthroïdes
d-Phénothrine (Sumithrine)	73170-79-3	Pyréthroïdes
Pralléthrine	23031-36-9	Pyréthroïdes
Resméthrine	10453-86-8	Pyréthroïdes
Bioresméthrine	28434-01-7	Pyréthroïdes

Substance active	CASRN	Famille chimique
Silafluofen	105024-66-6	Pyréthroïdes
Tau-fluvalinate	102851-06-9	Pyréthroïdes
Téfluthrine	79538-32-2	Pyréthroïdes
Tetraméthrine	7696-12-0	Pyréthroïdes
d-Tetraméthrine	1166-46-7	Pyréthroïdes
Tralométhrine	66841-25-6	Pyréthroïdes
Transfluthrine	118712-89-3	Pyréthroïdes
Pyréthrinés	8003-34-7	Pyréthrinés
Azamétiphos	35575-96-3	Organophosphorés
Azinphos-méthyle	86-50-0	Organophosphorés
Bromophos-éthyle	4824-78-6	Organophosphorés
Chlorfenvinphos	470-90-6	Organophosphorés
Chlorpyriphos	2921-88-2	Organophosphorés
Chlorpyriphos-méthyle	5598-13-0	Organophosphorés
Coumafos	56-72-4	Organophosphorés
Cyanophos	2636-26-2	Organophosphorés
Diazinon	333-41-5	Organophosphorés
Dichlofenthion	97-17-6	Organophosphorés
Dichlorvos	62-73-7	Organophosphorés
Diméthoate	60-51-5	Organophosphorés
Ethion (= diéthion)	563-12-2	Organophosphorés
Ethoprophos	13194-48-4	Organophosphorés
Fenchlorphos	299-84-3	Organophosphorés
Fénitrothion	122-14-5	Organophosphorés
Fenthion	55-38-9	Organophosphorés
Fonofos	944-22-9	Organophosphorés
Formothion	2540-82-1	Organophosphorés
Heptenophos	23560-59-0	Organophosphorés
Iodofenphos	18181-70-9	Organophosphorés
Malathion	121-75-5	Organophosphorés
Mecarbam	2595-54-2	Organophosphorés
Naled	300-76-5	Organophosphorés
Ométhoate	1113-02-6	Organophosphorés
Phenthoate	2597-03-7	Organophosphorés
Phorate	298-02-2	Organophosphorés
Phosmet	732-11-6	Organophosphorés
Phosphamidon	13171-21-6	Organophosphorés
Phoxime	14816-18-3	Organophosphorés

Avis de l'Anses
Saisine n° 2009-SA-0338

Substance active	CASRN	Famille chimique
Pirimiphos-éthyle	23505-41-1	Organophosphorés
Pirimiphos-méthyle	29232-93-7	Organophosphorés
Propétamphos	31218-83-4	Organophosphorés
Pyraclufos	77458-01-6	Organophosphorés
Pyridaphenthion	119-12-0	Organophosphorés
Quinalphos	13593-03-8	Organophosphorés
Sulfotep	3689-24-5	Organophosphorés
Tebupirimfos	96182-53-5	Organophosphorés
Terbufos	13071-79-9	Organophosphorés
Téméphos	3383-96-8	Organophosphorés
Trichlorfon	52-68-6	Organophosphorés
Aldicarbe	116-06-3	Carbamates
Bendiocarbe	22781-23-3	Carbamates
Benfuracarbe	82560-54-1	Carbamates
Carbofuran	1563-66-2	Carbamates
Carbosulfan	55285-14-8	Carbamates
Formétanate	22259-30-9	Carbamates
Méthiocarbe (= mercaptodiméthur)	2032-65-7	Carbamates
Méthomyl	16752-77-5	Carbamates
Propoxur	114-26-1	Carbamates
Chlordane	57-74-9	Organochlorés
DDT	50-29-3	Organochlorés
Endosulfan	115-29-7	Organochlorés
Lindane	58-89-9	Organochlorés
Méthoxychlor	72-43-5	Organochlorés
Acétamipride	135410-20-7	Néonicotinoïdes
Clothianidine	210880-92-5	Néonicotinoïdes
Dinotéfuran	165252-70-0	Néonicotinoïdes
Imidaclopride	138261-41-3	Néonicotinoïdes
Nitenpyram	150824-47-8	Néonicotinoïdes
Thiaclopride	443096-59-1	Néonicotinoïdes
Thiaméthoxam	153719-23-4	Néonicotinoïdes
Chlorantraniliprole	500008-45-7	Anthranilamides
Chlorfénapyr	122453-73-0	Arylpyrroles
Abamectine	71751-41-2	Avermectines
Indoxacarbe	173584-44-6	Oxadiazines
Ethiprole	181587-01-9	Phénylpyrazoles
Fipronil	120068-37-3	Phénylpyrazoles

Substance active	CASRN	Famille chimique
Spinetoram	187166-40-1 / 187166-15-0	Spinosynes
Spinosad	131929-60-7	Spinosynes
Métaflumizone	139968-49-3	Autres
Pipéronyl butoxide (PBO)	51-03-6	Autres
Diflubenzuron	35367-38-5	Benzoyl urées
Hexaflumuron	86479-06-3	Benzoyl urées
Novaluron	116714-46-6	Benzoyl urées
Téflubenzuron	83121-18-0	Benzoyl urées
Triflumuron	64628-44-0	Benzoyl urées
Azadirachtine	11141-17-6	Régulateurs de croissance
Cyromazine	66215-27-8	Régulateurs de croissance
Dicyclanil	112636-83-6	Régulateurs de croissance
Fénoxycarbe	79127-80-3	Régulateurs de croissance
Hydroprène	41205-09-8 / 41096-46-2	Mimétique d'hormones juvéniles
Méthoprène	40596-69-8	Mimétique d'hormones juvéniles
S-méthoprène	65733-16-6	Mimétique d'hormones juvéniles
Pyriproxifène	95737-68-1	Mimétique d'hormones juvéniles
<i>Bs</i>	-	Microorganisme
<i>Bti</i>	-	Microorganisme

Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle

Saisine « Insecticides de LAV »
2009-SA-0338

Rapport d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé
« Évaluation des risques liés aux substances et produits biocides »

Groupe de travail
« Insecticides de LAV »

Juin 2011

Mots clés

Lutte antivectorielle, lutte anti insecte, vecteur de maladie, insecte vecteur, insecticide, biocide, hiérarchisation, méthode multicritère, SIRIS.

Présentation des intervenants

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Laurent LAGADIC – Directeur de Recherche (Institut National de la Recherche Agronomique) – Spécialité : écotoxicologie.

Membres

M. Frédéric DARRIET – Ingénieur d'étude (Institut de Recherche pour le Développement) – Spécialité : entomologie médicale.

M. Robert DELORME – Retraité (Institut National de la Recherche Agronomique) – Spécialité : insecticides.

M. Xavier DEPARIS – Chef de département (Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées) – Spécialités : santé publique et épidémiologie.

M. James DEVILLERS – Directeur (Centre de Traitement de l'Information Scientifique) – Spécialités : écotoxicologie, modélisation.

M. Jean-Philippe JAEG – Maître de conférences (Institut National Polytechnique de Toulouse / Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse) – Spécialité : toxicologie.

M. Christophe LAGNEAU – Directeur recherche et développement (Entente Interdépartementale pour la Démoustication Méditerranée) – Spécialité : méthodes de contrôle des moustiques nuisants.

M. Bruno LAPIED – Professeur des Universités (Université d'Angers, Institut National de la Recherche Agronomique) – Spécialité : neurophysiologie.

Mme Françoise QUINIOU – Retraîtée (Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer) – Spécialité : écotoxicologie.

M. André YEBAKIMA – Chef de Service (Centre de Démoustication / Lutte antivectorielle – Conseil Général et Agence Régionale de Santé de La Martinique) – Spécialité : lutte antivectorielle.

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Ce rapport a été soumis pour commentaires au CES :

- Évaluation des risques liés aux substances et produits biocides – 12 mai, 16 juin, 24 juin 2011.

Présidente

Mme Christine ROQUES – Professeur des Universités (Université Paul Sabatier – Toulouse-III) – Spécialités : génie microbien, hygiène, environnement.

Vice-Présidente

Mme Françoise QUINIOU – Retraîtée (Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer) – Spécialité : écotoxicologie.

Membres

Mme Geneviève ARZUL – Retraîtée (Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer) – Spécialité : écotoxicologie.

M. Régis CALMELS – Gérant (R2CK et Capital Qualité Conseil) – Spécialités : toxicologie expérimentale, écotoxicologie.

Mme Valérie CAMEL – Professeur (AgroParis Tech) – Spécialité : chimie analytique.
M. Serge CHIRON – Maître de Conférences (Université de Provence) – Spécialité : chimie.
M. James DEVILLERS – Directeur (Centre de Traitement de l'Information Scientifique) – Spécialités : écotoxicologie, modélisation.
M. Jean-Philippe JAEG – Maître de conférences (Institut National Polytechnique de Toulouse / Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse) – Spécialité : toxicologie.
M. Bruno LAPIED – Professeur des Universités (Université d'Angers, Institut National de la Recherche Agronomique) – Spécialité : neurophysiologie.
M. Armand LATTES – Professeur émérite (Université Paul Sabatier de Toulouse) – Spécialité : chimie.
M. Pierre MARIS – Directeur adjoint (Laboratoire d'études vétérinaires sur les médicaments et les désinfectants de l'Anses) – Spécialité : sciences pharmaceutiques.
M. Patrick MAZELLIER – Professeur des Universités (Bordeaux – Institut universitaire de technologie de Périgueux) – Spécialité : chimie de l'environnement.
Mme Sylvaine RONGA-PEZERET – Médecin toxicologue (Service des études médicales, Electricité de France) – Spécialité : Evaluation des risques toxicologiques environnementaux.
M. Pierre-Henri VILLARD – Maître de conférences (Université de la Méditerranée) – Spécialité : toxicologie.

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du groupe de travail.

Il a été adopté par le CES le : 24 juin 2011.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Ohri YAMADA – Direction de l'évaluation des risques – Unité Evaluation des risques liés à l'air.

Contribution scientifique

M. Olivier BRIAND – Direction de l'évaluation des risques – Département Observatoires et bases de données.

Mme Sandrine CHARLES – Direction des produits réglementés – Unité Evaluation toxicologie biocides REACH.

Mme Annabelle LEBLOND – Direction des produits réglementés – Unité Evaluation écotoxicologie environnement biocides REACH.

Mme Corettie MEDJO-BYABOT – Direction des produits réglementés – Unité Evaluation efficacité biocides.

M. Laurent THIBAUT – Direction des produits réglementés – Unité Evaluation efficacité des intrants du végétal.

Mme Anne TILLOY – Direction des produits réglementés.

M. Ohri YAMADA – Direction de l'évaluation des risques – Unité Evaluation des risques liés à l'air.

Secrétariat administratif

Mme Véronique QUESNEL – Direction de l'évaluation des risques.

Mme Sophia SADDOKI – Direction de l'évaluation des risques.

AUDITIONS DE PERSONNALITES EXTERIEURES

CropLife International / Syngenta

M. Frédéric BAUR – Global Head, Vector Control

Bayer CropScience

M. Christian JEANNIN – Business Manager PPC France

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse et conclusions	8
Abréviations	13
Liste des tableaux.....	16
Liste des figures	17
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	18
1.1 Contexte.....	18
1.2 Objet de la saisine.....	20
1.3 Périmètre des travaux d'expertise	20
1.4 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	21
1.5 Démarche des travaux d'expertise	21
2 Etat des lieux sur la lutte biocide antivectorielle.....	22
2.1 Les différentes méthodes de lutte antivectorielle.....	22
2.2 Les différents usages de la lutte biocide antivectorielle	23
2.3 Les principaux modes d'action des insecticides utilisés en lutte antivectorielle.....	25
2.3.1 Mode d'action des insecticides neurotoxiques	25
2.3.1.1 Action sur les canaux sodium dépendants du potentiel.....	25
2.3.1.2 Action des insecticides sur la transmission synaptique de type cholinergique	27
2.3.1.2.1 <i>Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase</i>	27
2.3.1.2.2 <i>Les insecticides agonistes des récepteurs cholinergiques de type nicotinique</i>	28
2.3.1.3 Action des insecticides sur la transmission synaptique de type GABAergiques.....	28
2.3.2 Mode d'action des régulateurs de croissance	29
2.4 Mécanismes de résistance	29
2.4.1 Les résistances métaboliques	30
2.4.2 Les résistances par modification de la cible	30
2.4.3 Facteurs cellulaires et moléculaires qui modifient la sensibilité aux insecticides	30
2.4.4 Prise en compte de la résistance dans la lutte antivectorielle	31
2.5 Les principales formulations des insecticides utilisés en lutte antivectorielle	32
2.6 Les insecticides utilisés en lutte antivectorielle	33
2.6.1 Les insecticides utilisés en France en lutte antivectorielle	33
2.6.2 Les insecticides utilisés en lutte antivectorielle dans le monde.....	37
2.7 Modélisation QSAR	39
3 Les stratégies d'utilisation des insecticides	41
3.1 Notions de bonnes pratiques	41
3.2 Les pratiques par type d'usage.....	41
3.3 L'influence de l'environnement sur l'efficacité des traitements	43
3.4 Limiter les résistances.....	43

3.5 Associations des insecticides et/ou des répulsifs sur les insectes – recherche d'effets synergiques	44
4 Hiérarchisation des insecticides.....	47
4.1 Constitution d'une liste exhaustive de substances actives	47
4.2 Première sélection sur le potentiel d'efficacité	48
4.3 Hiérarchisation par la méthode multicritère SIRIS.....	56
4.3.1 Introduction	56
4.3.2 Protocole de l'analyse SIRIS	57
4.3.2.1 Choix des critères et de leurs modalités.....	57
4.3.2.1.1 <i>Choix des critères caractérisant les effets toxicologiques</i>	57
4.3.2.1.2 <i>Choix des critères caractérisant les effets écotoxicologiques</i>	60
4.3.2.1.3 <i>Choix des critères permettant d'estimer le devenir dans l'environnement des insecticides</i>	62
4.3.2.2 Collecte des informations pour le renseignement des critères	64
4.3.2.3 Discussion et limites du choix des critères	67
4.3.2.4 Hiérarchisation des critères.....	67
4.3.3 Typologies SIRIS	68
4.3.3.1 Présentation générale : aide à la lecture des typologies SIRIS.....	68
4.3.3.2 Substances utilisées ou potentiellement utilisables comme larvicides	74
4.3.3.3 Substances potentiellement utilisables comme adulticides	78
4.3.3.4 Synthèse	82
5 Conclusions et recommandations du groupe de travail.....	85
5.1 Avertissement sur l'interprétation des résultats de l'analyse SIRIS	85
5.2 Substances actives d'intérêt d'après l'analyse SIRIS.....	85
5.3 Recommandations pour l'utilisation des insecticides.....	86
5.4 Perspectives.....	87
6 Bibliographie.....	88
6.1 Publications.....	88
6.2 Sites Internet	94
6.3 Normes.....	95
6.4 Législation et réglementation.....	95
ANNEXES	97
Annexe 1 : Lettre de saisine.....	98
Annexe 2 : Compte rendu de la journée du 10 septembre 2008 organisée par l'Afsset sur « les insecticides utilisables pour la lutte antivectorielle : besoins, réglementation et perspectives »	100
Annexe 3 : Listes d'insecticides	115
Annexe 4 : Suivi des mises à jour du rapport.....	130
Annexe 5 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine	131

Expertise collective : synthèse et conclusions Relative à la recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé et du groupe de travail.

Présentation de la question posée

L'Agence a été saisie le 3 juin 2009 par les ministères chargés de l'écologie, de la santé et du travail afin d'identifier des insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle (LAV), en procédant à :

- « une revue de toutes les substances actives en cours d'évaluation pour le type de produit 18 (TP 18)¹, afin de sélectionner celles pouvant avoir des usages de lutte contre les moustiques et autres diptères ;
- une veille dans tous les Etats membres relative aux dépôts d'AMM pour des produits relevant du TP 18 afin d'apprécier les usages revendiqués ;
- une évaluation de la possibilité d'étendre aux culicidés les insecticides évalués ou autorisés dans le cadre du dispositif Biocides ne ciblant pas cette famille d'invertébrés ;
- une identification des produits insecticides autorisés dans le cadre phytosanitaire afin d'apprécier la possibilité d'une extension de l'usage aux espèces concernées par la LAV ;
- une identification des insecticides identifiés par diverses instances (OMS, IRD, CIRAD ...) et qui pourraient être intégrés à la panoplie des produits utilisables en France à des fins de LAV. »

Contexte

Dans le contexte actuel de réémergence des maladies vectorielles (paludisme en Guyane et à Mayotte, dengue dans les départements français d'Amérique, à La Réunion et dans la région Pacifique, le chikungunya dans l'Océan Indien, premiers cas autochtones de chikungunya et de dengue en métropole), due notamment aux changements climatiques et à la globalisation des échanges, la LAV, et notamment sa composante biocide, revêt un enjeu crucial. Avec l'avènement de la réglementation européenne biocides, le retrait progressif de substances actives fait qu'actuellement en France, les programmes de lutte s'organisent essentiellement autour d'une substance active larvicide (le *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* - *Bti*) et d'une substance active adulticide (la deltaméthrine). Aussi, des cas de résistance à la deltaméthrine, et plus généralement aux pyréthrinoïdes, sont maintenant observés dans de nombreux territoires français. Pour le *Bti*, des études récentes décrivent des cas de résistance à trois des quatre toxines chez des souches de moustiques sélectionnées en laboratoire. Ces résistances confèrent aux organismes qui les développent une moindre sensibilité aux produits, ayant pour conséquence de diminuer l'efficacité des traitements. Conséquemment, pour être efficace, et ce durablement, la lutte biocide doit s'appuyer sur l'utilisation alternée de substances actives agissant sur des cibles différentes.

¹ Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes dans le cadre de la réglementation européenne biocides

Organisation de l'expertise

L'Agence a mandaté un groupe de travail pour instruire cette saisine et a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides » le suivi des travaux conduits. De plus, le traitement de cette saisine s'est également appuyé sur les compétences de différentes unités de l'Agence.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ainsi, ces travaux d'expertise sont issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Description de la méthode

Bien que la LAV concerne une grande variété de maladies et de vecteurs en France, il a été convenu, à la demande des ministères, de restreindre le périmètre des vecteurs d'intérêt aux *Culicidae* et en particulier à *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, vecteurs de la dengue et du chikungunya, aux *Anopheles*, vecteurs du paludisme, et aux *Culex*, vecteurs du virus du Nil occidental. De plus, les usages visés dans ces travaux d'expertise portent uniquement sur ceux relevant des opérations pouvant être menées par les services de LAV (traitement des gîtes larvaires, pulvérisation spatiale d'adulticides). Ainsi, les méthodes de lutte comme les moustiquaires imprégnées ou les répulsifs n'ont pas été prises en considération dans ce travail.

Un inventaire des insecticides à visée exhaustive a été réalisé sans préjuger du statut réglementaire, de l'efficacité biologique, de la toxicité ou de l'écotoxicité. La recherche s'est toutefois limitée aux substances actives déjà commercialisées. Les substances actives insecticides ont été recherchées parmi celles recommandées par le WHOPES (*World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme*), celles considérées dans le cadre des réglementations européennes biocides et phytosanitaires, celles utilisées par l'armée américaine et enfin celles utilisées en médicaments antiparasitaires humains ou vétérinaires.

Dans un premier temps, cette liste initiale a été réduite aux substances ayant une activité rapportée ou supposée sur diptères, voire même pour certaines d'entre elles, sur moustiques. Puis, une **hiérarchisation de leur potentiel d'utilisation en LAV a été réalisée en utilisant la méthode multicritère SIRIS** (Vaillant *et al.*, 1995). C'est une méthode d'aide à la décision couramment employée pour hiérarchiser des éléments caractérisés par des critères quantitatifs et/ou qualitatifs, dont les valeurs sont transformées en modalités : favorable / (moyennement favorable) / défavorable. Il a été décidé de traiter distinctement le potentiel d'utilisation d'une substance active en larvicide ou en adulticide ; les méthodes d'application étant différentes, les enjeux sont différents en termes de risques. Pour chacune de ces analyses (larvicides et adulticides), deux scores SIRIS ont été calculés pour chaque substance : un score de toxicité/écotoxicité et un score d'exposition/devenir. Cela a conduit à représenter les résultats sur un plan en deux dimensions et à comparer l'ensemble des substances actives selon leurs valeurs de scores SIRIS puis à discuter les plus intéressantes, c'est-à-dire celles qui ont les meilleurs scores SIRIS de toxicité/écotoxicité et d'exposition/devenir. Ces substances ont au final fait l'objet d'une **analyse approfondie de leur intérêt potentiel** pour une utilisation en LAV.

Conclusions et recommandations de l'expertise collective

Le comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides » a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que les conclusions et recommandations qui en sont issues lors de sa séance du 24 juin 2011 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses. Il attire l'attention sur les quatre points suivants.

• Avertissement sur l'interprétation des résultats de l'analyse SIRIS

Les résultats de l'analyse SIRIS doivent être considérés comme un support d'informations rationalisées, destiné à structurer la sélection par les experts des substances prometteuses pour une utilisation en LAV. Il est important de rappeler que ces résultats sont dépendants des choix qui ont été faits par les experts pour l'analyse et des données disponibles au moment de celle-ci.

Le travail présenté dans ce document ne remplace pas l'évaluation des risques réalisée lors de la demande d'inscription des substances actives à l'annexe 1¹ et d'autorisation de mise sur le marché des produits. Le choix *in fine* appartient aux décideurs, après appréciation des bénéfices et des risques, dont le rapport est variable selon le contexte (lutte contre un moustique vecteur ou nuisant, en milieu urbain « hors sol » ou en milieu naturel, en situation d'épidémie ou en période inter-épidémique, etc.).

• Substances actives d'intérêt d'après l'analyse SIRIS

Parmi les 129 substances identifiées, l'analyse SIRIS a permis de dégager celles présentant un potentiel d'utilisation en tant que larvicides ou adulticides en LAV :

- le **Bti**, qui est la substance la plus utilisée en traitement larvicide, actuellement en France, et le **Bs** (*Bacillus sphaericus*), sont bien classés, en particulier sur l'échelle de scores SIRIS de toxicité/écotoxicité ;
- parmi les autres larvicides stricts, certains **régulateurs de croissance**, en tête desquels se trouvent le **diflubenzuron** et le **pyriproxifène** (tous deux recommandés par le WHOPES) présentent des potentialités intéressantes. D'autres régulateurs de croissance présentent également un intérêt : la **cyromazine**, le **triflumuron** et l'**hydroprène** ;
- le **spinosad** et l'**indoxacarbe** sont moins bien positionnés que les précédents ;
- les **pyréthrinoïdes** restent également un groupe intéressant pour la LAV, même si l'utilisation de la **deltaméthrine** pourrait être remise en cause à plus ou moins brève échéance du fait des résistances, mais aussi en raison de son mauvais score SIRIS de toxicité/écotoxicité. La substitution de cette substance par des pyréthrinoïdes de type I (**imiprothrine**, **alléthrine**) ou de type II (notamment la **cycloprothrine**) ou par le **silaflofen**, dont les scores SIRIS sont moins pénalisants, constitue une option permettant de maintenir cette famille dans les stratégies de LAV. En effet, aujourd'hui, à l'exception d'associations de substances actives de familles chimiques différentes, aucune autre famille chimique n'égale les pyréthrinoïdes en termes d'efficacité sur moustiques : ils restent donc une référence ;
- parmi les **organophosphorés**, le **chlorpyrifos-méthyle**, et éventuellement le **téméphos**, le **malathion**, le **formothion** ou le **fenthion**, et le **bendiocarbe** (de la famille des **carbamates**), présentent des scores SIRIS de toxicité/écotoxicité moyens mais restent également des substances intéressantes en LAV du fait de bons scores SIRIS d'exposition/devenir ;
- les **néonicotinoïdes** (**acétamipride**, **imidaclopride**, **thiaméthoxam**, **clothianidine**, **nitenpyram**, **thiaclopride**, **dinotéfuran**) apparaissent clairement comme une famille d'insecticides méritant d'être prise en compte dans le contexte de la LAV. Cette famille est assez hétérogène, notamment en termes de toxicité envers les abeilles (p. ex. la clothianidine et l'imidaclopride sont très toxiques pour l'abeille mais l'acétamipride l'est dans une moindre mesure). Cependant, les néonicotinoïdes présentent des scores SIRIS d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité relativement bons. De plus, ils ont un mode

¹ Annexe I de la directive 98/8/CE dite « biocides », contenant les substances actives autorisées au niveau européen

d'action différent de ceux des insecticides actuellement utilisés en LAV, ce qui constitue un atout majeur dans la gestion des résistances aux insecticides. Néanmoins, il est vraisemblable qu'utilisées seules, ces substances ne soient pas suffisamment efficaces. L'intérêt serait alors de les associer avec un autre insecticide de famille chimique différente pour obtenir un effet synergique qui reste à évaluer ;

- d'autres substances, comme le **spinetoram**, le **chlorantraniliprole**, l'**éthiprole**, le **dicyclanil** et la **métaflumizone**, ont également de bons scores SIRIS d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité, qui nécessitent cependant d'être consolidés par davantage de données. Au préalable, leur efficacité sur moustiques (larves et/ou adultes), encore inconnue (seule l'activité sur diptères est connue), mérite d'être testée de façon rigoureuse.

Les différents insecticides qui ressortent de l'analyse SIRIS sont des candidats potentiels, mais une évaluation des risques de ces candidats est nécessaire avant toute utilisation.

Il convient de rappeler que la période actuelle d'encadrement réglementaire des produits biocides, et donc des insecticides pour la LAV, est transitoire puisque tous les produits présents sur le marché n'ont pas encore été évalués. A terme, toute utilisation d'un insecticide en LAV sera soumise à une autorisation de mise sur le marché. Cette autorisation sera délivrée sur la base d'une évaluation complète de l'efficacité et des risques selon la réglementation de la directive biocides 98/8/CE.

• Stratégies d'utilisation des insecticides en LAV

- 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 vecteurs** en alternant les substances actives utilisées. Quand la résistance à une substance active devient observable chez un vecteur sur le terrain, c'est qu'elle a déjà atteint un niveau irrémédiable qui conduira rapidement à l'inefficacité opérationnelle de cette substance. La connaissance des niveaux de résistance est une information de base à acquérir pour tous les couples vecteurs / familles d'insecticides, et ce sur tous les territoires. De plus, le suivi de l'évolution des résistances doit être réalisé.
- Pour les *Aedes* et les *Culex*, la LAV doit d'abord être **larvicide** et **préventive**. Le traitement des gîtes larvaires doit être continu, y compris en période inter-épidémique, dans le but de maintenir les populations de vecteurs aux niveaux les plus bas. Les traitements adulticides sont pertinents en cas d'épidémie.
- Pour les *Anopheles* vecteurs de paludisme, c'est la lutte adulticide (moustiquaires imprégnées, aspersion intradomiciliaires) que les opérateurs doivent prioritairement mettre en place.
- Il est par ailleurs rappelé que la LAV n'est pas seulement biocide et qu'il convient qu'elle soit **intégrée**, c'est-à-dire qu'elle doit être associée à toutes les autres méthodes et ce, de manière complémentaire. L'éducation sanitaire par des campagnes d'information et de sensibilisation de la population sur l'importance d'éliminer les gîtes larvaires a déjà fait ses preuves et mérite d'être généralisée et pérennisée. L'utilisation de biocides est inévitablement associée à des risques plus ou moins importants selon les produits et leurs usages ; il convient donc de favoriser, autant que possible, les autres méthodes de LAV.

• Perspectives

Les présents travaux d'expertise ont porté sur les traitements de LAV réalisés par les opérateurs publics contre les *Anopheles*, les *Aedes* et les *Culex*. La démarche qui a été suivie pourrait être conduite pour d'autres usages de LAV (p. ex. moustiquaires imprégnées, aspersion

intradomiciliaire) et d'autres vecteurs plus mineurs, en utilisant d'autres scénarios pour l'analyse SIRIS.

Bien qu'elles n'aient pas été prises en compte dans le cadre des présents travaux d'expertise, les moustiquaires imprégnées d'insecticides constituent un outil très intéressant pour la lutte antipaludéenne. Outils de protection individuelle à la base, elles peuvent prendre une dimension collective quand leur distribution et leur récupération sont raisonnées et organisées par les services de LAV. Elles sont toutefois moins adaptées à la protection contre les *Aedes* dont l'activité est diurne.

Les présents travaux d'expertise visaient à apporter des réponses à court terme sur les alternatives possibles aux substances actuellement utilisées en LAV, en menant une recherche parmi les substances déjà commercialisées. A long terme, il conviendrait de favoriser la recherche de nouvelles familles d'insecticides agissant sur des cibles différentes.

L'association de substances actives (insecticide/insecticide et insecticide/répulsive) ayant des modes d'action différents, et conduisant à une synergie, est une piste prometteuse et encore sous-exploitée en LAV comparativement à la lutte antiparasitaire ou la lutte contre les ravageurs des cultures. L'objectif recherché est d'augmenter l'efficacité du traitement tout en réduisant les doses des substances actives utilisées. Ainsi, des travaux de recherche sur les associations néonicotinoïde + oxadiazine et néonicotinoïde + phénylpyrazole sont en cours. Il reste maintenant à confirmer si de telles associations peuvent induire un effet synergique tant au niveau opérationnel, sur le terrain, qu'au laboratoire. Une réflexion devra être menée sur l'opportunité d'intégrer les néonicotinoïdes dans les stratégies de LAV.

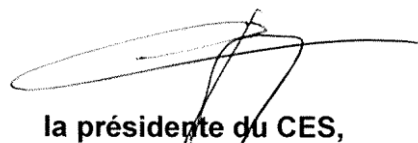
Les substances actives sont formulées en produit et les formulations peuvent notablement moduler les propriétés intrinsèques des substances actives. En modifiant la formulation d'un produit déjà existant, il est possible d'optimiser le potentiel d'une substance active pour un usage en LAV. Au-delà, les recherches sur de nouvelles formulations innovantes permettant une utilisation plus sécurisée des substances actives en LAV, devraient être intensifiées.

Les données obtenues par une surveillance des impacts environnementaux et les déclarations en toxicovigilance constituent des retours d'expérience et permettront d'ajuster les programmes de traitement.

Maisons-Alfort, le 24 juin 2011

Au nom des experts du CES

« Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides »,



la présidente du CES,
Christine ROQUES

Abréviations

<i>Ace1^R</i>	Gène de résistance acétylcholinestérase 1
ACh	Acétylcholine
AChE	Acétylcholinestérase
ACTA	Association de coordination technique agricole
Adege	Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFPMB	<i>Armed Forces Pest Management Board</i>
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AMCA	<i>American Mosquito Control Association</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANMV	Agence nationale du médicament vétérinaire
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AR	Récepteur aux androgènes
ARS	Agence régionale de santé
<i>Bs</i>	<i>Bacillus sphaericus</i>
<i>Bti</i>	<i>Bacillus thuringiensis var israelensis</i>
CASRN	<i>Chemical Abstract Services Registry Number</i>
CE ₅₀	Concentration d'effet 50 %
CES	Comité d'experts spécialisé
CIRAD	Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement
CIRCA	<i>Communication and Information Resource Centre Administrator</i>
CI ₅₀	Concentration inhibitrice à 50 %
CL ₅₀	Concentration létale 50 %
CPDB	<i>Carcinogenic Potency DataBase</i>
CS	<i>Capsule Suspension</i> = Suspension de capsules
CSEO	Concentration sans effet observé
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEET	N,N-diéthyl-m-toluamide
DFA	Département français d'Amérique

DL ₅₀	Dose létale 50 %
DOM	Département d'Outre-mer
DT	<i>Dispersible Tablet</i> = Tablette dispersible
EC	<i>Emulsifiable Concentrate</i> = Concentré émulsionnable
EID	Entente interdépartementale pour la démoustication
EPI	Equipement de protection individuelle
ER	Récepteur aux œstrogènes
EW	<i>Emulsion in Water</i> = Emulsion aqueuse
FOOTPRINT	<i>Functional TOOs for Pesticide Risk Assessment and management</i>
FOOTPRINT-PPDB	<i>Functional TOOs for Pesticide Risk Assessment and management – Pesticide Properties DataBase</i>
GABA	Acide amino gamma-aminobutyrique
GABAR	Récepteur sensible au GABA
GCDPP	<i>Global Collaboration for Development of Pesticides for Public Health</i>
GM	Génétiquement modifié
GR	<i>Granules</i> = Granulés
GST	Glutathion S-transférase
GT	Groupe de travail
IGR	<i>Insect Growth Regulator</i> = Régulateur de la croissance des insectes
IPHPW	<i>International Public Health Pesticides Workshop</i>
IRD	Institut de recherche pour le développement
ISC	Inhibiteur de la synthèse de la chitine
ISO	<i>International Organization for Standardization</i> = Organisation internationale de normalisation
IVCC	<i>Innovative Vector Control Consortium</i>
<i>Kdr</i>	<i>Knock-down resistance</i>
LAV	Lutte antivectorielle
mAChR	Récepteur cholinergique de type muscarinique
nAChR	Récepteur cholinergique de type nicotinique
Nav	Canal sodium dépendant du potentiel
NF	Norme française
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i> = Dose sans effet toxique observe (DSEO)
OMS	Organisation mondiale de la santé = <i>World Health Organization</i> (WHO)
ORP	Observatoire des résidus de pesticides

PA	Potentiel d'action
PNEC	<i>Predicted No Effect Concentration</i>
PPSE	Potentiel post-synaptique excitateur
PPSI	Potentiel post-synaptique inhibiteur
PXR	<i>Pregnan X receptor</i>
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>
Rdl	Résistance à la dieldrine
RR ₅₀	<i>Resistance Ratio 50 %</i>
SC	<i>Suspension Concentrate</i> = Suspension concentrée
SIRIS	Système d'intégration des risques par interaction des scores
SL	<i>Suspension Liquid</i> = Suspension liquide
SNC	Système nerveux central
SO	<i>Spreading Oil</i> = Huile filmogène
TB	<i>Tablet</i> = Comprimé ou tablette
TIS	Technique de l'insecte stérile
TP	Type de produit
UBV	Ultra bas volume
UL	<i>Ultra low volume liquid</i> = Liquide pour application à ultra bas volume
US EPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
UTI	Unité toxique internationale
WG	<i>Water dispersible Granules</i> = Granulés dispersibles dans l'eau
WHO	<i>World Health Organization</i> = Organisation mondiale de la santé (OMS)
WHOPES	<i>World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme</i>
WP	<i>Wettable Powder</i> = Poudre mouillable

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents usages de la lutte biocide antivectorielle (<i>Anopheles</i> , <i>Aedes</i> , <i>Culex</i>)	24
Tableau 2 : Consommation des insecticides utilisés en démoustication et en LAV par les opérateurs publics en France métropolitaine et Outre-mer (exprimés en kg de substance active ou de produit formulé), 2007–2010	35
Tableau 3 : Utilisation en LAV des insecticides déclarés au WHOPES, en kg de substance active, par famille d'insecticides et par région, pour la période 2006–2007 (2009).....	37
Tableau 4 : Utilisation en LAV des insecticides déclarés au WHOPES, en kg de substance active, par type d'applications et par famille d'insecticides, sur la période 2006–2007 (2009)	38
Tableau 5 : Insecticides les plus utilisés en LAV, déclarés au WHOPES, en kg de substance active, sur la période 2006–2007 (2009).....	39
Tableau 6 : Liste des 129 substances actives potentiellement efficaces sur moustiques	49
Tableau 7 : Classification des substances selon la DL ₅₀ orale chez le rat (en mg de substance active/kg de poids vif).....	58
Tableau 8 : Correspondance entre les numéros sur les cartes SIRIS et les substances actives	69
Tableau 9 : Efficacité sur larve et/ou adulte de moustiques et types d'usages possibles des substances utilisées ou potentiellement utilisables en LAV compte-tenu de leurs caractéristiques d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité hiérarchisées par la méthode SIRIS.....	82
Tableau 10 : Insecticides les plus utilisés en LAV en 2006 et 2007 (2009)	115
Tableau 11 : Insecticides recommandés par le WHOPES pour l'aspersion intradomestique contre les moustiques vecteurs (2006).....	116
Tableau 12 : Insecticides recommandés par le WHOPES pour la pulvérisation spatiale contre les moustiques vecteurs (2006)	116
Tableau 13 : Insecticides recommandés par le WHOPES pour les traitements des gîtes larvaires des moustiques vecteurs (2006).....	117
Tableau 14 : Insecticides notifiés en tant que TP18 dans le cadre de la réglementation européenne biocides au 15 octobre 2010	118
Tableau 15 : Substances actives identifiées comme insecticides dans le cadre de la réglementation européenne phytosanitaires au 27 septembre 2010	119
Tableau 16 : Insecticides mis à disposition par l'AFPMB pour l'armée américaine au 1 ^{er} octobre 2010.....	125
Tableau 17 : Antiparasitaires à usage externe autorisés en médecine humaine en France en août 2008 (2010).....	127
Tableau 18 : Familles chimiques et substances actives correspondantes dans les produits antiparasitaires à usage externe pour animaux domestiques en août 2008 (2010)	128
Tableau 19 : Familles chimiques et substances actives correspondantes dans les produits antiparasitaires à usage externe pour animaux d'élevage en août 2008 (2010)	128

Liste des figures

Figure 1 : Sous-unité alpha du canal sodium dépendant du potentiel (Moignot <i>et al.</i> , 2009).....	26
Figure 2 : Echelle SIRIS de scores pour un système à trois critères (C1, C2, C3) présentant trois modalités et avec C1 > C2 > C3	57
Figure 3 : Doses d'emploi LAV (aspersion spatiale) et répartition dans les classes.....	63
Figure 4 : Détermination des bornes de doses d'emploi agricole	63
Figure 5 : Carte des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme larvicides (A) et/ou adulticides (B) en LAV	72
Figure 6 : Carte des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme larvicides : mise en évidence des familles chimiques	74
Figure 7 : Cartes des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme larvicides dont l'activité sur moustiques est reconnue/connue (A) ou qui sont recommandées par le WHOPEPES (B)	76
Figure 8 : Cartes des scores SIRIS pour les substances potentiellement utilisables comme larvicides mais présentant des propriétés cancérigènes (A) ou de perturbateurs endocriniens (B).....	77
Figure 9 : Carte des scores SIRIS pour les différentes familles chimiques de substances utilisées ou potentiellement utilisables comme adulticides en LAV	79
Figure 10 : Cartes des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme adulticides dont l'activité sur moustiques est reconnue/connue (A) ou qui sont recommandées par le WHOPEPES (B)	79
Figure 11 : Cartes des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme adulticides mais présentant des propriétés cancérigènes (A) ou de perturbateurs endocriniens (B)...	81

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Depuis ces dix dernières années, les maladies vectorielles connaissent une recrudescence importante. En raison des changements climatiques et de la globalisation des échanges, elles représentent une problématique de santé émergente, voire ré-émergente, de dimension mondiale. En France, le paludisme est présent en Guyane et à Mayotte, la dengue dans les départements français d'Amérique, à La Réunion et dans les régions d'Océanie (POM ou Pays d'outre-mer au sein de la République), le chikungunya dans l'Océan Indien. Indépendamment de ces situations d'endémisme concernant les régions ultra-marines, des cas autochtones de chikungunya et de dengue ont récemment été décrits en métropole où certains moustiques vecteurs, comme par exemple *Aedes albopictus*, se propagent (Gould *et al.*, 2010; La Ruche *et al.*, 2010).

En l'absence de vaccins ou de traitements thérapeutiques efficaces, le recours à la lutte antivectorielle (LAV) reste le seul moyen de protéger les populations humaines et animales contre la transmission des agents pathogènes. Dans le cadre de l'expertise collégiale conduite par l'IRD en 2008-2009, la définition suivante de la LAV a été donnée : « *dans son acception la plus large, la LAV comprend la lutte et la protection contre les arthropodes hématophages (insectes et acariens), vecteurs d'agents pathogènes à l'homme et aux vertébrés, et leur surveillance. Elle inclut la lutte contre les insectes nuisants quand ces derniers sont des vecteurs potentiels ou lorsque la nuisance devient un problème de santé publique ou vétérinaire. La LAV s'appuie sur des méthodes qui diffèrent selon les vecteurs et selon les contextes épidémiologiques et socio-économiques. Elle inclut la lutte biocide, la lutte biologique, la lutte génétique, la protection individuelle, l'action sur l'environnement, l'éducation sanitaire, la mobilisation sociale et l'évaluation permanente de toutes ces méthodes. Son objectif est de contribuer, au côté d'autres actions de santé publique, à minimiser les risques d'endémisation ou d'épidémisation, à diminuer la transmission d'agents pathogènes par des vecteurs, à gérer les épidémies de maladies à vecteurs, le tout dans un cadre stratégique formalisé* » (Fontenille 2009).

Parmi les outils de LAV, les insecticides restent l'un des moyens essentiels, malgré les inconvénients liés à leur (éco)toxicité. La mise en application, au début des années 2000, de la directive européenne 98/8/CE a introduit l'obligation, pour les fabricants, de constituer et de soumettre auprès de la Commission européenne, un dossier complet d'évaluation toxicologique, écotoxicologique et biologique de toutes les substances et tous les produits biocides, en particulier ceux destinés à l'hygiène publique, commercialisés en Europe. Ces composés incluent les insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes, et donc notamment les insecticides utilisés en LAV et en démoustication. Le coût d'une telle démarche et les exigences en matière d'innocuité pour l'homme et l'environnement, traduisant les exigences sociétales en termes de risques, sont tels que bon nombre de biocides, pourtant efficaces mais jugés inacceptables selon les critères actuels de risques, n'ont pas été soutenus et sont donc retirés du marché. Cependant, s'il n'est pas accompagné d'un remplacement par des produits de substitution au profil (éco)toxicologique plus favorable, le retrait des produits existants conduit fatalement à la réduction du panel de molécules utilisables. Cette situation devient problématique dans la mesure où l'utilisation alternée de produits est nécessaire pour une lutte plus efficace, intégrant notamment une gestion opérationnelle de la résistance. Actuellement, en France, les traitements de LAV sont réalisés quasi-exclusivement avec le *Bti* contre les larves de moustiques et avec la deltaméthrine contre les moustiques adultes (paragraphe 2.6.1, Tableau 2). Aussi, des cas de résistance aux organophosphorés et aux pyréthrinoïdes ont été observés chez les vecteurs dans de nombreux territoires français. Pour le *Bti*, des études récentes décrivent des cas de résistance à trois des quatre toxines chez des souches de moustiques sélectionnées en

laboratoire (Paris *et al.*, 2011). Ces résistances confèrent aux organismes qui les développent une moindre sensibilité aux produits, ayant pour conséquence de diminuer l'efficacité des traitements.

La recherche d'alternatives aux insecticides aujourd'hui utilisés peut porter d'une part sur le développement de nouvelles molécules plus sélectives vis-à-vis des moustiques, et d'autre part sur l'utilisation de molécules déjà commercialisées pour d'autres usages (agricoles, vétérinaires,...), sous réserve, le cas échéant, de développer des formulations adaptées à la LAV.

Il est important de noter que, jusqu'à présent, aucune des molécules utilisées en LAV n'a été à l'origine développée spécifiquement pour cet usage : elles sont toutes issues du marché agricole et ont été développées pour répondre aux exigences des usages agricoles, différentes de celles liées à la LAV. En effet, les propriétés d'un insecticide utilisé sur des cultures sont différentes de celles qui sont attendues d'un insecticide utilisé pour la LAV. L'absence de développement spécifique d'insecticides de LAV tient essentiellement au manque de rentabilité économique du marché de la LAV pour la très grande majorité des fabricants. Actuellement, c'est le recours au mécénat, comme par exemple celui de la Fondation Bill et Melinda Gates pour l'*Innovative Vector Control Consortium* (IVCC), qui permet le développement spécifique de produits pour la LAV. Les projets en cours à IVCC verront leur finalisation en 2020. Parmi les autres démarches de développement à long terme, on peut également citer les travaux de « *design* moléculaire » menés par la *Liverpool School of Tropical Medicine* et ceux portant sur les QSAR de l'USDA.

Dans l'attente de la disponibilité des insecticides en cours de développement, la recherche de molécules alternatives, parmi les produits déjà disponibles, pourrait permettre d'apporter rapidement des solutions opérationnelles au problème de l'alternance des produits. En 2006, l'Afsset avait déjà été saisie pour identifier et évaluer des substituts potentiels à la deltaméthrine et au *Bti*. A l'époque, sur la base d'une recherche bibliographique de l'IRD (2007) et de discussions avec des experts, le choix s'était porté sur le pyriproxyfène et le spinosad en tant que larvicides alternatifs, et sur le pyrèthre et le naled comme substituts potentiels pour les adulticides (2007; 2007). L'Afsset avait conclu que le pyriproxyfène, le spinosad et le pyrèthre pouvaient présenter des intérêts pour la LAV dans certaines conditions alors que le naled était à proscrire du fait de sa toxicité élevée pour l'homme. Ces travaux ont été restitués le 10 septembre 2008 lors d'une journée d'échanges destinée à inciter les industriels à proposer de nouveaux produits. Bien que l'initiative de l'organisation d'un forum de discussions mêlant les différents acteurs (ministères, industriels, experts) ait été saluée, aucune nouvelle solution n'a été proposée. Le compte rendu de cette journée figure en Annexe 2.

La problématique de la réduction du panel d'insecticides disponibles n'est pas propre à la France mais concerne l'ensemble des pays pratiquant la LAV. Au niveau international, deux plateformes et un programme méritent d'être cités :

- la *Global Collaboration for Development of Pesticides for Public Health* (GCDPP), coordonnée par le WHOPES, qui rassemble les différents acteurs intervenant dans la LAV (fabricants de pesticides, fabricants de matériel d'application, gouvernements, agences, laboratoires de recherche). Ce réseau international est un forum d'échanges d'informations et d'idées sur le développement des pesticides pour la LAV. La France y est représentée par l'IRD ;
- l'*International Public Health Pesticides Workshop* (IPHPW) dont le but est d'identifier de nouvelles approches, méthodes et stratégies permettant le développement de nouveaux outils pour la lutte contre les organismes nuisibles à la santé publique. Les travaux de cette plateforme ont été repris par le secrétariat de la Convention de Stockholm à travers la *Global Alliance for Alternatives to DDT* ;
- l'*Innovative Vector Control Consortium* (IVCC), déjà cité, qui mène un projet dit de « *re-purposing* » similaire à la présente saisine de l'Anses. Il s'agit de cribler les bibliothèques de molécules des industriels pour identifier celles qui pourraient avoir une activité sur diptères et de tester les plus prometteuses d'entre elles sur moustiques adultes. L'IVCC oriente toutefois ses recherches vers la lutte contre les *Anopheles* (paludisme), donc surtout vers les usages d'aspersion intradomiciliaire et de moustiquaires imprégnées, alors que les

usages principaux en France sont les traitements de gîtes larvaires et la pulvérisation spatiale d'adulticides, pour la lutte contre les *Aedes* (dengue, chikungunya).

1.2 Objet de la saisine

L'Anses a été saisie le 3 juin 2009 par les ministères chargés de l'écologie, de la santé et du travail (Annexe 1), afin de réaliser :

- une revue de toutes les substances actives en cours d'évaluation pour le type de produit 18¹, afin de sélectionner celles pouvant avoir des usages de lutte contre les moustiques et autres diptères ;
- une veille dans tous les États membres relative aux dépôts d'AMM pour des produits relevant du TP 18 afin d'apprécier les usages revendiqués ;
- une évaluation de la possibilité d'étendre aux culicidés les insecticides évalués ou autorisés dans le cadre du dispositif Biocides ne ciblant pas cette famille d'invertébrés ;
- une identification des produits insecticides autorisés dans le cadre phytosanitaire afin d'apprécier la possibilité d'une extension de l'usage aux espèces concernées par la LAV ;
- une identification des insecticides identifiés par diverses instances (OMS, IRD, CIRAD ...) et qui pourraient être intégrés à la panoplie des produits utilisables en France à des fins de LAV.

1.3 Périmètre des travaux d'expertise

Bien que la lutte antivectorielle concerne une grande variété de maladies et de vecteurs en France (Fontenille 2009), il a été convenu, avec les représentants des ministères, de restreindre le périmètre des vecteurs d'intérêt aux *Culicidae* et en particulier à *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, vecteurs de la dengue et du chikungunya, aux *Anopheles*, vecteurs du paludisme, et aux *Culex*, vecteurs du virus du Nil occidental (*West Nile virus*).

Les ministères ont par ailleurs explicitement indiqué que les usages visés dans cette saisine étaient uniquement ceux relevant des opérations pouvant être menées par les services de LAV (traitement des gîtes larvaires, thermonébulisation et pulvérisation d'adulticides ...). Ainsi, les méthodes de lutte comme les moustiquaires imprégnées ou les répulsifs, n'entraient pas dans le champ de la saisine.

Ces restrictions du périmètre des travaux d'expertise ont appelé deux remarques :

- en référence à l'expertise collégiale coordonnée par l'IRD sur la lutte antivectorielle en France (Fontenille 2009), toutes les infections humaines et animales à transmission vectorielle n'ont pas été prises en compte. A des fins d'anticipation, il conviendrait vraisemblablement d'envisager, à plus ou moins brève échéance, d'étendre le cadre de l'expertise à d'autres vecteurs à transmission directe, tels que les phlébotomes, les tiques et les poux ;
- afin de promouvoir la lutte intégrée contre les vecteurs, il serait opportun de pouvoir prendre en compte les répulsifs et les moustiquaires imprégnées, qui occupent une place essentielle dans l'arsenal des méthodes de LAV. Dans certaines situations, la distribution des moustiquaires imprégnées ne peut être efficacement menée que par les services de LAV, comme en atteste « l'opération moustiquaires imprégnées » menée actuellement par l'ARS de Mayotte.

¹ Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes dans le cadre de la réglementation européenne biocides

1.4 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au CES « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides ». Ce dernier a mandaté le groupe de travail (GT) « Insecticides de LAV » pour la réalisation des travaux d'expertise.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Cette expertise est ainsi issue d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

La première séance du GT du 20 septembre 2010 a été consacrée à des auditions de parties prenantes (administrations centrales, industriels fabricants de pesticides), destinées à définir au mieux les enjeux, les objectifs et le cadre de la saisine. S'en sont suivies sept séances de travail collectif (18 octobre 2010, 14 décembre 2010, 28 janvier 2011, 9 mars 2011, 28 mars 2011, 26 avril 2011 et 6 juin 2011), entrecoupées de périodes au cours desquelles les experts ont été amenés à travailler sur la collecte et la mise en forme d'informations, et la relecture des documents produits par certains d'entre eux ou par l'ensemble du groupe. Indépendamment des séances de travail, les échanges ont été nombreux, par mail ou téléphone.

1.5 Démarche des travaux d'expertise

La première étape des travaux a consisté à établir un inventaire des insecticides, à visée exhaustive. Concernant les types d'insecticides à considérer, aucune restriction *a priori* sur des critères de toxicité, d'espèces-cibles ou d'interdiction réglementaire n'a été posée. Ces critères et la sélection qui en a découlé sont intervenus *a posteriori*. Toutefois, le panel a été circonscrit aux insecticides déjà commercialisés et a exclu les insecticides à l'état de développement.

Ensuite, cette liste initiale a été réduite aux substances ayant une activité rapportée ou supposée sur diptères, voire même pour certaines d'entre elles, sur moustiques.

Puis, une hiérarchisation de leur potentiel d'utilisation en LAV, sur des critères de comportement dans l'environnement, de toxicité et d'écotoxicité – écartant les considérations socio-économiques – a été réalisée, en utilisant la méthode multicritère SIRIS (Vaillant *et al.*, 1995). C'est une méthode d'aide à la décision couramment employée pour hiérarchiser des éléments caractérisés par des critères quantitatifs et/ou qualitatifs.

Les résultats de l'analyse SIRIS étaient destinés à étayer, par une approche rationnelle, la sélection par les experts des substances prometteuses pour une utilisation en LAV. Ils ne pouvaient en aucun cas être considérés à eux seuls comme un résultat final de sélection, sans avoir fait l'objet d'une interprétation critique par le groupe d'experts. C'est pourquoi au final, ces substances ont fait l'objet d'une appréciation critique de leur intérêt potentiel pour une utilisation en LAV.

La hiérarchisation avait pour but d'identifier des substances potentiellement intéressantes pour la LAV et ne constituait en aucun cas une évaluation positive, au sens réglementaire, de leur utilisation pour la LAV. Le GT n'avait pas vocation à se prononcer sur les niveaux d'acceptabilité d'efficacité ou des risques, qui sont éminemment variables selon les contextes. En effet, le besoin d'un traitement diffère selon qu'il s'agisse de lutter contre un moustique vecteur ou nuisant, ou selon que les interventions doivent se faire en situation d'épidémie ou au contraire en période inter-épidémique. Les niveaux d'acceptabilité, couramment appliqués dans le cadre de l'évaluation réglementaire des produits biocides et chimiques en général, ont toutefois été indiqués.

2 Etat des lieux sur la lutte biocide antivectorielle

2.1 Les différentes méthodes de lutte antivectorielle

Les différentes méthodes de lutte antivectorielle comprennent (i) la lutte physique ou « environnementale » à laquelle, par extension, sont associées la lutte mécanique, (ii) la lutte biologique, (iii) la lutte génétique et (iv) la lutte biocide *sensu lato*. Il est important d'insister sur le fait que la lutte biocide est un moyen parmi les autres, parfois superfétatoire, souvent complémentaire, sinon qu'il est parfois le dernier ou le seul recours, mais qu'il n'est jamais la panacée.

A toutes fins utiles, les différents moyens de lutte sont succinctement décrits ci-après.

La **lutte physique** ou « **environnementale** » regroupe toutes les actions menées sur l'environnement pour rendre ce dernier hostile au développement des populations de vecteurs. La lutte physique en milieu naturel consiste notamment à éliminer les gîtes larvaires de l'espèce cible par drainage, par modification des conditions physico-chimiques de l'eau (en augmentant la salinité de l'eau dans le cas de la lutte contre les *Coquillettidia* en roselière, ou en épurant l'eau), de la topographique (talutage et désherbage des berges), par suppression des zones d'ombre et des gîtes anthropiques (coupelles de pots de fleurs, pneus abandonnés, gouttières bouchées), par colmatage des cavités des (ou dans les) arbres, etc. Ces méthodes sont applicables partout où l'espèce-cible est inféodée plus ou moins spécifiquement à certains types de gîtes larvaires, et que ceux-ci peuvent être effectivement supprimés.

La **lutte mécanique** rassemble les méthodes de capture des vecteurs visant à réduire l'abondance des populations dans un espace donné, et celles qui empêchent ou permettent d'éviter le contact hôte/vecteur. Capturer et éliminer un grand nombre d'individus d'une population peut se faire en recourant à différentes techniques de pièges attractifs basés sur l'utilisation du dioxyde de carbone, d'autres attractants olfactifs et/ou de la lumière. Une méthode mécanique par excellence, s'opposant au contact hôte/vecteur, s'appuie sur l'utilisation systématique de moustiquaires inertes ou imprégnées ou pré-imprégnées d'insecticide ; dans ce cas, l'effet mécanique de la moustiquaire est doublé d'une méthode de lutte chimique. Il s'agit d'un moyen clé de lutte contre la plupart des espèces endophages, en particulier les anophèles vecteurs du paludisme.

La **lutte biologique** s'appuie sur la relation proie-prédateur (exemple, poissons larvivores, *Toxorhynchites spp.*) ou hôte-parasite/hôte-pathogène (virus, bactéries, rickettsies, champignons) ou encore la compétition interspécifique. Cette lutte trouve un intérêt grandissant en raison de l'augmentation des phénomènes de résistance aux insecticides de synthèse (p. ex. organophosphorés, pyréthriinoïdes, carbamates) et à certains bio-insecticides (p. ex. *Bs*), la paupérisation de la panoplie des substances actives disponibles et des familles chimiques ayant des modes d'action différents, leurs impacts potentiels ou avérés sur les écosystèmes et la biodiversité, ou encore l'impossibilité d'agir avec les méthodes classiques sur certaines espèces en raison de leur éthologie.

La **lutte génétique** consiste à recourir à « toutes les conditions et méthodes de traitement susceptibles de réduire le potentiel reproducteur des formes nuisibles par une altération ou un remplacement du matériel héréditaire » (1964). Il existe deux stratégies d'utilisation de ces vecteurs génétiquement modifiés (GM). L'une consiste à remplacer une population compétente pour la transmission d'une maladie, par une population de vecteurs GM incapables de la transmettre. Un fragment d'ADN étranger est inséré dans le moustique, le rendant ainsi non compétent à transmettre une maladie. La conception de tels moustiques est techniquement difficile. Une fois le nouveau moustique GM développé, il doit être produit en masse pour être lâché en grandes quantités à intervalles réguliers. Ces lâchers massifs ont pour but de supplanter la population de moustiques locale. Ainsi, l'acceptabilité de cette stratégie par la population

humaine est délicate car en plus de ressentir toujours une nuisance, les personnes sont piquées par des organismes génétiquement modifiés. L'autre stratégie vise à réduire ou éradiquer la population de moustiques pour limiter le taux de transmission. Quelle que soit la stratégie choisie, la technique doit être développée et adaptée à chacune des espèces-cibles. Contrairement à la première stratégie, l'intérêt de la deuxième est de réduire le nombre de femelles adultes et donc la sensation de nuisance. Cette stratégie repose sur l'utilisation de mâles stériles ou de mâles GM. Dans les deux cas, il est important de noter que cette stratégie est réalisable uniquement dans un contexte d'insularité ou d'isolement suffisant de la population de vecteurs. La technique de l'insecte stérile (TIS) consiste à irradier (au moyen de rayons gamma) des moustiques à l'état larvaire, pour provoquer des mutations rendant les spécimens stériles. Cette exposition provoque une forte mortalité, et les survivants sont stériles. Les mâles stériles sont ensuite lâchés en masse dans la zone ciblée. Ils vont s'accoupler avec les femelles locales qui, ainsi fécondées, ne pourront jamais obtenir de descendance. Cette technique apparaît très élégante, parfaitement spécifique, non polluante et sans danger mais est extrêmement onéreuse et d'application limitée. Le lâcher d'insectes infestés par des bactéries du genre *Wolbachia*, utilisant les incompatibilités cytoplasmiques conduisant à la stérilité, pourrait également être utilisé (Bourtzis 2007).

La **lutte biocide** (aussi appelée lutte chimique ou insecticide) fait intervenir des produits insecticides ou répulsifs d'origine synthétique ou végétale. Les insecticides regroupent actuellement différentes molécules appartenant à quelques familles (organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes, bio-insecticides, naturalytes, régulateurs de croissance) aux propriétés et modes d'action variés. Les insecticides sont utilisés pour diminuer l'abondance des vecteurs en ciblant un ou plusieurs stades de développement de l'insecte. Selon les espèces et le contexte, le traitement des stades immatures (larves) est privilégié autant que possible car ils peuvent être bien localisés dans l'espace et dans le temps, alors que les adultes sont généralement distribués sur des espaces plus larges.

Les répulsifs actuellement sur le marché correspondent en tout et pour tout à quatre types de molécules : le DEET, l'icaridine, l'éthyl-butylacétylaminopropionate et le citriodiol. Moyen de protection individuelle par définition, ils s'appliquent sur la peau pour une protection de moyenne durée ou sur les vêtements pour un effet plus durable.

2.2 Les différents usages de la lutte biocide antivectorielle

Tableau 1 : Les différents usages de la lutte biocide antivectorielle (*Anopheles*, *Aedes*, *Culex*)

Milieu d'intervention	Stade de développement	Lieux d'intervention	Voie d'application	Gîtes et description des milieux	Formulations adaptées
Milieu urbain	Œufs	Gîtes intra et péri-domiciliaires (micro-gîtes, gîtes publics)	Terrestre	Petites collections d'eau (coupelles, jardinières, vases, fûts...), regards, vide sanitaire, fosses septiques, bouches d'égout, fossés, lagunages de stations d'épuration, zones permanentes, ...	SC, SL, WG, GR, SO, etc.
	Larves	Gîtes intra et péri-domiciliaires (micro-gîtes, gîtes publics)	Terrestre	Petites collections d'eau (coupelles, jardinières, vases, fûts...), regards, vide sanitaire, fosses septiques, bouches d'égout, fossés, lagunages de stations d'épuration, zones permanentes,...	SC, SL, WG, GR, SO, etc.
	Adultes (imagos)	Pleine surface	Terrestre spatiale péridomiciliaire (<i>outdoor</i>)	Voirie, espace extérieur des habitations et bâtiments d'élevage	UL, EW, CS, EC, SC, SL, sprays, spirales, plaquettes, etc.
		Pleine surface	Terrestre spatiale intradomiciliaire (<i>indoor</i>)	Espace intérieur des habitations et bâtiments d'élevage et autres infrastructures servant de lieux de repos des moustiques adultes	UL, EW, CS, EC, SC, SL, sprays, spirales, plaquettes, prises, etc.
		Pleine surface	Terrestre résiduelle péridomiciliaire (<i>outdoor</i>)	Tous gîtes de repos, murs, haies, caves, vides sanitaires, etc.	EW, CS, SC, WP, WG, peintures insecticides, etc.
		Aspersion intradomiciliaire	Terrestre résiduelle intradomiciliaire (<i>indoor</i>) ou péridomiciliaire	Murs intérieurs et extérieurs des habitations, bâtiments d'élevage et autres infrastructures servant de lieux de repos des moustiques adultes. Imprégnation extemporanée de tissus (moustiquaires, rideaux...)	EW, CS, SC, WP, WG, etc.
Supports pré-imprégnés	Terrestre résiduelle	Moustiquaires (ex. Permanet®), tissus, rideaux, vêtements	Matériel traité		
Milieu naturel	Œufs	Pleine surface	Terrestre	Zones humides permanentes, semi-permanentes, fossés	SC, SL, WG, GR, SO, etc.
		Pleine surface	Aérienne	Zones humides permanentes, semi-permanentes, fossés	SC, SL, WG, GR, SO, etc.
	Larves	Pleine surface	Terrestre	Zones humides permanentes, semi-permanentes, fossés	SC, SL, WG, GR, SO, etc.
		Pleine surface	Aérienne	Zones humides permanentes, semi-permanentes, fossés	SC, SL, WG, GR, SO, etc.
	Adultes (imagos)	Pleine surface	Terrestre spatiale non résiduelle	Zones naturelles servant de gîtes de repos	UL, EW, CS, EC, SC, SL, etc.
		Pleine surface	Aérienne spatiale non résiduelle	Zones naturelles servant de gîtes de repos	UL, EW, CS, EC, SC, SL, etc.

2.3 Les principaux modes d'action des insecticides utilisés en lutte antivectorielle

La connaissance des modes d'action des substances actives insecticides permet de comprendre l'efficacité du produit, de favoriser le développement de substances nouvelles par une meilleure connaissance de la (des) cible(s), mais aussi (i) de mieux gérer les risques de résistance développée par les insectes et (ii) de limiter les effets indésirables sur les organismes non-cibles et sur l'environnement. Actuellement, les modes d'action de certaines familles ne sont pas parfaitement connus. C'est seulement pour cinq familles de produits chimiques, correspondant aux organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes, phénylpyrazoles et néonicotinoïdes, que les connaissances sont bien développées. Ces familles représentent près de 90 % des insecticides et leurs cibles principales sont les récepteurs et les canaux ioniques membranaires du système nerveux central (SNC) des insectes. En effet, l'information nerveuse transmise est une information brève et rapide par opposition au système endocrinien qui permet la transmission d'une information lente et durable. Par conséquent, pour obtenir des effets toxiques rapides (paralysie, mort de l'insecte, etc.), les cibles sur lesquelles agissent ces insecticides, dits neurotoxiques, sont les canaux ioniques dépendants du potentiel, à l'origine de l'activité électrique nerveuse, ou les récepteurs chimio-dépendants, ionotropes, impliqués dans la transmission synaptique, *via* des neurotransmetteurs chimiques excitateurs (p. ex. ACh) et inhibiteurs (p. ex. GABA et glutamate), relais de l'information nerveuse.

Les régulateurs de croissance, peu nombreux mais diversifiés, ont pour cible, soit le système endocrinien responsable de la nymphose, soit les mécanismes de synthèse de la chitine (chez les larves notamment). Pour certains d'entre eux, les mécanismes demeurent hypothétiques.

Les microorganismes (p. ex. *Bti*) produisent des toxines qui ont pour cible les cellules de la muqueuse intestinale des larves. Les lésions intestinales qui en découlent empêchent l'insecte de s'alimenter et aboutissent à la mort.

Quels que soient les insecticides, la voie d'absorption (cutanée, orale ou respiratoire, ou combinaison des trois) est primordiale et conditionne les types de formulation, les modalités du traitement et surtout la rapidité d'action.

2.3.1 Mode d'action des insecticides neurotoxiques

2.3.1.1 Action sur les canaux sodium dépendants du potentiel

Pour bien comprendre le mode d'action des insecticides sur les canaux sodium dépendants du potentiel (Nav) d'insectes, il est nécessaire d'en rappeler les bases structurales moléculaires. Ces canaux ioniques sont des glycoprotéines hétéromultimériques transmembranaires organisées en rosette dans la membrane. Ces canaux ioniques, qui sont impliqués dans la genèse de l'activité électrique, sont constitués d'une sous-unité α , qui détermine les propriétés électrophysiologiques des courants sodium, associée à une ou plusieurs sous-unités auxiliaires modulant ces propriétés.

La sous-unité principale α comporte quatre domaines transmembranaires répétés, DI à DIV (Figure 1). Chaque domaine transmembranaire comprend six segments notés de S1 à S6. Les domaines sont reliés entre eux par trois boucles intracellulaires (D1-D2, D2-D3 et D3-D4) de taille variable. Les extrémités amino- et carboxy-terminales sont intracellulaires. Au sein de cette sous-unité α , certains résidus d'acides aminés sont à l'origine des propriétés fonctionnelles des canaux Nav. Le segment S4 de chaque domaine comporte des résidus d'acides aminés chargés positivement (arginine et lysine) agencés régulièrement autour des hélices α des domaines, toutes les trois à quatre positions. C'est le segment S4 qui constitue le détecteur de potentiel de la sous-unité α du canal. Les boucles reliant les segments S5 et S6 de chaque domaine (boucles P) se projettent dans le lumen du canal pour former le pore du canal. Ces boucles contiennent des résidus d'acides aminés qui forment le filtre de sélectivité aux ions sodium. Enfin, la boucle intracellulaire qui relie le segment S6 du DI au segment S1 du DIV comporte quatre résidus d'acides aminés qui constituent la porte d'inactivation du canal Nav. Le processus d'activation des

canaux Nav résulte du déplacement de résidus d'acides aminés chargés positivement du segment S4 sous l'effet de la dépolarisation. Il en résulte la genèse d'un courant sodium entrant qui s'active et qui s'inactive ensuite pendant la dépolarisation grâce à la boucle intracellulaire entre les domaines DIII et DIV.

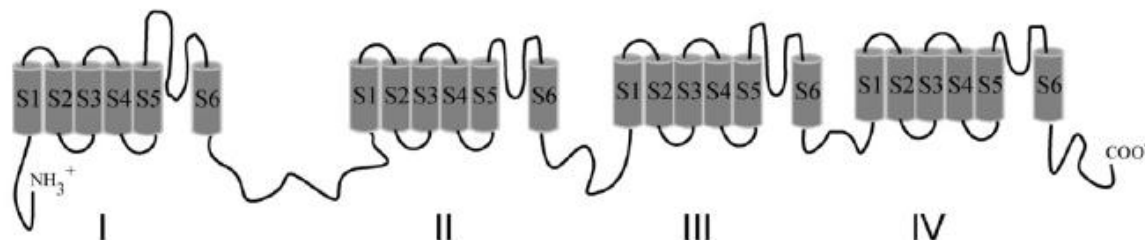


Figure 1 : Sous-unité alpha du canal sodium dépendant du potentiel (Moignot *et al.*, 2009)

■ Les pyréthriinoïdes

Les pyréthriinoïdes sont des molécules de synthèse analogues aux pyréthrines (métabolites secondaires des fleurs de chrysanthèmes). Les pyréthriinoïdes commercialisés dès les années 1970, représentent aujourd'hui près de 25 % des insecticides commercialisés.

Deux classes de pyréthriinoïdes (type I et II) se différencient en fonction de leurs structures chimiques et de leurs effets neurotoxiques. Les pyréthriinoïdes de type II (p. ex. deltaméthrine) se distinguent des pyréthriinoïdes de type I (p. ex. perméthrine) de par la présence d'une liaison α -cyanée. Bien que les deux types de pyréthriinoïdes agissent sur la sous-unité α des canaux Nav, les effets et symptômes associés à une intoxication diffèrent (Breckenridge *et al.*, 2009). Les pyréthriinoïdes de type I prolongent la durée d'ouverture des canaux Nav par ralentissement de la fermeture de la variable d'activation, suffisamment pour atteindre le seuil de déclenchement des potentiels d'action (PA) et provoquer une activité électrique répétitive. Cette hyperexcitation provoque des convulsions, des prostrations et des paralysies de type « knock-down » ou abattage subléta. Les pyréthriinoïdes de type II prolongent également la durée d'ouverture des canaux Nav mais d'une manière si importante que la dépolarisation lente observée aboutit à une inhibition progressive de l'amplitude du PA et donc de sa propagation. En plus d'ataxie et des incoordinations comportementales, l'effet neurotoxique dans ce cas est plutôt de type « killing », léta. En résumé, en se fixant sur la sous-unité α du canal Nav à l'état activé, les pyréthriinoïdes ralentissent la fermeture de la variable d'activation ce qui provoque, au moment de la désactivation, un flux d'ions sodium continu. Le site de fixation des pyréthriinoïdes au niveau de cette sous-unité correspond, en partie, aux résidus d'acides aminés présents dans la boucle IIS4-S5 et dans les hélices dIIS5 et IIS6. D'autres résidus pourraient être impliqués dans la fixation des pyréthriinoïdes, notamment dans le segment IIIS6.

■ Les dérivés pyrazolines

Face au développement de résistances de nombreuses espèces d'insectes aux pyréthriinoïdes, des insecticides dits de seconde génération ont été développés à partir de la fin des années 1990. Il s'agit de molécules de synthèse dérivant de la chimie des pyrazolines. Ce sont des composés organiques constitués d'un cycle aromatique comptant trois atomes de carbone, deux atomes d'azote dont l'un est hydrogéné, et une double liaison.

L'indoxacarbe, de la famille des oxadiazines, est le premier insecticide commercialisé avec un anneau analogue au cycle des pyrazolines. Cet insecticide doit être bioactivé par le système enzymatique de l'insecte, comportant notamment des estérases, pour induire un effet toxique (Wing *et al.*, 1998). Cette réaction correspond à la substitution du groupe ester de méthyle par un atome d'hydrogène. Ainsi, le métabolite actif, nommé DCJW, est pourvu d'une activité insecticide encore plus importante. Cette propriété spécifique est fondamentale pour une application contre

les insectes résistants aux pyréthrinoïdes puisque la résistance correspond à une élévation importante du taux d'estérase cellulaires, enzymes clés dans le processus de détoxification et de métabolisation des pyréthrinoïdes.

Les effets neurotoxiques de cette famille d'insecticides sur le canal Nav d'insectes sont très différents de ceux observés avec les pyréthrinoïdes puisqu'ils sont caractérisés par une réduction de l'amplitude des PA *via* une inhibition du courant sodium entrant (Lapied *et al.*, 2001; Zhao *et al.*, 2005; Song *et al.*, 2006). La particularité de l'effet insecticide de ces composés réside dans le fait qu'ils se fixent préférentiellement lorsque le canal Nav est dans un état dit « inactivé ». L'identification précise des résidus d'acides aminés impliqués dans la fixation du DCJW, en particulier, est en cours.

2.3.1.2 Action des insecticides sur la transmission synaptique de type cholinergique

La transmission de l'information nerveuse chez l'insecte s'effectue par l'intermédiaire de structures synaptiques qui permettent d'établir une communication entre deux cellules nerveuses pré- et post-synaptiques, ou entre une cellule nerveuse et une structure musculaire (jonction neuromusculaire) par l'intermédiaire de neurotransmetteurs chimiques excitateurs, comme l'ACh, et inhibiteurs (dans le cas du SNC) comme le GABA et le glutamate. Dans le cas de la mise en jeu de l'ACh comme neurotransmetteur, les synapses sont dites cholinergiques excitatrices. Au niveau du SNC, la propagation de l'influx nerveux au niveau du neurone présynaptique et l'entrée de calcium consécutive permettent la fusion des vésicules contenant l'ACh avec la membrane des terminaisons présynaptiques pour aboutir à la libération du neurotransmetteur dans l'espace synaptique. Une fois libérée, l'ACh se fixe sur des récepteurs ionotropes postsynaptiques de type nicotinique (nAChR). L'activation des nAChR produit un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) qui, lorsque l'amplitude atteint une valeur seuil, déclenche un PA au niveau du neurone postsynaptique.

Le taux d'ACh dans l'espace synaptique, ainsi que l'effet excitateur de l'ACh sur les nAChR postsynaptiques, sont contrôlés par une enzyme spécifique, l'AChE, qui hydrolyse spécifiquement l'ACh. Du point de vue moléculaire, l'AChE est une sérine hydrolase avec un site actif anionique, qui fixe les groupements cationiques du substrat, et un site estérique (qui possède une sérine), dont le groupement OH est acétylé pendant la réaction d'hydrolyse (Dvir *et al.*, 2010). Le site anionique contient des charges négatives, qui proviennent du groupement COO⁻ des chaînes latérales des acides aminés aspartique ou glutamique. C'est au niveau de ce site que s'établissent de fortes interactions entre ces charges négatives et la charge positive de l'ammonium quaternaire portée par la choline de la molécule d'ACh. Une fois le complexe non covalent enzyme/substrat formé, l'AChE est acétylée par estérification de l'hydroxyle de la sérine. La molécule de choline est libérée, et l'enzyme est régénérée lorsque l'atome d'oxygène d'une molécule d'eau, électronégatif, attaque le site électrophile du carbonyle du groupement acétyle, produisant de l'acide acétique. De par son rôle important dans la régulation de l'effet de l'ACh et donc de la transmission synaptique cholinergique, l'AChE est considérée comme une cible importante de substances à effet insecticide comme les organophosphorés (OP) et les carbamates.

2.3.1.2.1 *Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase*

Les organophosphorés (p. ex. téméphos) et les carbamates (p. ex. bendiocarbe, propoxur) sont des inhibiteurs de l'AChE. Les OP sont des amides ou des esters des acides phosphoriques, phosphoniques ou thiophosphoriques : ce sont des inhibiteurs quasi-irréversibles de l'AChE. Les carbamates sont des dérivés de l'acide carbamique, qui inhibent l'AChE de façon instable et rapidement réversible. Les effets toxiques des carbamates sont donc moins prononcés que ceux observés avec les OP. Lorsque ces insecticides se fixent sur les mêmes sites estériques de l'AChE, ils inhibent l'action de l'enzyme par un mécanisme de phosphorylation ou de carbamylation du site actif. Cette inhibition conduit à une accumulation de l'ACh dans l'espace synaptique, ou au niveau de la jonction neuromusculaire. Cette accumulation de l'ACh produit un double effet neurotoxique qui peut se décomposer en deux phases. La première phase correspond à une hyperexcitabilité du système nerveux provoquée par l'excès d'ACh. La seconde phase est

consécutives à la première : l'augmentation du taux d'ACh dans l'espace synaptique produit également l'activation d'une seconde famille de récepteurs cholinergiques, les mAChR, localisés au niveau présynaptique. Ces récepteurs sont impliqués dans une régulation négative de la libération du neurotransmetteur par un mécanisme dit de « *feed-back* » négatif. La stimulation de ces mAChR par l'excès d'ACh en présence d'OP ou de carbamates, entraîne une réduction de la libération de l'ACh produisant ainsi une dépression synaptique (Corbel *et al.*, 2006). Compte tenu de ces effets, les principaux symptômes d'intoxication sont fonction de la localisation tissulaire de l'AChE. Les principaux symptômes peuvent être d'origines muscariniques (hypersalivation, bradycardie, détresse respiratoire...) ou nicotiques (contraction musculaire, paralysie, convulsion et mort de l'insecte).

2.3.1.2.2 Les insecticides agonistes des récepteurs cholinergiques de type nicotinique

Les récepteurs nAChR, à la différence des mAChR qui sont des récepteurs couplés aux protéines G, appartiennent à la famille des récepteurs-canaux (Thany *et al.*, 2007). Ils sont impliqués dans la transmission synaptique rapide de l'information. Ils sont localisés aux niveaux synaptique et extra-synaptique (c.-à-d. corps cellulaires des neurones, structures musculaires). Ce sont des récepteurs pentamériques constitués de cinq sous-unités (α ou non- α), soit identiques (récepteurs homomériques), soit différentes (récepteurs hétéromériques). Chaque sous-unité est constituée de quatre domaines transmembranaires (de M1 à M4) reliés par des boucles intracellulaires. Les domaines M2 de chaque sous-unité, ainsi que les parties N-terminales des domaines M1, forment le pore aqueux. L'ouverture du canal est provoquée par la liaison de l'ACh ou des substances exogènes agonistes sur la sous-unité α . Cette sous-unité possède deux cystéines adjacentes au niveau du segment C-terminal. Les sous-unités dites non- α (p. ex. β , γ , ϵ et δ) ne présentent pas ce doublet de cystéines. Le site de liaison à l'ACh se situe à l'interface entre deux sous-unités, α /non- α pour les récepteurs constitués d'au moins deux sous-unités différentes ou α/α pour les récepteurs constitués de cinq sous-unités identiques.

Les insecticides de type néonicotinoïdes sont des molécules dérivées de la nicotine (Tan *et al.*, 2007). Ils sont classés en trois groupes en fonction de leurs structures chimiques et en particulier du pharmacophore qui peut être un groupement (i) N-nitroguanidines (imidaclopride, thiaméthoxam, clothianidine et dinotéfuran), (ii) nitrométhylènes (nitenpyram) et (iii) N-cyanoamidines (acétamipride et thiaclopride) (Tan *et al.*, 2007; Elbert *et al.*, 2008). Dans la majorité des cas, les néonicotinoïdes ont des effets agonistes sur les nAChR, mimant ainsi l'action de l'ACh. Cependant des effets antagonistes sur ces mêmes récepteurs ont également été rapportés. Parmi les actions agonistes, les néonicotinoïdes peuvent induire des effets en tant qu'agonistes pleins ou partiels, en fonction des espèces d'insectes, de la structure moléculaire des nAChR et de la localisation tissulaire de ces récepteurs. Les effets toxiques de ces insecticides sont complexes. En tant qu'agonistes des nAChR, ils induisent une dépolarisation membranaire soutenue provoquant ainsi une hyperexcitabilité. Cependant, la toxicité de ces composés peut être également due à une désensibilisation des nAChR par effet agoniste prolongé.

2.3.1.3 Action des insecticides sur la transmission synaptique de type GABAergiques

La régulation de la transmission de l'information nerveuse au sein du SNC des insectes met en jeu la participation de neurotransmetteurs inhibiteurs comme le glutamate mais surtout le GABA. Ce dernier, en agissant sur des récepteurs ionotropes GABAergiques synaptiques et extra-synaptiques perméables aux ions chlorures, induit une hyperpolarisation de la membrane (c.-à-d. un potentiel post-synaptique inhibiteur – PPSI – dans le cas de la transmission synaptique) associée à une disparition de l'activité électrique. A l'heure actuelle, la structure des récepteurs GABAergiques chez l'insecte n'est pas établie. Il est cependant admis que la structure est proche de celle des vertébrés. Le récepteur au GABA ionotrope est pentamérique. Chaque sous-unité est constituée de quatre domaines transmembranaires (M1-M4) qui sont organisés de telle sorte que les domaines M2 des cinq sous-unités forment le canal ionique perméable aux ions chlorure. A partir des données moléculaires, électrophysiologiques et pharmacologiques, au moins deux types de récepteur au GABA ionotrope ont été caractérisés chez l'insecte, le GABA_A et le GABA_C.

Parmi les sous-unités clonées (p. ex. LCCH3 et GRD chez *D. melanogaster*), la sous-unité RDL (« *Resistance to Dieldrin* ») a été la première clonée chez l'insecte. Les sous-unités RDL s'assemblent dans des systèmes hétérologues pour former des GABAR fonctionnels perméables aux ions chlorure et sensibles au GABA.

Les composés à effet insecticide qui agissent sur les GABAR ionotropes, comme par exemple les cyclodiènes organochlorés (p. ex. alpha-endosulfan, aldrine, dieldrine), les hexacyclohexanes (p. ex. lindane) les molécules bicycliques dinitrile (p. ex. BIDN), sont pour la plupart interdits aujourd'hui. Seul le fipronil, composé appartenant à la famille des phénylpyrazoles, est utilisé. Le fipronil, par une action inhibitrice compétitive ou non-compétitive sur les GABAR, produit une hyperexcitabilité, des convulsions, puis la mort de l'insecte. Cet effet inhibiteur sur les GABAR se manifeste par une réduction de la durée d'ouverture du canal. Le fipronil présente une grande sélectivité aussi bien pour les insectes que pour les mammifères, comme l'indique la valeur de la DL₅₀ qui est 130 à 315 fois plus faible chez l'insecte (mouche domestique) que chez la souris. De plus, le *ratio* de sélectivité (CI₅₀ humain/CI₅₀ insecte) est de 160 à 190 pour le fipronil, alors qu'il n'est que de 78 pour le lindane et de 2,2 pour l'alpha-endosulfan. Ces résultats confirment que le fipronil est plus sélectif et plus actif que les autres composés.

2.3.2 Mode d'action des régulateurs de croissance

Certains insecticides régulateurs de croissance (IGR) ont pour cible le système endocrinien responsable de la production de l'hormone de croissance chez les insectes. Ce sont, pour la plupart, des agonistes (p. ex. méthoprène) ou des mimétiques (p. ex. fénoxycarbe) de l'hormone juvénile. Ils miment en permanence la présence de l'hormone et empêche la métamorphose de la larve vers les stades adultes.

D'autres IGR, comme les benzoyl-urées (p. ex. diflubenzuron), famille la plus représentée, sont des perturbateurs de la synthèse ou de la mise en place de la chitine, constituant indispensable de la structure de la cuticule renouvelée à chaque mue.

La cyromazine est l'unique représentant d'une autre famille (triazines) considérée également comme inhibitrice de la synthèse de la chitine (ISC) et spécifique des larves de diptères.

2.4 Mécanismes de résistance

Pour être efficace, un insecticide doit entrer en contact avec l'insecte afin d'être transporté jusqu'à sa cible pour y exercer son activité toxique. Tous les mécanismes qui empêchent ou modifient l'effet de l'insecticide au sein de l'organisme peuvent conduire au développement de résistance. En fait, la résistance aux insecticides correspond à un événement d'origine génétique qui conduit à une diminution de la sensibilité des insectes à un insecticide donné. Il existe quatre grands types de résistance :

- la détoxification enzymatique (résistance métabolique) ;
- la modification de la qualité de la cible des insecticides ;
- la modification de la quantité de cible ;
- la réduction de la pénétration de l'insecticide dans l'insecte, conséquence d'une modification de la structure de la cuticule. C'est un mécanisme qui, à lui seul, n'occasionne que de faibles niveaux de résistance.

Les résistances métaboliques et les résistances par mutation de cible sont celles qui induisent les niveaux de résistance les plus élevés vis-à-vis de la plupart des insecticides chimiques.

Les résistances métaboliques et par mutations de cibles sont héréditaires, donc transmises de génération en génération. La pression de sélection exercée depuis plus de 50 ans par les insecticides utilisés en agriculture et accessoirement en santé publique, a sélectionné chez les moustiques nuisants et vecteurs de maladies, des résistances aux insecticides organochlorés, organophosphorés, carbamates et pyréthrinoïdes. Ces mécanismes exercent de surcroît des résistances croisées qui permettent aux moustiques de résister à deux familles d'insecticides différentes. Les plus connues sont celles qui peuvent conférer une résistance croisée aux

organophosphorés et aux carbamates (mutation *Ace1^R*), aux pyréthriinoïdes et au DDT (mutation *Kdr*) et enfin à la dieldrine et au fipronil (mutation *Rdl*). Il faut noter cependant que la mutation *Ace1^R* n'a toutefois pas encore été décrite chez *A. aegypti* et *A. albopictus*, pour lesquelles deux mutations successives seraient nécessaires pour passer d'une glycine à une sérine en position 119, réduisant ainsi la probabilité d'un tel événement mutationnel.

2.4.1 Les résistances métaboliques

Les résistances métaboliques sont induites par un accroissement de l'activité d'enzymes impliquées dans des processus de détoxification des insecticides. Trois familles d'enzymes sont principalement responsables de ce mécanisme :

- les estérases ;
- les monooxygénases à cytochrome P450 ;
- les glutathion S-transférases (GST).

Cette modification peut provenir soit d'une modification de la conformation de l'enzyme, ce qui la rend plus efficace, soit d'une surproduction de la protéine. Cette surproduction peut représenter près de 12 % des protéines totales d'un insecte. La surproduction d'enzymes peut être due à :

- une modification d'un gène régulateur contrôlant le degré d'expression de l'enzyme ;
- une augmentation du nombre de copies du gène qui code pour ces enzymes.

2.4.2 Les résistances par modification de la cible

Dans ce cas, ce sont les cibles principales des insecticides qui sont affectées par ces modifications, à savoir les canaux sodium dépendants du potentiel (cibles des pyréthriinoïdes) et les différentes isoformes de l'AChE (cibles des OP et des carbamates). Des mutations ponctuelles au niveau des gènes codant pour ces protéines cibles entraînent des modifications structurales ayant pour conséquence de diminuer leur affinité pour les insecticides. Ce mécanisme peut être également à l'origine des phénomènes de résistance croisée à certains insecticides (p. ex. pyréthriinoïdes et DDT). Parmi les résistances les plus connues, la résistance de type *Kdr* (*knock-down resistance*) est due au remplacement d'un acide aminé (L1014F) dans le S6DII du canal sodium dépendant du potentiel. D'autres mutations se retrouvent également au même niveau (p. ex. L1014S, L1014H) mais aussi dans S4DII (p. ex. L932F, T929C), dans S6DIII (p. ex. F1528L, F1538I) et dans S5DIV (p. ex. I1752V, M1823I). Ces mutations sont retrouvées chez plusieurs espèces de moustiques comme *A. gambiae*, *C. quinquefasciatus*, *A. aegypti*, *A. stephensi*.

Concernant l'AChE, la résistance provient soit d'une augmentation de la quantité d'AChE, soit d'une diminution de l'affinité de celle-ci aux insecticides. Chez certaines espèces de moustiques comme par exemple *C. quinquefasciatus*, *A. albimanus*, *A. gambiae*, la mutation G119S se retrouve sur *Ace1^R* et confère une résistance croisée aux OP et aux carbamates.

Enfin, très récemment il a pu être démontré que la fréquence d'apparition de ces mécanismes de résistance (*Kdr* et *Ace1^R*) pouvait dépendre des saisons (sèche et humide). Au Burkina Faso, pour *A. gambiae*, la fréquence d'apparition de l'allèle *Kdr* conférant la résistance aux pyréthriinoïdes, est de 8 % en saison sèche et de près de 88 % pendant la saison pluvieuse. Concernant *Ace1^R* qui est à l'origine de la résistance aux OP, la fréquence de l'allèle *Ace1^R* augmente de 1 % pendant la saison sèche jusqu'à près de 40 % pendant la saison des pluies.

2.4.3 Facteurs cellulaires et moléculaires qui modifient la sensibilité aux insecticides

Des données récentes indiquent que des facteurs cellulaires, voire moléculaires, influencent l'efficacité des insecticides sur la cible. Il ne s'agit pas de mécanismes de résistance car ils ne sont pas d'origine génétique et ne se transmettent pas de générations en générations. Ces mécanismes sont en général transitoires et dépendent de l'activité métabolique de l'insecte à un instant t. Parmi ces mécanismes, on distingue :

- l'édition d'ARNmessenger : ce mécanisme peut être à l'origine d'une diminution de la sensibilité aux insecticides. Chez *C. quinquefasciatus*, l'édition d'ARN de type U-C diminue la sensibilité aux pyréthriinoïdes sur le canal sodium. De plus, l'édition A-I sur le site d'édition R122 du récepteur RDL sensible au GABA diminue la sensibilité de ce récepteur au fipronil (Es-Salah *et al.*, 2008) ;
- les mécanismes de phosphorylation/déphosphorylation : le métabolisme cellulaire *via* l'activation et/ou l'inhibition de protéines phosphatases et/ou kinases joue un rôle important dans le maintien de la configuration moléculaire de la cible et donc dans l'affinité des insecticides pour leurs cibles. L'activation de la voie de signalisation intracellulaire mettant en jeu la cascade d'événements AMPcyclique/Adénylate cyclase/protéine-kinase A/protéine phosphatase 1A est connue pour diminuer la sensibilité des nAChR d'insectes pour l'imidaclopride (Courjaret et Lapied, 2001). De la même façon, l'augmentation du calcium intracellulaire et l'activation consécutive d'une protéine kinase calcium-calmoduline dépendante de type II augmente la sensibilité des canaux sodium d'insectes pour le DCJW (métabolite de l'indoxacarbe) d'environ 3 000 fois (Lavialle-Defaix *et al.*, 2010). Le rôle du calcium intracellulaire a également été démontré dans la diminution (d'un facteur 10) de l'effet du fipronil *via* la modulation d'une protéine kinase C impliquée dans la régulation des GABAR ionotropes d'insectes (Murillo *et al.*, 2011).

Il est évident que dans un avenir proche, ces mécanismes d'adaptations transitoires développés par les insectes devront être pris en considération pour mettre en place une stratégie de lutte adaptée.

2.4.4 Prise en compte de la résistance dans la lutte antivectorielle

Les moustiques qui prolifèrent en France métropolitaine et dans les pays et territoires d'Outre-mer sont souvent porteurs de plusieurs de ces mécanismes de résistance. Parmi les moustiques présents qui vivent en métropole et dans les pays et territoires d'Outre-mer se distinguent *A. aegypti*, *A. albopictus*, *A. albimanus*, *A. aquasalis*, *A. darlingi*, *A. pseudopunctipennis*, *A. gambiae*, *A. funestus*, *C. quinquefasciatus* et *C. pipiens*. Or, quels que soient le vecteur et sa position géographique (métropole, DFA Caraïbes, Océan indien), une lutte efficace ne peut se concevoir sans connaître au préalable les niveaux et les mécanismes de résistance de ces moustiques.

Les niveaux de résistance des moustiques adultes sont déterminés à l'aide de papiers imprégnés à la dose diagnostique (DD) d'un insecticide. La DD d'un insecticide est égale à deux fois la dose létale 100 % (DL_{100}) observée sur une souche sensible aux insecticides (2006). Les essais sont réalisés dans des tubes tests « OMS » dans lesquels sont introduits les papiers imprégnés. Les spécimens d'épreuve restent en contact avec les papiers imprégnés pendant une heure. A l'issue du test, il est possible de déterminer les KDt_{50} et les KDt_{95} ($KDt = \text{Knock-down time}$) ainsi que les pourcentages de mortalité après 24 heures d'observation.

Partout dans le monde, *A. aegypti* a développé des résistances à beaucoup d'insecticides et plus particulièrement aux organophosphorés et aux pyréthriinoïdes. A La Martinique et à La Guadeloupe, *A. aegypti* est résistant au téméphos et à la deltaméthrine avec des *resistance ratios* 50 % (RR_{50}) atteignant respectivement 140 à 144 pour le téméphos, 44 et 29 pour la deltaméthrine. En Guyane, des niveaux de résistance de 25 ont été rapportés vis-à-vis du téméphos (Guillet 2003).

A La Martinique, la résistance aux pyréthriinoïdes est induite par l'action combinée de la mutation *Kdr* et d'une résistance métabolique alors que la résistance aux organophosphorés est due à la seule activité des enzymes de détoxification. Dans les autres départements d'Outre-mer qui hébergent ce moustique (La Réunion, Mayotte), les niveaux de résistance d'*A. aegypti* aux insecticides sont peu documentés.

A ce jour, il n'a pas été détecté de résistance d'*A. aegypti* au *Bti*.

En ce qui concerne *A. albopictus*, présent dans le Sud-Est de la France métropolitaine, à La Réunion et à Mayotte, aucune information sur la résistance n'est disponible pour la métropole dans la mesure où aucune étude sérieuse n'a été entreprise sur ce vecteur. A La Réunion, *A. albopictus*

est resté sensible aux organophosphorés et aux pyréthriinoïdes. A Mayotte, les études sont en cours.

A. albimanus et *A. aquasalis*, vecteurs potentiels de paludisme, sont présents à La Martinique et à La Guadeloupe, bien qu'elles n'y soient pas très répandues. Les mécanismes et les niveaux de résistance aux insecticides ne sont pas connus dans ces départements. Cet état de fait est également valable pour les espèces *A. darlingi* (vecteur majeur du paludisme en Guyane) de même que pour *A. arabiensis* (vecteur potentiel de paludisme à La Réunion). Pour *A. gambiae* et *A. funestus* (vecteurs de paludisme à Mayotte), des travaux sur la résistance sont actuellement en cours d'étude à Mayotte (convention Anses/IRD/ARS 2010-2012) et à La Guyane (par l'Institut Pasteur).

C. quinquefasciatus sous les tropiques et *C. pipiens* en zone tempérée sont considérés comme les moustiques nuisants les plus actifs en milieu urbain. Ces moustiques, très étudiés partout dans le monde, sont résistants aux organophosphorés, aux pyréthriinoïdes et à la dieldrine. Pour ce qui concerne les mécanismes de résistance, outre le fait que ces moustiques aient développé une forte résistance métabolique, ils sont de surcroît porteurs des mutations de cibles *Kdr*, *Ace1^R* et *Rdl*.

Excepté le cas d'*A. aegypti* à La Martinique, ce bref panorama sur la résistance des moustiques aux insecticides met en évidence le peu d'informations disponibles sur le sujet. Il est d'ailleurs urgent de mieux connaître les niveaux de résistance de tous les vecteurs afin de sélectionner les insecticides les plus efficaces, tant sur les larves que sur les adultes. A l'heure actuelle, les résistances en Guyane et à La Guadeloupe sont peu documentées. A La Réunion et à Mayotte, les travaux engagés dans le cadre des conventions IRD/Anses/ARS devraient permettre de mieux connaître les résistances des vecteurs qui vivent sur ces deux îles de l'Océan indien. Il est urgent de documenter les niveaux et les mécanismes de résistance de tous les principaux moustiques nuisants et vecteurs de maladies qui vivent et sévissent en France métropolitaine et dans les pays et territoires d'Outre-mer. Il en va de la réussite des actions de lutte antivectorielle de fond (traitements larvicides) et de celles qui sont menées plus sporadiquement (traitements adulticides) durant les épidémies sévères et parfois meurtrières de la dengue et du chikungunya.

2.5 Les principales formulations des insecticides utilisés en lutte antivectorielle

Dans un produit commercial, les substances actives sont toujours associées à des co-formulants. Ces derniers ont pour rôle d'optimiser les performances de la substance active afin de la rendre plus efficace et plus facilement utilisable. Il existe un grand nombre de formulations, qui sont répertoriées selon un code international.

Les constituants qui entrent dans la fabrication d'une formulation doivent présenter une toxicité pour l'homme et les animaux domestiques aussi faible que possible. De plus, la formulation doit induire un risque minimal de pollution de l'environnement, lors de son utilisation dans les milieux naturels. En outre, elle ne doit pas se détériorer lors de son stockage, ni entraîner d'effet corrosif sur le matériel de pulvérisation. Son prix de vente est également un atout majeur pour son utilisation à grande échelle.

Dans la lutte contre les moustiques, les formulations utilisées ne sont pas les mêmes selon qu'il s'agisse des traitements larvicides ou adulticides.

Pour les larvicides, les formulations les plus couramment rencontrées sont les suivantes :

- suspension concentrée (SC) : suspension de la substance active dans un liquide pour emploi après dilution dans de l'eau ;
- granulés (GR) : granulés de dimension comprise entre 0,1 et 6 mm, prêts à l'emploi et solubles dans l'eau ;
- granulés dispersibles (WG) : granulés applicables après délitage et dispersion dans l'eau ;

- tablette dispersible (DT) : tablette ou comprimé solide conçu pour une libération progressive de la substance active dans l'eau, ce qui augmente considérablement la rémanence des larvicides conditionnés sous cette forme.

Pour les adulticides, les formulations les plus utilisées sont les suivantes :

- suspension de capsules (CS) : suspension à diluer dans l'eau avant emploi, dans laquelle les particules solides sont des capsules contenant la substance active. Le relargage progressif de l'insecticide à travers les microcapsules poreuses assurent des rémanences longues ;
- émulsion de type aqueux (EW) : émulsion dans une phase aqueuse constituée de gouttelettes de solution organique contenant la substance active ;
- concentré émulsionnable (EC) : concentré liquide constitué d'un solvant organique dans lequel est diluée la substance active. Ce type de formulation n'est plus utilisé en santé publique ;
- poudre soluble dans l'eau (SP) : poudre applicable après dissolution dans l'eau. Cette formulation était utilisée, il y a une quinzaine d'années dans les traitements intradomiciliaires ;
- liquide, pour application à ultra-bas volume (UBV) : formulation liquide homogène, utilisable directement dans un appareil de traitement à ultra-bas volume (UBV). Les insectes entrent en contact avec les microgouttelettes d'insecticide en suspension dans l'air. Des conditions météorologiques défavorables (pluie et/ou vent excessifs) peuvent cependant compromettre l'efficacité de cette formulation. L'utilisation de cette formulation et de l'appareillage d'épandage adéquat est fortement recommandée lors de crises épidémiques.

Que ce soit pour les larvicides ou les adulticides, le choix de la formulation dépend de nombreux paramètres comme le type de milieu ou de substrat à traiter, la rémanence, le matériel, la présence éventuelle de solvant.

2.6 Les insecticides utilisés en lutte antivectorielle

2.6.1 Les insecticides utilisés en France en lutte antivectorielle

Les quantités de biocides utilisées entre 2007 et 2010 par les opérateurs publics de démoustication et de LAV en France métropolitaine et dans les départements d'Outre-mer figurent dans le Tableau 2. Dans le cas des produits de synthèse (organophosphorés, pyréthriinoïdes, régulateurs de croissance), ces quantités sont exprimées en poids équivalent (kg) de substance active. Dans le cas des bio-insecticides (*Bti* et *Bs*), les quantités (exprimées en L ou en kg) sont données pour les différentes formulations du fait que leur efficacité biologique n'est pas rapportée à une teneur en substance active mais exprimée sous forme d'unités toxiques internationales (UTI/mg de produit), calculées par comparaison avec un standard de référence (IPS82 et SPH88) dont le titre est fixé arbitrairement.

Le larvicide le plus utilisé, sinon quasiment le seul, en métropole au cours de ces quatre dernières années est le *Bti*. Les formulations diffèrent toutefois assez largement d'un opérateur à l'autre en raison des spécificités des milieux traités, des pratiques et des modes d'épandage. A titre d'exemple, les quelques 40 000 ha de gîtes larvaires ruraux de la façade méditerranéenne traités annuellement le sont avec une formulation liquide (1 200 UTI/mg, SC) et essentiellement par voie aérienne (environ 75 % de la superficie totale) au moyen d'aéronefs à voilure fixe. Cette formulation y a remplacé progressivement le téméphos, retiré du marché fin 2007 mais a bénéficié

d'une dérogation pour un usage en LAV dans les DOM jusqu'au 14 mai 2010⁴. Une formulation granulé autodispersible (WG) du *Bti* est proposée par le fabricant comme alternative à cette formulation liquide, mais la mise en œuvre à cette échelle nécessite d'adapter les procédures de préparation de la bouillie. Cette formulation WG, dont la durée de stockage de minimum trois ans est le principal avantage, est par contre privilégiée sur la façade atlantique et en région rhônalpine pratiquant majoritairement des traitements par voie terrestre et plus occasionnellement des interventions par hélicoptère. En Rhône-Alpes, toutefois, la présence d'un important couvert végétal (ripisylve) a conduit à développer et à pratiquer l'épandage aérien de granulés, plus efficace dans ce type de configuration. A La Martinique, le *Bti* est également au centre de la stratégie antilarvaire, alors qu'il y est fait recours de manière circonstanciée chez les autres opérateurs ultramarins. Il faut signaler une consommation significative de *Bti* (2 520 L) en 2007 à La Réunion, confrontée alors à l'épidémie de chikungunya.

De manière générale, il n'est guère fait recours aux régulateurs de croissance. Les raisons qui peuvent être invoquées sont d'une part, la difficulté de vérifier dans un délai rapide l'efficacité de ces produits - les effets n'étant visibles qu'au passage d'un stade larvaire à l'autre ou au moment de l'émergence, à un moment où un rattrapage antilarvaire n'est plus possible - et, d'autre part, l'impact sur les arthropodes aquatiques non cibles holo- ou hétérométaboles, jugés par les opérateurs comme inacceptables.

Les traitements adulticides s'appuyaient auparavant sur deux familles chimiques, les organophosphorés dorénavant interdits (malathion en Guyane jusqu'en 2008 ; fénitrothion en Méditerranée jusqu'en 2010 et en Guyane en 2009 et 2010) et les pyréthriinoïdes (essentiellement la deltaméthrine). Les applications sont généralement réservées aux espaces urbains et périurbains. Toutefois, sur la façade méditerranéenne, et jusqu'à son interdiction en 2010, des épandages aériens à base de fénitrothion étaient réalisés en milieu rural sur les gîtes de repos des moustiques adultes en provenance de la Grande Camargue (Bouches-du-Rhône) non démoustiquée pour limiter la nuisance sur les agglomérations du Gard et de l'Hérault. Cette possibilité d'intervenir n'existant plus à présent, le risque avéré de voir apparaître des épisodes de nuisance pouvant être localement très forte dans des villes littorales pouvant être atteintes par ces *Aedes* halophiles, excellents voiliers capables de se déplacer sur plusieurs dizaines de kilomètres.

La deltaméthrine est la principale substance active adulticide unilatéralement retenue pour toutes les opérations de LAV, que ce soit autour des cas suspects ou autochtones sur le territoire métropolitain, conformément au plan antidissémination du chikungunya et de la dengue ou en zone d'endémie ou d'épidémie en région tropicale. Appliquée à la dose de 1 à 2 g/ha, elle est utilisée seule sous la forme d'une émulsion aqueuse (EW) ou associée à l'esbiothrine (formulation UL). A Mayotte, en particulier, l'aspersion intradomiciliaire systématique de deltaméthrine (EC) a été pratiquée jusqu'en 2010, remplacée très récemment par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides. L'interdiction du malathion et du fénitrothion et les problèmes de résistance à la deltaméthrine, constatés dans les populations locales d'*A. aegypti* dans les Antilles, confrontent les opérateurs à la nécessité pressante de trouver des alternatives.

⁴ La décision 2011/48/UE de la commission européenne permet à la France d'autoriser la mise sur le marché des produits biocides contenant du téméphos, pour la lutte contre les moustiques vecteurs dans les DOM jusqu'au 14 mai 2014. Mais aucun arrêté n'ayant été publié par la France en application de cette décision de la commission européenne, le téméphos n'est de fait actuellement pas autorisé.

Tableau 2 : Consommation des insecticides utilisés en démoustication et en LAV par les opérateurs publics en France métropolitaine et Outre-mer (exprimés en kg de substance active ou de produit formulé), 2007–2010

Année	Substance active	EID Méditerranée	EID Rhône-Alpes	EID Atlantique	CG /ARS Martinique	CG Guyane	ARS Guadeloupe	ARS Réunion	DASS Mayotte	Toutes régions
2007	<i>Bti</i> SC 1200 UTI/mg	84 912,0			703,0	200,0	20,0	2 520,0		88 355,0
	<i>Bti</i> WG 3000 UTI/mg	47,0	3 550,0	7 887,0	462,0			150,0		12 096,0
	<i>Bti</i> GR 200 UTI/mg	135,0	27 573,0							27 708,0
	<i>Bs</i> WG 250 UTI/mg									0,0
	téméphos	1 020,5		60,0	29,3	121,1	50,2	0,1	427,0	1 708,2
	diflubenzuron	17,0								17,0
	fénitrothion	529,5							1 223,0	1 752,5
	malathion					4 800,0	3 300,0			8 100,0
	deltaméthrine	2,0	3,0	0,04	12,4	18,6	1,1	40,8	122,6	200,5
cyfluthrine									0,0	
2008	<i>Bti</i> SC 1200 UTI/mg	98 391,0			331,0		20,0			98 742,0
	<i>Bti</i> WG 3000 UTI/mg	25,0	4 050,0	4 394,0	725,0			98,0		9 292,0
	<i>Bti</i> GR 200 UTI/mg	1 342,0	15 237,0		54,0	380,9				17 013,9
	<i>Bs</i> WG 250 UTI/mg		75,0							75,0
	téméphos				7,3	29,6	37,3	1,9	325,0	401,1
	diflubenzuron	11,5								11,5
	fénitrothion	215,5								215,5
	malathion					4 800,0	1 500,0			6 300,0
	deltaméthrine	2,6		0,06	8,8	20,5	2,7	18,8	70,4	123,8
cyfluthrine					2,0				2,0	

Année	Substance active	EID Méditerranée	EID Rhône-Alpes	EID Atlantique	CG /ARS Martinique	CG Guyane	ARS Guadeloupe	ARS Réunion	DASS Mayotte	Toutes régions
2009	<i>Bti</i> SC 1200 UTI/mg	98 069,0		212,0	640,0		400,0	10,0		99 331,0
	<i>Bti</i> WG 3000 UTI/mg	0,5	2 550,0	3 893,0	350,0			170,0		6 963,5
	<i>Bti</i> GR 200 UTI/mg	1 525,0	11 537,0		5,1	761,9	489,0			14 318,0
	<i>Bti/Bs</i> GR		725,0							725,0
	téméphos				6,3	6,2	24,4	1,0	217,5	255,4
	diflubenzuron	3,0								3,0
	fénitrothion	281,5				2 000,0				2 281,5
	malathion					2 302,0				2 302,0
	deltaméthrine	0,8		0,2		153,0	10,5	23,9	68,0	256,4
	cyfluthrine									0,0
2010	<i>Bti</i> SC 1200 UTI/mg	108 986,0		163,0	580,0		118,0			109 847,0
	<i>Bti</i> WG 3000 UTI/mg		4 100,0	3 302,0	275,0			114,0		7 791,0
	<i>Bti</i> GR 200 UTI/mg	1 589,0	11 537,0		36,0	725,6	237,0			14 124,6
	<i>Bti/Bs</i> GR		725,0							725,0
	téméphos				1,5				112,5	114,0
	diflubenzuron								34,5	34,5
	fénitrothion	423,0				4 500,0				4 923,0
	malathion									0,0
	deltaméthrine	0,6	5,0	0,9	11,2	116,5	18,0	30,9	52,4	235,5
	cyfluthrine									0,0

2.6.2 Les insecticides utilisés en lutte antivectorielle dans le monde

Au niveau mondial, d'après une enquête de l'OMS (2009) auprès de 76 pays (19 pays d'Afrique, 13 d'Amérique centrale et du Sud, 15 de l'Est méditerranéen, 6 d'Europe, 10 de l'Asie du Sud-Est et 13 de l'Ouest Pacifique, représentant un total cumulé de 3,3 milliards d'habitants), les principales maladies dont les vecteurs sont des moustiques et qui font l'objet de contrôles au moyen d'insecticides sont le paludisme (provoqué par les *Plasmodium* spp. transmis par les anophèles), la dengue et l'encéphalite japonaise (transmises par les Culicidés), la fièvre jaune et d'autres arboviroses (transmises par plusieurs espèces d'*Aedes*).

Les insecticides utilisés contre ces vecteurs appartiennent essentiellement aux classes suivantes :

- les organochlorés, représentés par le seul DDT ;
- les organophosphorés, tels que le fénitrothion, le malathion et le téméphos ;
- les carbamates, tels que le bendiocarbe et le propoxur ;
- les pyréthriinoïdes, tels que l'alphaméthrine, la cyfluthrine, la cyperméthrine, la deltaméthrine, l'étofenprox, la lambda-cyhalothrine et la perméthrine ;
- les régulateurs de croissance d'insecte, tels que le diflubenzuron, le méthoprène, le novaluron et le pyriproxifène ;
- les bactério-insecticides, tels que le *Bti* et le *Bs*.

Les formulations les plus utilisées sont :

- pour les traitements larvicides, les concentrés émulsionnables (EC), les granulés (GR) et les tablettes dispersibles (DT) ;
- pour les traitements adulticides résiduels, les poudres mouillables (WP), les suspensions concentrées (SC) et les suspensions de capsules (CS) ;
- pour les traitements adulticides spatiaux, les EC, les émulsions de type aqueux (EW) et les liquides pour application à ultra-bas volume (UL).

L'imprégnation des moustiquaires se fait avec des formulations SC, CS ou EW.

En moyenne, exprimées en équivalent-substance active, quelques 3 962 tonnes de DDT (dont plus de 80 % en Asie du Sud-Est et 19 % en Afrique), 795 tonnes d'organophosphorés (59 % en Amériques), 16 tonnes de carbamates et 229 tonnes de pyréthriinoïdes (47 % en Amérique, seulement 1 % en Europe) ont été utilisées annuellement entre 2006 et 2007 (Tableau 3).

Tableau 3 : Utilisation en LAV des insecticides déclarés au WHOPES, en kg de substance active, par famille d'insecticides et par région, pour la période 2006–2007 (2009)

Année	famille	Afrique	Amériques	Est Méditerranée	Europe	Asie Sud-Est	Ouest Pacifique	Toutes régions
2006	Organochlorés	819 149	-	-	-	3 413 339	17	4 232 505
	Organophosphorés	12 805	184 638	49 556	1 962	345 854	37 009	631 824
	Carbamates	12 274	456	2 896	2 151	1 040	-	18 817
	Pyréthriinoïdes	10 582	70 883	29 908	3 166	45 337	45 152	205 028
2007	Organochlorés	691 208	-	-	-	3 000 522	-	3 691 730
	Organophosphorés	-	747 827	55 240	1 277	108 047	45 521	957 912
	Carbamates	-	1 106	11 400	-	-	-	12 506
	Pyréthriinoïdes	2 650	146 016	23 696	3 289	12 516	64 630	252 797
Moyenne	Organochlorés	755 179	-	-	-	3 206 931	9	3 962 119
	Organophosphorés	6 403	466 233	52 398	1 620	226 951	41 265	794 870
	Carbamates	6 137	781	7 148	1 076	520	-	15 662
	Pyréthriinoïdes	6 616	108 450	26 802	3 228	28 927	54 891	228 914

Entre 2006 et 2007, environ 90 % de la quantité totale de toutes les familles chimiques d'insecticides ont été appliqués en aspersion résiduelle intradomestique, suivie par les traitements spatiaux (4 %) et les larvicides (3,8 %) et le traitement des moustiquaires (0,3 %) (Tableau 4).

Même s'ils sont en diminution, ce sont les organochlorés (représentés par le seul DDT) qui sont les plus utilisés en aspersion intradomiciliaire, suivis par la majorité des carbamates (94 %) et une bonne partie des organophosphorés (57 %). Ces derniers sont également utilisés comme larvicides (23,8 %) et pour les traitements spatiaux (17,7 %). Une bonne partie des pyréthriinoïdes est également utilisée en aspersion intradomiciliaire (55,5 %), le reste en traitement spatial (30,7 %) et en imprégnation des moustiquaires (7,3 %).

Tableau 4 : Utilisation en LAV des insecticides déclarés au WHOPES, en kg de substance active, par type d'applications et par famille d'insecticides, sur la période 2006–2007 (2009)

Type d'application	Familles	Quantité de substances actives utilisées (kg)		
		2006	2007	Moyenne
Aspersion intradomiciliaire	Organochlorés	4 232 505	3 691 730	3 962 118
	Organophosphorés	323 706	583 548	453 627
	Carbamates	17 798	11 761	14 780
	Pyréthriinoïdes	122 957	121 912	122 435
Imprégnation de moustiquaires	Pyréthriinoïdes	6 989	21 412	14 201
Larvicides	Organophosphorés	187 935	189 518	188 727
Traitement adulticide spatial	Organophosphorés	106 643	173 736	140 190
	Pyréthriinoïdes	41 233	94 219	67 726
Autres applications	Organophosphorés	12 682	10 717	11 700
	Carbamates	1 019	746	883
	Pyréthriinoïdes	22 182	10 131	16 157

Dans le Tableau 5 sont reprises les principales substances actives par famille. Le malathion est le plus utilisé des organophosphorés (70 %), suivi par le téméphos (20,7 %) et le fenthion (3,2 %). Le bendiocarbe représente 80,2 % des carbamates utilisés. La perméthrine est la plus utilisée des pyréthriinoïdes (29,8 %), suivie par l'alphaméthrine (22,4 %), la cyperméthrine (16,8 %), la deltaméthrine (11,6 %) et la lambda-cyhalothrine (11,0 %).

Tableau 5 : Insecticides les plus utilisés en LAV, déclarés au WHOPES, en kg de substance active, sur la période 2006–2007 (2009)

Familles	Substances actives	Quantité de substances actives utilisées (kg)		
		2006	2007	Moyenne
Organochlorés	DDT	4 232 505	3 691 730	3 962 118
Organophosphorés	Chlorpyrifos	6 912	5 412	6 162
	Chlorpyrifos-méthyle	6 114	3 845	4 980
	Diazinon	2 482	1 633	2 058
	Fenthion	43 780	6 469	25 125
	Fénitrothion	22 961	12 386	17 674
	Malathion	376 389	732 062	554 226
	Pirimiphos-méthyle	29 733	7 216	18 475
	Téméphos	142 490	186 221	164 356
Carbamates	Bendiocarbe	15 298	10 507	12 903
	Propoxur	3 520	1 999	2 760
Pyréthroïdes	Alphaméthrine	65 081	34 493	49 787
	Bifenthrine	2 433	3 861	3 147
	Cyfluthrine	4 160	5 362	4 761
	Cyperméthrine	25 071	48 320	36 696
	Cyphénothrine	2 000	2 005	2 003
	Deltaméthrine	27 581	22 930	25 256
	Etofenprox	16 391	404	8 398
	Lambda-cyhalothrine	21 316	27 310	24 313
	Perméthrine	34 189	95 572	64 881

Les régulateurs de croissance d'insectes semblent globalement peu utilisés. Dans l'enquête de l'OMS, seulement huit pays font mention de leur utilisation en 2007 (Brésil, Egypte, Arabie Saoudite, Yémen, Turquie, Indonésie, Sri Lanka et République de Corée). Les produits utilisés sont, par ordre décroissant d'importance, le diflubenzuron (758 kg équivalent-substance active), le novaluron (81 kg), le pyriproxifène (41 kg), le triflumuron (41 kg) et le méthoprène (4 kg). Il faut signaler que le diflubenzuron est assez fréquemment utilisé en Italie (traitement des bouches d'égout, traitement préventif en mélange de semences de riz) et en Grèce (traitement aérien des rizières).

Les statistiques d'utilisation des bactério-insecticides (*Bti*) manquent du fait de la difficulté de comptabiliser des formulations présentant des titres différents (exprimés en UTI). Onze pays (Argentine, Brésil, Guatemala, Uruguay, Bahreïn, Egypte, Arabie Saoudite, Turquie, Ouzbékistan, Singapour, République de Corée) signalent recourir au *Bti* dans leur programme de lutte contre le paludisme et la dengue. En Europe (notamment en France, Espagne, Italie, Allemagne, etc.) et aux USA, le *Bti* est sans doute parmi les larvicides les plus largement utilisés, notamment en milieu naturel.

Le spinosad est également utilisé aux Etats-Unis, mais très peu encore en Europe (usage urbain). Plusieurs formulations (GR, SC, TB) ont été évaluées positivement par le WHOPES pour le traitement des gîtes larvaires en milieu naturel ou artificiel (réservoirs de 200 L) (2006; 2007).

2.7 Modélisation QSAR

Les modèles de type QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) permettent de prédire les activités biologiques des molécules à partir de leurs propriétés physico-chimiques et/ou topologiques (Karcher et Devillers, 1990; Devillers et Balaban, 1999). Si la modélisation QSAR est très utilisée pour trouver de nouveaux répulsifs (Debboun *et al.*, 2007), le nombre de modèles de type structure-activité permettant de proposer de nouvelles molécules toxiques pour les

moustiques, ou de mieux comprendre leur mécanismes de toxicité, est relativement réduit. Les travaux les plus anciens concernent la recherche de mimétiques de l'hormone juvénile. Ainsi, les effets de 2,4-dodécadiénones sur des larves/pupes d'*A. aegypti* ont été modélisés par Nakayama *et al.* en utilisant différents paramètres physicochimiques et structuraux (Nakayama *et al.*, 1984). D'autres séries de molécules testées sur des larves de *C. pipiens* ont été également utilisées pour élaborer des modèles QSAR classiques de type Hansch (Iwamura *et al.*, 1985; Niwa *et al.*, 1988; Niwa *et al.*, 1989; Hayashi *et al.*, 1989; Niwa *et al.*, 1990; Hayashi *et al.*, 1990; Hayashi *et al.*, 1991). Plus récemment, Basak *et al.* et Kraker *et al.* ont essayé d'élaborer un seul modèle QSAR à partir des différents résultats disponibles chez *C. pipiens* mais, malgré l'utilisation de nombreux types de descripteurs codant différentes informations et l'emploi de différents outils statistiques, aucun modèle vraiment satisfaisant n'a été obtenu (Basak *et al.*, 2005; Basak *et al.*, 2006; Kraker *et al.*, 2007). Cependant, il est à noter que les descripteurs structuraux donnaient les meilleurs résultats. D'autres familles de molécules, testées pour leur activité larvicide, ont également été employées pour construire des modèles QSAR. Ainsi, Duong *et al.* ont mesuré la toxicité de 22 para-benzoates de triphényl- et de tricyclohexyl-étain sur des larves d'*A. aegypti* et d'*A. stephensi* (Duong *et al.*, 2006). A l'aide d'une analyse régressive, ils ont ensuite essayé de relier les CL₅₀ (concentrations létales 50 %) de ces molécules à leur poids moléculaire et à leur indice de connectivité moléculaire $^3\chi_p^v$. Les auteurs ont pu établir une relation QSAR sur *A. stephensi* mais pas sur *A. aegypti*, déduisant ainsi que les mécanismes d'action de ces molécules sur les larves de ces deux espèces de moustiques étaient différents. D'une façon plus rationnelle, Hansch et Verma ont repris ces données de toxicité ainsi que d'autres obtenues sur différentes molécules organo-stanniques (Hansch et Verma, 2009). Ils ont établi neuf modèles QSAR sur les larves d'*A. aegypti* et d'*A. stephensi*. L'analyse des modèles obtenus suggère que les caractères hydrophobe (π) et électronique (σ^+) des substituants gouvernent la toxicité de ces molécules. A partir d'un de leurs modèles, les auteurs ont proposé neuf nouvelles molécules candidates. Begum *et al.* ont mesuré la toxicité de 28 chalcones sur les larves de *C. quinquefasciatus* (Begum *et al.*, 2011). Après avoir déterminé les groupements fonctionnels influençant l'activité des molécules, les auteurs ont utilisé un algorithme d'approximation de fonction génétique (Devillers 1996), linéaire et spline, pour construire des modèles QSAR à partir de descripteurs stériques et électroniques. L'option spline a donné de meilleurs résultats même si dans l'ensemble, les paramètres statistiques des modèles présentent des valeurs relativement modestes.

Les modèles QSAR élaborés pour prédire les effets adverses des molécules vis-à-vis des moustiques sont peu nombreux, ce qui est indubitablement lié au manque de données de qualité et en quantité suffisante. Les modèles analysés permettent surtout de comprendre les mécanismes d'action des molécules concernées car, bien souvent, leur pouvoir prédictif n'a été que partiellement estimé.

3 Les stratégies d'utilisation des insecticides

3.1 Notions de bonnes pratiques

Le Code de la santé publique et le Code Rural imposent aux utilisateurs de produits phytosanitaires de respecter les règles d'hygiène et de sécurité. Ces règles s'appliquent par extension aux produits biocides et s'imposent aux opérateurs publics comme privés. Les opérateurs publics missionnés par les collectivités territoriales ou l'Etat portent tous une attention au respect des règles de bonnes pratiques et, en particulier, des mesures de sécurité et de protection de leurs agents en charge des opérations de traitement.

A cet égard, cinq partenaires de l'ADEGE ont inscrit cette démarche dans un projet soutenu, sur la période 2009-2013 dans le cadre du programme européen LIFE+ « *Environment Policy and Governance 2008* ». Ce projet, intitulé « *Control of noxious or vector mosquitoes: implementation of integrated management consistent with sustainable development (IMCM)* », vise à la mise en place, chez l'ensemble des partenaires, d'une méthode intégrée et partagée impliquant notamment l'utilisation raisonnée des biocides. Des instructions de travail internes, sous forme de fiches thématiques, sont mises en place, décrivant les procédures et modes opératoires à suivre, le mode d'emploi des matériels et leurs réglages, les doses d'application et les équipements de protection individuelle (EPI) recommandés. Le projet implique l'adoption d'évaluations régulières, sinon systématiques, de l'efficacité des traitements et de la sensibilité des espèces cibles ainsi que la mise en place d'une veille sur les impacts potentiels des opérations sur l'environnement (arthropodes aquatiques et terrestres, oiseaux,...).

Les EPI sont généralement choisis après consultation des personnels utilisateurs. Certains opérateurs publics disposent d'un personnel veillant à l'application des consignes d'hygiène et de sécurité, voire d'un responsable permanent. Depuis 2009, l'EID Méditerranée est certifiée ISO 9001, version 2008, et pourrait être suivie dans cette démarche de certification par d'autres opérateurs.

3.2 Les pratiques par type d'usage

D'une manière générale, lorsque les gîtes et périodes de ponte des moustiques sont bien connus et qu'ils peuvent être relativement circonscrits dans l'espace et dans le temps, il est possible d'atteindre une part importante des populations de Culicidés, en traitant ces zones restreintes au moyen de larvicides. Ces opérations sont effectuées en milieu aquatique, avant que les larves n'émergent, ce qui permet de réduire les risques de nuisance ou de transmission occasionnés ultérieurement par les adultes.

C'est le cas de la majorité des programmes de lutte dite « de confort » mis en œuvre par des collectivités territoriales (Ententes Interdépartementales de Démoustication, Conseils Généraux, services intercommunaux, communes) en France métropolitaine.

Pour les espèces inféodées aux milieux naturels, essentiellement dans les zones humides temporaires littorales ou fluvio-lacustres, la relation entre les faciès végétaux et les biotopes larvaires permet d'établir des cartes « écologiques » et de traiter précisément les gîtes au moment le plus approprié (Rioux *et al.*, 2011). Dans ces situations, les espèces-cibles appartiennent généralement au genre *Aedes* dont les espèces (*A. caspius*, *A. detritus*, *A. vexans*, *A. vittatus*, etc.) sont le plus souvent univoltines. Elles déposent leurs œufs sur le sol et ce n'est qu'à la faveur d'une immersion par précipitation, entrée marine, crue ou irrigation artificielle que les œufs vont éclore. Dans ce cas, outre le fait que les produits larvicides doivent être le plus sélectif possible, leur activité ne doit pas persister plus de 24 à 48 h dans l'eau. Le produit actuellement le plus, voire le seul, utilisé est le bactério-insecticide à base de *Bti*. Les formulations et les moyens d'épandage varient en fonction de l'opérateur et de la superficie des zones à traiter (formulations

liquides ou solides, appliquées par pulvérisateur à dos, véhicules 4x4, quad, chenillés amphibies, hélicoptères, avions). La lutte adulticide est, dans ce cas de figure, restreinte. Il peut y être fait localement recours en cas d'échec du traitement larvicide ou d'invasion de moustiques adultes en provenance de zones non traitées, à l'exemple de la Grande Camargue. Depuis le retrait du marché des organophosphorés, les seuls imagocides actuellement disponibles sont des pyréthrinoïdes (essentiellement la deltaméthrine) et ceux-ci ne peuvent être utilisés qu'en milieu urbain ou périurbain, sans possibilité d'intervention au droit des gîtes larvaires immergés.

En milieu urbain, la lutte contre l'espèce cosmopolite anthropophile *C. pipiens* peut également s'appuyer sur le recours à des larvicides dans la mesure où, s'ils ne peuvent être éliminés physiquement, les gîtes larvaires majoritairement hypogées (sous le niveau du sol) sont relativement faciles à repérer et à cartographier (vides sanitaires, fosses septiques, regards, égouts du réseau pluvial et, dans certaines circonstances, bassins de lagunages de stations d'épuration). Lorsque nécessaire, cette espèce nuisante est donc essentiellement combattue au moyen de traitements larvicides, le plus souvent avec des formulations liquides ou solides à base de *Bti*. Le traitement des gîtes hors sols (fûts, citernes...), souvent très productifs en moustiques, peut faire appel à des larvicides rémanents. Il faut signaler localement, notamment chez *C. pipiens*, la présence de nombreux gènes de résistance à la plupart des familles chimiques, mais aussi au *Bs*, en raison d'une pression insecticide forte par le passé. Le risque d'apparition d'une résistance au *Bti* est très faible mais doit être néanmoins étroitement surveillée.

En situation de risque épidémique, l'objectif des traitements est de diminuer les densités de vecteurs pour briser le cycle de transmission. Les méthodes de lutte doivent impérativement être adaptées à la biologie et à l'éthologie de l'espèce cible en tenant compte de nombreux facteurs, tant environnementaux que sociétaux.

En milieu urbanisé, certaines espèces présentant un risque vectoriel sont devenues commensales de l'homme et occupent des gîtes anthropiques, c'est-à-dire des petites collections d'eau stagnante qui se forment dans tout type de récipients et de contenants artificiellement créés par l'homme dans et autour de son habitat : coupelles, vases, fûts de récupération d'eau, citernes, débarras, vieux pneus, corniches, terrasses, etc. Ces micro-gîtes sont propices à l'installation d'espèces plurivoltines au comportement mammophiles, sinon presque exclusivement anthropophiles, tels qu'*A. aegypti* et *A. albopictus*, et certaines espèces d'anophèles.

La stratégie de lutte s'articule autour de campagnes de communication vers le public incitant à faire participer la communauté à la réduction physique de ces gîtes, comme par exemple dans le cas de l'opération « Toussaint » mise en place chaque année par le Conseil général de La Martinique et qui consiste à mobiliser la population pour remplacer l'eau des vases des cimetières par du sable. Certaines espèces vectrices, en particulier en zones tropicales et subtropicales, piquent et restent au repos à l'intérieur des maisons. Les méthodes de lutte consistent à pulvériser des adulticides sur les murs des habitations - stratégie de moins en moins bien acceptée - ou à utiliser des moustiquaires imprégnées d'insecticides, pour tuer et/ou repousser les femelles hématophages. Des traitements périfocaux autour des lieux de résidence de cas introduits, suspects ou avérés en zone à risque sont également réalisés afin de diminuer l'abondance des populations de moustiques là où celles-ci atteignent des niveaux trop élevés. Indépendamment du recours aux adulticides et larvicides en situation de crise ou d'épidémie, les insecticides, notamment les larvicides, doivent être intégrés dans une lutte de fond dont l'objectif est de réduire, le plus possible tout au long de l'année, les densités de populations de moustiques vecteurs.

L'épandage d'insecticides est de plus en plus contraint, notamment par la réglementation européenne, en raison des conséquences potentielles pour l'environnement et la santé humaine. Ainsi, la directive 2009/128/CE du Conseil du 21 octobre 2009, instaurant un cadre d'action communautaire pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable (transposée en droit français par la loi 2010-788, puis par l'arrêté du 31 mai 2011 relatif aux conditions d'épandage des produits mentionnés à l'article L. 253-1 du Code rural et de la pêche maritime par voie aérienne), interdit les traitements aériens, sauf dérogation dans la mesure exclusive où tout autre moyen serait matériellement inopérant. Si elle vise spécifiquement les produits de protection des plantes (règlement (CE) n° 1107/2009), il est probable que les produits

couverts par la directive biocides, et auxquels sont assimilés les insecticides utilisés en démoustication et en lutte antivectorielle, pourraient être concernés à terme. La réglementation concernant les traitements phytosanitaires par voie aérienne avait déjà évolué en France, avec la publication de l'arrêté du 5 mars 2004 (modifiant celui du 25 février 1975) relatif à l'utilisation des produits mentionnés à l'article L. 253-1 du Code Rural et, plus récemment, de l'arrêté du 12 septembre 2006 relatif à la mise sur le marché et à l'utilisation des produits visés à l'article 253-1 du Code Rural. Ces arrêtés ne concernent toutefois que les traitements réalisés à des fins de protection des végétaux à l'exclusion des biocides.

Les méthodes de lutte antivectorielle sont donc variées, et elles doivent être choisies en fonction du système vectoriel, du vecteur, du vertébré-hôte, du contexte épidémiologique, mais aussi du contexte économique, social et politique. Elles doivent aussi être intégrées dans un dispositif plus global de lutte contre les maladies à vecteurs.

3.3 L'influence de l'environnement sur l'efficacité des traitements

Pour les larvicides, la durée d'activité peut être fortement diminuée par les phénomènes de dilution, de ruissellement ou de débordement sous l'influence des précipitations. Par ailleurs, pour les larvicides qui agissent après ingestion comme le *Bti*, les eaux riches en matière organique sont généralement défavorables à une bonne efficacité du traitement, en raison d'une compétition alimentaire qui s'établit, au niveau de la larve, entre le *Bti* et les nutriments naturels du gîte. De plus, les toxines de *Bti* sédimentent rapidement, ce qui limite son efficacité aux moustiques dont les larves se nourrissent sur le fond des gîtes (*Aedes*). En outre, la pollution des eaux entraîne aussi une dégradation plus rapide des substances actives. A dose égale, un larvicide restera efficace plus longtemps dans une eau claire que dans une eau polluée par des effluents urbains, agricoles ou industriels. La lumière et les UV dégradent aussi les larvicides ; dans les gîtes de plein soleil, ces derniers sont actifs moins longtemps que les mêmes traitements réalisés dans les gîtes situés à l'ombre.

Pour les adulticides, c'est bien souvent la nature du substrat qui impose une limitation des temps d'activité. Dans les quartiers où les maisons sont construites avec des tôles en acier, la chaleur du soleil qui chauffe la tôle accélère la dégradation de l'insecticide. Les pyréthriinoïdes, sensibles à la chaleur, sont rapidement inefficaces sur de tels substrats. Le béton engendre lui aussi un effet néfaste sur les insecticides : le pH basique du ciment et du plâtre en fait des supports défavorables à la stabilité des insecticides, en particulier des pyréthriinoïdes.

3.4 Limiter les résistances

La résistance est un phénomène d'origine génétique qui se traduit par la diminution de sensibilité d'une population ; elle trouve son origine dans la préexistence ou dans l'apparition de mutations chez certains individus présents dans les populations à des fréquences extrêmement faibles (des chiffres de 10^{-6} à 10^{-15} sont cités dans la littérature), de telle sorte qu'ils passent inaperçus. La résistance se développe à partir de ces individus en raison de la pression de sélection entretenue par la répétition des traitements insecticides (cf. 2.4).

Pour illustrer cette pression de sélection, en partant des deux hypothèses suivantes : fréquence initiale de 10^{-6} de mutants résistants dans une population, et efficacité de 90 % d'un traitement insecticide appliqué à chaque génération, la résistance sera généralisée dans la population en six générations. En effet, chaque traitement multiplie par dix la fréquence des individus porteurs de la mutation à chaque génération. En pratique, la résistance sur le terrain ne pourra se constater qu'en fin du processus de sélection, lorsque la fréquence basculera au-dessus de 10 % environ. Il est alors bien souvent trop tard pour essayer de limiter cette résistance ; c'est dès l'origine qu'il faut essayer de prévenir le phénomène par des stratégies adaptées. Une bonne gestion des risques de résistance est donc une gestion préventive.

Dans la pratique, la résistance n'apparaît généralement pas aussi rapidement, et de nombreux exemples montrent que la résistance est susceptible de se développer dans la plupart des cas après 15 à 25 générations traitées avec le même insecticide. Par rapport au schéma précédent

interviennent donc d'autres facteurs qui viennent ralentir le processus de sélection, comme par exemple le coût génétique lié à l'existence de mutations à l'origine de la résistance (plus ou moins important selon la mutation) (Paris *et al.*, 2011) et surtout la dilution apportée par les échanges entre populations traitées et non traitées (ou traitées avec d'autres produits).

Prévenir le développement d'une résistance est théoriquement facile : il suffit en effet d'essayer de maintenir le plus longtemps possible l'état initial de la population, à savoir une très large majorité d'homozygotes sensibles et quelques très rares individus porteurs de la mutation généralement à l'état d'hétérozygotes. La stratégie qui en découle est simple : préserver au maximum les individus sensibles tout en essayant d'éliminer les individus résistants existants. Préserver les individus sensibles, c'est éviter tout traitement systématique, n'intervenir que lorsque c'est nécessaire ; en résumé, raisonner au mieux la lutte chimique. Éliminer les individus résistants passe d'abord par la diversification de la lutte chimique, en utilisant plusieurs types d'insecticides de modes d'action différents et métabolisés par des voies différentes, mais également, lorsque cela est possible, par la diversification des moyens de lutte, notamment en utilisant tous les moyens alternatifs possibles.

Classiquement, deux grandes stratégies sont utilisables pour gérer les risques de résistance : l'alternance ou l'association de substances actives répondant aux critères précédents en termes de mode d'action et de métabolisation. En théorie, l'alternance ne permet que de ralentir le développement de la résistance alors que, dans certaines conditions, l'association peut permettre d'empêcher tout développement de résistance. Mais une stratégie d'association mal utilisée peut aussi conduire à des résistances multiples (vis-à-vis des deux composés de l'association) et peut avoir un impact environnemental et écotoxicologique plus important.

Quels vont être les impacts des stratégies d'alternance ou d'association sur le schéma théorique initial évoqué précédemment (fréquence initiale des résistants 10^{-6} , traitement avec un seul insecticide efficace à 90 %, résistance résultante en six générations) ?

En alternant deux insecticides, la résistance n'apparaîtra théoriquement qu'après 11 à 12 générations traitées systématiquement. Le temps nécessaire pour qu'apparaisse la résistance est donc doublé, mais la population est devenue résistante aux deux composés. En faisant intervenir un coût génétique et une dilution due à l'immigration d'individus sensibles diminuant par exemple la fréquence des gènes de résistance de 50 % entre deux applications du même insecticide, la résistance n'interviendrait théoriquement qu'après 15 à 16 générations. Enfin, en introduisant dans l'alternance un troisième insecticide répondant aux mêmes critères (mode d'action et métabolisation différents), la résistance apparaîtrait cette fois au bout de 41 à 43 générations en faisant intervenir les facteurs de dilution (coût et immigration). Il est rappelé que tous ces calculs sont issus d'un modèle simple et théorique dont le but est d'illustrer le principe de l'impact d'une alternance d'insecticides.

La stratégie d'association de deux insecticides (répondant aux critères de mode d'action et métabolisation différents) permet théoriquement d'éviter toute sélection de résistance si aucun individu n'est au départ porteur de deux mutations différentes conférant chacune la résistance à l'un des deux composés. En revanche, si la fréquence initiale d'une des mutations est suffisamment élevée, la probabilité qu'un individu possède les deux mutations n'est pas nulle et une résistance multiple apparaîtra, par exemple, au bout de dix générations, si la fréquence initiale des deux mutations est de 10^{-5} . Cette stratégie ne fonctionne évidemment pas dans le cas où une résistance même partielle a déjà été sélectionnée à l'un des deux composés.

3.5 Associations des insecticides et/ou des répulsifs sur les insectes – recherche d'effets synergiques

Face à la pression croissante des produits phytosanitaires utilisés en agriculture et en lutte antivectorielle, les moustiques vecteurs de maladies ont développé des mécanismes de résistance qui leur permettent d'être moins sensibles à l'action des insecticides. Pour contourner ce problème, le développement des nouvelles stratégies s'oriente, en particulier, vers une utilisation « combinée » de substances actives existantes mais de familles chimiques différentes. Cette dernière approche, largement utilisée en agriculture, a jusqu'alors été très peu développée en

santé publique hormis dans le cadre de certains programmes comme le programme « OCP » de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (Hougard *et al.*, 1993) ou dans le programme de lutte intégrée contre le paludisme à Mexico (Penilla *et al.*, 1998). Par conséquent, il devenait essentiel d'étudier les potentialités offertes par l'association sur des moustiquaires, dans un premier temps, de répulsifs et d'insecticides non-pyréthroïdes pour la gestion de la résistance à ces insecticides chez les moustiques vecteurs de maladies. Les premières études réalisées en laboratoire ont permis de caractériser la nature des interactions entre différentes substances actives (répulsifs/insecticides). A partir des données obtenues, il a été possible d'évaluer, en cas expérimentales de moustiquaires imprégnées, les effets de différents mélanges dans lesquels un insecticide de la famille des OP ou des carbamates est mélangé à un répulsif (p. ex. DEET, KBR 3023) sur des populations de moustiques vecteurs.

Les premières études réalisées ont porté sur les interactions entre insecticides pyréthroïdes et carbamates ou OP sur des souches de laboratoire de *C. quinquefasciatus* et d'*A. gambiae*. Il a été possible de montrer l'existence d'une interaction synergique (bénéfique) entre la perméthrine et le propoxur (carbamate) sur des larves de *C. quinquefasciatus* sensibles (S-LAB) et résistantes aux pyréthroïdes (BKPER) (Pinto *et al.*, 2006; Ridl *et al.*, 2008). Toutefois, des interactions antagonistes ont pu être rapportées sur des moustiques résistants au propoxur qui expriment une AChE insensible (*Ace1^R*). Il est intéressant de noter que sur moustiquaires imprégnées, l'effet de synergie observé entre pyréthroïde et carbamate s'est maintenu sur des adultes d'*A. gambiae* tant au niveau de l'effet « knock down » que de la mortalité. Grâce aux études réalisées en laboratoire, il a été possible de déterminer les mécanismes cellulaires à l'origine de la synergie observée. L'effet de la perméthrine sur les canaux sodium d'insectes induit une augmentation de la fréquence des PA au niveau présynaptique, produisant ainsi une libération de neurotransmetteur excitateur (ACh) plus importante dans l'espace synaptique. Cet excès d'ACh renforcé par l'action inhibitrice du propoxur (carbamate) sur l'AChE est responsable du déclenchement d'un mécanisme dit de « feed-back » négatif par activation des mAChR présynaptiques. Cet effet conduit à une diminution de la libération de l'ACh. Dans ces conditions, l'association d'un pyréthroïde avec un carbamate permet d'obtenir une synergie tout en réduisant les doses des substances actives (Corbel *et al.*, 2006).

Par la suite, de nouveaux concepts ont été proposés comme celui d'utiliser un mélange associant un insecticide non-pyréthroïde (carbamate ou OP) à un répulsif sur moustiquaire afin de bénéficier des avantages respectifs de ces deux familles de substances actives qui sont un effet létal puissant couplé à un effet protecteur. L'association propoxur/DEET a été étudiée dans un premier temps sur le modèle biologique *A. aegypti*. Il a été possible de montrer que la combinaison de DEET/propoxur (i) reconstituait des effets insecticides et excito-répulsifs comparables à ceux de la deltaméthrine, (ii) produisait un effet KD caractéristique des pyréthroïdes (rapidité d'action de la moustiquaire imprégnée), (iii) induisait une forte synergie pouvant permettre d'utiliser des doses réduites de carbamates et (iv) produisait un effet très efficace contre des moustiques résistants aux pyréthroïdes (*Kdr*) (Pennetier *et al.*, 2005). Des études complémentaires ont également été réalisées à partir de mélange contenant du pirimiphos-méthyle et du DEET ou du KBR 3023 sur tissu moustiquaire contre *A. gambiae*. Les principaux résultats démontrent que tant au niveau de la mortalité que de l'inhibition du gorgement, la rémanence des mélanges a été significativement plus importante que la rémanence attendue sous l'hypothèse d'indépendance d'action des deux composés. Cela indique donc une forte synergie entre le pirimiphos-méthyle et le DEET ou le KBR 3023 (Pennetier *et al.*, 2007). Des effets similaires ont été obtenus par application de doses très faibles de mélanges combinant des OP (pirimiphos-méthyle) et des répulsifs (DEET et KBR 3023) avec une synergie potentialisatrice qui se manifeste par une rapidité d'action augmentée par rapport à la deltaméthrine sur la mortalité des moustiques (*A. gambiae*) exprimant cette fois-ci des gènes de multirésistance (*Kdr* et *Ace1^R*) (Pennetier *et al.*, 2008; Pennetier *et al.*, 2009).

A partir de l'ensemble de ces résultats, il est évident que l'utilisation de mélanges contenant des substances actives de familles chimiques différentes est très prometteuse pour lutter efficacement contre les moustiques sensibles (souches sauvages) mais aussi résistants (p. ex. *Kdr*) voire multirésistants (*Kdr* et *Ace1^R*). La synergie observée dans chaque cas permet une utilisation des

substances actives à faibles doses tout en augmentant l'efficacité. Il est évident qu'une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans cette synergie est essentielle à obtenir. Déjà, très récemment, des études effectuées en laboratoire ont permis d'obtenir une meilleure compréhension du mode d'action des répulsifs en particulier du DEET sur le SNC des insectes. Ce composé, qui se comporte comme un inhibiteur de l'AcChE en fonction de la concentration testée chez l'insecte (Corbel *et al.*, 2009), pourrait augmenter l'efficacité des carbamates (propoxur) et/ou des OP (chlorpyrifos-éthyle) par un effet allostérique positif sur les mAChR d'insectes. De plus, la participation de certaines enzymes comme les cytochrome-P450 mono-oxygénases a été démontrée comme étant un élément-clé pour expliquer l'effet synergique observé entre le DEET et le propoxur sur *A. aegypti* (Bonnet *et al.*, 2009). L'utilisation de ces mélanges induisant des effets synergiques importants représente donc aujourd'hui un challenge essentiel pour adapter les traitements et contourner les mécanismes de résistance développés par les moustiques.

4 Hiérarchisation des insecticides

4.1 Constitution d'une liste exhaustive de substances actives

La première étape des travaux du groupe d'experts a consisté à établir une large liste d'insecticides. Aucune restriction *a priori* sur des critères de toxicité ou d'interdiction réglementaire n'a été opérée. Le panel a toutefois été circonscrit aux insecticides déjà commercialisés et a exclu les insecticides à l'état de développement.

Différentes listes ont été compilées pour obtenir cette liste initiale, afin qu'elle soit aussi exhaustive que possible (voir Annexe 3). Dans un premier temps, les insecticides déjà utilisés dans le monde pour la LAV ont été retenus, sur la base des statistiques d'utilisation fournies par le WHOPES dans son rapport de 2009, sur des données recueillies en 2006-2007 (2009). Le WHOPES a également publié des listes d'insecticides recommandés pour l'aspersion intradomiciliaire, la nébulisation spatiale, le traitement des gîtes larvaires et l'imprégnation des moustiquaires (2006). Ces insecticides peuvent être considérés comme efficaces pour la LAV.

Dans un second temps, afin d'élargir la recherche à des substances actives moins connues pour leur efficacité sur les moustiques, d'autres sources ont été exploitées.

L'autorisation des insecticides pour la LAV en France étant soumise au dispositif réglementaire européen pour les biocides, les substances actives autorisées ou en cours d'évaluation en tant que TP18 (insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes) dans le cadre de cette réglementation ont été ajoutées. Un état des lieux des substances actives en cours d'évaluation est établi par la Commission européenne chaque trimestre ; en l'occurrence, la liste des substances actives TP18 en cours d'évaluation a été établie sur cette mise à jour en date du 15 octobre 2010.

La source la plus importante de substances actives a concerné les usages agricoles. Ainsi, l'ensemble des substances actives identifiées comme insecticides dans le cadre de la réglementation européenne phytosanitaires, qu'elles soient autorisées, en cours d'évaluation ou retirées du marché, a été ajouté. La recherche a été effectuée dans la base de données des pesticides de l'Union Européenne le 27 septembre 2010.

L'une des populations fortement consommatrices d'insecticides pour la LAV est la population militaire américaine, dans le cadre de ses opérations dans des territoires tropicaux. Comparativement, la consommation d'insecticides par l'armée française est anecdotique. L'armée américaine s'appuie sur l'AFPMB qui rend public la liste des pesticides mis à disposition pour ses troupes. Le site Internet de l'AFPMB a été consulté le 1^{er} octobre 2010.

La dernière piste exploitée a été celle des insecticides utilisés comme médicaments antiparasitaires humains ou vétérinaires. Des recherches avaient été effectuées dans le cadre des travaux de l'Observatoire des Résidus de Pesticides (ORP), et plus précisément de l'action visant à élaborer un protocole d'étude pour mieux caractériser l'exposition de la population générale aux pesticides (2010). Il a été décidé d'exploiter ces recherches, effectuées en août 2008 dans la base de données *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, dans la base européenne Eudrapharm et dans le Dictionnaire Vidal[®]. Dans le Dictionnaire Vidal[®] (VIDAL 2007) et le site Internet de Vidal, les antiparasitaires externes utilisés en dermatologie et les antiparasitaires systémiques utilisés en infectiologie/parasitologie ont été recherchés. Pour les antiparasitaires à usage vétérinaire (animaux d'élevage et de compagnie) homologués pour la vente en France, les bases de l'ANMV et Eudrapharm recensant ces produits ont été passées en revue, en ciblant les antiparasitaires à usage externe.

Au final, une liste initiale de 338 substances actives a été constituée.

4.2 Première sélection sur le potentiel d'efficacité

Afin d'écarter les substances actives *a priori* inefficaces sur les moustiques, un premier tri sur leur efficacité a été réalisé. Une substance active a été considérée comme potentiellement efficace sur moustiques lorsqu'elle était décrite comme efficace au moins sur diptères, si ce n'est sur moustiques, ou lorsqu'elle était ou avait été déjà utilisée en LAV.

Comme évoqué précédemment, les insecticides recommandés par le WHOPES et ceux rapportés comme étant utilisés dans le monde par le WHOPES ont été d'emblée considérés comme efficaces.

Les autres substances actives de la liste ont été passées en revue une à une, de façon à écarter celles qui ne remplissaient aucun des critères suivants :

- usage sur diptères revendiqué dans le dossier européen réglementaire biocide disponible sur le CIRCA public ;
- usage phytosanitaire sur diptères autorisé d'après la base de données e-phy du ministère chargé de l'agriculture ;
- usage phytosanitaire sur diptères autorisé d'après l'Index Phytosanitaire de l'ACTA (ACTA 2011) ;
- activité sur diptères mentionnée dans le Pesticide Manual (Tomlin 2009) ;
- existence de publications rapportant l'étude de l'efficacité sur moustiques. Sur ce point, aucune recherche systématique dans des bases de données bibliographiques n'a été réalisée, faute de temps ; l'identification des publications a reposé sur l'expérience des experts.

A l'issue de cette première sélection, basée sur le potentiel d'efficacité, 209 substances sur 338 ont été écartées. Les 129 substances actives restantes sont listées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Liste des 129 substances actives potentiellement efficaces sur moustiques

Substance active	CASRN	Famille chimique	Utilisée ailleurs dans le monde en LAV	Recommandée par le WHOPEs	Usages contre diptères revendiqués dans le dossier européen biocides	Autorisations françaises en usages agricoles et assimilés (base e-phy)	Activité, usages agricoles et assimilés (Pesticide Manual, Index ACTA)	Efficacité contre moustiques étudiée ou rapportée
Alléthrine	584-79-2	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouches et moustiques	oui
d-Alléthrine	-	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	oui	non autorisée sur végétal	mouches et moustiques	oui
Bioalléthrine (= d-trans-Alléthrine)	260359-57-7	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée sur végétal	mouches et moustiques	oui
Esdépalléthrine (= S-bioalléthrine)	28434-00-6	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	culicidés et muscidés	oui
Esbiothrine	260359-57-5	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	oui	non autorisée en France	non référencé	oui
Bifenthrine	82657-04-3	Pyréthriinoïdes	oui	oui	oui	mouche méditerranéenne du pêcher ...	diptères	oui
Cycloprothrine	63935-38-6	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non référencée	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Cyhalothrine	68085-85-8	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non référencée	diptères sur bovins	<i>a priori</i> oui
Gamma-cyhalothrine	76703-62-3	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouches ectoparasite	<i>a priori</i> oui
Lambda-cyhalothrine	91465-08-6	Pyréthriinoïdes	oui	oui	oui	mouche mineuse des céréales	pas de références diptères	oui
Cyfluthrine	68359-37-5	Pyréthriinoïdes	oui	oui	oui	mouche mineuse des céréales ...	culicidés et muscidés	oui
Beta-cyfluthrine	68359-37-5	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	mouche mineuse des céréales	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Cyperméthrine	52315-07-8	Pyréthriinoïdes	oui	oui	oui	mouche grise céréales TS	mouches et moustiques	oui
Alpha-cyperméthrine	67375-30-8	Pyréthriinoïdes	oui	oui	non	mouche mineuse des céréales ...	diptères, mouche domestique et moustiques	oui
Beta-cyperméthrine	65731-84-2	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non référencée	moustiques, diptères	oui
Zeta-cyperméthrine	52315-07-8	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisé sur diptères	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Cyphénothrine	39515-40-7	Pyréthriinoïdes	oui	oui	oui	non autorisée en France	mouche domestique et santé	oui
d,d-trans-Cyphénothrine	-	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	oui	non applicable	non autorisée en France	mouche domestique	oui

Substance active	CASRN	Famille chimique	Utilisée ailleurs dans le monde en LAV	Recommandée par le WHOPEP	Usages contre diptères revendiqués dans le dossier européen biocides	Autorisations françaises en usages agricoles et assimilés (base e-phy)	Activité, usages agricoles et assimilés (Pesticide Manual, Index ACTA)	Efficacité contre moustiques étudiée ou rapportée
Deltaméthrine	52918-63-5	Pyréthriinoïdes	oui	oui	non	mouche mineuse des céréales	muscidés, tabanidés sur bétail	oui
Empenthrine	54406-48-3	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	oui	non référencée	pas de références diptères	oui
Esfenvalérate	66230-04-4	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	oui	cécidomyies du pois	diptères	oui
Etofenprox	80844-07-1	Pyréthriinoïdes	oui	oui	oui	non autorisée sur diptères	pas de références diptères	oui
Fenpropathrine	39515-41-8 / 64257-84-7	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	pas de référence diptères (acaricide et insecticide)	<i>a priori</i> oui
Fenvalérate	51630-58-1	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diptères	<i>a priori</i> oui
Flucythrinate	70124-77-5	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Imiprothrine	72963-72-5	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non	non référencée	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Kadéthrine	58769-20-3	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche domestique et moustiques	oui
Métofluthrine	240494-70-6	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	oui	non référencée	non référencée	oui
Perméthrine	52645-53-1	Pyréthriinoïdes	oui	oui	non	non autorisée sur diptères	locaux d'élevage, diptères	oui
Phénothrine	26002-80-2	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	culicidés et muscidés	oui
d-Phénothrine (Sumithrine)	73170-79-3	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	oui	oui	non autorisée en France	culicidés et muscidés	oui
Pralléthrine	23031-36-9	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	oui	non référencée	culicidés et muscidés	oui
Resméthrine	10453-86-8	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	oui	non applicable	non autorisée en France	diptères	oui
Bioresméthrine	28434-01-7	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	oui	non applicable	non autorisée en France	culicidés et muscidés	oui
Silafluofen	105024-66-6	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diptères	<i>a priori</i> oui
Tau-fluvalinate	102851-06-9	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	cécidomyies des céréales	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Téfluthrine	79538-32-2	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	mouche grise des céréales	diptères	<i>a priori</i> oui
Tetraméthrine	7696-12-0	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	oui	cf. d-Tetraméthrine	cf. d-Tetraméthrine	oui

Substance active	CASRN	Famille chimique	Utilisée ailleurs dans le monde en LAV	Recommandée par le WHOPEP	Usages contre diptères revendiqués dans le dossier européen biocides	Autorisations françaises en usages agricoles et assimilés (base e-phy)	Activité, usages agricoles et assimilés (Pesticide Manual, Index ACTA)	Efficacité contre moustiques étudiée ou rapportée
d-Tetraméthrine	1166-46-7	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	oui	ordures	mouches et moustiques	oui
Tralométhrine	66841-25-6	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	culicidés et muscidés	oui
Transfluthrine	118712-89-3	Pyréthriinoïdes	<i>a priori</i> non	non	oui	non référencée	mouches et moustiques	oui
Pyréthrines	8003-34-7	Pyréthrines	oui	non	non	non autorisée sur diptères	pas de références diptères	oui
Azaméthipos	35575-96-3	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	pas de dossier	non autorisée sur végétal, référence CEB mouches bâtiment d'élevage	diptères, moustiques	oui
Azinphos-méthyle	86-50-0	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diptères	<i>a priori</i> oui
Bromophos-éthyle	4824-78-6	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche du chou	<i>a priori</i> oui
Chlorfenvinphos	470-90-6	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouches	<i>a priori</i> oui
Chlorpyriphos	2921-88-2	Organophosphorés	oui	oui	non applicable	mouche oignon échalote	moustiques, larves et adultes	oui
Chlorpyriphos-méthyle	5598-13-0	Organophosphorés	oui	non	non applicable	non autorisée sur diptères	muscidés, anophèles	oui
Coumafos	56-72-4	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diptères	<i>a priori</i> oui
Cyanophos	2636-26-2	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	culicidés et muscidés	oui
Diazinon	333-41-5	Organophosphorés	oui	non	non applicable	non autorisée sur végétal	diptères	oui
Dichlofenthion	97-17-6	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche de l'oignon, mouche des semis	<i>a priori</i> oui
Dichlorvos	62-73-7	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	oui	mouche méditerranéenne sur agrumes	mouche domestique et moustiques	oui
Diméthoate	60-51-5	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	mouche de la cerise	diptères	<i>a priori</i> oui
Ethion (= diéthion)	563-12-2	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche du chou	<i>a priori</i> oui
Ethoprophos	13194-48-4	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	nématodes et taupins	nématodes	<i>a priori</i> oui
Fenchlorphos	299-84-3	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche des bâtiments d'élevage	<i>a priori</i> oui

Substance active	CASRN	Famille chimique	Utilisée ailleurs dans le monde en LAV	Recommandée par le WHOPEs	Usages contre diptères revendiqués dans le dossier européen biocides	Autorisations françaises en usages agricoles et assimilés (base e-phy)	Activité, usages agricoles et assimilés (Pesticide Manual, Index ACTA)	Efficacité contre moustiques étudiée ou rapportée
Fénitrothion	122-14-5	Organophosphorés	oui	oui	non applicable	non autorisée sur végétal	mouches domestiques, larves moustiques	oui
Fenthion	55-38-9	Organophosphorés	oui	oui	non applicable	non autorisée en France	mouches et moustiques	oui
Fonofos	944-22-9	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche de la carotte et de l'oignon	<i>a priori</i> oui
Formothion	2540-82-1	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche de l'olive, de l'asperge ...	<i>a priori</i> oui
Heptenophos	23560-59-0	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diptères	<i>a priori</i> oui
Iodofenphos	18181-70-9	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	larves de mouches et moustiques	oui
Malathion	121-75-5	Organophosphorés	oui	oui	non applicable	non autorisée sur végétal	culicidés, diptères	oui
Mecarbam	2595-54-2	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche de l'oignon	<i>a priori</i> oui
Naled	300-76-5	Organophosphorés	oui	non	oui	non autorisée en France	mouches et moustiques	oui
Ométhoate	1113-02-6	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	cécidomyies	<i>a priori</i> oui
Phenthoate	2597-03-7	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	moustiques	oui
Phorate	298-02-2	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	agromyzides	<i>a priori</i> oui
Phosmet	732-11-6	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée sur diptères	mouche des fruits	<i>a priori</i> oui
Phosphamidon	13171-21-6	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche des fruits, de l'olive	<i>a priori</i> oui
Phoxime	14816-18-3	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	anti-fourmi	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Pirimiphos-éthyle	23505-41-1	Organophosphorés	oui	non	non applicable	non autorisée en France	diptères du sol	oui
Pirimiphos-méthyle	29232-93-7	Organophosphorés	oui	oui	non applicable	produits récoltés, non autorisée sur diptères	pas de références diptères	oui
Propétamphos	31218-83-4	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée sur végétal	mouches et moustiques	oui
Pyraclufos	77458-01-6	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	non référencée	<i>a priori</i> oui
Pyridaphenthion	119-12-0	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche de l'oignon	<i>a priori</i> oui

Substance active	CASRN	Famille chimique	Utilisée ailleurs dans le monde en LAV	Recommandée par le WHOPEs	Usages contre diptères revendiqués dans le dossier européen biocides	Autorisations françaises en usages agricoles et assimilés (base e-phy)	Activité, usages agricoles et assimilés (Pesticide Manual, Index ACTA)	Efficacité contre moustiques étudiée ou rapportée
Quinalphos	13593-03-8	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diptères	<i>a priori</i> oui
Sulfotep	3689-24-5	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	sciaridés et phoridés	<i>a priori</i> oui
Tebupirimfos	96182-53-5	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non référencée	diptères du sol, diabrotica	<i>a priori</i> oui
Terbufos	13071-79-9	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diabrotica, mouche de l'oignon, mouche du chou	<i>a priori</i> oui
Téméphos	3383-96-8	Organophosphorés	oui	oui	non applicable	non autorisée sur végétal	diptères, larves	oui
Trichlorfon	52-68-6	Organophosphorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	logements animaux	diptères	<i>a priori</i> oui
Aldicarbe	116-06-3	Carbamates	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	agromyzides	<i>a priori</i> oui
Bendiocarbe	22781-23-3	Carbamates	oui	oui	oui	ordures	culicidés et muscidés	oui
Benfuracarbe	82560-54-1	Carbamates	<i>a priori</i> non	non	non applicable	mouche du chou	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Carbofuran	1563-66-2	Carbamates	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche des fruits, sciaridés	<i>a priori</i> oui
Carbosulfan	55285-14-8	Carbamates	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	cécidomyies	oui
Formétanate	22259-30-9	Carbamates	<i>a priori</i> non	non	non applicable	pégomyie betterave	diptères	<i>a priori</i> oui
Méthiocarbe (= mercaptodiméthur)	2032-65-7	Carbamates	<i>a priori</i> non	non	non applicable	tipules betterave	diptères	<i>a priori</i> oui
Méthomyl	16752-77-5	Carbamates	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée sur végétal	diptères	<i>a priori</i> oui
Propoxur	114-26-1	Carbamates	oui	oui	non applicable	non autorisée en France	diptères, moustiques	oui
Chlordane	57-74-9	Organochlorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouche du chou, des légumes	<i>a priori</i> oui
DDT	50-29-3	Organochlorés	oui	oui	non applicable	non autorisée en France	moustiques	oui
Endosulfan	115-29-7	Organochlorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France, mais n'existait pas d'usages diptère	mouche Tsé Tsé	<i>a priori</i> oui
Lindane	58-89-9	Organochlorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisé en France	culicidés et muscidés	oui
Méthoxychlor	72-43-5	Organochlorés	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisé en France	analogue du DDT	<i>a priori</i> oui

Substance active	CASRN	Famille chimique	Utilisée ailleurs dans le monde en LAV	Recommandée par le WHOPEs	Usages contre diptères revendiqués dans le dossier européen biocides	Autorisations françaises en usages agricoles et assimilés (base e-phy)	Activité, usages agricoles et assimilés (Pesticide Manual, Index ACTA)	Efficacité contre moustiques étudiée ou rapportée
Acétamipride	135410-20-7	Néonicotinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non	cécidomyies des poirettes	pas de références diptères	oui
Clothianidine	210880-92-5	Néonicotinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non	non autorisée sur diptères	pas de références diptères	oui
Dinotéfuran	165252-70-0	Néonicotinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diptères, mouches mineuses	oui
Imidaclopride	138261-41-3	Néonicotinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non	pégomyies betterave	pas de références diptères	oui
Nitenpyram	150824-47-8	Néonicotinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Thiaclopride	443096-59-1	Néonicotinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	pégomyies betterave, mouche mineuse et cécidomyies des céréales	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Thiaméthoxam	153719-23-4	Néonicotinoïdes	<i>a priori</i> non	non	non	mouche mineuse culture florale	pas de références diptères	oui
Chlorantraniliprole	500008-45-7	Anthranilamides	<i>a priori</i> non	non	non applicable	mouche de la carotte	diptères	<i>a priori</i> oui
Chlorfénapyr	122453-73-0	Arylpyrroles	<i>a priori</i> non	non	non	non autorisée en France	pas de références diptères	oui
Abamectine	71751-41-2	Avermectines	<i>a priori</i> non	non	non	mouche mineuse scarole, frisée	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Indoxacarbe	173584-44-6	Oxadiazines	<i>a priori</i> non	non	non	non autorisée sur diptères	pas de références diptères	oui
Ethiprole	181587-01-9	Phénylpyrazoles	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non référencée	pas de références diptères	<i>a priori</i> oui
Fipronil	120068-37-3	Phénylpyrazoles	<i>a priori</i> non	non	non	non autorisée sur végétal	pas de références diptères	oui
Spinetoram	187166-40-1 / 187166-15-0	Spinosynes	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diptères	<i>a priori</i> oui
Spinosad	131929-60-7	Spinosynes	oui	oui	non	drosophile vigne, mouche méditerranéenne des fruits	diptères parasite du bétail	oui
Métaflumizone	139968-49-3	Autres	<i>a priori</i> non	non	non applicable	pas encore autorisée en France	diptères	<i>a priori</i> oui
Pipéronyl butoxide (PBO)	51-03-6	Autres	<i>oui</i>	non	oui	synergiste des pyréthri-noïdes	synergiste des pyréthri-noïdes	oui
Diflubenzuron	35367-38-5	Benzoyl urées	oui	oui	oui	moucheron	mouches et moustiques	oui

Substance active	CASRN	Famille chimique	Utilisée ailleurs dans le monde en LAV	Recommandée par le WHOPEs	Usages contre diptères revendiqués dans le dossier européen biocides	Autorisations françaises en usages agricoles et assimilés (base e-phy)	Activité, usages agricoles et assimilés (Pesticide Manual, Index ACTA)	Efficacité contre moustiques étudiée ou rapportée
						champignon de couche, gites larvaires		
Hexaflumuron	86479-06-3	Benzoyl urées	<i>a priori</i> non	non	non	non autorisée en France	diptères, coton, pomme de terre	oui
Novaluron	116714-46-6	Benzoyl urées	oui	oui	non applicable	non autorisée sur diptères	mineuses foliaires, agromyzides	oui
Téflubenzuron	83121-18-0	Benzoyl urées	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	mouches et moustiques, plutôt larvicide	oui
Triflumuron	64628-44-0	Benzoyl urées	oui	oui	non	bâtiments d'élevage	diptères, larves de mouches	oui
Azadirachtine	11141-17-6	Régulateurs de croissance	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	pas de références diptères	oui
Cyromazine	66215-27-8	Régulateurs de croissance	<i>a priori</i> non	non	oui	moucheron champignon de couche	larves de diptères	oui
Dicyclanil	112636-83-6	Régulateurs de croissance	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non référencée	haute spécificité diptères et syphonoptères	<i>a priori</i> oui
Fénoxycarbe	79127-80-3	Régulateurs de croissance	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée sur diptères	larves de moustiques	oui
Hydroprène	41205-09-8 / 41096-46-2	Mimétique d'hormones juvéniles	<i>a priori</i> non	non	non applicable	non autorisée en France	diptères	<i>a priori</i> oui
Méthoprène	40596-69-8	Mimétique d'hormones juvéniles	oui	oui	non applicable	non autorisée en France	spécifique diptères, gites larvaire de moustique	oui
S-méthoprène	65733-16-6	Mimétique d'hormones juvéniles	<i>a priori</i> non	non	non	cf. Méthoprène	cf. Méthoprène	oui
Pyriproxyfène	95737-68-1	Mimétique d'hormones juvéniles	oui	oui	oui	non autorisée sur diptères	mouches et moustiques, larvicides	oui
<i>Bs</i>	-	Microorganisme	oui	oui	oui	non autorisée sur végétal	larves de moustiques	oui
<i>Bti</i>	-	Microorganisme	oui	oui	oui	non autorisée sur végétal	larves de moustiques	oui

4.3 Hiérarchisation par la méthode multicritère SIRIS

4.3.1 Introduction

L'identification d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle nécessite la prise en compte d'informations de nature différente, exprimées d'une façon quantitative ou qualitative par des experts aux compétences complémentaires. Elle doit conduire à une prise de décision résultant de l'utilisation optimale de l'ensemble des informations et connaissances disponibles à un instant donné. Dans ce contexte, les méthodes multicritères fournissent une aide rationnelle et structurée qui permet au responsable de la décision d'effectuer les meilleurs choix possibles. En effet, ces techniques ont été spécialement développées pour résoudre des problèmes faisant intervenir des critères quantitatifs, semi-quantitatifs et/ou qualitatifs dans le cadre d'un processus décisionnel. Parvenir à un agrément entre experts sur l'importance relative des différents critères peut évidemment être complexe et difficile. L'analyse multicritère peut aider à évaluer l'importance relative de tous les critères sélectionnés par les experts et refléter cette importance dans le processus de décision finale. Les méthodes multicritères permettent d'intégrer au mieux les avis des experts impliqués dans l'analyse. Chaque expert donne sa propre opinion et contribue de manière distincte et identifiable à la recherche d'une solution optimale conjointe qui n'est pas figée. En effet, les méthodes multicritères sont des outils de dialogue entre experts ainsi qu'entre experts et décideurs, permettant facilement et d'une façon transparente de tester de nouvelles hypothèses, d'ajouter des contraintes, etc. Il existe de nombreuses méthodes multicritères présentant leurs avantages et inconvénients respectifs (Ben Mena 2000; Pardalos *et al.*, 2010). Dans le cadre de cette étude, nous avons choisi la méthode SIRIS (Système d'Intégration des Risques par Interaction de Scores) développée par Vaillant *et al.* (Vaillant *et al.*, 1995) et qui est couramment utilisée pour évaluer des risques et dangers environnementaux (Vincent *et al.*, 2000; Guerbet et Jouany, 2002; Rousseaux *et al.*, 2005; Devillers *et al.*, 2005; Devillers *et al.*, 2009; Devillers *et al.*, 2009).

La méthode SIRIS nécessite en premier lieu de choisir les critères permettant au mieux de décrire les objets que l'on veut classer les uns par rapport aux autres. Ces critères peuvent être quantitatifs, semi-quantitatifs ou purement qualitatifs (Devillers *et al.*, 2005; Devillers *et al.*, 2009; Devillers *et al.*, 2009). Ils sont ensuite hiérarchisés selon la problématique étudiée et selon l'importance que les experts leur accordent pour représenter cette problématique. Il est possible de considérer que deux variables ont la même importance. Les valeurs de ces variables sont transformées en modalités : favorable (f) / défavorable (d) ou, favorable (f) / moyennement favorable (m) / défavorable (d). Une échelle min/max de scores est ensuite établie selon des règles d'incrémentation très précises dont les principes sont détaillés par Vaillant *et al.* (Vaillant *et al.*, 1995).

La Figure 2 montre un exemple de construction d'échelle de scores SIRIS pour un système à trois critères (C1, C2 et C3) présentant chacune trois modalités et avec la hiérarchie suivante : C1 > C2 > C3.

C1	C2	C3	Score
f = 0	f = 0	f = 0	0
		m = 1	1
		d = 2	2
	m = 2	f = 0	2
		m = 1	3
		d = 3	5
		f = 0	5
	d = 5	m = 2	7
		d = 4	9
		f = 0	4
m = 4	f = 0	m = 1	5
		d = 3	7
		f = 0	7
	m = 3	m = 2	9
		d = 4	11
		f = 0	10
		m = 2	12
	d = 6	d = 5	15
		f = 0	8
		m = 2	10
d = 8	f = 0	d = 4	12
		f = 0	11
		m = 2	13
	m = 3	d = 5	16
		f = 0	15
		m = 3	18
		d = 6	21
	d = 7	f = 0	15
		m = 3	18
			d = 6

Figure 2 : Echelle SIRIS de scores pour un système à trois critères (C1, C2, C3) présentant trois modalités et avec C1 > C2 > C3

4.3.2 Protocole de l'analyse SIRIS

L'ensemble des 129 substances potentiellement efficaces sur moustiques a été intégré dans deux analyses SIRIS distinctes : une analyse portant sur les larvicides et une analyse portant sur les adulticides. Ont toutefois été d'emblée exclus de la liste des adulticides, les larvicides spécifiques : les régulateurs de croissance (méthoprène, s-méthoprène, hydroprène, dicyclanil, cyromazine, fénoxycarbe, azadirachtine), les benzoyl-urées (diflubenzuron, triflumuron, novaluron, hexaflumuron, téflubenzuron), le *Bti*, le *Bs*, et le pyriproxifène.

4.3.2.1 Choix des critères et de leurs modalités

Dans le cadre de cette étude, deux types de critères ont été pris en compte. Ceux caractérisant les effets écotoxicologiques et toxicologiques des insecticides et ceux permettant d'estimer leur devenir dans l'environnement.

4.3.2.1.1 Choix des critères caractérisant les effets toxicologiques

Les traitements de LAV exposent en premier lieu les opérateurs. L'exposition est surtout cutanée et respiratoire ; elle est fréquente, en particulier lors d'épidémies. La population générale est également exposée aux insecticides de LAV, pendant les traitements (par voies cutanée et respiratoire), et aux résidus après les traitements (par voies cutanée et éventuellement orale). La

caractérisation de la toxicité des insecticides pour toutes ces voies et toutes ces durées est donc indispensable.

La caractérisation de la toxicité intrinsèque d'un insecticide est complexe et nécessite de très nombreux essais, *in vitro* et *in vivo*, rassemblant une batterie de critères. La caractérisation du danger est basée sur des relations effet/dose (ou effet/concentration) à partir desquelles des doses critiques sont déterminées. La robustesse de la dose critique ainsi obtenue dépend à la fois du nombre d'études disponibles (donc des données disponibles) et de leur qualité. Une DL₅₀ (dose létale pour 50 % de la population) peut être utilisée, par exemple, comme dose critique dans le cadre d'une toxicité aiguë ; elle est utilisée pour la classification et l'étiquetage des substances et produits. Une NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level* ou concentration sans effet toxique observé) peut être utilisée comme dose critique dans le cadre d'une toxicité chronique. Pendant cette étape, l'importance qualitative de l'effet indésirable et sa réversibilité sont considérées. Dans le cas d'effets irréversibles, l'étendue des séquelles est prise en compte.

L'identification et la caractérisation des effets indésirables provoqués par une substance correspondent à sa toxicité intrinsèque. Mais des paramètres extrinsèques peuvent moduler cette toxicité. Parmi ces paramètres extrinsèques, la formulation de la substance active (par exemple la présence de tensio-actifs) et la voie d'exposition (cutanée, respiratoire, orale) sont les plus importantes car elles ont une influence directe sur la biodisponibilité de la substance active et donc sur l'exposition systémique.

Les critères retenus pour caractériser les effets toxicologiques sont décrits ci-dessous.

■ La dose létale 50 % (DL₅₀) orale chez le rat

La dose létale pour 50 % de la population (DL₅₀, en mg de substance active/kg de poids vif) est une valeur toxicologique de référence pour la toxicité aiguë. Elle est déterminée en exposant des lots d'animaux à différentes doses uniques de la substance à tester (exceptionnellement, l'exposition peut être fractionnée sur une durée inférieure à 24 h). Les animaux sont ensuite maintenus sous observation pendant 14 j et tous les effets néfastes observés sont enregistrés. Cet essai apporte de nombreuses informations qualitatives et quantitatives. Bien qu'étant une donnée quantitative, la DL₅₀ n'est pas une constante biologique. Elle dépend de nombreux facteurs comme par exemple : l'espèce, la souche, le sexe, l'individu, l'âge des animaux, les conditions zootechniques, la voie d'administration de la substance. Par conséquent, la détermination d'une DL₅₀ doit se faire en respectant les bonnes pratiques définies par les guides de l'OCDE et il est indispensable de préciser, à chaque fois, au minimum l'espèce animale testée et la voie d'administration. Par conséquent, il est nécessaire d'apprécier la validité et la pertinence de la DL₅₀ en fonction des conditions expérimentales du laboratoire qui l'a déterminée avant de la sélectionner. La DL₅₀ quantifie la toxicité aiguë des différentes substances testées : plus la DL₅₀ est faible, plus la toxicité aiguë de la substance est grande. Grâce à cette valeur, il est possible de comparer et de classer les substances. De plus, une étude a montré qu'il y avait une assez bonne corrélation entre la DL₅₀ rat et souris et la toxicité aiguë pour l'homme (Walum 1998). Dans le cadre de notre analyse, la DL₅₀ orale rat (en mg de substance active/ kg de poids vif) a permis de classer les insecticides en trois catégories, présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Classification des substances selon la DL₅₀ orale chez le rat (en mg de substance active/kg de poids vif)

	Défavorable	Moyennement défavorable	Favorable
DL ₅₀ orale rat	DL ₅₀ < 100	100 ≤ DL ₅₀ < 2 000	DL ₅₀ ≥ 2 000

Les bornes ont été choisies par les experts pour que les insecticides soient répartis dans les trois classes de manière équilibrée. La limite supérieure (2 000 mg/kg) correspond à la limite de

classification des substances d'après le règlement européen 1272/2008 et la directive européenne 67/548/EEC.

■ La cancérogénicité

Le phénomène de cancérogénèse concerne la formation de lésions néoplasiques par des substances chimiques. Il peut s'agir de tumeurs malignes épithéliales (carcinomes) ou mésoenchymateuses (sarcomes). Si les données humaines provenant d'études épidémiologiques sont d'une valeur inestimable pour déterminer le pouvoir cancérogène d'une substance, elles sont malheureusement peu nombreuses. Conséquemment, d'un point de vue réglementaire, on utilise des tests *in vivo* sur le rat et la souris. Les deux sexes doivent être inclus dans ces études car des différences de réponses aux molécules cancérogènes ont été mises en évidence pour de nombreuses substances. Dans le cadre de la présente analyse, pour qu'un insecticide soit classé comme non cancérogène (classe favorable), il fallait obligatoirement que le résultat soit négatif sur les tests rats et souris pour les deux sexes (N2N2). Dans le cas contraire (N pour seulement une espèce et/ou un sexe, au moins un P pour une des deux espèces ou un des deux sexes) ou en l'absence de résultats, le pesticide a été classé comme cancérogène (classe défavorable). Cette approche pire-cas n'a souffert que de deux exceptions. En effet, malgré l'absence de données de cancérogénicité pour le *Bs* et le *Bti*, ils ont été classés en non cancérogènes car leur potentiel cancérogène a été jugé improbable au vu de leur mécanisme d'action.

■ Les effets potentiels sur les systèmes endocriniens

Selon la définition adoptée par la Commission Européenne à l'issue du Workshop de Weybridge, UK, en 1996, un perturbateur endocrinien (PE) est « *an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations* ». Cette définition est également celle adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2002 (2002). De façon complémentaire, l'US EPA précise qu'un perturbateur endocrinien peut interférer avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la fixation au(x) récepteur(s), l'action, ou l'élimination d'hormones naturelles impliquées dans le maintien de l'homéostasie (métabolisme cellulaire normal), la reproduction, le développement et/ou le comportement d'un organisme. D'une manière générale, différents mécanismes d'action des PE ont été décrits (Fisher 2004; Tabb et Blumberg, 2006; Swedenborg *et al.*, 2009; Gore 2010; Jugan *et al.*, 2010) mais la plupart demeurent très mal connus. Parmi tous les effets possibles, l'action sur les récepteurs aux hormones sexuelles est la mieux (ou moins mal) renseignée. C'est la raison pour laquelle, dans le cadre des travaux du groupe de travail, les informations relatives aux PE concernent uniquement les effets médiés par les récepteurs aux stéroïdes, pour lesquels les informations étaient facilement accessibles dans des bases de données et dans des études de *screening*.

Ces informations reposent sur l'utilisation d'outils de criblage *in vitro*, comme les tests d'affinité aux récepteurs aux androgènes, aux œstrogènes et à l'aromatase, basés sur des systèmes cellulaires utilisant des gènes rapporteurs (Fisher 2004; Kojima *et al.*, 2004; Tabb et Blumberg, 2006; Lemaire *et al.*, 2006; Takeuchi *et al.*, 2006; Takeuchi *et al.*, 2008; Swedenborg *et al.*, 2009; Gore 2010; Jugan *et al.*, 2010; Kojima *et al.*, 2011), mis en œuvre pour identifier des propriétés PE sur un large panel de pesticides. En particulier, la présence de composés à activité œstrogénomimétique ou androgénique peut être étudiée grâce aux tests levures YES (*Yeast Estrogen Screen*) ou YAS (*Yeast Androgen screen*), respectivement. Ces tests permettent aussi la mesure d'activités antagonistes (anti-œstrogéniques et anti-androgéniques) par compétition avec les hormones naturelles. Les tests *in vitro* sont considérés comme les outils les plus performants pour identifier le potentiel PE d'une substance au travers de son mécanisme d'action à l'échelle moléculaire. Néanmoins, l'induction de modifications du fonctionnement endocrine par une substance exogène n'induit pas forcément d'effets néfastes sur les organismes et/ou leurs descendants, si bien qu'au regard du nouveau règlement européen (EC 1107/2009), la pertinence

du critère d'exclusion basé sur les propriétés PE des substances est actuellement controversée (Bars *et al.*, 2011).

Dans le cadre de notre analyse, l'identification du potentiel PE des insecticides s'est appuyée sur les résultats de tests *in vitro*, tels qu'indiqués précédemment, ainsi que sur ceux figurant dans les bases de données (US-EPA, Commission Européenne, FOOTPRINT-PPDB). *In fine*, ont été classés comme favorables, les insecticides conduisant à des résultats négatifs dans tous les tests *in vitro* et mentionnés comme non perturbateur endocrinien dans les bases de données consultées. Dans le cas contraire (c.-à-d. insecticides ayant conduit à des résultats positifs dans au moins un test *in vitro* et mentionnés comme perturbateur endocrinien possible ou suspecté dans les bases de données) ou en l'absence de données, les insecticides ont été classés comme défavorables pour le caractère PE.

4.3.2.1.2 Choix des critères caractérisant les effets écotoxicologiques

Dans le cas de la lutte antivectorielle, l'exposition des différents compartiments environnementaux est différente selon le type et le lieu des traitements (traitement larvicide ou adulticide, intradomiciliaire, urbain ou rural). L'exposition des organismes non-cibles est donc à la fois fonction des doses et des modes d'application des produits (pulvérisation intradomiciliaire, spatiale, ou traitement des gîtes aquatiques ; taille des gouttelettes et leur dérive possible dans l'atmosphère...), mais aussi de leur devenir et de leur comportement dans l'environnement (persistance, stabilité, temps de demi-vie, potentiel d'accumulation, d'évaporation, de transformation, de dégradation...).

Les traitements intradomiciliaires induisent peu d'exposition des compartiments de l'environnement, et les risques associés sont essentiellement ceux des applicateurs et des résidants des logements traités. Cependant, une contamination indirecte de l'environnement est possible par les eaux usées et les boues traitées dans les stations d'épuration, qui se retrouvent dans le milieu naturel.

Par contre, les traitements adulticides ou larvicides, urbain ou rural, induisent une exposition des différents compartiments de l'environnement, à savoir :

- le compartiment atmosphérique : les insecticides peuvent se retrouver dans l'atmosphère pendant le processus de pulvérisation, sous forme d'aérosols ou en phase gazeuse mais également suite à l'application, par volatilisation à partir du sol, de l'eau et de la végétation. L'importance de la dérive de pulvérisation dépend des caractéristiques physiques de l'application par pulvérisation, du matériel utilisé, de la taille des gouttelettes et de la hauteur au-dessus du sol à laquelle la pulvérisation a été faite ;
- les compartiments eau de surface et sédiment : leur contamination par les traitements larvicides est directe. La contamination par les traitements adulticides se fait par la dérive des aérosols. Dans la réglementation européenne (phytosanitaires et biocides), les tests à court et long termes sont réalisés sur trois niveaux trophiques : micro-algue, daphnie et poisson ;
- le compartiment terrestre : le sol peut être contaminé par dérive de pulvérisation lors de l'application des larvicides sur les eaux de surface en milieu rural, ou par déversement des contenants traités en milieu urbain. Des phénomènes de volatilisation à partir des surfaces traitées peuvent également contribuer à la contamination des sols, par redéposition après un passage plus ou moins long dans le compartiment atmosphérique. Pour les adulticides, l'exposition du compartiment terrestre se fait par dépôts des brouillards de pulvérisation, ou des produits en phase gazeuse après volatilisation. Les tests portent sur des espèces telles que les vers de terre et les collemboles, ou sur la transformation du carbone et de l'azote par les micro-organismes. Pour les arthropodes terrestres non-cibles, les espèces retenues pour les insecticides sont les abeilles et d'autres insectes utiles. Pour les vertébrés terrestres, les tests à court et long terme sont réalisés sur les oiseaux et les petits mammifères herbivores ou insectivores.

Le danger est caractérisé à partir d'essais d'écotoxicité, réalisés selon des protocoles rigoureux et normalisés au niveau international, par des lignes directrices. Les résultats de ces tests donnent les valeurs de toxicité, exprimées le plus souvent en termes de :

- DL₅₀ ou dose létale 50, induisant 50 % de mortalité au sein d'un lot d'individus exposés ;
- CE₅₀ ou concentration effective induisant 50 % de l'effet recherché au sein d'un lot d'individus exposés ;
- CSEO ou concentration sans effet observé ; c'est la dose la plus élevée pour laquelle il n'y a aucun effet sur les organismes testés.

Dans le but de calculer une concentration environnementale prédite sans effet ou *PNEC* (*Predicted Non Effect Concentration*), des facteurs de sécurité sont appliqués aux valeurs d'écotoxicité les plus faibles disponibles, et ce pour toutes les espèces testées. Ces facteurs sont fonction du nombre et de la nature des résultats disponibles. Le calcul de la PNEC permet de s'assurer que les résultats disponibles représentent au mieux les conditions de l'environnement réel à prendre en considération.

Les critères caractérisant les effets écotoxicologiques retenus sont décrits ci-dessous.

■ Les doses létales 50 % (DL₅₀) orale et de contact sur l'abeille (*Apis mellifera*)

Les doses létales 50 % (DL₅₀ en µg/abeille) orale et de contact sur l'abeille (*Apis mellifera*) sont requises réglementairement pour la mise sur le marché des pesticides (Devilleers et Pham-Delègue, 2002). Les abeilles représentent les insectes pollinisateurs dont le rôle au niveau des écosystèmes terrestres et dans le maintien de la biodiversité est indispensable.

Les bornes retenues pour l'analyse SIRIS ont été fixées en accord avec la réglementation pour la classification des substances chimiques et en veillant à l'équilibre des trois classes considérées :

- « favorable » si la DL₅₀ est ≥ 1 µg/abeille ;
- « moyennement favorable » si la valeur de la DL₅₀ est comprise dans l'intervalle « < 1 à $\geq 0,01$ µg/abeille » ;
- « défavorable » si la DL₅₀ est $< 0,01$ µg/abeille.

■ La concentration efficace 50 % (CE₅₀) sur la daphnie (*Daphnia magna*)

La toxicité aiguë des insecticides sur crustacé d'eau douce est déterminée à partir de tests d'immobilisation standardisés sur la daphnie, habituellement *Daphnia magna* Straus (NF EN ISO 6341, 1996 ; OCDE 202, 2004). De jeunes daphnies, âgées de moins de 24 heures au début du test, sont exposées à une gamme des concentrations de la substance testée (au moins cinq concentrations) pendant une période de 48 heures. L'immobilisation est enregistrée à 24 heures et à 48 heures et comparée aux valeurs contrôles. Les résultats sont analysés afin de calculer la CE₅₀ à 48 h. La détermination de la CE₅₀ à 24 h est facultative.

Les bornes de la CE₅₀ sur daphnie retenues pour l'analyse SIRIS ont été fixées en accord avec la réglementation pour la classification des substances chimiques et en veillant à l'équilibre des trois classes considérées :

- « favorable » si la CE₅₀ est ≥ 1 mg/L ;
- « moyennement favorable » si la valeur de la CE₅₀ est comprise dans l'intervalle « < 1 à $\geq 0,01$ mg/L » ;
- « défavorable » si la CE₅₀ est $< 0,01$ mg/L.

■ La concentration létale 50 % (CL₅₀) sur poisson

Les poissons d'eau douce représentent les vertébrés aquatiques, non ciblés mais susceptibles d'être exposés aux insecticides de LAV. La concentration létale 50 % sur poisson d'eau douce est

déterminée à partir de tests standardisés (NF EN ISO 7346 -1, 2 et 3, 1998 ; NF T90 305, 1985 ; OCDE 203, 1992). Il s'agit de tests de toxicité aiguë dans lesquels les poissons (le plus souvent *Danio rerio*, *Salmo gairdneri* ou *Oncorhynchus mykiss*) sont exposés à la substance testée, de préférence pendant une période de 96 heures. Au moins sept poissons doivent être employés pour chaque concentration d'essai et dans les témoins. Les mortalités sont enregistrées à 24, 48, 72 et 96 heures, et les CL₅₀ sont déterminées quand cela est possible.

Les bornes de la CL₅₀ sur poisson retenues pour l'analyse SIRIS ont été fixées en accord avec la réglementation pour la classification des substances chimiques et en veillant à l'équilibre des trois classes considérées :

- « favorable » si la CL₅₀ est ≥ 1 mg/L ;
- « moyennement favorable » si la valeur de la CL₅₀ est comprise dans l'intervalle « < 1 à $\geq 0,01$ mg/L » ;
- « défavorable » si la CL₅₀ est $< 0,01$ mg/L.

4.3.2.1.3 Choix des critères permettant d'estimer le devenir dans l'environnement des insecticides

De la même façon, les cinq critères suivants ont été retenus pour caractériser le comportement des pesticides dans l'environnement.

■ Le coefficient de partage 1-octanol/eau

Le coefficient de partage 1-octanol/eau, exprimé sous forme logarithmique (log P) est un paramètre physico-chimique qui traduit le caractère hydrophobe des molécules. Il permet de rendre compte de la faculté d'une molécule organique à s'accumuler dans les parties grasses des organismes ainsi que dans les sols et les sédiments. Puisqu'il est réglementairement admis qu'une molécule ayant une valeur de log P inférieure à 3 ne se bioconcentre pas, cette valeur a été choisie comme borne inférieure permettant de définir la classe favorable. Une valeur de log P ≥ 5 a été choisie comme borne de la classe défavorable. Ce choix correspond à la fois à une réalité biologique et satisfaisait des impératifs statistiques d'équilibre entre classes. Une valeur de log P se situant entre ces deux bornes a été considérée comme moyennement favorable.

■ La pression de vapeur

La pression de vapeur (en Pascal) qui rend compte du degré de volatilisation d'une substance permet, d'une façon générale, d'estimer l'affinité d'une molécule pour le compartiment aérien. Cette propriété physico-chimique dépend fortement de la température à laquelle elle est mesurée. Ainsi, la pression de vapeur d'une molécule augmente avec la température. Une molécule avec une pression de vapeur $< 10^{-5}$ Pa étant considérée comme très peu volatile (Unsworth *et al.*, 1999), cette valeur a été choisie comme borne de la classe favorable. Le seuil de 10^{-2} Pa étant utilisé par la réglementation européenne sur les biocides pour exiger un test de toxicité par inhalation (2000), cette valeur a été choisie comme borne de la classe défavorable. Une valeur de pression de vapeur se situant entre ces deux bornes a été considérée comme moyennement favorable.

■ La dose d'utilisation

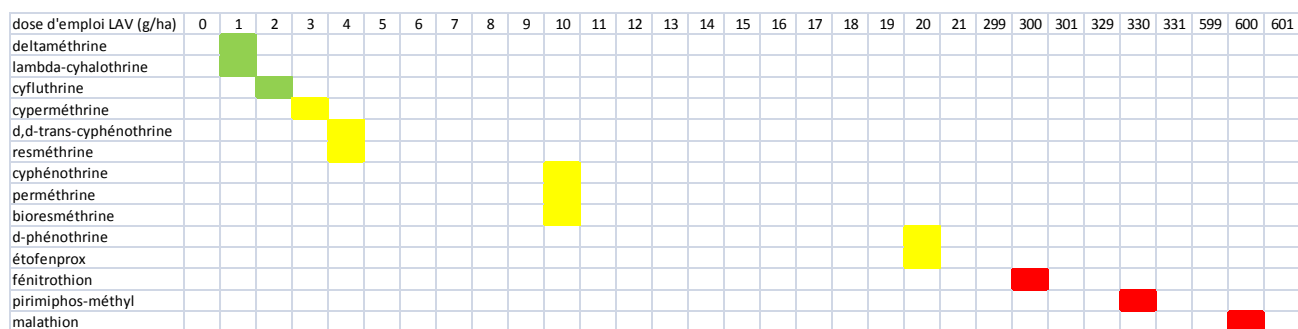
L'une des variables caractérisant le mieux l'exposition est la quantité de substance active utilisée (en g/ha). Les DL₅₀ ainsi que les doses diagnostiques (qui sont des multiples de doses létales) pour les différentes espèces de moustiques d'intérêt seraient les variables illustrant le mieux la quantité de substance active nécessaire. Toutefois, ces données sont difficilement disponibles. La dose d'emploi de substance active est une donnée beaucoup plus accessible et reflète également bien son efficacité, bien qu'elle puisse intégrer l'influence des formulations et des aspects technico-économiques, soit des paramètres non strictement intrinsèques aux substances actives.

Que ce soit les DL₅₀, les CL₅₀ ou les doses d'emploi, les données ne sont vraisemblablement disponibles que pour les substances actives déjà utilisées en LAV, soit très peu de substances. De plus, cela ne présente qu'un intérêt limité dans le cadre de la présente saisine où il s'agit justement d'identifier de nouvelles alternatives aux insecticides déjà utilisés ou connus en LAV. Les données sont en revanche plus nombreuses pour les usages agricoles. Une transposition des doses agricoles en dose LAV doit alors être appliquée afin qu'elles soient comparables avec les doses LAV. La méthode de cette transposition est exposée ci-dessous.

La dose d'emploi peut être interprétée comme la quantité nécessaire de substance active pour être efficace. Plus cette quantité est faible, plus la substance active peut être considérée comme efficace.

Il a été décidé de répartir les doses d'emploi en trois classes. Les bornes de ces classes ont été définies par le regroupement des substances actives. Seules ont été considérées les substances actives pour lesquelles l'indication de la dose d'emploi LAV est disponible auprès du WHOPES :

- un premier groupe comprenant les pyréthrinoïdes les plus actifs (deltaméthrine, lambda-cyhalothrine, cyfluthrine) ;
- un deuxième groupe comprenant les autres pyréthrinoïdes (cyperméthrine, d,d-trans-cyphénothrine, resméthrine, cyphénothrine, perméthrine, bioresméthrine, d-phénothrine, étofenprox) ;
- un troisième groupe où se trouvent tous les autres insecticides.

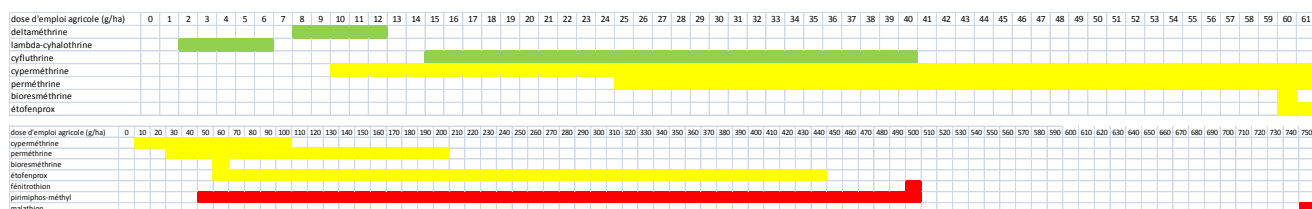


Légende : en vert les « favorables », en jaune les « moyennement favorables », en rouge les « défavorables »

Figure 3 : Doses d'emploi LAV (aspersion spatiale) et répartition dans les classes

Au vu des doses d'emploi en LAV de ces substances actives, des bornes à 2,5 et 25 g/ha permettent de respecter les regroupements des substances actives pré-établis.

Il a ensuite été supposé que la classification des doses agricoles était identique à celle des doses en LAV. Ainsi une substance active classée en « favorable » en dose d'emploi agricole a également été classée comme « favorable » en dose d'emploi en LAV.



Légende : en vert les « favorables », en jaune les « moyennement favorables », en rouge les « défavorables »

Figure 4 : Détermination des bornes de doses d'emploi agricole

Cela permet de situer les bornes pour les doses d'emploi agricole aux alentours de 15-60 g/ha et 50-440 g/ha. Des bornes de 25 et 250 g/ha permettent de conserver la même répartition que celle pré-établie, soit un facteur de transposition de 10 entre les doses d'emploi en LAV et les doses d'emploi agricole.

Au final, la répartition dans les trois classes de dose d'emploi a été réalisée de la manière suivante :

- quand la dose d'emploi en LAV est disponible, les bornes définissant les classes sont 2,5 et 25 g/ha ;
- à défaut, quand seules des doses d'emploi agricole sont disponibles, les bornes définissant les classes sont 25 et 250 g/ha ; pour les cas où la gamme de dose d'emploi d'une substance active s'étale sur deux classes, la décision de la répartition dans une des classes a été faite sur avis d'expert ;
- en dernier recours, la classification a été réalisée sur avis d'expert, selon l'activité de la substance et la dose prévisible.

■ La biodégradation primaire et la biodégradation ultime

La biodégradation primaire représente la première étape de dégradation d'une molécule. Les métabolites issus de cette première étape peuvent continuer à se dégrader jusqu'à l'obtention de dioxyde de carbone, d'eau et de sels inorganiques, ce qui représente la biodégradation ultime. Ces deux propriétés, qui permettent de caractériser la persistance d'une molécule organique dans l'environnement, ont été estimées à partir de modèles de type structure-biodégradabilité. Ainsi, la biodégradabilité primaire a été estimée à partir de BioWin 4 ; la biodégradabilité ultime a été estimée à partir de BioWin 3 (Posthumus *et al.*, 2005; Boethling et Costanza, 2010). Pour BioWin 3, une valeur $\geq 2,75$ a été considérée comme favorable, alors qu'une valeur $< 1,75$ a été considérée comme défavorable. Une valeur se situant entre ces deux bornes a été considérée comme moyennement favorable. Pour BioWin 4, les bornes favorables et défavorables étaient respectivement $> 3,75$ et $\leq 3,25$.

4.3.2.2 Collecte des informations pour le renseignement des critères

Dans le cadre de la hiérarchisation des 129 substances retenues par le groupe d'experts, il a été jugé que la base de données FOOTPRINT-PPDB présentait un bon compromis entre l'exhaustivité des données, leur accessibilité et leur niveau de confiance. Il est entendu que pour une évaluation approfondie d'une substance, il ne serait pas suffisant de recourir à un tel portail sans consulter les données sources.

FOOTPRINT-PPDB renseigne les propriétés physico-chimiques, toxicologiques, écotoxicologiques et le devenir dans l'environnement de nombreux pesticides et de leurs métabolites majeurs (1 380 entrées, dont 928 substances actives et 414 métabolites, au 5 novembre 2008), ce qui fait d'elle l'une des bases les plus complètes sur les pesticides. La consultation de cette base, mise en place dans le cadre du programme européen FOOTPRINT est gratuite. Les mises à jour, journalières ou hebdomadaires, sont réalisées à partir des monographies européennes produites dans le cadre des démarches d'évaluation des risques et de diverses autres sources (organismes de recherche, industriels, etc.). Toutes les données contenues dans cette base sont assorties d'un indice permettant d'identifier leur source et leur qualité.

FOOTPRINT-PPDB a été utilisée comme source d'information de base pour le renseignement de :

- la DL_{50} orale rat ;
- les DL_{50} abeille ;
- la CE_{50} daphnie ;
- la CL_{50} poisson.

Cependant, l'exhaustivité de FOOTPRINT-PPDB n'étant pas totale pour les 129 substances, il a été nécessaire d'utiliser d'autres sources d'informations :

- le Pesticide Manual (Tomlin 2009), qui comporte des données (nomenclature, propriétés physico-chimiques, toxicité, écotoxicité, devenir dans l'environnement, usages, mode d'action et commercialisation) sur 898 substances actives. Les mises à jour sont annuelles ;
- les dossiers biocides et phytosanitaires européens, disponibles sur les sites Internet du CIRCA, de la DG Sanco de la Commission européenne et de l'Efsa, dont la fiabilité est bonne mais qui concernent peu de substances ;
- les spécifications de l'OMS pour les pesticides destinés à un usage de santé publique, disponibles sur le site Internet du WHOPES ;
- e-chem Portal, le portail de l'OCDE sur les informations sur les substances chimiques ;
- les monographies de l'ex-PSD (Pesticides Safety Directorate), disponibles sur le site Internet du CRD (Chemicals Regulation Directorate), organisme public du Royaume-Uni d'évaluation des produits chimiques ;
- la base de données US EPA Ecotox.

De manière plus anecdotique, ces sources d'informations ont également été consultées :

- la base de données OPP Pesticide Ecotoxicity Database, consultable depuis le site Internet d'IPM Center, un site de l'USDA (United States Department of Agriculture) centralisant des informations utiles pour la lutte intégrée contre les ravageurs ;
- les données de toxicité sur abeilles rapportées par Mullin *et al.* (Mullin *et al.*, 2010) ;
- les données disponibles sur le site Internet Toboc, plateforme de commerce international.

Certaines classifications ont fait l'objet d'avis d'experts en l'absence de données :

- pour l'éthiprole, les classifications ont été extrapolées à partir de celles du fipronil ;
- pour la d-tetraméthrine, les classifications ont été extrapolées à partir de celles de la tetraméthrine ;
- des extrapolations de classification ont été réalisées entre substances de la même famille chimique (p. ex. pyréthrinoïdes, organophosphorés) ;
- les larvicides stricts ont été considérés comme peu toxiques pour les abeilles adultes ;
- en l'absence de la donnée abeille pour l'une des deux voies d'exposition (orale ou contact), la classification a été considérée comme identique pour les deux voies.

Pour les autres critères, des sources d'informations spécifiques ont été consultées.

■ Cancérogénicité

Les études de cancérogenèse sur les pesticides sont relativement nombreuses mais elles présentent souvent des résultats contradictoires. Pour pallier ce problème, les informations contenues dans *The Carcinogenic Potency Database* (CPDB) ont été prioritairement utilisées. Cette banque de données, validée par des experts et continuellement mise à jour, donne pour chaque molécule les résultats sur rats et souris pour les deux sexes ainsi que le(s) organe(s) cible(s) où les tumeurs apparaissent. En cas de donnée manquante, une publication récente de Devillers *et al.* a été utilisée, dans laquelle de nombreux résultats expérimentaux ont été extraits à partir de publications originales ayant fait l'objet d'une analyse critique (Devillers *et al.*, 2011).

■ Potentiel perturbateur endocrinien

L'identification du potentiel PE des insecticides s'est appuyée sur les publications de Groshart et Okkerman et de Kojima *et al.* (tests sur les récepteurs humains aux estrogènes – hER α et hER β –

et aux androgènes – hAR utilisant un système de gène rapporteur dans des cellules ovariennes de hamster chinois), Lemaire *et al.* (tests sur les récepteurs humains aux estrogènes – hER α et hER β – et aux androgènes – hAR utilisant un système de gène rapporteur dans les cellules humaines de la lignée HeLa), Kojima *et al.* (tests sur le récepteur pregnane X de l'homme et de la souris – hPXR and mPXR – utilisant un système de gène rapporteur dans les cellules de rein de singe COS-7), ainsi que sur les bases de données de l'US-EPA et de la Commission Européenne (2000; Kojima *et al.*, 2004; Lemaire *et al.*, 2006; Kojima *et al.*, 2011). La base FOOTPRINT-PPDB a également été consultée.

■ Doses d'utilisation

Les informations sur les doses d'emploi en LAV ont été recherchées sur le site Internet du WHOPEP. La recherche des doses d'emploi agricole a été effectuée sur le site e-Phy du ministère français chargé de l'agriculture et dans le Pesticide Manual 15^{ème} édition (Tomlin 2009). En complément, les versions antérieures du Pesticide Manual et de l'Index Phytosanitaires de l'ACTA (ACTA 2011) ont également été consultées.

■ Log P

Seules des valeurs expérimentales, généralement mesurées à 20 °C, ont été sélectionnées (Sangster 1994; Hansch *et al.*, 1995). Pour beaucoup de pesticides, différentes valeurs de log P étaient disponibles pour une même molécule. Dans ces conditions, la valeur recommandée par l'auteur, comme la « *star value* » de Hansch *et al.* (Hansch *et al.*, 1995) ou celle la plus en accord avec la structure de la molécule a été retenue. Des log P mesurés pour la d-phénothrine (ou sumithrine) et la kadéthrine n'étant pas disponibles dans la littérature, des valeurs estimées à partir du modèle KoWin, version 1.67 (Meylan et Howard, 1995) ont été utilisées. Ce modèle est couramment employé pour calculer les valeurs de log P des xénobiotiques et il a été vérifié que les estimations réalisées sur l'ensemble des molécules sélectionnées étaient très proches des valeurs expérimentales. Ainsi, les log P calculés avec KoWin version 1.67 pour les deux molécules citées précédemment (d-phénothrine et kadéthrine) sont respectivement de 7,65 et 6,29.

Il est impossible d'établir une valeur de coefficient de partage 1-octanol/eau pour le *Bs* et le *Bti*. Dans ces conditions, une valeur de 4 a été arbitrairement sélectionnée. Elle correspond à une persistance moyenne.

■ Pression de vapeur

Pour les molécules étudiées, des valeurs de pression de vapeur mesurées entre 20 et 25 °C ont été recherchées (Howard 1991; Tomlin 1995; Ma *et al.*, 2006). En l'absence de valeur expérimentale de pression de vapeur pour l'éthiprole, elle a été estimée à 0,000 361 Pa à partir de travaux de Grain (Grain 1990). Du fait de leurs caractéristiques, des valeurs de pression de vapeur très faibles pour le *Bs* et le *Bti* ont été attribuées, les plaçant ainsi dans la catégorie favorable pour cette propriété.

■ Biodégradabilité primaire et biodégradabilité ultime

Comme indiqué précédemment, les modèles BioWin 4 et BioWin 3 (Posthumus *et al.*, 2005; Boethling et Costanza, 2010) élaborés par l'EPA (Environmental Protection Agency) ont été utilisés pour estimer respectivement la biodégradabilité primaire et la biodégradabilité ultime. Brièvement, ces modèles élaborés par l'EPA (Environmental Protection Agency) ont été construits à partir du jugement de 17 experts à qui il a été demandé d'évaluer le temps requis pour que 200 molécules présentant des structures et des groupements fonctionnels variés subissent les phénomènes de biodégradation primaire et ultime dans un environnement aquatique typique. Les pas de temps choisis étaient l'heure, le jour, la semaine, le mois et plus d'un mois, associés à une échelle de 5 à 1. La moyenne des scores obtenus a été utilisée comme valeur « expérimentale »

de biodégradation primaire ou ultime de chaque molécule. Les 200 molécules ont ensuite été décrites par 36 fragments structuraux et par leur poids moléculaire. La matrice de descripteurs moléculaires ainsi créée a été confrontée aux valeurs de biodégradation par l'intermédiaire d'une analyse régressive, ce qui a permis de construire un modèle de type structure-biodégradation primaire (BioWin 4, version 4.10) et structure-biodégradation ultime (BioWin 3, version 4.10).

La concordance entre la valeur calculée par les modèles et l'échelle de temps utilisée par les 17 experts est la suivante :

- > 4,75 – 5 heures ;
- > 4,25 – 4,75 heures à jours ;
- > 3,75 – 4,25 jours ;
- > 3,25 – 3,75 jours à semaines ;
- > 2,75 – 3,25 semaines ;
- > 2,25 – 2,75 semaines à mois ;
- > 1,75 – 2,25 mois ;
- < 1,75 récalcitrant.

Du fait de leur comportement dans l'environnement, le *Bs* et le *Bti* ont été positionnés en classe défavorable pour la biodégradabilité primaire et moyennement favorable pour la biodégradabilité ultime.

4.3.2.3 Discussion et limites du choix des critères

La principale difficulté à laquelle le groupe d'experts a été confronté tient à la nécessité d'avoir dû collecter, dans un délai relativement court, un ensemble de données permettant de caractériser les 129 substances retenues en première approche du point de vue de leur devenir dans l'environnement, de leur toxicité et de leur écotoxicité. A cette difficulté s'est ajoutée celle liée au fait que, pour de nombreuses substances, ces données n'existaient pas dans la documentation consultée. C'est la raison pour laquelle les données manquantes pour certaines substances ont été extrapolées à partir de données existantes pour des substances chimiquement proches, estimées à l'aide de modèles mathématiques (p. ex. la biodégradabilité), ou décidés sur avis d'experts.

Pour l'abeille, il aurait été souhaitable de disposer de la valeur de toxicité sur le couvain pour évaluer l'impact des substances actives larvicides, mais ce critère est très peu renseigné et il n'a donc pas pu être retenu.

Les critères concernant la cancérogénicité ou l'action sur les systèmes endocriniens sont les plus mal renseignés puisque l'information n'a pu être trouvée que pour environ un quart des substances. En l'absence d'information, il a été convenu d'attribuer une modalité défavorable aux substances concernées.

Indépendamment des critères retenus pour l'analyse SIRIS, l'efficacité sur moustiques n'a pas pu être renseignée pour environ la moitié des substances. Aussi, pour les substances qui pourraient s'avérer intéressantes en LAV, le fait qu'elles soient actives sur diptères n'est pas suffisant, et il sera indispensable d'envisager des tests sur différentes espèces de moustiques.

4.3.2.4 Hierarchisation des critères

Avec la méthode SIRIS, la hiérarchisation des critères consiste uniquement à les positionner les uns par rapport aux autres sans qu'il soit nécessaire d'introduire des pondérations comme dans certaines méthodes multicritères. Les différents critères sont classés par ordre décroissant d'importance. Bien entendu, il est possible de considérer que deux critères ont la même importance. Cependant, il est important de noter que lorsqu'un critère a été imparfaitement décrit,

par manque d'information disponible, il est préférable de le placer en fin de hiérarchie plutôt qu'au début de celle-ci pour que son poids dans le calcul des scores soit moindre.

La pratique de la méthode SIRIS a montré qu'il était préférable de grouper les critères qui codent le même type d'information et de traiter ces groupes distinctement plutôt que d'établir une seule hiérarchie sur l'ensemble des critères retenus par les experts. C'est ce qui a été fait dans cette présente analyse, en hiérarchisant séparément les critères caractérisant les effets écotoxicologiques et toxicologiques des insecticides et ceux permettant d'estimer leur devenir dans l'environnement.

Par ailleurs, il a semblé indispensable de considérer deux scénarios différents : un pour les larvicides et un autre pour les adulticides du fait des contraintes différentes imposées par ces deux types de LAV. Ceci a donc conduit à choisir quatre hiérarchies.

Le choix final d'une hiérarchie s'effectue toujours après différents essais de simulations car si le choix du ou des critères les plus importants est assez consensuel, celui des critères d'une importance relative moindre est souvent l'objet de plus de discussions entre experts. D'autre part, il faut également veiller à ce que des critères ne soient pas redondants afin qu'ils n'induisent pas un biais en surpondérant une activité ou une propriété. Ainsi, puisque les effets des pesticides au niveau des écosystèmes aquatiques sont appréhendés par les CE_{50} sur daphnies et CL_{50} sur poissons, il avait été jugé judicieux, pour le milieu terrestre, de prendre en compte les DL_{50} orales et de contact sur l'abeille. Malheureusement, l'utilisation de ces deux types de toxicité chez l'abeille a entraîné un biais dans le calcul des scores en surpénalisant les molécules ayant une forte toxicité vis-à-vis de cet organisme. Pour pallier ce problème, un unique critère abeille (AbeilleMax) a été créé, en prenant pour chaque insecticide la valeur de la DL_{50} orale ou de contact la plus faible, c'est-à-dire la toxicité la plus importante. Il est à noter que pour la daphnie et le poisson, le problème ne s'est pas présenté du fait, généralement, de la différence de comportement de ces organismes vis-à-vis des différentes familles d'insecticides.

Les deux hiérarchies finales choisies pour les adulticides sont les suivantes :

- axe Toxicité / écotoxicité

Rat > AbeilleMax > Daphnie > Poisson > Perturbateur endocrinien > Cancérogénicité ;

- axe Exposition / devenir

Dose d'application > Log P > Pression de vapeur > Biodégradation ultime > Biodégradation primaire.

Les deux hiérarchies finales choisies pour les larvicides sont les suivantes :

- axe Toxicité / écotoxicité

Rat > Daphnie > Poisson > AbeilleMax > Perturbateur endocrinien > Cancérogénicité ;

- axe Exposition / devenir

Dose d'application > Log P > Pression de vapeur > Biodégradation ultime > Biodégradation primaire.

4.3.3 Typologies SIRIS

4.3.3.1 Présentation générale : aide à la lecture des typologies SIRIS

Les scores SIRIS ont été calculés pour les 129 substances en considérant la hiérarchie choisie pour les six critères codant leur toxicité/écotoxicité et celle sélectionnée pour les cinq critères rendant compte de leur exposition/devenir. De ce fait, chaque insecticide s'est trouvé caractérisé par deux valeurs de scores SIRIS, une pour chaque hiérarchie. Les scores des substances utilisées ou potentiellement utilisables comme larvicides d'une part et/ou comme adulticides

d'autre part ont ensuite été représentées sur un plan (Figure 5). Cette représentation en deux dimensions a permis de comparer l'ensemble des larvicides et l'ensemble des adulticides selon leurs valeurs de scores SIRIS et de sélectionner les plus intéressantes, c'est-à-dire celles qui présentent les meilleurs (soit les plus faibles) scores SIRIS à la fois d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité. Il convient de rappeler ici que le critère d'efficacité sur diptères n'a pas été intégré dans la hiérarchisation puisque toutes les substances sont décrites comme ayant une activité sur diptères, voire même, pour certaines d'entre elles, sur moustiques (cf. paragraphe 4.2). La correspondance entre les numéros sur les cartes et les substances actives est consultable dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Correspondance entre les numéros sur les cartes SIRIS et les substances actives

Classement numérique		Classement alphabétique	
Numéro	Substance active	Substance active	Numéro
1	Diflubenzuron	Abamectine	34
2	Triflumuron	Acétamipride	37
3	Bendiocarbe	Aldicarbe	89
4	<i>Bs</i>	Alléthrine	79
5	<i>Bti</i>	Alpha-cyperméthrine	6
6	Alpha-cyperméthrine	Azadirachtine	88
7	Bifenthrine	Azamétiphos	41
8	Cyfluthrine	Azinphos-méthyle	98
9	Cyperméthrine	Bendiocarbe	3
10	Cyphénothrine	Benfuracarbe	90
11	Deltaméthrine	Beta-cyfluthrine	69
12	d-Phénothrine (= sumithrine)	Beta-cyperméthrine	122
13	Etofenprox	Bifenthrine	7
14	Lambda-cyhalothrine	Bioalléthrine (= d-trans-alléthrine)	80
15	Perméthrine	Bioresméthrine	30
16	Pyriproxifène	Bromophos-éthyle	116
17	Spinosad	<i>Bs</i>	4
18	Novaluron	<i>Bti</i>	5
19	Propoxur	Carbofuran	91
20	Méthoprène	Carbosulfan	92
21	DDT	Chlorantranilprole	59
22	Chlorpyrifos	Chlordane	93
23	Chlorpyrifos-méthyle	Chlorfénapyr	33
24	Diazinon	Chlorfenvinphos	99
25	Fénitrothion	Chlorpyrifos	22
26	Fenthion	Chlorpyrifos-méthyle	23
27	Malathion	Clothianidine	38
28	Pirimiphos-méthyle	Coumafos	76
29	Téméphos	Cyanophos	100
30	Bioresméthrine	Cycloprothrine	123
31	d,d-trans-Cyphénothrine	Cyfluthrine	8
32	Resméthrine	Cyhalothrine	81
33	Chlorfénapyr	Cyperméthrine	9
34	Abamectine	Cyphénothrine	10
35	Hexaflumuron	Cyromazine	58
36	S-méthoprène	d,d-trans-Cyphénothrine	31
37	Acétamipride	d-Alléthrine	48
38	Clothianidine	DDT	21
39	Imidaclopride	Deltaméthrine	11

Classement numérique

Numéro	Substance active
40	Thiaméthoxam
41	Azaméthipos
42	Dichlorvos
43	Naled
44	Pipéronyl butoxide (PBO)
45	Indoxacarbe
46	Fipronil
47	Pyréthrine
48	d-Alléthrine
49	d-Tetraméthrine
50	Empenthrine
51	Esbiothrine
52	Esfenvalérate
53	Imiprothrine
54	Métofluthrine
55	Pralléthrine
56	Tetraméthrine
57	Transfluthrine
58	Cyromazine
59	Chlorantraniliprole
60	Téflubenzuron
61	Formétanate
62	Méthiocarbe (= mercaptodiméthur)
63	Méthomyl
64	Thiaclopride
65	Diméthoate
66	Ethoprophos
67	Phosmet
68	Métaflumizone
69	Beta-cyfluthrine
70	Gamma-cyhalothrine
71	Zeta-cyperméthrine
72	Spinetoram
73	Fénoxycarbe
74	Hydroprène
75	Lindane
76	Coumafos
77	Phoxime
78	Propétamphos
79	Alléthrine
80	Bioalléthrine (= d-trans-alléthrine)
81	Cyhalothrine
82	Esdépalléthrine (= s-bioalléthrine)
83	Fenvalérate
84	Phénothrine
85	Tau-fluvalinate
86	Dicyclanil
87	Pyraclufos
88	Azadirachtine
89	Aldicarbe
90	Benfuracarbe
91	Carbofuran

Classement alphabétique

Substance active	Numéro
Diazinon	24
Dichlofenthion	117
Dichlorvos	42
Dicyclanil	86
Diflubenzuron	1
Diméthoate	65
Dinotéfuran	94
d-Phénothrine (= sumithrine)	12
d-Tetraméthrine	49
Empenthrine	50
Endosulfan	96
Esbiothrine	51
Esdépalléthrine (= s-bioalléthrine)	82
Esfenvalérate	52
Ethion (= diéthion)	101
Ethiprole	121
Ethoprophos	66
Etofenprox	13
Fenclorphos	118
Fénitrothion	25
Fénoxycarbe	73
Fenpropathrine	124
Fenthion	26
Fenvalérate	83
Fipronil	46
Flucythrinate	125
Fonofos	102
Formétanate	61
Formotion	119
Gamma-cyhalothrine	70
Heptenophos	103
Hexaflumuron	35
Hydroprène	74
Imidaclopride	39
Imiprothrine	53
Indoxacarbe	45
Iodofenphos	120
Kadéthrine	126
Lambda-cyhalothrine	14
Lindane	75
Malathion	27
Mecarbam	104
Métaflumizone	68
Méthiocarbe (= mercaptodiméthur)	62
Méthomyl	63
Méthoprène	20
Méthoxychlor	97
Métofluthrine	54
Naled	43
Nitenpyram	95
Novaluron	18
Ométhoate	105

Classement numérique

Numéro	Substance active
92	Carbosulfan
93	Chlordane
94	Dinotéfuran
95	Nitenpyram
96	Endosulfan
97	Méthoxychlor
98	Azinphos-méthyle
99	Chlorfenvinphos
100	Cyanophos
101	Ethion (= diéthion)
102	Fonofos
103	Heptenophos
104	Mecarbam
105	Ométhoate
106	Phenthoate
107	Phorate
108	Phosphamidon
109	Pirimiphos-éthyle
110	Pyridaphenthion
111	Quinalphos
112	Sulfotep
113	Tebupirimfos
114	Terbufos
115	Trichlorfon
116	Bromophos-éthyle
117	Dichlofenthion
118	Fenchlorphos
119	Formothion
120	Iodofenphos
121	Ethiprole
122	Beta-cyperméthrine
123	Cycloprothrine
124	Fenpropathrine
125	Flucythrinate
126	Kadéthrine
127	Silafluofen
128	Téfluthrine
129	Tralométhrine

Classement alphabétique

Substance active	Numéro
Perméthrine	15
Phénothrine	84
Phenthoate	106
Phorate	107
Phosmet	67
Phosphamidon	108
Phoxime	77
Pipéronyl butoxide (PBO)	44
Pirimiphos-éthyle	109
Pirimiphos-méthyle	28
Pralléthrine	55
Propétamphos	78
Propoxur	19
Pyraclufos	87
Pyréthrine	47
Pyridaphenthion	110
Pyriproxifène	16
Quinalphos	111
Resméthrine	32
Silafluofen	127
S-méthoprène	36
Spinetoram	72
Spinosad	17
Sulfotep	112
Tau-fluvalinate	85
Tebupirimfos	113
Téflubenzuron	60
Téfluthrine	128
Téméphos	29
Terbufos	114
Tetraméthrine	56
Thiaclopride	64
Thiaméthoxam	40
Tralométhrine	129
Transfluthrine	57
Trichlorfon	115
Triflumuron	2
Zeta-cyperméthrine	71

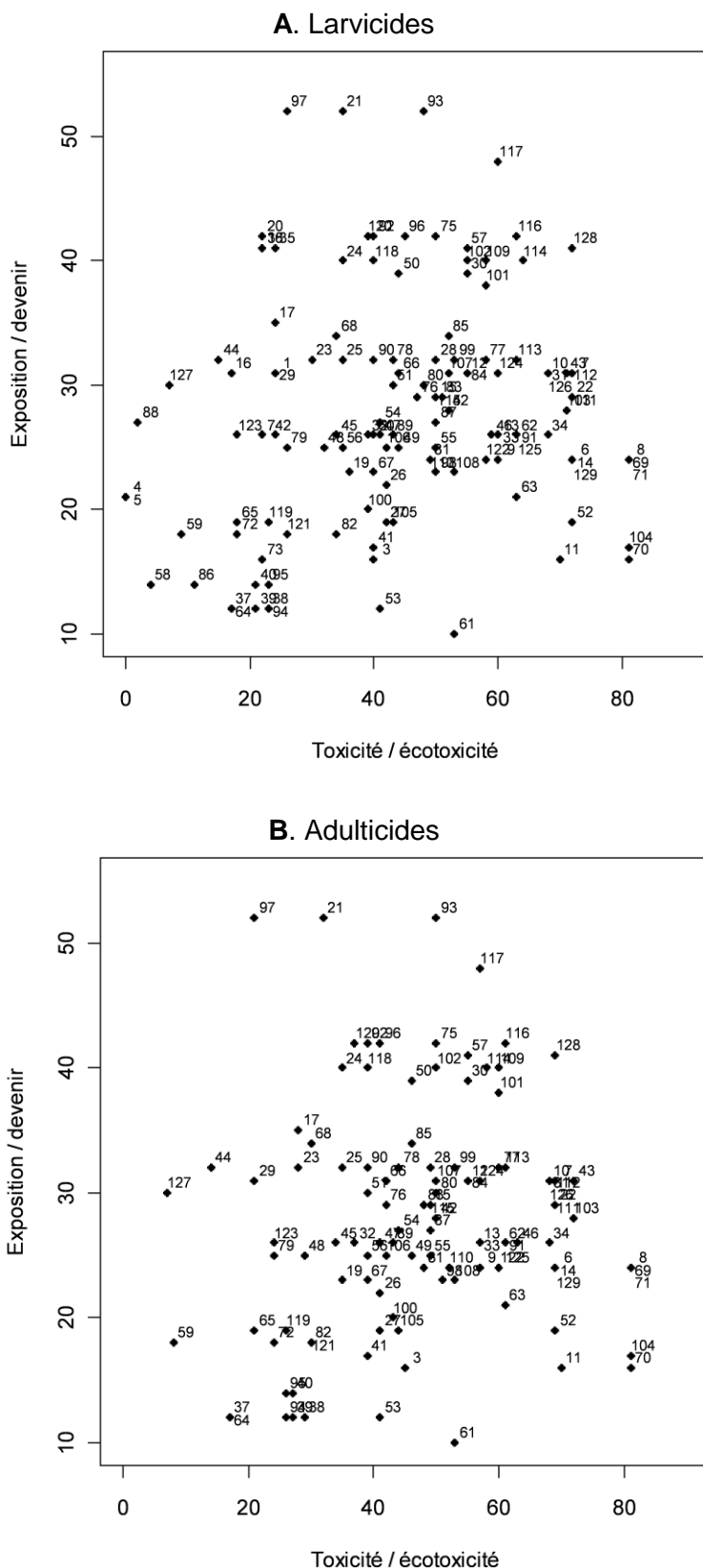


Figure 5 : Carte des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme larvicides (A) et/ou adulticides (B) en LAV

Les larvicides stricts ont été exclus de l'analyse SIRIS pour les adulticides et ne figurent donc pas sur les cartes adulticides. Il s'agit du diflubenzuron (#1), du triflururon (#2), du Bs (#4), du Bti (#5), du pyriproxifène (#16), du novaluron (#18), du méthoprène (#20), de l'hexafluron (#35), du s-méthoprène (#36), de la cyromazine (#58), du téflubenzuron (#60), du fénoxy-carbe (#73), de l'hydroprène (#74), du dicyclanil (#86) et de l'azadirachtine (#88).

- Cancérogénicité : **Non cancérogène (N2N2)** – **Au moins un N** – **Au moins un P** – Absence de donnée
- Action sur les systèmes endocriniens : **Favorable** – **Défavorable** – Absence de donnée

4.3.3.2 Substances utilisées ou potentiellement utilisables comme larvicides

La lecture de la carte des scores SIRIS représentant les familles chimiques (Figure 6) fait apparaître que, parmi les substances présentant de bons scores SIRIS à la fois du point de vue de l'exposition/devenir que de la toxicité/écotoxicité (groupe 1L), se trouvent :

- *Bs* (#4) et *Bti* (#5), qui ont un score SIRIS de 0 (absence d'effets toxiques et écotoxiques) sur l'axe Toxicité/écotoxicité ;
- l'ensemble des néonicotinoïdes ;
- deux IGR (cyromazine, #58 et dicyclanil, #86) ;
- le chlorantraniliprole (#59), de la famille des anthranilamides ;
- quelques substances neurotoxiques, dont des OP et carbamates (diméthoate, #65 ; fenoxycarbe, #73 ; formothion #119), le spinetoram (#72) et l'éthiprole (#121).

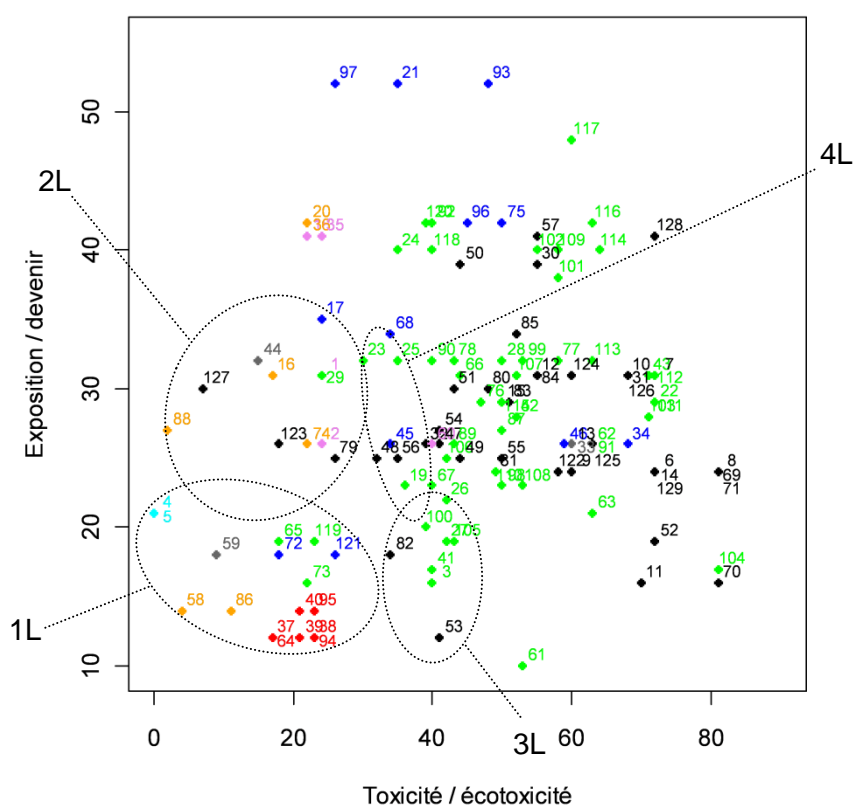


Figure 6 : Carte des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme larvicides : mise en évidence des familles chimiques
(Pyréthroïdes, Benzoyl-urées, OP et carbamates, Autres IGR, Néonicotinoïdes, Microorganismes, Neurotoxiques divers, Divers)

Parmi les substances présentant un bon score de toxicité/écotoxicité, mais un score moyen d'exposition/devenir (groupe 2L), se trouvent :

- de nombreux IGR, comprenant des benzoyl-urées (triflumuron, #2 ; diflubenzuron, #1), ainsi que l'azadirachtine (#88), très bien classée sur l'axe Toxicité/écotoxicité, l'hydroprène (#74) et le pyriproxifène (#16) ;

- des substances neurotoxiques, représentées par des pyréthriinoïdes (silaflofen, #127 ; alléthrine, #79 ; cycloprothrine, #123), OP (téméphos, #29 ; chlorpyrifos-méthyle, #23) et le spinosad (#17).

A noter qu'en dépit d'un score moyen d'exposition/devenir, le butoxyde de pipéronyle (#44) apparaît parmi les substances ayant un score de toxicité/écotoxicité relativement bon.

Parmi les substances dont le score d'exposition/devenir est bon, mais qui présentent un score de toxicité/écotoxicité moyen (groupe 3L), se trouvent exclusivement des pyréthriinoïdes (esdépalléthrine ou s-bioalléthrine, #82 ; imiprothrine, #53), et des OP et carbamates (bendiocarbe, #3 ; azamétiphos, #41 ; malathion, #27 ; fenthion, #26 ; ométhoate, #105 ; cyanophos, #100). A noter que l'imiprothrine (#53) est très bien classé sur l'axe Exposition/devenir.

Parmi les substances dont les scores d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité sont moyens (groupe 4L), se trouvent des pyréthriinoïdes (resméthrine, #32 ; d-alléthrine, #48 ; tetraméthrine, #56), des OP et carbamates (propoxur, #19 ; fénitrothion, #25 ; phosmet, #67), et des neurotoxiques divers (indoxacarbe, #45 ; métaflumizone, #68).

Parmi les substances du groupe 1L, huit ont une activité connue/reconnue sur moustiques (Figure 7A). Il s'agit du *Bs* (#4), du *Bti* (#5), de la cyromazine (#58), de l'acétamipride (#37), de l'imidaclopride (#39), de la clothianidine (#38), du thiaméthoxam (#40) et du fenoxycarbe (#73). Mis à part le *Bti*, aucun de ces larvicides n'est recommandé par le WHOPES pour une utilisation en LAV (Figure 7B).

A l'exception de l'hydroprène (#74), de la cycloprothrine (#123) et du silaflofen (#127), toutes les substances du groupe 2L ont été décrites comme actives sur moustiques (Figure 7A). Parmi ces substances se trouvent la plupart des larvicides recommandés par le WHOPES (Figure 7B), à savoir pyriproxifène (#16), diflubenzuron (#1), téméphos (#29), spinosad (#17).

A l'opposé, aucune des substances du groupe 3L n'est recommandée par le WHOPES, excepté le fenthion (#26) (Figure 7B). Parmi ces substances, l'esdépalléthrine (ou s-bioalléthrine, #82), le bendiocarbe (#3), l'azamétiphos (#41), le fenthion (#26), le malathion (#27) et le cyanophos (#100) sont connus ou reconnus pour leur action sur moustiques (Figure 7A).

Parmi les substances du groupe 4L se trouvent deux substances recommandées par le WHOPES (fénitrothion, #25 ; resméthrine, #32) (Figure 7B). Ce groupe contient également d'autres substances dont l'activité sur moustiques est connue (propoxur, #19 ; indoxacarbe, #45 ; d-alléthrine, #48 ; tetraméthrine, #56) (Figure 7A).

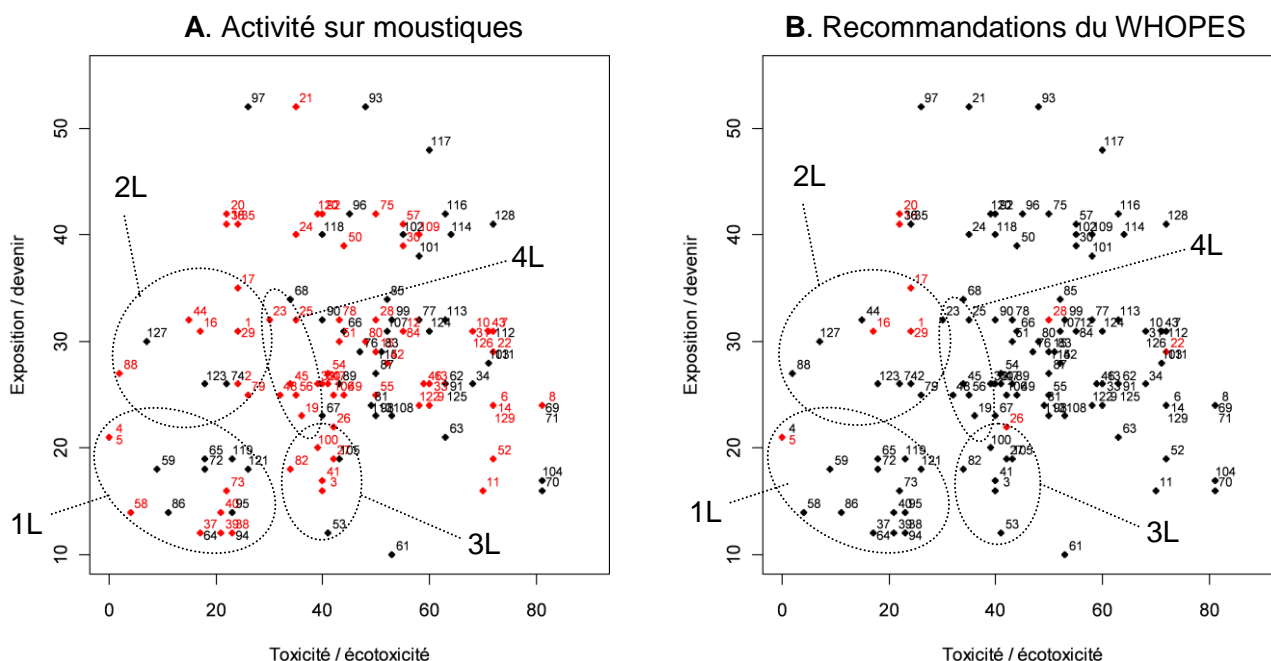


Figure 7 : Cartes des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme larvicides dont l'activité sur moustiques est reconnue/connue (A) ou qui sont recommandées par le WHOPEs (B)

A : activité sur moustiques est reconnue/connue (en rouge) ; B : substances recommandées par le WHOPEs (en rouge)

Compte-tenu des évolutions récentes de la réglementation sur les phytosanitaires, qui préfigurent celles qui s'appliqueront vraisemblablement aux biocides dans quelques temps, une attention particulière a été portée aux substances dont les propriétés cancérogènes ou de perturbateurs endocriniens ont été identifiées (Figure 8 A et B, respectivement), sur la base des tests décrits précédemment (cf. paragraphe 4.3.2.1.1). Il est important de rappeler ici que, parmi tous les critères utilisés pour le calcul des scores SIRIS, les critères de cancérogénicité et de perturbation endocrinienne ont été les moins bien renseignés. Pour la plupart des substances présentées dans la typologie SIRIS (Figure 8), une recherche approfondie et une analyse critique des données existantes sur ces propriétés s'avère nécessaire.

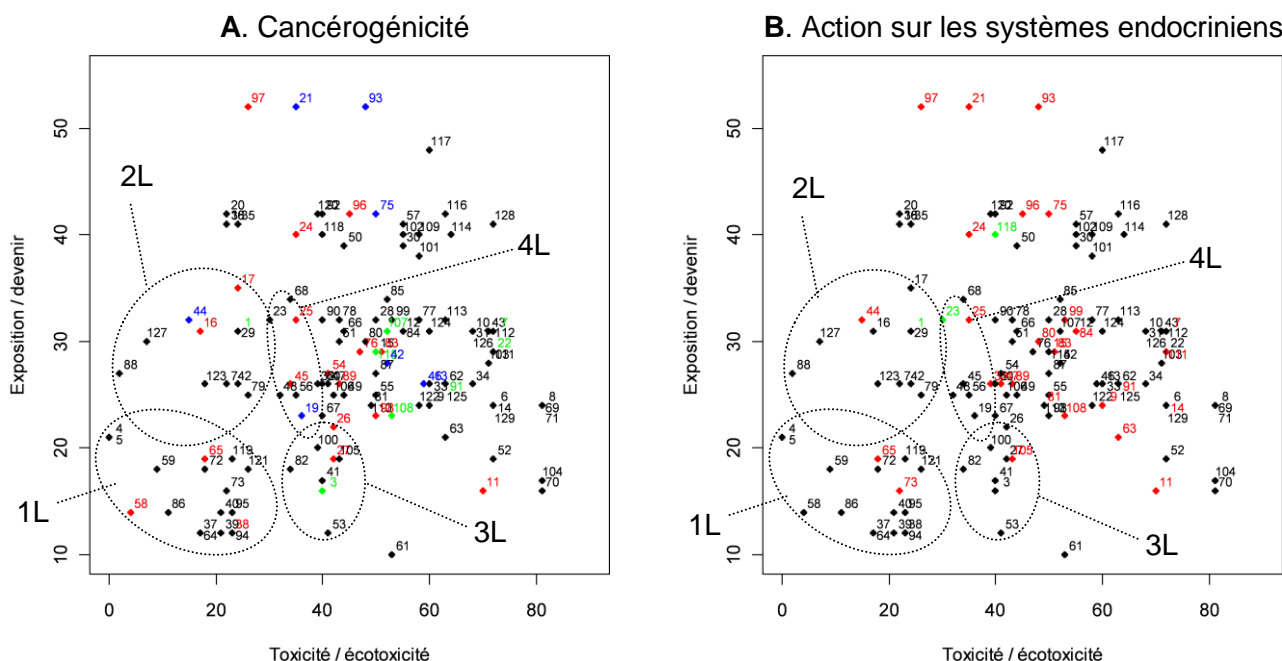


Figure 8 : Cartes des scores SIRIS pour les substances potentiellement utilisables comme larvicides mais présentant des propriétés cancérogènes (A) ou de perturbateurs endocriniens (B)

A : propriétés cancérogènes (N2N2, Au moins un N, Au moins un P, Absence de donnée) ; B : perturbateurs endocriniens (Favorable, Défavorable, Absence de donnée)

Parmi les substances du groupe 1L, la cyromazine (#58), la clothianidine (#38) et le diméthoate (#65) sont reconnus comme non-cancérigènes (N2N2 ; Figure 8A). En revanche, le diméthoate (#65), de même que le fénoxy-carbe (#73), présentent un potentiel perturbateur endocrinien, sur la base de tests *in vitro* utilisant des récepteurs hormonaux d'origine mammalienne (Figure 8B).

De toutes les substances du groupe 2L, le pyriproxyfène (#16) et le spinosad (#17) sont reconnus comme non-cancérigènes (N2N2 ; Figure 8A). Le diflubenzuron (#1) quant à lui s'est révélé négatif dans au moins un des tests de cancérigénicité (au moins un N). Au contraire, le butoxyde de pipéronyle (#44) a été identifié comme cancérigène possible (au moins un P) ; il présente, de plus, un potentiel perturbateur endocrinien (Figure 8B). Au contraire, le diflubenzuron (#1) et le chlorpyrifos-méthyle (#23) ont conduit à des résultats négatifs dans les tests de perturbation endocrinienne utilisant des modèles mammaliens.

Parmi les substances du groupe 3L, le malathion (#27) et le fenthion (#26) ne sont pas reconnus comme cancérigènes (N2N2), et le bendiocarbe (#3) s'est révélé négatif dans au moins un des tests de cancérigénicité (au moins un N). En revanche, l'ométoate (#105) présente un potentiel perturbateur endocrinien. Aucune information n'a été trouvée sur une éventuelle action du bendiocarbe (#3) sur les systèmes endocriniens, mais compte-tenu de sa position relativement bonne dans la typologie SIRIS, cette substance mérite une attention particulière.

Parmi les substances du groupe 4L, le fénitrothion (#25) et l'indoxacarbe (#45) sont reconnus comme non-cancérigènes (N2N2). Toutefois, le fénitrothion (#25) est connu pour agir sur les systèmes endocriniens, de même que la resméthrine (#32).

Au bilan, parmi les substances du groupe 1L, actives sur moustiques, se trouvent le *Bti* (#5), le *Bs* (#4), la cyromazine (#58), la clothianidine (#38), l'acétamipride (#37), l'imidaclopride (#39) et le thiaméthoxam (#40). A l'exception du *Bti*, ces substances ne sont pas recommandées par le WHOPES. Parmi elles, la cyromazine (#58) et la clothianidine (#38) sont reconnues comme non-cancérigènes. Dans le temps imparti au groupe de travail, aucune donnée n'a été trouvée sur leur potentiel perturbateur endocrinien.

En considérant les substances des groupes 2L, 3L et 4L, actives sur moustiques, quelques insecticides émergent de l'analyse des typologies SIRIS par le groupe d'experts ; il s'agit du bendiocarbe (#3), du malathion (#27), du pyriproxyfène (#16), du diflubenzuron (#1), du spinosad (#17), du fenthion (#26), de l'indoxacarbe (#45) et du chlorpyrifos-méthyle (#23). A l'exception de ce dernier, pour lequel aucune information n'a été trouvée, toutes ces substances présentent un profil favorable pour ce qui est de la cancérogénicité puisque le malathion (#27), le pyriproxyfène (#16), le spinosad (#17), le fenthion (#26) et l'indoxacarbe (#45) sont classés N2N2, et que le bendiocarbe (#3) et le diflubenzuron (#1) se sont révélés négatifs dans au moins un des tests de cancérogénicité (au moins un N). En ce qui concerne leur action sur les systèmes endocriniens, seuls le diflubenzuron (#1) et le chlorpyrifos-méthyle (#23) ont conduit à des résultats négatifs dans les tests utilisant des modèles mammaliens ; pour les autres substances, aucune information n'a été trouvée.

4.3.3.3 Substances potentiellement utilisables comme adulticides

Les familles chimiques dans lesquelles se trouvent les substances susceptibles d'être utilisées comme adulticides en LAV sont présentées sur la Figure 9.

Le groupe de substances, qui s'identifie clairement par de bons scores tant d'exposition/devenir que de toxicité/écotoxicité (groupe 1A), comprend :

- le chlorantraniliprole (#59) ;
- tous les néonicotinoïdes, parmi lesquels l'acétamipride (#37) et le thiaclopride (#64) ont le profil le plus favorable ;
- des substances neurotoxiques comprenant deux OP (diméthoate, #65 ; formotion, #119), un pyréthrianoïde (esdépalléthrine ou s-bioalléthrine, #82), le spinetoram (#72) et l'éthiprole (#121).

Pour cinq d'entre elles (acétamipride, #37 ; clothianidine, #38 ; imidaclopride, #39 ; thiaméthoxam, #40 ; esdépalléthrine ou s-bioalléthrine, #82), ces substances présentent une activité connue ou reconnue sur moustiques (Figure 10A). Pour les autres substances, le fait de ne pas avoir pu trouver, dans le temps imparti au groupe de travail, d'informations concernant leur activité sur moustiques ne signifie pas qu'elle n'existe pas. A noter qu'aucune de ces substances n'est recommandée par le WHOPES (Figure 10B).

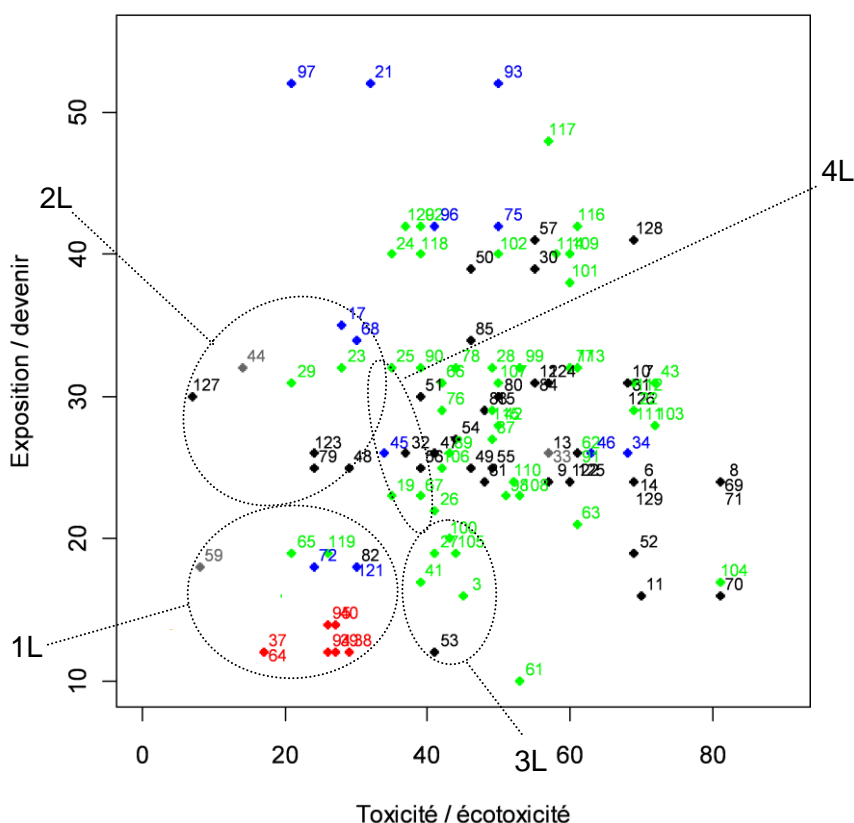


Figure 9 : Carte des scores SIRIS pour les différentes familles chimiques de substances utilisées ou potentiellement utilisables comme adulticides en LAV (Pyréthrinoides, OP et carbamates, Néonicotinoïdes, Neurotoxiques divers, Divers)

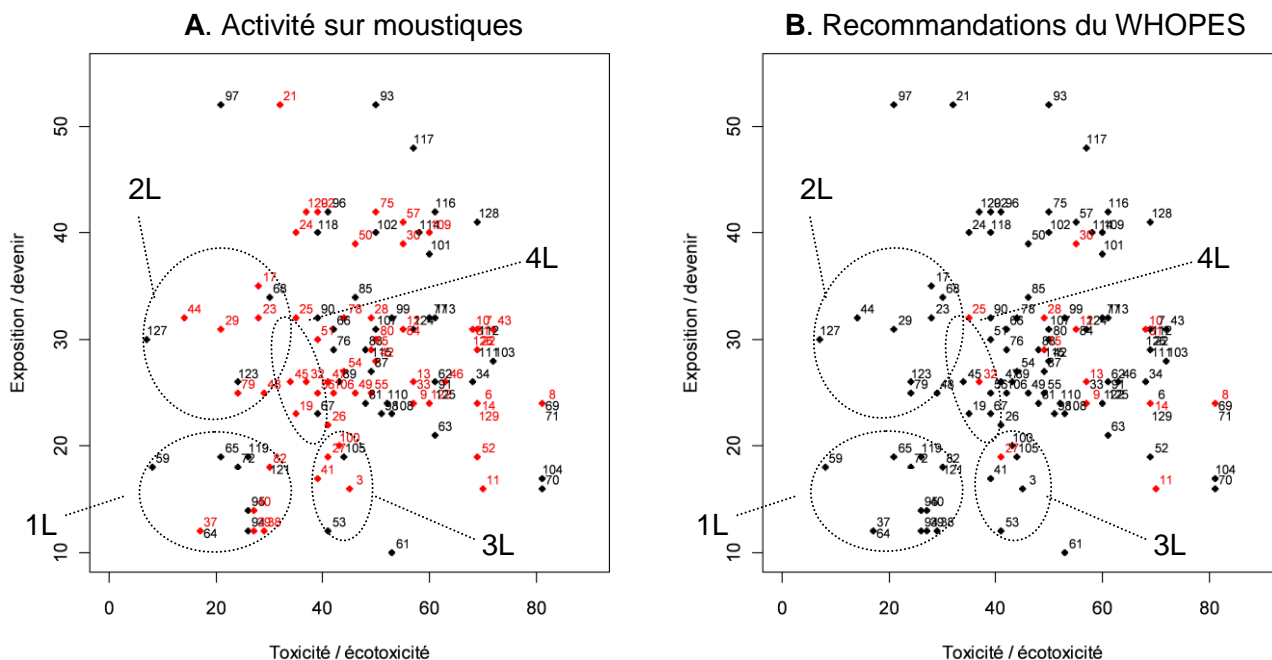


Figure 10 : Cartes des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme adulticides dont l'activité sur moustiques est reconnue/connue (A) ou qui sont recommandées par le WHOPES (B)

A : activité sur moustiques reconnue/connue (en rouge) ; B : substances recommandées par le WHOPES (en rouge)

Quelques substances présentent un score d'exposition/devenir moyen mais un bon score de toxicité/écotoxicité (groupe 2A). Il s'agit essentiellement de substances neurotoxiques appartenant à la famille des pyréthrinoïdes (silaflluofen, #127 ; alléthrine, #79 ; cycloprothrine, #123, d-alléthrine, #48) et à celle des OP (téméphos, #29 ; chlorpyrifos-méthyle, #23), auxquels il faut ajouter la métaflumizone (#68) et le spinosad (#17). Parmi ces substances, le silaflluofen (#127) est l'une des mieux classées sur l'axe Toxicité/écotoxicité. Le butoxyde de pipéronyle (#44) apparaît également parmi ces substances. A l'exception du silaflluofen (#127), de la cycloprothrine (#123) et de la métaflumizone (#68), toutes ces substances ont une action connue ou reconnue sur moustique (Figure 10A). En revanche, aucune d'elles n'est recommandée par le WHOPES (Figure 10B).

A l'opposé, un groupe d'une dizaine de substances s'identifie par un bon score d'exposition/devenir mais un score de toxicité/écotoxicité moyen (groupe 3A). Ce groupe est exclusivement composé d'OP et de carbamates (azaméthiphos, #41 ; malathion, #27 ; cyanophos, #100 ; ométhoate, #105 ; bendiocarbe, #3) et d'une pyréthrinoïde (imiprothrine, #53). A noter que l'imiprothrine (#53) est parmi les substances les mieux classées sur l'axe Exposition/devenir. Pour deux de ces substances (imiprothrine, #53 ; ométhoate, #105), aucune information n'a été trouvée en ce qui concerne leur activité sur moustiques (Figure 10A). Dans ce groupe de substances se trouve un insecticide recommandé par le WHOPES (Figure 10B), à savoir le malathion (#27).

Parmi les substances dont les scores d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité sont moyens (groupe 4A), se trouvent des pyréthrinoïdes (resméthrine, #32 ; tetraméthrine, #56), des OP et carbamates (propoxur, #19 ; fénitrothion, #25 ; fenthion, #26 ; phosmet, #67), et un neurotoxique divers (indoxacarbe, #45). Excepté le phosmet (#67), toutes ces substances sont connues pour leur activité sur moustiques. Deux d'entre elles (fénitrothion, #25 ; resméthrine, #32) sont recommandées par le WHOPES.

L'analyse des critères de cancérogénicité (Figure 11A) et d'action sur les systèmes endocriniens (Figure 11B) attribués aux substances utilisées ou potentiellement utilisables en tant qu'adulticides en LAV a permis de noter que :

- parmi les insecticides du groupe 1A, le diméthoate (#65) n'est pas reconnu comme cancérogène (N2N2), mais apparaît comme un perturbateur endocrinien ; comme cette substance n'a par ailleurs pas d'activité connue sur moustiques et qu'elle n'est pas recommandée par le WHOPES, sa sélection parmi les adulticides candidats pour la LAV mérite réflexion ;
- dans ce même groupe de substances, parmi les insecticides ayant une activité sur moustiques, la clothianidine (#38) est reconnue comme non-cancérogène (N2N2) ;
- parmi les substances des groupes 2A, 3A et 4A, sont reconnus comme non-cancérogènes (N2N2), le malathion (#27), le spinosad (#17), le fénitrothion (#25), le fenthion (#26) et l'indoxacarbe (#45) ;
- toujours parmi les substances des groupes 2A, 3A et 4A, le bendiocarbe (#3) s'est révélé négatif dans au moins un des tests de cancérogénicité (au moins un N), mais aucune donnée n'a été trouvée quant à son potentiel perturbateur endocrinien ; inversement, le chlorpyrifos-méthyle (#23) a conduit à des résultats négatifs dans les tests de perturbation endocrinienne utilisant des modèles mammaliens, mais aucune donnée sur sa cancérogénicité n'a été trouvée ;
- l'ométhoate (#105), le fénitrothion (#25), la resméthrine (#32) ont été identifiés comme perturbateurs endocriniens dans les tests *in vitro* utilisant des récepteurs de mammifères, mais aucune donnée n'a été trouvée concernant leur cancérogénicité ;

- enfin, le butoxyde de pipéronyle (#44) est identifié comme cancérigène possible (au moins un P) et comme perturbateur endocrinien ; son utilisation, notamment en LAV, est donc fortement pénalisée.

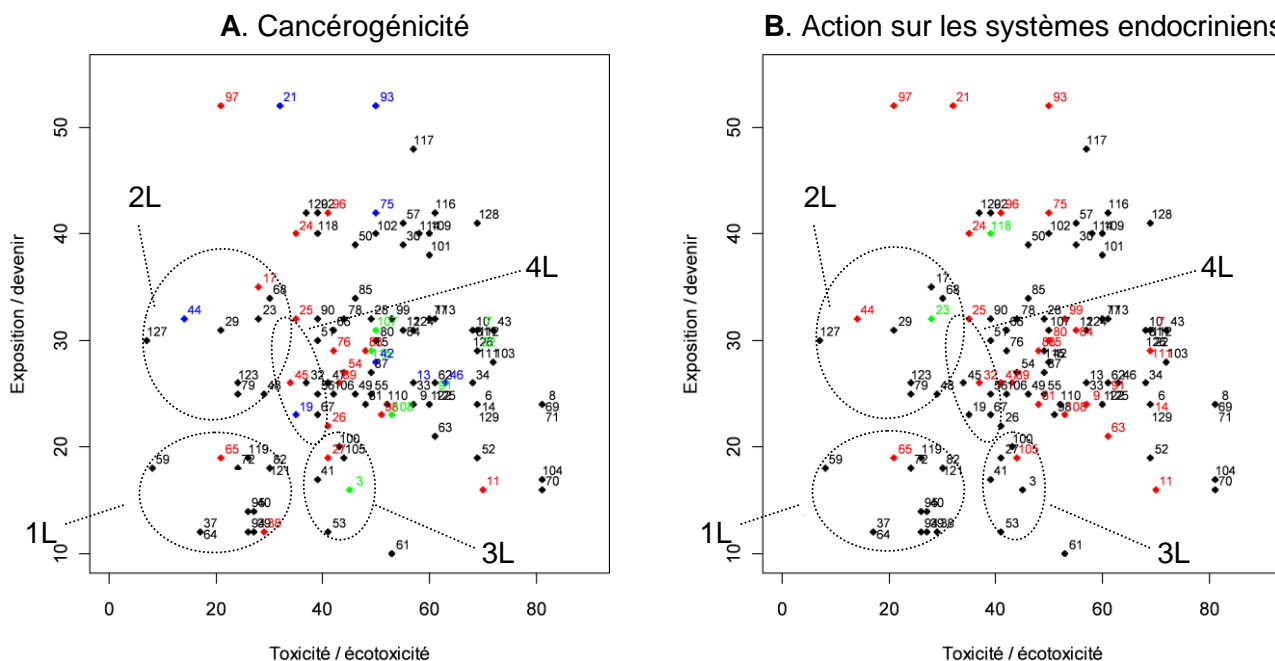


Figure 11 : Cartes des scores SIRIS pour les substances utilisées ou potentiellement utilisables comme adulticides mais présentant des propriétés cancérigènes (A) ou de perturbateurs endocriniens (B)

A : propriétés cancérigènes (N2N2, Au moins un N, Au moins un P, Absence de donnée) ; B : perturbateurs endocriniens (Favorable, Défavorable, Absence de donnée)

Au bilan, cinq substances adulticides du groupe 1A, connues pour leur activité sur moustiques, émergent de l'analyse des typologies SIRIS ; il s'agit de quatre néonicotinoïdes (acétamipride, #37 ; imidaclopride, #39 ; clothianidine, #38 ; thiaméthoxam, #40) et d'un pyréthrianoïde, l'esdépalléthrine (ou s-bioalléthrine, #82). Mis à part pour la clothianidine (#38), non-cancérigène, aucune donnée n'a été trouvée sur la cancérigénicité ou le potentiel perturbateur endocrinien de ces substances.

En considérant les substances des groupes 2A, 3A et 4A, actives sur moustiques, quelques insecticides émergent de l'analyse des typologies SIRIS par le groupe d'experts ; il s'agit de trois OP (malathion, #27 ; fenthion, #26 ; chlorpyrifos-méthyle, #23), d'un carbamate (bendiocarbe, #3), et de deux neurotoxiques divers (spinosad, #17 ; indoxacarbe, #45). A l'exception du chlorpyrifos-méthyle (#23), pour lequel aucune information n'a été trouvée, toutes ces substances présentent un profil favorable pour ce qui est de la cancérigénicité puisque le malathion (#27), le spinosad (#17), le fenthion (#26) et l'indoxacarbe (#45) sont classés N2N2, et que le bendiocarbe (#3) s'est révélé négatif dans au moins un des tests de cancérigénicité (au moins un N). En ce qui concerne leur action sur les systèmes endocriniens, seul le chlorpyrifos-méthyle (#23) a conduit à des résultats négatifs dans les tests utilisant des modèles mammaliens ; pour les autres substances, aucune information n'a été trouvée. A noter que, bien que non décrits comme ayant une activité sur moustiques, l'imiprothrine (#53) et, dans une moindre mesure, la cycloprothrine (#123) sont des pyréthrianoïdes ayant un classement intéressant sur les axes Exposition/devenir et Toxicité/écotoxicité, respectivement.

4.3.3.4 Synthèse

L'ensemble des substances larvicides et adulticides extraites de l'analyse SIRIS pour leurs caractéristiques potentiellement intéressantes dans le cadre de la LAV a été regroupé dans le Tableau 9. Pour chaque substance, l'efficacité sur larve et/ou sur adulte de moustiques a été indiquée, et différents types d'usages ont été envisagés.

Tableau 9 : Efficacité sur larve et/ou adulte de moustiques et types d'usages possibles des substances utilisées ou potentiellement utilisables en LAV compte-tenu de leurs caractéristiques d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité hiérarchisées par la méthode SIRIS

Substance	Famille chimique	Groupe	Efficacité sur moustiques		Usage larvicide		Usage adulticide		Commentaires
			larves	adultes	milieux naturels	hors sol	spatial	Intra-domiciliaire	
Bti	micro-organismes	1L	reconnue	nulle	oui	oui	non	non	-
Bs	micro-organismes	1L	reconnue	nulle	oui	oui	non	non	-
Cyromazine	IGR	1L	connue	nulle	oui ?	oui	non	non	-
Fénoxycarbe	IGR	1L	connue	nulle	oui ?	oui	non	non	-
Dicyclanil	IGR	1L	inconnue	nulle	?	?	?	?	mérite d'être investigué en priorité
Acétamipride	néonicotinoïdes	1L/1A	inconnue	<i>a priori</i> limitée	?	?	?	?	en association avec d'autres insecticides ; mérite d'être investigué
Imidaclopride	néonicotinoïdes	1L/1A	inconnue	<i>a priori</i> limitée	?	?	?	?	en association avec d'autres insecticides ; mérite d'être investigué
Thiaméthoxam	néonicotinoïdes	1L/1A	inconnue	<i>a priori</i> limitée	?	?	?	?	en association avec d'autres insecticides ; mérite d'être investigué
Clothianidine	néonicotinoïdes	1L/1A	inconnue	<i>a priori</i> limitée	?	?	?	?	en association avec d'autres insecticides ; mérite d'être investigué
Nitenpyram	néonicotinoïdes	1L/1A	inconnue	<i>a priori</i> limitée	?	?	?	?	en association avec d'autres insecticides ; mérite d'être investigué
Thiaclopride	néonicotinoïdes	1L/1A	inconnue	<i>a priori</i> limitée	?	?	?	?	en association avec d'autres insecticides ; mérite d'être investigué
Dinotéfuran	néonicotinoïdes	1L/1A	connue	connue	?	?	?	?	en association avec d'autres insecticides
Diméthoate	organophosphorés	1L/1A	inconnue	inconnue	?	?	?	?	-
Formothion	organophosphorés	1L/1A	inconnue	inconnue	?	?	?	?	-
Chlorantraniliprole	anthranilamides	1L/1A	inconnue	inconnue	?	?	?	?	mérite d'être investigué en priorité
Spinetoram	Spinosynes	1L/1A	inconnue	inconnue	?	?	?	?	mérite d'être investigué en priorité
Ethiprole	phénylpyrazoles	1L/1A	inconnue	inconnue	?	?	?	?	mérite d'être investigué en priorité
Diflubenzuron	benzoyl urées	2L	reconnue	nulle	oui ?	oui	non	non	-
Triflumuron	benzoyl urées	2L	connue	nulle	oui ?	oui	non	non	-
Pyriproxyfène	IGR	2L	reconnue	nulle	oui ?	oui	non	non	-
Hydroprène	IGR	2L	inconnue	nulle	oui ?	oui ?	non	non	-
Azadirachtine	IGR	2L	limitée	nulle	oui ?	oui ?	non	non	-
Alléthrine	pyréthrinoïdes	2L/2A	connue	reconnue	non	non	oui ?	oui ?	-
Cycloprothrine	pyréthrinoïdes	2L/2A	inconnue	inconnue	non	non	oui ?	oui ?	-
Silafluofen	pyréthrinoïdes	2L/2A	inconnue	inconnue	non	non	oui ?	oui ?	peut avoir un intérêt sur certaines souches résistantes aux pyréthrinoïdes

Substance	Famille chimique	Groupe	Efficacité sur moustiques		Usage larvicide		Usage adulticide		Commentaires
			larves	adultes	milieux naturels	hors sol	spatial	Intra-domiciliaire	
Chlorpyriphos-méthyle	organophosphorés	2L/2A	connue	reconnue	non	non	oui ?	oui ?	-
Téméphos	organophosphorés	2L/2A	reconnue	connue	oui ?	oui	non	non	à utiliser en larvicide
Spinosad	spinosynes	2L/2A	reconnue	connue	oui ?	oui	non	non	à utiliser en larvicide
PBO	autres	2L/2A	connue	connue	non	non	oui ?	oui ?	synergiste de pyréthri-noïdes
d-Alléthrine	pyréthri-noïdes	4L/2A	connue	reconnue	non	non	oui ?	oui ?	-
Métaflumizone	autres	4L/2A	inconnue	inconnue	?	?	?	?	en association avec d'autres insecticides (pyréthri-noïde) ; mérite d'être investigué
Imiprothrine	pyréthri-noïdes	3L/3A	<i>a priori</i> oui	<i>a priori</i> oui	non	non	oui ?	oui ?	intéressant parmi les pyréthri-noïdes
Esdépalléthrine	pyréthri-noïdes	3L/1A	<i>a priori</i> oui	reconnue	non	non	oui ?	oui ?	-
Azaméti-phos	organophosphorés	3L/3A	<i>a priori</i> oui	<i>a priori</i> oui	non	non	non	oui ?	-
Cyanophos	organophosphorés	3L/3A	<i>a priori</i> oui	<i>a priori</i> oui	non	non	non	oui ?	-
Ométhoate	organophosphorés	3L/3A	<i>a priori</i> oui	<i>a priori</i> oui	non	non	non	oui ?	-
Malathion	organophosphorés	3L/3A	connue	reconnue	non	non	non	oui ?	peu d'intérêt en larvicide
Fenthion	organophosphorés	3L/4A	reconnue	reconnue	non	non	non	oui ?	peu d'intérêt en larvicide
Bendiocarbe	carbamates	3L/3A	<i>a priori</i> oui	reconnue	non	non	non	oui	-
Tetraméthrine	pyréthri-noïdes	4L/4A	connue	connue	non	non	oui ?	oui ?	-
Resméthrine	pyréthri-noïdes	4L/4A	inconnue	inconnue	non	non	oui ?	oui ?	-
Propoxur	carbamates	4L/4A	<i>a priori</i> oui	reconnue	non	non	oui ?	oui ?	-
Fénitrothion	organophosphorés	4L/4A	<i>a priori</i> oui	reconnue	non	non	oui ?	oui ?	-
Phosmet	organophosphorés	4L/4A	inconnue	inconnue	non	non	oui ?	oui ?	-
Indoxacarbe	oxadiazines	4L/4A	inconnue	reconnue	oui ?	oui	non	non	-

D'une manière générale, l'analyse SIRIS a permis de dégager des tendances assez marquées en matière de familles chimiques ou de substances présentant, selon les experts du groupe de travail, un potentiel d'utilisation en tant que larvicides ou adulticides en LAV. Il est important de rappeler ici que les critères relatifs à la cancérogenèse et à l'action sur les systèmes endocriniens ont été relativement pénalisants dans la mesure où l'absence de données a systématiquement conduit à placer la substance concernée en modalité défavorable. Ce classement pourrait peut-être s'améliorer si les substances pour lesquelles les données sont manquantes faisaient l'objet de tests pour déterminer leur potentiel cancérogène ou perturbateur endocrinien. Ceci est d'autant plus intéressant pour les molécules ayant un bon score SIRIS sur l'axe Exposition/devenir.

Le *Bti*, qui est la substance la plus utilisée actuellement en France en traitement larvicide, et le *Bs* sont les substances ayant les meilleurs profils de toxicité/écotoxicité.

Parmi les autres larvicides stricts, certains IGR, en tête desquels se trouve le diflubenzuron, présentent des potentialités intéressantes. Recommandé par le WHOPEs, le diflubenzuron s'est révélé négatif dans au moins un des tests de cancérogénicité et n'a pas été identifié comme perturbateur endocrinien dans les tests *in vitro* utilisant des récepteurs de mammifères. Le pyriproxifène, également recommandés par le WHOPEs, a aussi sa place dans les stratégies de LAV, d'autant plus qu'il est reconnu comme non-cancérogène (N2N2). D'autres IGR présentent également un intérêt : la cyromazine, le triflumuron et l'hydroprène.

Le spinosad (spinosynes) et l'indoxacarbe (oxadiazine) présentent des profils intermédiaires. Ils présentent l'avantage d'avoir leur cancérogénicité caractérisée, puisqu'ils ont tous les deux été

déterminés N2N2 (non cancérigène). Ces profils intermédiaires les restreignent vraisemblablement à un usage hors sol en tant que larvicides.

Les pyréthriinoïdes restent un groupe intéressant pour la LAV, même si l'utilisation de la deltaméthrine pourrait être remise en cause à plus ou moins brève échéance, en raison de son mauvais profil toxicité/écotoxicité. La substitution de cette substance par des pyréthriinoïdes dont le profil de toxicité/écotoxicité est moins pénalisant, comme par exemple l'imiprothrine (par ailleurs très bien classée sur l'axe Exposition/devenir des cartes de scores SIRIS) ou des dérivés de l'alléthrine, ou bien encore des pyréthriinoïdes de type II (notamment la cycloprothrine et le silafluofen), constitue une option permettant de maintenir cette famille dans les stratégies de LAV.

Les organophosphorés, notamment le chlorpyrifos-méthyle ou le bendiocarbe, et éventuellement le téméphos, le malathion, le formothion ou le fenthion, restent également des substances intéressantes en LAV. Leur profil moyennement ou peu favorable en matière de toxicité/écotoxicité les restreint vraisemblablement à un usage hors sol en tant que larvicides et/ou à un usage intradomiciliaire en tant qu'adulticides.

Les néonicotinoïdes, qui présentent de bons scores SIRIS dans cette analyse, apparaissent clairement comme une famille d'insecticides méritant d'être prise en compte dans le contexte de la LAV. Ces substances ont de plus un mode d'action différent de ceux des insecticides actuellement utilisés en LAV, ce qui constitue un atout majeur dans la gestion des résistances aux insecticides de LAV. Il est vraisemblable que ces substances puissent entrer dans des associations d'insecticides, comme actuellement préconisé dans le domaine de la protection des plantes. Une réflexion devra être menée sur la meilleure façon d'intégrer les néonicotinoïdes dans les stratégies de LAV, notamment au regard du risque dont certains d'entre eux peuvent présenter vis-à-vis des abeilles.

D'autres substances, comme le spinetoram, le chlorantraniliprole, l'éthiprole, le dicyclanil et la métaflumizone, présentent également des profils combinant bons scores d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité, qui nécessitent cependant d'être consolidés par davantage de données. Par ailleurs, leur efficacité sur moustiques (larves et/ou adultes) mérite d'être testée de façon rigoureuse.

5 Conclusions et recommandations du groupe de travail

5.1 Avertissement sur l'interprétation des résultats de l'analyse SIRIS

Les résultats de l'analyse SIRIS doivent être considérés comme un support d'informations rationalisées, destiné à structurer la sélection par les experts des substances prometteuses pour une utilisation en LAV. Il est important de rappeler que ces résultats sont dépendants des choix qui ont été faits par les experts pour l'analyse et des données disponibles au moment de celle-ci.

Le travail présenté dans ce document ne remplace pas l'évaluation des risques et de l'efficacité réalisée lors de la demande d'inscription des substances actives à l'annexe 1 de la directive 98/8/CE et d'autorisation de mise sur le marché des produits. Le choix *in fine* appartient aux décideurs, après appréciation des bénéfices et des risques, dont le rapport est variable selon le contexte (lutte contre un moustique vecteur ou nuisant, en milieu urbain « hors sol » ou en milieu naturel, en situation d'épidémie ou en période inter-épidémique, etc.).

5.2 Substances actives d'intérêt d'après l'analyse SIRIS

L'analyse SIRIS a permis de dégager des tendances assez marquées en matière de familles chimiques ou de substances présentant un potentiel d'utilisation en tant que larvicides ou adulticides en LAV. Il est important de rappeler ici que les critères relatifs à la cancérogenèse et à l'action sur les systèmes endocriniens ont été relativement pénalisants dans la mesure où l'absence de données, relativement fréquente, a systématiquement conduit à placer la substance concernée en modalité défavorable. Ce classement pourrait peut-être s'améliorer si les substances pour lesquelles les données sont manquantes faisaient l'objet de tests pour déterminer leur potentiel cancérogène ou perturbateur endocrinien. Ceci est d'autant plus intéressant pour les molécules ayant un bon score SIRIS sur l'axe Exposition/devenir.

Parmi les 129 substances étudiées, certaines d'entre elles ont été identifiées comme présentant un potentiel d'utilisation en tant que larvicides ou adulticides en LAV :

- le *Bti*, qui est la substance la plus utilisée en traitement larvicide actuellement en France, et le *Bs*, sont bien classés, en particulier sur l'échelle de scores SIRIS de toxicité/écotoxicité ;
- parmi les autres larvicides stricts, certains régulateurs de croissance, en tête desquels se trouvent le diflubenzuron et le pyriproxyfène (tous deux recommandés par le WHOPES) présentent des potentialités intéressantes. D'autres régulateurs de croissance présentent également un intérêt : la cyromazine, le triflumuron et l'hydroprène ;
- le spinosad et l'indoxacarbe sont moins bien positionnés que les précédents, mais méritent un intérêt ;
- les pyréthrinoïdes restent également un groupe intéressant pour la LAV, même si l'utilisation de la deltaméthrine pourrait être remise en cause à plus ou moins brève échéance du fait des résistances, mais aussi en raison de son mauvais score SIRIS de toxicité/écotoxicité. La substitution de cette substance par des pyréthrinoïdes de type I (imiprothrine, alléthrine) ou de type II (notamment la cycloprothrine) ou par le silafluofen, dont les scores SIRIS sont moins pénalisants, constitue une option permettant de maintenir cette famille dans les stratégies de LAV. En effet, aujourd'hui, à l'exception d'associations de substances actives de familles chimiques différentes, aucune autre famille chimique n'égale les pyréthrinoïdes en termes d'efficacité sur moustiques : ils restent donc une référence ;
- parmi les organophosphorés, le chlorpyrifos-méthyle, et éventuellement le téméphos, le malathion, le formothion ou le fenthion, et le bendiocarbe (de la famille des carbamates),

présentent des scores SIRIS de toxicité/écotoxicité moyens mais restent également des substances intéressantes en LAV du fait de bons scores SIRIS d'exposition/devenir ;

- les néonicotinoïdes (acétamipride, imidaclopride, thiaméthoxam, clothianidine, nitenpyram, thiaclopride, dinotéfuran) apparaissent clairement comme une famille d'insecticides méritant d'être prise en compte dans le contexte de la LAV. Cette famille est assez hétérogène, notamment en termes de toxicité envers les abeilles (p. ex. la clothianidine et l'imidaclopride sont très toxiques pour l'abeille mais l'acétamipride l'est dans une moindre mesure). Cependant, les néonicotinoïdes présentent des scores SIRIS d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité relativement bons. De plus, ils ont un mode d'action différent de ceux des insecticides actuellement utilisés en LAV, ce qui constitue un atout majeur dans la gestion des résistances aux insecticides. Néanmoins, il est vraisemblable qu'utilisées seules, ces substances ne soient pas suffisamment efficaces. L'intérêt serait alors de les associer avec un autre insecticide de famille chimique différente pour obtenir un effet synergique qui reste à évaluer ;
- d'autres substances, comme le spinetoram, le chlorantraniliprole, l'éthiprole, le dicyclanil et la métaflumizone, ont également de bons scores SIRIS d'exposition/devenir et de toxicité/écotoxicité, qui nécessitent cependant d'être consolidés par davantage de données. Au préalable, leur efficacité sur moustiques (larves et/ou adultes), encore inconnue (seule l'activité sur diptères est connue), mérite d'être testée de façon rigoureuse.

Les différents insecticides qui ressortent de l'analyse SIRIS sont des candidats potentiels, mais une évaluation des risques de ces candidats est nécessaire avant toute utilisation.

Il convient de rappeler que la période actuelle d'encadrement réglementaire des produits biocides, et donc des insecticides pour la LAV, est transitoire puisque tous les produits présents sur le marché n'ont pas encore été évalués. A terme, toute utilisation d'un insecticide en LAV sera soumise à une autorisation de mise sur le marché. Cette autorisation sera délivrée sur la base d'une évaluation complète de l'efficacité et des risques selon la réglementation de la directive biocides 98/8/CE.

5.3 Recommandations pour l'utilisation des insecticides

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 vecteurs en alternant les substances actives utilisées. Quand la résistance à une substance active devient observable chez un vecteur sur le terrain, c'est qu'elle a déjà atteint un niveau irrémédiable qui conduira rapidement à l'inefficacité opérationnelle de cette substance. La connaissance des niveaux de résistance est une information de base à acquérir pour tous les couples vecteurs / familles d'insecticides, et ce sur tous les territoires. De plus, le suivi de l'évolution des résistances doit être réalisé.

Pour les *Aedes* et les *Culex*, la LAV doit d'abord être larvicide et préventive. Le traitement des gîtes larvaires doit être continu, y compris en période inter-épidémique, dans le but de maintenir les populations de vecteurs aux niveaux les plus bas. Les traitements adulticides sont pertinents en cas d'épidémie.

Pour les *Anopheles* vecteurs de paludisme, c'est la lutte adulticide (moustiquaires imprégnées, aspersions intradomiciliaires) que les opérateurs doivent prioritairement mettre en place.

Il est par ailleurs rappelé que la LAV n'est pas seulement biocide et qu'il convient qu'elle soit intégrée, c'est-à-dire qu'elle doit être associée à toutes les autres méthodes et ce, de manière complémentaire. L'éducation sanitaire par des campagnes d'information et de sensibilisation de la population sur l'importance d'éliminer les gîtes larvaires a déjà fait ses preuves et mérite d'être généralisée et pérennisée. L'utilisation de biocides est inévitablement associée à des risques plus ou moins importants selon les produits et leurs usages ; il convient donc de favoriser, autant que possible, les autres méthodes de LAV.

5.4 Perspectives

Les présents travaux d'expertise ont porté sur les traitements de LAV réalisés par les opérateurs publics contre les *Anopheles*, les *Aedes* et les *Culex*. La démarche qui a été suivie pourrait être conduite pour d'autres usages de LAV (p. ex. moustiquaires imprégnées, aspersion intradomiciliaire) et d'autres vecteurs plus mineurs, en utilisant d'autres scénarios pour l'analyse SIRIS.

Bien qu'elles n'aient pas été prises en compte dans le cadre des présents travaux d'expertise, les moustiquaires imprégnées d'insecticides constituent un outil très intéressant pour la lutte antipaludéenne (2007). Outils de protection individuelle à la base, elles peuvent prendre une dimension collective quand leur distribution et leur récupération sont raisonnées et organisées par les services de LAV. Elles sont toutefois moins adaptées à la protection contre les *Aedes* dont l'activité est diurne.

Les présents travaux d'expertise visaient à apporter des réponses à court terme sur les alternatives possibles aux substances actuellement utilisées en LAV, en menant une recherche parmi les substances déjà commercialisées. A long terme, il conviendrait de favoriser la recherche de nouvelles familles d'insecticides agissant sur des cibles différentes.

L'association de substances actives (insecticide/insecticide et insecticide/répulsive), ayant des modes d'action différents, et conduisant à une synergie, est une piste prometteuse et encore sous-exploitée en LAV comparativement à la lutte antiparasitaire ou la lutte contre les ravageurs des cultures, même si l'association de plusieurs substances actives n'a pas comme raison première des synergies mais un élargissement du spectre d'efficacité à plusieurs ravageurs (les synergies observées en pratique sont très rares). L'objectif recherché est d'augmenter l'efficacité du traitement tout en réduisant les doses des substances actives utilisées. Ainsi, des travaux de recherche sur les associations néonicotinoïde + oxadiazine et néonicotinoïde + phénylpyrazole sont en cours. Il reste maintenant à confirmer si de telles associations peuvent induire un effet synergique tant au niveau opérationnel, sur le terrain, qu'au laboratoire. Une réflexion devra être menée sur l'opportunité d'intégrer les néonicotinoïdes dans les stratégies de LAV.

Les substances actives sont formulées en produit et les formulations peuvent notablement moduler les propriétés intrinsèques des substances actives. En modifiant la formulation d'un produit déjà existant, il est possible d'optimiser le potentiel d'une substance active pour un usage en LAV. Au-delà, les recherches sur de nouvelles formulations innovantes permettant une utilisation plus sécurisée des substances actives en LAV, devraient être intensifiées.

Les données obtenues par une surveillance des impacts environnementaux et les déclarations en toxicovigilance constituent des retours d'expérience et permettront d'ajuster les programmes de traitement.

6 Bibliographie

6.1 Publications

ACTA (2011) 'Index phytosanitaire 2011, 47ème édition.'

Afsset (2007a) 'La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de chikungunya sur l'île de la Réunion - Evaluation des risques et de l'efficacité des produits adulticides.' Maisons-Alfort, France

Afsset (2007b) 'La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de chikungunya sur l'île de la Réunion - Evaluation des risques et de l'efficacité des produits larvicides.' Maisons-Alfort, France

Afsset (2007c) 'La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de chikungunya sur l'île de la Réunion - Évaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements.' Maisons-Alfort, France

Anses (2010) 'Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France.' Maisons-Alfort, France

Bars R, Broeckaert F, Fegert I, Gross M, Hallmark N, Kedwards T, Lewis D, O'Hagan S, Panter GH, Weltje L, Weyers A, Wheeler JR, Galay-Burgos M (2011) Science based guidance for the assessment of endocrine disrupting properties of chemicals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **59**, 37-46.

Basak SC, Natarajan R, Mills D, Hawkins DM, Kraker JJ (2005) Quantitative structure-activity relationship modeling of insect juvenile hormone activity of 2,4-dienoates using computed molecular descriptors. *SAR and QSAR in Environmental Research* **16**, 581-606.

Basak SC, Natarajan R, Mills D, Hawkins DM, Kraker JJ (2006) Quantitative structure-activity relationship modeling of juvenile hormone mimetic compounds for *Culex pipiens* larvae, with a discussion of descriptor-thinning methods. *Journal of Chemical Information and Modeling* **46**, 65-77.

Begum NA, Roy N, Laskar RA, Roy K (2011) Mosquito larvicidal studies of some chalcone analogues and their derived products: Structure-activity relationship analysis. *Medicinal Chemistry Research* **20**, 184-191.

Ben Mena S (2000) Introduction aux méthodes multicritères d'aides à la décision. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement* **4**, 83-93.

Boethling RS, Costanza J (2010) Domain of EPI suite biotransformation models. *SAR and QSAR in Environmental Research* **21**, 415-443.

Bonnet J, Pennetier C, Duchon S, Lapied B, Corbel V (2009) Multi-function oxidases are responsible for the synergistic interactions occurring between repellents and insecticides in mosquitoes. *Parasites and Vectors* **2**.

Bourtzis K (2007) Wolbachia-Induced Cytoplasmic Incompatibility to Control Insect Pests? In 'Area-Wide Control of Insect Pests'. (Eds MJB Vreysen, AS Robinson, and J Hendrichs) pp. 125-135. (Springer Netherlands:

Breckenridge CB, Holden L, Sturgess N, Weiner M, Sheets L, Sargent D, Soderlund DM, Choi JS, Symington S, Clark JM, Burr S, Ray D (2009) Evidence for a separate mechanism of toxicity for the Type I and the Type II pyrethroid insecticides. *NeuroToxicology* **30**, S17-S31.

Corbel V, Stankiewicz M, Bonnet J, Grolleau F, Hougard JM, Lapied B (2006) Synergism between insecticides permethrin and propoxur occurs through activation of presynaptic muscarinic negative feedback of acetylcholine release in the insect central nervous system. *NeuroToxicology* **27**, 508-519.

Corbel V, Stankiewicz M, Pennetier C, Fournier D, Stojan J, Girard E, Dimitrov M, Molgo J, Hougard JM, Lapied B (2009) Evidence for inhibition of cholinesterases in insect and mammalian nervous systems by the insect repellent deet. *BMC Biology* **7**, 47.

Courjaret R, Lapied B (2001) Complex Intracellular Messenger Pathways Regulate One Type of Neuronal α -Bungarotoxin-Resistant Nicotinic Acetylcholine Receptors Expressed in Insect Neurosecretory Cells (Dorsal Unpaired Median Neurons). *Molecular Pharmacology* **60**, 80-91.

Darriet F, Marcombe S, Corbel V (2007) 'Insecticides larvicides et adulticides disponibles pour les opérations de lutte contre les moustiques - Synthèse bibliographique.'

Debboun M, Frances SS, Strickman D (2007) 'Insect Repellents. Principles, Methods, and Uses.' (CRC Press: Boca Raton, the United States of America)

Devillers J (1996) 'Genetic Algorithms in Molecular Modeling.' (Academic Press: London, the United Kingdom)

Devillers J, Balaban AT (1999) 'Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPR.' (Gordon and Breach Science: The Netherlands)

Devillers J, Farret R, Girardin P, Rivière JL, Soulas G (2005) 'Indicateurs pour évaluer les risques liés à l'utilisation des pesticides.' (Lavoisier ed., Tec&Doc: Paris)

Devillers J, Mombelli E, Samsera R (2011) Structural alerts for estimating the carcinogenicity of pesticides and biocides. *SAR and QSAR in Environmental Research* **22**, 89-106.

Devillers J, Pandard P, Charissou AM (2009a) Sélection multicritère de bioindicateurs de la qualité des sols. *Etude Gestion Sols* 233-242.

Devillers J, Pandard P, Charissou AM, Bispo A (2009b) Use of multicriteria analysis for selecting ecotoxicity tests. In 'Ecotoxicology Modeling'. (Ed. J Devillers) pp. 117-143. (Springer: New York, The United States of America)

Devillers J, Pham-Delègue MH (2002) 'Honey Bees : Estimating the Environmental Impact of Chemicals.' (Taylor & Francis: London)

Duong Q, Song X, Mitrojjorgji E, Gordon S, Eng G (2006) Larvicidal and structural studies of some triphenyl- and tricyclohexyltin para-substituted benzoates. *Journal of Organometallic Chemistry* **691**, 1775-1779.

Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL (2010) Acetylcholinesterase: From 3D structure to function. *Chemico-Biological Interactions* **187**, 10-22.

ECB (2000) 'Technical guidance document in support of the directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market. Guidance on data requirements for active substances and biocidal products.'

Elbert A, Haas M, Springer B, Thielert W, Nauen R (2008) Applied aspects of neonicotinoid uses in crop protection. *Pest Management Science* **64**, 1099-1105.

Es-Salah Z, Lapied B, Le Goff G, Hamon A (2008) RNA editing regulates insect gamma-aminobutyric acid receptor function and insecticide sensitivity. *NeuroReport* **19**, 939-943.

Fisher JS (2004) Are all EDC effects mediated via steroid hormone receptors? *Toxicology* **205**, 33-41.

Fontenille D (2009) Introduction. In 'La lutte antivectorielle en France'. (Eds D Fontenille, C Lagneau, S Lecollinet, R Lefait-Robin, M Setbon, B Tirel, and A Yébakima) pp. 19-33. (IRD Editions: Marseille, France)

Gore AC (2010) Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. *Hormones* **9**, 16-27.

Gould EA, Gallian P, De Lamballerie X, Charrel RN (2010) First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! *Clinical Microbiology and Infection* **16**, 1702-1704.

Grain FC (1990) Vapour Pressure. In 'Handbook of Chemical Property Estimation Methods'. (Eds WJ Lyman, WF Reehl, and DH Rosenblatt) (American Chemical Society: Washington, DC)

Groshart C, Okkerman PC (2000) 'Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption - preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting. Final report (incorporating corrigenda to final report dated 21 June 2000).'

Guerbet M, Jouany JM (2002) Value of the SIRIS method for the classification of a series of 90 chemicals according to risk for the aquatic environment. *Environmental Impact Assessment Review* **22**, 377-391.

Guillet P (2003) Lutte contre *Aedes aegypti*. In 'La dengue dans les départements français d'Amérique : comment optimiser la lutte contre cette maladie ?'. (Eds R Corriveau, B Philippon, and A Yébakima) (IRD Editions: Paris, France)

Hansch C, Leo A, Hoekman D (1995) 'Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. ACS Professional Reference Book.' (American Chemical Society: Washington, DC)

Hansch C, Verma RP (2009) Larvicidal activities of some organotin compounds on mosquito larvae: A QSAR study. *European Journal of Medicinal Chemistry* **44**, 260-273.

Hayashi T, Iwamura H, Fujita T (1990) Development of 4-alkylphenyl aralkyl ethers and related compounds as potent insect juvenile hormone mimetics and structural aspects of their activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **38**, 1965-1971.

Hayashi T, Iwamura H, Fujita T (1991) Insect juvenile hormone mimetic activity of (4-substituted)phenoxyalkyl compounds with various nitrogenous and oxygenous functions and its relationship to their electrostatic and stereochemical properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **39**, 2029-2038.

Hayashi T, Iwamura H, Nakagawa Y, Fujita T (1989) Development of (4-alkoxyphenoxy)- and (4-alkylphenoxy)alkanaldoxime O-ethers as potent insect juvenile hormone mimics and their structure-activity relationships. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **37**, 467-472.

- Hougard JM, Poudiougou P, Guillet P, Back C, Akpoboua LKB, Quillevere D (1993) Criteria for the selection of larvicides by the Onchocerciasis Control Programme in West Africa. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* **87**, 435-442.
- Howard PH (1991) 'Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals. Volume III, Pesticides.' (Lewis Publishers: Chelsea, Michigan)
- Iwamura H, Nishimura K, Fujita T (1985) Quantitative structure-activity relationships of insecticides and plant growth regulators: Comparative studies toward understanding the molecular mechanism of action. *Environmental Health Perspectives* **VOL. 61**, 307-320.
- Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP (2010) Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochemical Pharmacology* **79**, 939-947.
- Karcher W, Devillers J (1990) 'Practical Applications of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology.' (Kluwer Academic: Dordrecht, The Netherlands)
- Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K (2004) Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environmental Health Perspectives* **112**, 524-531.
- Kojima H, Sata F, Takeuchi S, Sueyoshi T, Nagai T (2011) Comparative study of human and mouse pregnane X receptor agonistic activity in 200 pesticides using in vitro reporter gene assays. *Toxicology* **280**, 77-87.
- Kraker JJ, Hawkins DM, Basak SC, Natarajan R, Mills D (2007) Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) modeling of juvenile hormone activity: Comparison of validation procedures. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **87**, 33-42.
- La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, Lenglet A, Jourdain F, Leparç-Goffart I, Charlet F, Ollier L, Mantey K, Mollet T, Fournier J, Torrents R, Leitmeyer K, Hilaiet P, Zeller H, Van Bortel W, Dejour-Salamanca D, Grandadam M, Gastellu-Etchegorry M (2010) First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, september 2010. *Eurosurveillance* **15**, 1-5.
- Lapied B, Grolleau F, Sattelle DB (2001) Indoxacarb, an oxadiazine insecticide, blocks insect neuronal sodium channels. *British Journal of Pharmacology* **132**, 587-595.
- Lavialle-Defaix C, Moignot B, Legros C, Lapied B (2010) How does calcium-dependent intracellular regulation of voltage-dependent sodium current increase the sensitivity to the oxadiazine insecticide indoxacarb metabolite decarbomethoxylated JW062 (DCJW) in insect pacemaker neurons? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **333**, 264-272.
- Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R (2006) Activation of α - and β -estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sciences* **79**, 1160-1169.
- Ma KC, Mackay D, Lee SC, Shiu WY (2006) 'Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Second Edition.' (CRC Press: Boca Raton)
- Meylan WM, Howard PH (1995) Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **84**, 83-92.
- Moignot B, Lemaire C, Quinchard S, Lapied B, Legros C (2009) The discovery of a novel sodium channel in the cockroach *Periplaneta americana*: Evidence for an early duplication of the para-like gene. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **39**, 814-823.

Mullin CA, Frazier M, Frazier JL, Ashcraft S, Simonds R, Vanengelsdorp D, Pettis JS (2010) High levels of miticides and agrochemicals in North American apiaries: implications for honey bee health. *PLoS ONE* **5**.

Murillo L, Hamon A, Es-Salah-Lamoureux Z, Itier V, Quinchard S, Lapied B (2011) Inhibition of protein kinase C decreases sensitivity of GABA receptor subtype to fipronil insecticide in insect neurosecretory cells. *NeuroToxicology* **In Press, Corrected Proof**.

Nakayama A, Iwamura H, Fujita T (1984) Quantitative structure-activity relationship of insect juvenile hormone mimetic compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* **27**, 1493-1502.

Niwa A, Iwamura H, Nakagawa Y, Fujita T (1988) Development of (phenoxyphenoxy)- and (benzylphenoxy)alkanaldoxime o-ethers as potent insect juvenile hormone mimics and their quantitative structure-activity relationship. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **36**, 378-384.

Niwa A, Iwamura H, Nakagawa Y, Fujita T (1989) Development of (phenoxyphenoxy)- and (benzylphenoxy)propyl ethers as potent insect juvenile hormone mimetics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **37**, 462-467.

Niwa A, Iwamura H, Nakagawa Y, Fujita T (1990) Development of N,O-disubstituted hydroxylamines and N,N-disubstituted amines as insect juvenile hormone mimetics and the role of the nitrogenous function for activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **38**, 514-520.

Pardalos PM, Siskos Y, Zopounidis C (2010) 'Advances in Multicriteria Analysis.' (Springer: New York)

Paris, M., David, J. P., et Despres, L. Fitness costs of resistance to Bti toxins in the dengue vector *Aedes aegypti*. *Ecotoxicology* . 2011.

Penilla RP, Rodriguez AD, Hemingway J, Torres JL, Arredondo-Jiménez JI, Rodriguez MH (1998) Resistance management strategies in malaria vector mosquito control. Baseline data for a large-scale field trial against *Anopheles albimanus* in Mexico. *Medical and Veterinary Entomology* **12**, 217-233.

Pennetier C, Corbel V, Boko P, Odjo A, N'Guessan R, Lapied B, Hougard JM (2007) Synergy between repellents and non-pyrethroid insecticides strongly extends the efficacy of treated nets against *Anopheles gambiae*. *Malaria Journal* **6**.

Pennetier C, Corbel V, Hougard JM (2005) Combination of a non-pyrethroid insecticide and a repellent: A new approach for controlling knockdown-resistant mosquitoes. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **72**, 739-744.

Pennetier C, Costantini C, Corbel V, Licciardi S, Dabir+® RK, Lapied B, Chandre F, Hougard JM (2009) Synergy between repellents and organophosphates on bed nets: Efficacy and behavioural response of natural free-flying *An. gambiae* mosquitoes. *PLoS ONE* **4**.

Pennetier C, Costantini C, Corbel V, Licciardi S, Dabirelù RK, Lapied B, Chandre F, Hougard JM (2008) Mixture for controlling insecticide-resistant malaria vectors. *Emerging Infectious Diseases* **14**, 1707-1714.

Pinto J, Lynd A, Elissa N, Donnelly MJ, Costa C, Gentile G, Caccone A, Do Ros+írio VE (2006) Co-occurrence of East and West African kdr mutations suggests high levels of resistance to pyrethroid insecticides in *Anopheles gambiae* from Libreville, Gabon. *Medical and Veterinary Entomology* **20**, 27-32.

Posthumus R, Traas TP, Peijnenburg WJGM, Hulzebos EM (2005) External validation of EPIWIN biodegradation models. *SAR and QSAR in Environmental Research* **16**, 135-148.

Ridl FC, Bass C, Torrez M, Govender D, Ramdeen V, Yellot L, Edu AE, Schwabe C, Mohloai P, Maharaj R, Kleinschmidt I (2008) A pre-intervention study of malaria vector abundance in Rio Muni, Equatorial Guinea: Their role in malaria transmission and the incidence of insecticide resistance alleles. *Malaria Journal* **7**.

Rioux JA, Croset H, Corre JJ, Simonneau P, Gras G (2011) Phyto-ecological basis of mosquito control: cartography of larval biotopes. *Mosquito news* **28**, 572-582.

Rousseaux P, Dassens A, Rogaume T, Jabouille F (2005) Méthode de cartographie des risques : exemple d'application au risque d'incendie d'un bâtiment. *Récents progrès en génie des procédés*.

Sangster, J. LOGKOW Databank. A databank of evaluated octanol-water partition coefficients (log P) on microcomputer diskette. 1994. Montreal, Quebec, Canada, Sangster Research Laboratory.

Song W, Liu Z, Dong K (2006) Molecular basis of differential sensitivity of insect sodium channels to DCJW, a bioactive metabolite of the oxadiazine insecticide indoxacarb. *NeuroToxicology* **27**, 237-244.

Swedenborg E, Røegg J, Munkel S, Pongratz I (2009) Endocrine disruptive chemicals: Mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *Journal of Molecular Endocrinology* **43**, 1-10.

Tabb MM, Blumberg B (2006) New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Molecular Endocrinology* **20**, 475-482.

Takeuchi S, Iida M, Yabushita H, Matsuda T, Kojima H (2008) In vitro screening for aryl hydrocarbon receptor agonistic activity in 200 pesticides using a highly sensitive reporter cell line, DR-EcoScreen cells, and in vivo mouse liver cytochrome P450-1A induction by propanil, diuron and linuron. *Chemosphere* **74**, 155-165.

Takeuchi S, Matsuda T, Kobayashi S, Takahashi T, Kojima H (2006) In vitro screening of 200 pesticides for agonistic activity via mouse peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and PPAR β and quantitative analysis of in vivo induction pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology* **217**, 235-244.

Tan J, Galligan JJ, Hollingworth RM (2007) Agonist actions of neonicotinoids on nicotinic acetylcholine receptors expressed by cockroach neurons. *NeuroToxicology* **28**, 829-842.

Thany SH, Lenaers G, Raymond-Delpech V, Sattelle DB, Lapied B (2007) Exploring the pharmacological properties of insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends in Pharmacological Sciences* **28**, 14-22.

Tomlin CD (1995) 'The Pesticide Manual. 10th edition.' Cambridge, UK)

Tomlin CD (2009) 'The Pesticide Manual. 15th edition.'

Unsworth JB, Wauchope RD, Klein AW, Dorn E, Zeeh B, Yeh SM, Akerblim M, Racke KD, Rubin B (1999) Significance of long range transport of pesticides in the atmosphere. *Pure and Applied Chemistry* **71**, 1359-1383.

Vaillant M, Jouany JM, Devillers J (1995) A multicriteria estimation of the environmental risk of chemicals with the SIRIS method. *Toxicology Modeling* **1**, 57-72.

Vicent R, Bonthoux F, Lamoise C (2000) Evaluation du risque chimique : Hiérarchisation des "risques potentiels". *CAHIERS DE NOTES DOCUMENTAIRES* 29-34.

VIDAL (2007) 'Le dictionnaire.'

Walum E (1998) Acute oral toxicity. *Environ Health Perspect* **106**.

WHO (1964) 'Genetics of vectors and insecticide resistance - Report of a WHO Scientific Group.' WHO, No. 268, Geneva, Switzerland

WHO (2002) 'Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors.' No. WHO/PCS/EDC/02.2, Geneva, Switzerland

WHO (2006a) 'Guidelines for testing mosquito adulticides for indoor residual spraying and treatment of mosquito nets.' No. WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.3, Geneva, Switzerland

WHO (2006b) 'Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance, 6th ed.' No. WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1, Geneva, Switzerland

WHO (2006c) 'Report of the 10th WHOPES Working Group meeting – Review of Spinosad 0.5% GR and 12% SC, Lambda-Cyhalothrin 10% CS, K-O TAB 1-2-3® Interceptor®. 11-14 December 2006.' No. WHO/CDS/NTD/WHOPES/2007.1, Geneva, Switzerland

WHO (2007) 'Report of the 11th WHOPES Working Group meeting – Review of Spinosad 7.48% DT, Netprotect®, Duranet®, Dawaplust®, Icon® maxx. 10-13 December 2007.' No. WHO/HTM/NTD/WHOPES/2008.1, Geneva, Switzerland

WHO (2009) 'Global insecticide use for vector-borne disease control, 4th ed.' No. WHO/HTM/NTD/WHOPES/GCDPP/2009.6, Geneva, Switzerland

Wing KD, Schnee ME, Sacher M, Connair M (1998) A Novel Oxadiazine Insecticide Is Bioactivated in Lepidopteran Larvae. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology* **37**, 91-103.

Zaim, M. Personal communication by email on insecticides recommended by WHOPES. 2010.

Zhao X, Ikeda T, Salgado VL, Yeh JZ, Narahashi T (2005) Block of two subtypes of sodium channels in cockroach neurons by indoxacarb insecticides. *NeuroToxicology* **26**, 455-465.

6.2 Sites Internet

Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV/Anses) : <http://www.anmv.anses.fr/>

Base de données des pesticides de la Commission européenne :
http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm

Base de données des produits phytosanitaires en France (e-phy) : <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/>

Commission européenne sur les perturbateurs endocriniens :
http://ec.europa.eu/environment/endocrine/index_en.htm

Compendium of Pesticide Common Names : <http://www.alanwood.net/pesticides/index.html>

CPDB: <http://potency.berkeley.edu/>

CRD (Chemicals Regulation Directorate) : <http://www.pesticides.gov.uk/>

Dossiers biocides sur CIRCA :

http://circa.europa.eu/Public/irc/env/bio_reports/library?!=/&vm=detailed&sb=Title

Efsa: <http://www.efsa.europa.eu/>

EudraPharm : <http://eudrapharm.eu/eudrapharm/welcome.do>

e-chem Portal : <http://www.echemportal.org/>

IPM Center : <http://www.ipmcenters.org/>

LOGKOW® : <http://logkow.cisti.nrc.ca/logkow/index.jsp>

OPP Pesticide Ecotoxicity Database : <http://www.ipmcenters.org/Ecotox/index.cfm>

Pesticides utilisés par l'AFPMB : <http://www.afpmb.org/content/dod-standard-pesticides-and-pest-control-equipment-lists>

Toboc : <http://www.toboc.com/>

US EPA Ecotox : <http://cfpub.epa.gov/ecotox/>

VIDAL® – Fiches médicaments – 2008 : <http://www.vidal.fr/fiches-medicaments>

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology : <http://www.whocc.no/atcddd/>

WHOPEP : <http://www.who.int/whopes/en/>

6.3 Normes

NF EN ISO 7346-1 -1998. Qualité de l'eau – Détermination de la toxicité aiguë létale de substances vis-à-vis d'un poisson d'eau douce [(*Brachydanio rerio* Hamilton,-Buchanan (*Teleostei*, *Cyprinidae*)] - partie 1 : Méthode statique. 17p.

NF EN ISO 7346-2 – 1998. Qualité de l'eau – Détermination de la toxicité aiguë létale de substances vis-à-vis d'un poisson d'eau douce [(*Brachydanio rerio* Hamilton,-Buchanan (*Teleostei*, *Cyprinidae*)] - partie 2 : Méthode semi-statique. 16p.

NF EN ISO 7346-3 – 1998. Qualité de l'eau – Détermination de la toxicité aiguë létale de substances vis-à-vis d'un poisson d'eau douce [(*Brachydanio rerio* Hamilton,-Buchanan (*Teleostei*, *Cyprinidae*)] - partie 3 : Méthode avec renouvellement continu. 18p.

NF T 90-305 – 1985. Essais des eaux – Détermination de la toxicité aiguë d'une substance vis-à-vis de *Salmo gairdneri* – Méthodes sans renouvellement et avec renouvellement continu du milieu. 10p.

NF EN ISO 6341-1996. Qualité de l'eau - Détermination de l'inhibition de la mobilité de *Daphnia magna* Straus (*Cladocera*, *Crustacea*) - Essai de toxicité aiguë. 11p.

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

OCDE 202 – 2004. Lignes directrices pour les essais de produits chimiques, Section 2 : Effets sur les systèmes biologiques. Essai n° 202 : *Daphnia sp.*, essai d'immobilisation immédiate. OCDE. Éditions OCDE. 12p.

OCDE 203 – 1992. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 2 : Effets sur les systèmes biologiques : Essai n° 203 : Poisson, essai de toxicité aiguë. Editions OCDE. 8p.

6.4 Législation et réglementation

Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides

Règlement (CE) No 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil

Règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

COURRIER REÇU LE

0 8 JUIN 2009
2183MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET
DES SPORTSMINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DE
L'ÉNERGIE, DU
DÉVELOPPEMENT DURABLE
ET DE L'AMÉNAGEMENT DU
TERRITOIREMINISTÈRE DU TRAVAIL, DES
RELATIONS SOCIALES, DE LA
FAMILLE, DE LA SOLIDARITÉ
ET DE LA VILLE

Direction générale de la santé

Direction générale de la
prévention des risques

Direction générale du travail

Paris le 03 JUIN 2009

Le Directeur général de la santé

Le Directeur général de la prévention des
risques

Le Directeur général du travail

à

Monsieur le Directeur général de
l'Agence Française de Sécurité Sanitaire
de l'Environnement et du Travail
253 Avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort**Objet :** état des lieux des demandes relatives à la lutte anti-vectorielle (LAV) adressées à l'Afsset

Par courrier du 1^{er} avril dernier, vous nous avez adressé une note concernant un état des lieux des demandes relatives à la LAV. Vous trouverez ci-dessous les commentaires que celle-ci appelle de notre part.

Recherche de nouveaux insecticides

Vous nous signalez avoir reçu des propositions de nouveaux insecticides de la part d'industriels. De manière générale, nous vous serions reconnaissants de nous informer systématiquement lors de l'identification de nouveaux candidats potentiels. De même, nous souhaiterions être associés plus étroitement au suivi des travaux engagés dans le cadre des conventions de recherche et de développement établies entre l'Afsset et l'institut de recherche pour le développement (IRD), notamment au regard des impacts opérationnels des résultats de ces travaux sur les services de LAV (choix des substances). Nous serions également particulièrement intéressés par la formalisation d'un point d'avancement de ces travaux selon une fréquence semestrielle. Dans ce cadre, nous vous remercions d'avoir accepté d'intervenir à l'occasion de la réunion de la Commission des Produits Chimiques et Biocides (CPCB) qui a eu lieu le 25 mai.

Enfin, nous réitérons notre intérêt à ce que ce type de travaux soit mis en œuvre au niveau de tous les départements concernés et prenne en compte l'ensemble des espèces de moustiques d'intérêt médical. Nous appelons notamment votre attention sur l'urgence à tester des alternatives au téméphos à Mayotte, territoire désormais soumis à la réglementation biocides et dont les

particularités entomologiques rendent délicates toute transposition des travaux actuellement en cours à la Réunion, notamment concernant la lutte anti-anophélienne. Aussi, nous vous remercions de vous rapprocher de la DASS de Mayotte afin d'envisager, en lien avec l'IRD, un programme de travail qui pourrait être mis en place dans cette collectivité de manière graduée, en fonction des priorités, tout en s'appuyant sur les capacités disponibles au niveau du laboratoire du service de LAV de Mayotte.

Nous restons également à votre disposition pour envisager les modalités d'échange qui pourraient être utilement mises en œuvre avec la Guyane alors que celle-ci a initié des travaux d'évaluation de l'efficacité des insecticides au niveau de ce département, en s'appuyant sur les capacités de l'Institut Pasteur de Guyane.

S'agissant des propositions de nouveaux insecticides, et d'après nos renseignements, les produits identifiés ne peuvent être qualifiés de « nouveaux insecticides », puisque ils sont en cours d'évaluation communautaire dans le cadre du dispositif biocides (le chlorfénapyr par la Pologne et l'étofenprox par l'Autriche).

Aussi, afin d'identifier des insecticides utilisables en lutte anti-vectorielle, il nous semblerait utile que l'agence puisse réaliser :

- une revue de toutes les substances actives en cours d'évaluation pour le type de produit 18, afin de sélectionner celles pouvant avoir des usages de lutte contre les moustiques et autres diptères ;
- une veille dans tous les Etats membres relative aux dépôts d'AMM pour des produits relevant du TP 18 afin d'apprécier les usages revendiqués ;
- une évaluation de la possibilité d'étendre aux culicidés les insecticides évalués ou autorisés dans le cadre du dispositif Biocides ne ciblant pas cette famille d'invertébrés ;
- une identification des produits insecticides autorisés dans le cadre phytosanitaire afin d'apprécier la possibilité d'une extension de l'usage aux espèces concernées par la LAV ;
- une identification des insecticides identifiés par diverses instances (OMS, IRD, CIRAD...) et qui pourraient être intégrés à la panoplie des produits utilisables en France à des fins de LAV.

**Le Directeur général de la
santé**



Didier HOUSSIN

**Le Directeur général de la
prévention des risques**



Laurent MICHEL

**Le Directeur général du
travail**



Jean-Denis COMBEXELLE

Annexe 2 : Compte rendu de la journée du 10 septembre 2008 organisée par l'Afsset sur « les insecticides utilisables pour la lutte antivectorielle : besoins, réglementation et perspectives »

Contexte

Afin d'apporter un appui à la gestion de l'épidémie de Chikungunya à La Réunion en 2005-2006, l'Afsset a été saisie par ses ministères de tutelle (ministères chargés de l'écologie, de la santé et du travail) pour évaluer l'efficacité et les risques des insecticides utilisés pour la lutte contre *Aedes albopictus*, vecteur du Chikungunya à La Réunion ; rechercher de nouvelles molécules ; évaluer ces molécules.

A l'issue de la publication de ses travaux en novembre 2007, l'Afsset a été encouragée par ses ministères de tutelle à poursuivre les travaux pour identifier de nouveaux substituts potentiels utilisables en lutte antivectorielle (LAV). A cet effet, elle a proposé l'organisation d'une journée sur la LAV, permettant des échanges entre :

- les **opérateurs** de démoustication (Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués – ADEGE), utilisateurs des insecticides ;
- les **industriels** (Union des industries de la protection des plantes – UIPP, Union des entreprises pour la protection des jardins et des espaces verts – UPJ, Chambre syndicale désinfection désinsectisation dératification – CS3D), fabricants des insecticides ;
- les **experts** (Comité d'experts spécialisé de l'Afsset « Evaluations des risques liés aux substances et produits biocides »), évaluateurs de risques pour l'homme et l'environnement ;
- les **instances publiques** (Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire – MEEDDAT ; Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative – MSJSVA ; Ministère du travail, des relations sociales et de la solidarité – MTRSS) responsables de la mise en application de la réglementation.

Les attentes autour de cette journée se sont traduites par une participation massive et active de tous les acteurs sus-cités.

Présentations

Ouverture de la journée par Henri Poinignon, Directeur Général par intérim de l'Afsset

Henri Poinignon, Directeur Général par intérim de l'Afsset, a ouvert la journée en remerciant les participants d'avoir répondu à l'invitation et en initiant un tour de table pour permettre à chacun de se présenter. La liste des participants est jointe en Annexe 2.

Par la suite, il a présenté l'Afsset et ses missions avant de citer les quatre saisines instruites en 2006-2007 par l'Agence sur le thème de la LAV et le contexte dans lequel elles ont été initiées.

En conclusion, il a souligné l'importance de la LAV chimique et la nécessité de pouvoir disposer de nouveaux insecticides qui puissent faire face à l'émergence des phénomènes de résistance et répondre aux exigences de la directive Biocides (98/8/CE).

« La lutte contre les vecteurs d'arbovirus : limites et perspectives » par Pierre Guillet, anciennement de l'Organisation mondiale de la santé et de l'Institut de recherche pour le développement

La présentation a débuté par une introduction sur les maladies arbovirales (West Nile, Fièvre Jaune, Chikungunya, Dengue, etc.) et leur progression ces dernières années. Avec les

changements climatiques et la globalisation des échanges, les maladies arbovirales représentent bien une problématique de santé d'avenir et de dimension mondiale.

Les vecteurs, principalement des genres *Aedes* et *Culex*, sont difficiles à contrôler car ils sont étroitement inféodés à l'homme et se reproduisent dans l'environnement domestique. Une campagne de traitements efficace suppose donc des traitements chez les particuliers, avec toutes les difficultés liées à l'accès au domaine privé. De plus, leurs gîtes larvaires sont très variables et dispersés, ce qui rend difficile le traitement de tous les gîtes.

Très peu d'indicateurs existent aujourd'hui pour évaluer l'efficacité des actions de LAV. Il y a bien l'indice de Breteau (nombre de gîtes avec présence de larves dans 100 maisons enquêtées) mais il ne mesure que l'efficacité sur la densité vectorielle. Or le lien entre la réduction des sources et le contrôle de la maladie n'est pas direct et l'on ne dispose pas encore de seuils épidémiologiques mesurables.

Il existe d'autres mesures que la LAV pour lutter contre les maladies arbovirales : la vaccination, l'amélioration de la prise en charge des cas en milieu médicalisé, l'amélioration de l'habitat etc.. Cependant, **la LAV et en particulier les insecticides (y compris les insecticides biologiques) sont de loin l'outil le plus efficace**, même s'ils se heurtent à des phénomènes de résistance et posent parfois des problèmes de toxicité pour l'environnement et la santé humaine. Ils sont utilisés de manière variée : pour les larvicides, traitement des gîtes larvaires et pour les adulticides, aspersion intradomiciliaire (méthode peu à peu abandonnée), traitement péfocal (larvicide dans le gîte identifié + adulticide immédiatement autour du gîte), nébulisation en ultra bas volume (UBV), matériaux imprégnés (moustiquaires, vêtements – méthode très prometteuse), fumigation. **L'arsenal de substances actives larvicides semble actuellement suffisant. Les progrès attendus concernent surtout la formulation des produits, permettant de garantir une rémanence suffisamment longue.** En effet, une rémanence d'action courte des produits oblige des traitements plus fréquents, ce qui est opérationnellement extrêmement difficile et coûteux vu la multiplicité des gîtes larvaires.

Afin d'améliorer l'efficacité de la LAV, les approches à privilégier sont :

- la mise en place d'une surveillance épidémiologique (entomologique et sérologique) ;
- le développement de méthode(s) d'évaluation de l'efficacité de la LAV ;
- l'amélioration de la prise en charge des cas et leur isolement ;
- l'implication des communautés après leur avoir fait percevoir que la LAV était un outil efficace pour lutter contre les maladies arbovirales ;
- les approches multisectorielles ;
- la limitation de la dissémination des vecteurs par les pneus, les conteneurs etc. ;
- **le renforcement de la recherche : nouveaux outils, molécules etc.**

En conclusion, les épidémies arbovirales semblent inévitables mais il est nécessaire d'anticiper et de garder en permanence un éventail d'insecticides performants, qui restent l'outil de lutte le plus efficace.

« Contrôle des moustiques nuisants et vecteurs : modalités des traitements larvicides et adulticides » par Christophe Lagneau, de l'Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués

Après une introduction revenant notamment sur les définitions de la lutte anti-nuisants et de la LAV, et l'erreur que ce serait de les distinguer car les nuisants peuvent être des vecteurs qui s'ignorent, Christophe Lagneau a structuré sa présentation en cinq questions.

Qu'est-ce qui déclenche un traitement ?

Pour les larvicides, c'est la présence avérée de larves qui déclenche le traitement, il n'y a pas (encore) de traitement préventif dans les milieux naturels. La surveillance entomologique joue

donc un rôle crucial. Des traitements préventifs avec des granulés de Bti ont été essayés mais leur succès est conditionné à des réponses techniques permettant de limiter la dégradation de la substance active due notamment à l'humidité des milieux. **En milieu urbain, des produits à effet de persistance sont recherchés de manière à réduire la fréquence de passages sur les sites.** Les traitements larvicides nécessitent une très bonne connaissance des biotopes et l'établissement d'une cartographie des milieux propices à l'éclosion.

Pour les adulticides, les traitements sont réalisés lorsqu'il y a des invasions de moustiques venant de zones non traitées ou d'échec de traitement larvicide. Les traitements spatiaux ne sont réalisés qu'en cas de présence avérée de moustiques adultes puisqu'ils n'ont aucune rémanence d'action. En revanche, les traitements résiduels (surfaces ou supports imprégnés sur lesquels les vecteurs se posent à un moment donné de leur vie) recherchent une rémanence d'action.

Comment sont réalisés les traitements ?

La variété des gîtes larvaires à traiter entraîne une variété dans les modes de traitement larvicide. En milieu naturel, les systèmes de pulvérisation sont portés à dos d'homme, sur des quads, des 4x4, des chenillés amphibie ou non, des embarcations flottantes, des avions, des hélicoptères. En milieu urbain, les bouches d'égout, les dépôts de pneus usagés, les vides sanitaires qui constituent les principaux gîtes larvaires sont généralement traités à pied.

Pour les traitements spatiaux adulticides, des nébulisateurs montés ou non sur 4x4 sont souvent utilisés.

Tous les traitements réalisés sont enregistrés et géoréférencés en temps réel afin d'assurer leur traçabilité.

Quels sont les biocides utilisés et en quelles quantités ?

Le choix des produits utilisés est notamment dicté par la réglementation biocides : il faut que le produit utilisé contienne une substance active soutenue dans le cadre de la réglementation Biocides.

Les quantités utilisées ont été présentées pour l'année 2007. L'ensemble des opérateurs de l'ADEGE a traité **plus de 60 000 ha avec des larvicides**, dont la majorité avec du Bti. La prépondérance du Bti a été accentuée suite à l'interdiction du téméphos depuis le 1er septembre 2007. **Pour les adulticides, ce sont près de 2 000 L** qui ont été utilisés, principalement des produits à base de deltaméthrine ou de fénitrothion. A titre de comparaison, la Grèce a traité plus de 70 000 ha et l'Italie plus de 300 000 ha.

Quelles sont les conséquences de la réduction des biocides ?

L'interdiction du téméphos et son remplacement par le Bti dans les programmes de traitements a entraîné une hausse du prix de revient des opérations. Le Bti est en effet plus cher et demande des traitements plus fréquents que le téméphos.

Certaines des substances actives retirées du marché étaient très efficaces et celles qui sont restées sur le marché ne le sont pas forcément autant.

Les traitements en milieu naturel subissent des interdictions et/ou des limitations qui pénalisent l'efficacité globale des programmes de traitements.

La réduction de l'éventail d'insecticides utilisables ne permet pas l'utilisation de familles chimiques variées et provoquera des problèmes de développement de résistances à court et moyen termes.

Quels sont les besoins opérationnels ?

Il est indispensable de disposer d'un large éventail de produits biocides (larvicides et adulticides) afin de pouvoir conduire une lutte efficace et prévenir les problèmes de développement de résistances des vecteurs.

Ces biocides doivent répondre aussi à des critères de coût / efficacité.

Afin de minimiser les effets non intentionnels dus à la toxicité des produits utilisés, les biocides doivent être le plus sélectif possible.

Les efforts pour développer des méthodes alternatives, comme la lutte biologique, doivent être soutenus.

« Evaluation de nouveaux candidats insecticides pour la lutte contre *Aedes aegypti* à La Martinique » par Frédéric Darriet, de l'Institut de recherche pour le développement

Dans le cadre d'une convention de recherche et de développement conclue avec l'Afssset, l'Institut de recherche pour le développement (IRD) a étudié les résistances de certaines populations martiniquaises d'*Aedes aegypti* selon des protocoles standards de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et réalisé une campagne d'essais d'efficacité de quelques insecticides.

Le choix des insecticides à tester s'est notamment appuyé sur une synthèse bibliographique des insecticides ayant montré une potentialité en LAV, réalisée par l'IRD dans le cadre de cette même convention. Le soutien de la substance active dans le cadre de la réglementation Biocides a également été un critère déterminant. Ainsi, des larvicides à base de spinosad, de pyriproxifène, de téméphos et de Bti ainsi que des adulticides à base de pyrèthre, de naled et de deltaméthrine ont été testés.

Les moustiques collectés en Martinique présentent des niveaux de résistance élevés aux insecticides couramment utilisés en santé publique (pyréthrinoïdes et organophosphorés).

Les larves sont résistantes au téméphos mais parfaitement sensibles au Bti, au spinosad et au pyriproxifène. Il n'existe pas de mécanisme connu qui pourrait induire une résistance croisée entre d'une part le Bti, le spinosad, le pyriproxifène et d'autre part les insecticides conventionnels (pyréthrinoïdes et organophosphorés). Les adultes se sont montrés résistants vis-à-vis des trois insecticides testés, même si cette résistance variait significativement d'un insecticide à l'autre : les moustiques ont montré les plus faibles niveaux de résistance pour le naled, suivi par le pyrèthre et la deltaméthrine.

Les tests biochimiques et moléculaires réalisés sur la population martiniquaise d'*Aedes aegypti* ont permis d'identifier la présence de résistance métabolique ainsi qu'un mécanisme de résistance par modification de cible. La résistance aux pyréthrinoïdes peut s'expliquer par la présence de **mutations de type *Kdr*** tandis que la résistance aux organophosphorés provient vraisemblablement d'une plus grande activité des **estérases** (ces insecticides possédant des liaisons esters).

Les essais larvicides en conditions contrôlées (phase II) ont montré que le pyriproxifène présentait une efficacité significativement supérieure aux autres traitements (Bti, spinosad puis téméphos). Mis à part le téméphos, **les insecticides disponibles actuellement (Bti, pyriproxifène, spinosad) sont satisfaisants pour le contrôle d'*Aedes aegypti* dans des gîtes permanents et non pollués**. Il faut signaler toutefois que ces évaluations ont été menées dans des gîtes stables (faible dégradation des insecticides) et fermés (à l'abri de la lumière) et que l'efficacité des différents produits en conditions réelles d'utilisation est très certainement inférieure.

Les essais adulticides en conditions contrôlées (phase II) ont montré que pour la souche sensible, les produits avaient la même efficacité de 0 à 50 m du point de traitement. Sur la souche résistante, le nombre de moustiques KD (Knock Down) est souvent plus important que le nombre de moustiques morts, ce qui montre que les adultes sont capables de « récupérer » de l'effet choc. Quelle que soit la souche, **le naled s'est montré plus efficace que le pyrèthre et la deltaméthrine, qui n'ont pas montré de différences notables entre eux**. Malgré toutes les polémiques que peut susciter l'utilisation des organophosphorés en termes de sécurité d'emploi et de toxicité sur la faune non cible et l'environnement, les bonnes performances du naled sur *Aedes aegypti* méritent d'être soulignées. Dans les zones où les vecteurs sont résistants aux pyréthrinoïdes, ce composé pourrait donc constituer le seul adulticide alternatif pour la LAV, en

attendant la disponibilité d'autres familles d'insecticides. Le pyrèthre présente un effet KD supérieur à l'effet mortalité, or en considérant qu'un moustique KD (assommé) est condamné sur le terrain (les prédateurs dévorant les moustiques qui tombent au sol), le pyrèthre peut constituer une alternative intéressante (sous réserve de prix et de disponibilité). A noter que l'adjonction du synergiste pipéronyl butoxide (PBO) n'a que peu amélioré l'efficacité du pyrèthre.

Une nouvelle convention a été signée entre l'Afsset et l'IRD sur la période 2008-2010. Sont prévus entre autres :

- des tests sur le mélange pyriproxyfène + spinosad ;
- des tests sur des combinaisons adulticides + larvicides ;
- des tests sur des mélanges pyréthrinoïdes ou organophosphorés + synergistes ;
- des tests pour restaurer l'efficacité insecticide de la deltaméthrine ;
- des tests de phase III (conditions opérationnelles) ;
- une extension du projet à La Réunion sur *Aedes albopictus* ;
- une cartographie des résistances à La Martinique ;
- la poursuite de la caractérisation des mécanismes de résistance ;
- la conception et l'évaluation de la stratégie de lutte « pull to kill » (mélange attractant NPK + larvicides).

Ce projet de recherche se situe dans le contexte particulier de l'émergence de maladies à transmission vectorielle et doit être considéré comme une suite de l'expertise collégiale menée dans les Départements français d'Amérique en 2004.

A court terme, ce travail devrait permettre aux équipes opérationnelles de disposer d'outils / stratégies supplémentaires pour lutter contre les moustiques vecteurs d'arboviroses en milieu urbain.

Les molécules larvicides et adulticides qui ont été testées dans ce projet sont soutenues dans le cadre de la directive Biocide (98/8/CE) et présentent donc l'avantage d'être rapidement disponibles et utilisables en cas de succès.

Documents de référence :

- Darriet F. Marcombe S. & Corbel V. 2007. Insecticides larvicides et adulticides disponibles pour les opérations de lutte contre les moustiques. Synthèse bibliographique publiée par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. 46p.
- Corbel V. 2008. Evaluation de nouveaux candidats insecticides pour la lutte contre les moustiques vecteurs d'arboviroses. Rapport de projet de recherche publié par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. 52p.

« Evaluation des risques liés à l'utilisation des insecticides en lutte antivectorielle » par Ohri Yamada, de l'Afsset

Afin d'apporter un appui à la gestion de l'épidémie de Chikungunya à La Réunion en 2005-2006, l'Afsset a été saisie par ses ministères de tutelle pour évaluer l'efficacité et les risques des insecticides utilisés pour la lutte contre *Aedes albopictus*, vecteur du Chikungunya à La Réunion ; rechercher de nouvelles molécules ; évaluer ces molécules.

Les risques liés à l'utilisation de ces insecticides ont été évalués selon les schémas d'évaluation réglementaires européens utilisés pour les produits phytopharmaceutiques et les biocides et sur la base de synthèses publiées par des organismes évaluateurs officiels. Etant donné le contexte d'urgence, l'évaluation a été simplifiée pour permettre une réponse rapide.

Le choix des substances et produits à évaluer a été fait en prenant notamment en compte la synthèse bibliographique réalisée par l'IRD sus-citée. Ainsi, les adulticides fénitrothion,

deltaméthrine, pyréthre, naled et les larvicides téméphos, Bti, pyriproxifène, spinosad ont été évalués.

Parmi les adulticides, **la deltaméthrine présente globalement moins de risques pour l'homme et l'environnement que le fénitrothion**, ce qui justifie qu'elle l'ait remplacé dans les programmes de traitement pendant l'épidémie 2005-2006 de Chikungunya à La Réunion. **Le pyréthre se révèle être un substitut prometteur** de par ses risques modérés pour l'homme et l'environnement. En revanche, **le naled ne semble pas être une solution de substitution satisfaisante** au vu de ses risques pour l'homme. Parmi les larvicides, le Bti présente peu de risques pour l'homme et l'environnement. **Bien que moins sélectifs que le Bti vis-à-vis de la faune non-cible, le pyriproxifène et le spinosad constituent des alternatives intéressantes** car ils complèteraient la gamme de substances disponibles pour prévenir le développement éventuel de résistances, ou limiter l'impact de la résistance une fois présente.

Compte tenu du fait que le seul substitut adulticide intéressant soit une pyréthrine naturelle et que les pyréthrinoïdes de synthèse soient largement concernées par des problèmes de résistance, **il faudrait identifier un autre substitut n'appartenant pas à cette famille chimique**.

Il est nécessaire de rappeler que ces évaluations, réalisées dans un contexte d'urgence, ne sont valables que dans le cadre de l'épidémie de Chikungunya à La Réunion. Une extrapolation à d'autres contextes, certes possible, demanderait une analyse supplémentaire.

Par ailleurs, ces évaluations présentent des limites méthodologiques, en particulier la modélisation de l'exposition. En effet, aussi bien les modèles d'exposition humaine que les modèles de dérive de pulvérisation dans l'environnement, issus de l'évaluation des produits phytopharmaceutiques agricoles, sont peu adaptés aux traitements antivectoriels.

Enfin, elles ne préjugent pas de l'évaluation qui sera réalisée dans le cadre de la directive 98/8/CE.

Documents de référence :

- Afsset, 2007. La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de Chikungunya sur l'île de La Réunion – Évaluation des risques et de l'efficacité des produits adulticides. 506p.
- Afsset, 2007. La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de Chikungunya sur l'île de La Réunion – Évaluation des risques et de l'efficacité des produits larvicides. 577p.

« La réglementation encadrant l'utilisation des insecticides biocides – Directive 98/8/CE » par Aymeric Dopter, de l'Afsset

L'utilisation des insecticides en LAV est réglementée par le dispositif communautaire « Biocides » dont la directive 98/8/CE est à la base. Les usages des biocides sont répartis en 23 types de produits (TP). Le TP concernant les insecticides est le **TP18** : « insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes ».

Dans la réglementation Biocides, l'évaluation des produits est réalisée en deux étapes :

- une évaluation communautaire de la substance active contenue dans le produit, aboutissant à son inscription à la liste communautaire « positive » des substances actives autorisées ;
- une évaluation nationale du produit contenant la substance active autorisée, aboutissant à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

On distingue les substances actives existantes, présentes sur le marché communautaire au 14 mai 2000, des substances actives nouvelles, qui n'ont pas été identifiées comme existantes sur le marché communautaire à cette date.

Les étapes successives menant à l'évaluation des substances actives existantes sont les suivantes :

- identification des substances actives existantes sur le marché communautaire au 14 mai 2000 ;

- notification des substances actives ;
- dépôt d'un dossier substance active par un notifiant ;
- évaluation communautaire du dossier pour décision d'inscription ou de non inscription à la liste des substances actives autorisées.

En attendant la fin de l'évaluation de la substance active puis de celle du produit aboutissant ou pas l'octroi d'une AMM, les anciens systèmes de délivrance d'AMM peuvent continuer à s'appliquer par dérogation, à condition que le produit contienne bien une substance active existante (article 16 paragraphe 1 de la directive 98/8/CE). En conséquence, **tout produit qui contiendrait une substance notifiée pour le TP18 pourrait potentiellement être mis sur le marché pour des usages LAV, ne nécessitant pas d'AMM en période transitoire.**

Un produit contenant une substance active nouvelle, en attendant l'inscription à la liste des substances actives autorisées, peut obtenir une **autorisation provisoire de vente** n'excédant pas trois ans (article 15 paragraphe 2 de la directive 98/8/CE), une fois que l'autorité compétente nationale a évalué la substance active, avec une prorogation possible d'un an si la décision communautaire d'inscription n'a pas encore été prise.

Les dates clés pour les produits insecticides (TP 18) :

- 14 décembre 2003 : retrait des produits à base de substances non identifiées ;
- 30 avril 2006 : dépôt des dossiers des substances notifiées ;
- 1er septembre 2006 : retrait des produits à base de substances non notifiées (exemple : tétrachlorvinphos) ;
- 30 avril 2008 : rattrapage, nouvelle date de dépôt pour des dossiers notifiés qui n'ont pas été déposés en 2006 (exemple : fénitrothion) ;
- Courant 2008, retrait des produits à base de substances non rattrapées (exemple : malathion⁵).

A ce jour, 58 substances insecticides sont en cours d'évaluation, aucune n'a encore été inscrite.

Un **inventaire des produits biocides** est en cours de réalisation par le MEEDDAT. Une liste exhaustive sera prochainement disponible. A ce jour, 3 237 déclarations, non encore validées, de produits revendiquent un usage pour le TP18 dont 752 contre *Aedes aegypti*, 632 contre *Aedes albopictus*, 654 contre *Culex species*, 538 contre les anophèles et 711 contre d'autres moustiques.

Cas particulier du téméphos, la substance n'avait pas été notifiée, le produit aurait donc dû être retiré du marché au 1er septembre 2006. Cependant la France a fait une demande d'usage essentiel. La Commission européenne a ainsi accordé le maintien sur le marché français jusqu'au 14 mai 2009, uniquement à des fins de LAV dans les Départements d'Outre-mer. En métropole, le téméphos est interdit à l'utilisation depuis le 1er septembre 2007.

Discussions

A travers leur présentation, les différents intervenants ont montré que les insecticides restaient un outil essentiel de la LAV et plus globalement de la lutte contre les maladies arbovirales, et les opérateurs ont un réel besoin de disposer d'un large éventail d'insecticides. Malheureusement, la disponibilité des insecticides est de plus en plus limitée par les contraintes réglementaires, la résistance des vecteurs aux familles d'insecticides les plus utilisées, les effets non intentionnels ainsi que l'acceptabilité sociétale de certains produits. Outre la recherche d'autres insecticides de familles chimiques différentes pour diversifier les insecticides utilisés, de nouvelles stratégies de leur utilisation sont à développer : les tissus et autres supports imprégnés (insecticides, répulsifs),

⁵ Depuis, l'avis du MEEDDAT fixant la date limite d'utilisation du malathion a été publié au Journal officiel de la République française le 11 octobre 2008 : il s'agit du 21 février 2009.

les associations de produits. Une bonne compréhension mutuelle de tous les acteurs est indispensable pour garantir aux opérateurs responsables de la LAV des moyens de lutte efficaces. Afin d'améliorer la lisibilité, les discussions qui ont eu lieu après chaque présentation et en fin de journée ont été regroupées ci-dessous par thème.

Les propositions d'autres substances et de solutions pour la LAV

Etofenprox

Ce pyréthrianoïde fait partie des substances intéressantes pour l'aspersion spatiale du fait de son efficacité et de sa faible toxicité pour l'homme. Toutefois, il existe chez les moustiques une résistance croisée entre cette substance, le pyrèthre et les autres pyréthrianoïdes. Un problème potentiel lié à son odeur a été mentionné lors des discussions mais demande à être vérifié.

Bendiocarb

Ce carbamate est utilisé pour les aspersions intradomiciliaires à effet rémanent en alternance avec les pyréthrianoïdes pour gérer les résistances. Toutefois, du fait de sa toxicité pour l'homme, son utilisation ne peut être envisagée pour les pulvérisations spatiales.

Fénitrothion

Aucun dossier n'a finalement été déposé pour cette substance, malgré le délai de rattrapage jusqu'au 30 avril 2008. La décision officielle de non-inscription devrait être publiée dans le courant de l'année 2008 avec l'indication du délai d'écoulement des produits (un an).

Les huiles essentielles

Une des pistes intéressantes concerne les produits à base d'huile essentielle de plante (par exemple de géranium). Certaines de ces huiles essentielles présentent une bonne efficacité insecticide voire des propriétés insectifuges. Leur potentiel pour une utilisation en santé publique devra toutefois être évalué, notamment la question de leur spécification, leur coût et leur disponibilité qui, sont autant d'obstacles au développement à grande échelle de ces produits.

L'implication des EID dans des programmes de recherche

Il existe des contacts entre les EID et les industriels et les universités pour tester l'efficacité des produits en vue d'une homologation dans le cadre de projets de recherche, même s'ils sont peu nombreux.

Le programme d'essais 2008-2010 de l'IRD

Dans le cadre d'une nouvelle convention Afsset – IRD, des essais de phase III (conditions opérationnelles) seront conduits. Les essais aduicticides auront lieu en 2009 et le choix des produits à tester n'a pas encore été arrêté. Pour le moment, la deltaméthrine et le pyrèthre (tous deux testés en phases I et II) ont été retenus. Une autre molécule sera testée. Les industriels sont invités à proposer des produits de leur gamme.

Les aspersions intradomiciliaires

Les aspersions intradomiciliaires dont la pratique est peu à peu abandonnée mériteraient d'être étudiées. L'OMS continue de s'y intéresser.

La réglementation Biocides

La rémanence

Le besoin de rémanence est essentiel pour les opérateurs de santé publique en termes de faisabilité et de coût de la LAV. Il y a toutefois une contradiction entre l'objectif de réduire la durée des effets non intentionnels dans l'environnement en limitant la persistance de la molécule et l'objectif de prolonger la durée de l'effet sur les organismes cibles. Si le DDT est encore utilisé de nos jours dans la lutte contre le paludisme en dehors de l'Union européenne, c'est avant tout pour sa rémanence importante. Il n'existe pas encore de produit alternatif qui permette de couvrir une saison complète de transmission avec une seule application intradomiciliaire.

A ce jour, la priorité des industriels se porte sur le développement de produits peu rémanents afin de limiter l'impact sur l'environnement et d'obtenir une AMM. Dans le cas de la lutte contre les moustiques, il convient de distinguer les types de gîtes larvaires qui devront être traités en rapport avec les risques potentiels vis-à-vis de l'environnement. Les gîtes larvaires des moustiques vecteurs d'arboviroses (*A. aegypti*, *A. albopictus*) sont des petites voire très petites collections d'eau artificielles situées dans les habitations ou à proximité immédiate et sans contact avec les collections d'eau naturelles. Traiter ces gîtes est extrêmement difficile du fait de leur multiplicité et de leur accessibilité. Dans ce contexte particulier, on recherchera en priorité des produits dont la durée d'action sera la plus longue possible. En revanche, pour le traitement des collections d'eau naturelles dans lesquelles se développent les larves de nombre d'espèces de moustiques, une rémanence longue est à éviter du fait des risques environnementaux.

Dans le cas des adulticides, une rémanence très courte est recherchée pour les pulvérisations spatiales. En revanche, la rémanence est un atout essentiel dans le cadre des aspersion intradomiciliaires et des matériaux imprégnés (moustiquaires), les risques environnementaux étant dans ce cas très limités du fait des conditions particulières d'utilisation de l'insecticide.

Les techniques d'imprégnation des textiles et celles de relargage progressif de l'insecticide (« slow release ») permettent à la fois de limiter l'impact sur l'environnement et de maintenir une efficacité pendant une longue période.

La revendication des usages

Lors de la télédéclaration, les industriels ont noté que la liste des usages était trop précise, ceux-ci allant jusqu'à l'espèce. En effet en théorie, l'AMM est délivrée pour les usages qui ont été revendiqués et évalués. Si un usage contre une espèce est revendiqué, alors l'efficacité doit être démontrée sur cette espèce. Si l'usage concerne un ensemble d'espèces (qui peuvent ne pas être identifiées), il serait pertinent de déterminer l'espèce la plus pertinente à tester au sein d'un groupe.

Le MEEDDAT a répondu que cette phase de télédéclaration avait pour but de connaître le marché afin de préparer les AMM, et que le futur catalogue des usages ne serait pas nécessairement cette liste d'usages utilisée pour la télédéclaration.

La télédéclaration des produits biocides

Les industriels ont rencontré des difficultés pour effectuer la télédéclaration à partir de l'étranger. La difficulté provenait du fait que la clé informatique n'était pas disponible hors de France. Il a été laissé la possibilité aux industriels, de faire intervenir soit un de leurs clients ou distributeurs, ou encore une filiale française du déclarant.

Les moustiquaires imprégnées

Les moustiquaires imprégnées sont des articles traités et à ce jour, la directive 98/8/CE est assez floue sur ce type d'utilisation des insecticides. La prochaine révision de la directive (prévue fin 2008) devrait apporter des précisions. Aujourd'hui, sur le territoire français, elles sont considérées comme ayant le statut de « produit biocide », le but de la moustiquaire étant de relarguer la substance insecticide et/ou répulsive pour avoir une action sur un organisme non nuisible à la moustiquaire en tant que tel. Elles sont toutefois en vente libre, sous réserve des obligations de déclaration au MEEDDAT et à l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS), et de certaines dispositions d'étiquetage.

L'inadaptation des exigences requises dans un dossier Biocides pour certains types de substances (micro-organismes, huiles essentielles ...)

Au niveau européen, il n'y a pas de réglementation spécifique pour les micro-organismes. Dans le cadre de la directive Biocides, leur évaluation est prévue, mais les exigences en termes de données à fournir sont similaires aux substances chimiques conventionnelles. Il existe toutefois des données requises spécifiques (Annexe IVA et IVB de la directive 98/8/CE, et de l'arrêté

français du 19 mai 2004), et un document guide spécifique sur le site du Joint Research Centre (JRC)⁶. Des industriels jugent regrettable de devoir systématiquement traiter toutes les questions et justifier systématiquement la non-pertinence de certaines d'entre elles.

De même, pour les extraits de plantes, des associations de producteurs pensent qu'il faudrait distinguer les extraits de plantes des substances chimiques classiques. En effet, le mode d'action des extraits de plantes repose sur une modification du comportement des organismes cibles (effet répulsif par exemple), ce qui justifie une modification des exigences du dossier.

Substances ayant plusieurs activités : cas du Deet

Le Deet est un répulsif, mais également un insecticide agissant à des doses intéressantes, potentiellement plus actif que le géraniol (évalué comme insecticide). Le Deet n'a été enregistré qu'en tant que répulsif (TP 19) et pas en tant qu'insecticide (TP 18). Pour le MEEDDAT, dans la mesure où seul l'effet répulsif a été revendiqué, les propriétés insecticides ne sont pas évaluées, et aucune revendication ne pourra être faite sur un tel usage.

Les dossiers dits DGAL

Ces dossiers ne concernent pas les insecticides utilisés en LAV, mais les produits insecticides utilisés dans les locaux de stockage de denrées alimentaires.

Le stock de dossiers Biocides qui était à la Direction générale de l'alimentation (DGAL) du Ministère chargé de l'agriculture a été transféré à l'Afsset. L'Agence devra évaluer et rendre un avis à la DGAL sur ces dossiers, jusqu'à ce que les substances soient inscrites dans la directive Biocides. Ces AMM existantes sont dites « transitoires », par opposition aux futures demandes d'AMM biocides « permanentes » voulues par la directive Biocides. Les demandes d'AMM peuvent être déposées jusqu'à l'inscription effective de la substance à la liste des substances biocides autorisées, soit environ deux ans après la publication de la directive d'inscription. Les conditions de mises sur le marché devront être clarifiées.

L'Afsset va s'efforcer de rattraper le retard accumulé et les dossiers seront priorisés, en respectant un ordre chronologique. Une fois ces AMM délivrées, elles seront valables jusqu'à l'inscription de la substance active à la liste des substances biocides autorisées.

Aujourd'hui, une nouvelle demande d'AMM doit être adressée :

- à la DGAL s'il s'agit d'une substance existante qui sera chargée de la transmettre à l'Afsset ;
- au MEEDDAT s'il s'agit d'une substance nouvelle.

Actuellement, une loi a été prise⁷, et un décret est en préparation afin que le MEEDDAT devienne autorité compétente également sur les autorisations transitoires. Les redevances correspondant aux travaux d'évaluation menés par l'Afsset seront également fixées dans les textes d'application.

Le coût d'un dossier Biocides dans le cadre de la directive 98/8/CE

D'après les industriels, le coût d'un dossier Biocides dans le cadre de la directive 98/8/CE est dissuasif pour des marchés de niche tels que la LAV.

L'évaluation des risques

La caractérisation des expositions

6

http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Biocides/TECHNICAL_NOTES_FOR_GUIDANCE/TNsG_DATA_REQUIREMENTS/

7

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20080904&numTexte=149&pageDebut=13885&pageFin=13885

Outre les modèles d'exposition actuellement disponibles qui sont peu adaptés pour la LAV, les pratiques des opérateurs ne sont pas suffisamment bien scénarisés, ce qui conduit à une estimation grossière des expositions et donc des risques. Une collaboration entre les opérateurs et les évaluateurs de risques serait souhaitable afin de mieux scénariser les pratiques. Pour les produits phytopharmaceutiques agricoles, un guide des scénarios d'utilisation existe, donc cette collaboration pourrait aboutir à un tel guide pour la LAV.

Les effets indésirables du Bti sur l'environnement

L'Afsset recommande l'utilisation préférentielle de produits à base de Bti ne contenant pas de spores viables afin d'éviter toute multiplication incontrôlée de bacilles dans l'environnement. Bien qu'aucune étude n'ait mis en évidence un tel effet, cette recommandation a été émise par précaution.

Les produits à base de spores de Bti inactivées ne sont pas disponibles en France (disponibles en Allemagne). Il faut savoir qu'une inactivation des spores entraîne un surcoût lié au traitement par irradiation (Bti asporogénique) ou à l'utilisation de souches asporogènes ou peu sporogènes. Ces considérations financières n'ont pas été prises en compte par l'Afsset car elles ne rentrent pas dans ses missions qui se concentrent sur l'évaluation des risques, même si elles ont leur pertinence d'un point de vue opérationnel.

Les collaborations européennes et mondiales

Afin de lutter efficacement contre les vecteurs de Chikungunya par exemple, il faut envisager, à *minima*, une collaboration à l'échelle européenne. Mais à ce jour, il n'existe pas de collaboration gouvernementale.

Il existe au niveau européen des associations regroupant les opérateurs de démoustication :

- l'association européenne des opérateurs publics de démoustication (EDEN) qui existe depuis 1999 et se réunit au sein d'une convention pour partager les expériences, essayer de mettre en place des études en commun, etc. (France, Allemagne, Italie, Espagne) ;
- l'European mosquito control association (EMCA), qui existe depuis 9 ans, réunit également des opérateurs de démoustication publics, mais également privés ; elle est surtout orientée vers le contrôle et les pratiques.

Il existe également des fondations privées, comme par exemple la Fondation Bill et Melinda Gates, qui œuvre entre autre pour le développement de nouveaux outils de lutte contre les vecteurs, notamment pour lutter contre le paludisme.

La perception sociétale de la LAV

Dans la lutte contre les moustiques en général, la législation fait une distinction entre le contrôle des nuisants et le contrôle des vecteurs. Cependant, du point de vue des communautés, cette distinction n'est pas faite. En effet, pour l'habitant, une piqûre d'*Aedes* ou de *Culex* reste une piqûre de moustique et une lutte dirigée uniquement dirigée contre *Aedes* ne serait donc pas suffisante, pour obtenir l'adhésion et la participation des communautés.

Au début de l'épidémie de Chikungunya à La Réunion, il y a eu beaucoup d'incidents liés aux traitements de LAV. Or il se trouve que ces incidents étaient vraisemblablement liés d'une part à une mauvaise utilisation des produits, faute d'une formation suffisante des opérateurs et d'autre part à une mauvaise information des populations. Il est donc important que les opérateurs puissent être correctement formés et disposent du matériel adapté aux formulations et que les populations soient bien informées.

Conclusions et perspectives

La LAV et en particulier les insecticides restent l'outil le plus efficace pour la lutte contre les maladies arbovirales, et les opérateurs ont un réel besoin de disposer d'un large panel

d'insecticides. Malheureusement, la disponibilité des insecticides est de plus en plus limitée par les contraintes réglementaires, les problèmes de développement de résistance aux familles chimiques les plus utilisées, les effets non intentionnels ainsi que l'acceptabilité sociétale de certains produits.

Cette journée a permis aux différents acteurs de la LAV d'échanger sur leurs attentes. L'initiative de son organisation a été félicitée par l'ensemble des participants, ce qui montre le besoin d'une collaboration entre tous les acteurs de la LAV. De telles démarches intégrées, multi-acteurs et multi-enjeux sont d'ailleurs menées en France ou dans le monde (expertise collective de l'IRD sur la refonte de la politique française de LAV, plan de substitution du DDT de la Convention de Stockholm).

Les attentes exprimées par les participants sont résumées ici :

- les approches multisectorielles ;
- la mise en place d'une surveillance épidémiologique (entomologique et sérologique) ;
- la limitation de la dissémination des vecteurs par les pneus, les conteneurs etc. ;
- le développement de méthode d'évaluation de l'efficacité de la LAV ;
- l'amélioration de la prise en charge médicale des cas et leur isolement vis-à-vis des moustiques vecteurs ;
- l'implication des communautés après leur avoir fait percevoir que la LAV était un outil efficace et sûr pour lutter contre les maladies arbovirales ;
- le renforcement de la recherche : nouveaux outils, molécules, méthodes alternatives (par exemple, les matériaux imprégnés) etc. ;
- la nécessité de prendre en compte les critères de faisabilité et de coût / efficacité dans le développement de nouveaux outils ;
- des biocides de plus en plus sélectifs afin de minimiser les effets non intentionnels dus à la toxicité des produits utilisés ;
- une meilleure caractérisation des expositions dans le cadre de l'évaluation de risques ;
- la reconsidération des aspersion intradomiciliaires ;
- une formation adéquate des opérateurs.

Des encouragements ont été adressés à l'Afsset pour que cette journée d'échanges soit suivie d'actions. Parmi celles-ci :

- une meilleure scénarisation des pratiques des opérateurs de LAV pour l'évaluation des expositions et donc des risques ;
- la campagne d'essais d'efficacité de l'IRD à La Réunion sur *Aedes albopictus* et à La Martinique sur *Aedes aegypti*.

Programme de la journée

10h00	10h30	Accueil	
10h30	10h45	Ouverture	Henri Poinignon (Afsset)
10h45	11h30	La lutte contre les vecteurs d'arbovirus : limites et perspectives	Pierre Guillet (ex OMS, IRD)
11h30	12h15	Contrôle des moustiques nuisants et vecteurs : modalités des traitements larvicides et adulticides	Christophe Lagneau (ADEGE)
12h15	13h00	Evaluation de nouveaux candidats insecticides pour la lutte contre <i>Aedes aegypti</i> à La Martinique	Frédéric Darriet (IRD)
13h00	14h00	Buffet	
14h00	14h45	Evaluation des risques liés à l'utilisation des insecticides en lutte antivectorielle	Ohri Yamada (Afsset)
14h45	15h30	La réglementation encadrant l'utilisation des insecticides biocides – Directive 98/8/CE	Aymeric Dopter (Afsset)
15h30	17h00	Discussions	

Liste des participants

Titre	Prénom	Nom	Organisme
M.	Jean	Alfonsi	Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués / Conseil General de la Corse du Sud
M.	Marc	Aubry	Chambre syndicale désinfection désinsectisation dératisation / Amboile Services
Mme	Dominique	Bessette	Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative – Direction générale de la santé
Mme	Marie-Laure	Biannic	Chambre syndicale désinfection désinsectisation dératisation / Lodi
M.	Olivier	Briand	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
M.	Sébastien	Chouin	Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués / Entente interdépartementale de démoustication Atlantique
Mme	Cécile	Cognard	Union des entreprises pour la protection des jardins et des espaces verts / Bayer Environmental Science
M.	Frédéric	Darriet	Institut de recherche pour le développement
M.	Ludovic	De Gentile	Centre hospitalier universitaire Angers (en représentation de M. Fabrice Legros, expert du Groupe de travail de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail « Evaluation des produits

Titre	Prénom	Nom	Organisme
			d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements »)
Mme	Céline	Delysse	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
M.	James	Devillers	Comité d'experts spécialisés de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail « Evaluations des risques liés aux substances et produits biocides »
M.	Aymeric	Dopter	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Mme	Sylvie	Drugeon	Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire – Direction générale de la prévention des risques
M.	Rémy	Foussadier	Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués / Entente interdépartementale de démoustication Rhône-Alpes
M.	Pierre	Guillet	Anciennement Organisation mondiale de la santé et Institut de recherche pour le développement
M.	Ulf	Heilig	Intervenance
M.	Christian	Jeannin	Union des entreprises pour la protection des jardins et des espaces verts / Bayer Environmental Science
M.	Frédéric	Jourdain	Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative – Direction générale de la santé
M.	Philippe	Juvin	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
M.	Christophe	Lagneau	Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués / Entente interdépartementale de démoustication Méditerranée
M.	Gérard	Lasfargues	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
M.	Philippe	Lemaire	Union des industries de la protection des plantes / Sumi Agro France
M.	Daniel	Lucien	Union des industries de la protection des plantes / BASF Agro
Mme	Audrey	Malrat-Domenge	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Mme	Véronique	Marchais	Institut national de la recherche agronomique (en représentation de M. Bruno Lapied, expert du Comité d'experts spécialisés de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail « Evaluations des risques liés aux substances et produits biocides »)
M.	Emmanuel	Moreau	Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire – Direction générale de la prévention des risques
Mme	Denise	Munday	Union des industries de la protection des plantes / Sumitomo Chemical Agro Europe – Valent Biosciences
Mme	Valérie	Pernelet-Joly	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Mme	Françoise	Pfirsch	Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués / Syndicat intercommunal à vocation unique Lutte contre les moustiques
M.	Henri	Poinsignon	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Titre	Prénom	Nom	Organisme
Mme	Françoise	Quiniou	Comité d'experts spécialisés de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail « Evaluations des risques liés aux substances et produits biocides »
M.	Serge	Simon	Chambre syndicale désinfection désinsectisation dératisation / Edialux
M.	David	Vernez	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
Mme	Elise	Vigier	Ministère du travail, des relations sociales et de la solidarité – Direction générale du travail
M.	Ohri	Yamada	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
M.	André	Yebakima	Agence nationale pour la démoustication et la gestion des espaces naturels démoustiqués / Conseil général de La Martinique

Annexe 3 : Listes d'insecticides

■ Les substances actives utilisées à travers le monde en LAV

Le WHOPEP collecte les données d'utilisation des insecticides en LAV auprès des états-membres de l'ONU depuis 1995. La quatrième et plus récente édition de ces statistiques a été publiée en 2009 et porte sur la période 2006-2007 (2009). Le WHOPEP procède par le biais d'un questionnaire qu'il diffuse à tous les états-membres de l'ONU dans lesquels les maladies vectorielles constituent un enjeu sanitaire majeur ; la France n'étant pas identifiée comme tel, les données françaises ne contribuent pas aux statistiques du WHOPEP. Pour la période 2006-2007, 76 états-membres ont répondu au questionnaire. Les quantités indiquées ne prennent pas en compte les moustiquaires pré-imprégnées.

Tableau 10 : Insecticides les plus utilisés en LAV en 2006 et 2007 (2009)

Famille	Substance active	2006 (kg s.a.)	2007 (kg s.a.)
Organochlorés	DDT	4 232 505	3 691 730
Organophosphorés	Chlorpyrifos	6 912	5 412
	Chlorpyrifos-méthyle	6 114	3 845
	Diazinon	2 482	1 633
	Fenthion	43 780	6 469
	Fénitrothion	22 961	12 386
	Malathion	376 389	732 062
	Pirimiphos-méthyle	29 733	7 216
	Téméphos	142 490	186 221
Carbamates	Bendiocarbe	15 298	10 507
	Propoxur	3 520	1 999
Pyréthrinoïdes	Alpha-cyperméthrine	65 081	34 493
	Bifenthrine	2 433	3 861
	Cyfluthrine	4 160	5 362
	Cyperméthrine	25 071	48 320
	Cyphénothrine	2 000	2 005
	Deltaméthrine	27 581	22 930
	Etofenprox	16 391	404
	Lambda-cyhalothrine	21 316	27 310
	Perméthrine	34 189	95 572
Régulateurs de croissance	Diflubenzuron	720	758
	Pyriproxifène	23	41
	Méthoprène	150	4
	Novaluron	113	81
	Triflumuron	0	41
Souches bactériennes	Non précisé	Non pertinent	Non pertinent

Le DDT n'est utilisé que pour l'aspersion intradomiciliaire. Sur les moustiquaires, on n'utilise que des pyréthrinoïdes ; en traitement larvicide, des organophosphorés, des régulateurs de croissance et des biopesticides ; en pulvérisation spatiale, des organophosphorés et des pyréthrinoïdes.

Outre les statistiques du WHOPES, certains pays communiquent sur leurs pratiques de LAV à l'occasion de colloques. Ainsi, parmi les substances non citées par le WHOPES, l'AMCA a rapporté l'utilisation de spinosad, de Bs et de naled ; l'Inde de pyrethrum.

■ Les substances actives recommandées par le WHOPES

Dans la sixième et plus récente édition du *Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance* du WHOPES (2006) figurent des listes d'insecticides recommandés selon les usages de LAV. Une correspondance avec Morteza Zaim, coordinateur du WHOPES a permis de mettre à jour certaines de ces listes (Zaim 2010).

Tableau 11 : Insecticides recommandés par le WHOPES pour l'aspersion intradomiciliaire contre les moustiques vecteurs (2006)

Substance active	Famille	Dose d'emploi (g s.a./m ²)	Durée d'efficacité (mois)	Mode d'action	Classification de toxicité de l'OMS
Bendiocarbe	Carbamates	0,100–0,400	2–6	Contact & vapeur	II
Propoxur	Carbamates	1–2	3–6	Contact & vapeur	II
DDT	Organochlorés	1–2	> 6	Contact	II
Fénitrothion	Organophosphorés	2	3–6	Contact & vapeur	II
Malathion	Organophosphorés	2	2–3	Contact	III
Pirimiphos-méthyle	Organophosphorés	1–2	2–3	Contact & vapeur	II
Alpha-cyperméthrine	Pyréthrinoïdes	0,020–0,030	4–6	Contact	II
Bifenthrine	Pyréthrinoïdes	0,025–0,050	3–6	Contact	II
Cyfluthrine	Pyréthrinoïdes	0,020–0,050	3–6	Contact	II
Deltaméthrine	Pyréthrinoïdes	0,020–0,025	3–6	Contact	II
Etofenprox	Pyréthrinoïdes	0,100–0,300	3–6	Contact	U
Lambda-cyhalothrine	Pyréthrinoïdes	0,020–0,030	3–6	Contact	II

Tableau 12 : Insecticides recommandés par le WHOPES pour la pulvérisation spatiale contre les moustiques vecteurs (2006)

Substance active	Famille	Dose d'emploi (g s.a./ha)		Classification de toxicité de l'OMS
		Nébulisation à froid	Thermonébulisation	
Fénitrothion	Organophosphorés	250–300	250–300	II
Malathion	Organophosphorés	112–600	500–600	III

Substance active	Famille	Dose d'emploi (g s.a./ha)		Classification de toxicité de l'OMS
		Nébulisation à froid	Thermonébulisation	
Pirimiphos-méthyle	Organophosphorés	230–330	180–200	III
Bioresméthrine	Pyréthroïdes	5	10	U
Cyfluthrine	Pyréthroïdes	1–2	1–2	II
Cyperméthrine	Pyréthroïdes	1–3	–	II
Cyphénothrine	Pyréthroïdes	2–5	5–10	II
d,d-trans-Cyphénothrine	Pyréthroïdes	1–2	2,5–5	NA
Deltaméthrine	Pyréthroïdes	0,5–1,0	0,5 – 1,0	II
D-phénothrine	Pyréthroïdes	5–20	–	U
Etofenprox	Pyréthroïdes	10–20	10–20	U
Lambda-Cyhalothrine	Pyréthroïdes	1,0	1,0	II
Perméthrine	Pyréthroïdes	5	10	II
Resméthrine	Pyréthroïdes	2–4	4	III

Tableau 13 : Insecticides recommandés par le WHOPES pour les traitements des gîtes larvaires des moustiques vecteurs (2006)

Substance active	Famille	Dose d'emploi		Formulation	Classification de toxicité de l'OMS
		(g s.a./ha)	(mg s.a./L)		
<i>Bti</i>	Biopesticides	125-750	1-5	WG	–
Spinosad	Biopesticides	20-50	0,1-0,5	DT, GR, SC	U
Diflubenzuron	Régulateurs de croissance	25–100	0,02-0,25	DT, GR, WP	U
Méthoprène	Régulateurs de croissance	20–40	1	EC	U
Novaluron	Régulateurs de croissance	10–100	0,01-0,05	EC	NA
Pyriproxyfène	Régulateurs de croissance	5–10	0,01	GR	U
Chlorpyrifos	Organophosphorés	11–25	–	EC	II
Fenthion	Organophosphorés	22–112	–	EC	II
Pirimiphos-méthyle	Organophosphorés	50–500	1	EC	III
Téméphos	Organophosphorés	56–112	1	EC, GR	U

■ **Les substances actives autorisées ou notifiées dans le cadre de la réglementation européenne biocides**

Tableau 14 : Insecticides notifiés en tant que TP18 dans le cadre de la réglementation européenne biocides au 15 octobre 2010

Substance active	Famille chimique
Pyréthrines & Pyréthrinoïdes	Pyréthrines
Etofenprox	Pyréthrinoïdes
Cyperméthrine	Pyréthrinoïdes
Empenthrine	Pyréthrinoïdes
Alpha-cyperméthrine	Pyréthrinoïdes
d-Tetraméthrine	Pyréthrinoïdes
Tetraméthrine	Pyréthrinoïdes
Cyfluthrine	Pyréthrinoïdes
Cyphénothrine	Pyréthrinoïdes
d-Alléthrine	Pyréthrinoïdes
Bifenthrine	Pyréthrinoïdes
Perméthrine	Pyréthrinoïdes
D-Phénothrine	Pyréthrinoïdes
Transfluthrine	Pyréthrinoïdes
Esfenvalérate	Pyréthrinoïdes
Deltaméthrine	Pyréthrinoïdes
Imiprothrine	Pyréthrinoïdes
Lambda-cyhalothrine	Pyréthrinoïdes
Pralléthrine	Pyréthrinoïdes
Esbiothrine	Pyréthrinoïdes
Métofluthrine	Pyréthrinoïdes
Naled	Organophosphorés
Azamétiphos	Organophosphorés
Diazinon	Organophosphorés
Dichlorvos	Organophosphorés
Bendiocarbe	Carbamates
Acétamipride	Néonicotinoïdes
Imidaclopride	Néonicotinoïdes
Clothianidine	Néonicotinoïdes
Thiaméthoxam	Néonicotinoïdes
Flufenoxuron	Benzoyl urées
Triflumuron	Benzoyl urées
Hexaflumuron	Benzoyl urées
Diflubenzuron	Benzoyl urées
Chlorfénapyr	Arylpyrroles
Spinosad	Spinosynes
S-méthoprène	Régulateurs de croissance
Pyriproxifène	Régulateurs de croissance
Bs str. 2362	Micro-organismes
Bti str. SA3A	Micro-organismes
Bti str. AM65-52	Micro-organismes
Abamectine	Avermectines
Fipronil	Pyrazoles

Substance active	Famille chimique
Indoxacarbe	Oxadiazines
Cacodylate de sodium	Organoarsenic
Cyromazine	Triazines
Géranol	Huile essentielle
Cyanure d'hydrogène	Cyanures
Acide octanoïque	Acides gras
Acide décanoïque	Acides gras
Fluorure de sulfuryle	Inorganiques
Dioxyde de silicium-amorphe	Inorganiques
Dioxyde de silicium / Kieselguhr	Inorganiques
Dioxyde de carbone	Inorganiques
Phosphure de magnésium	Inorganiques
Phosphure d'aluminium	Inorganiques
Azote	Inorganiques
Extraits de Margosa	Autres
Cyanamide	Autres
Extraits de <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i>	Autres
Pipéronyl butoxide (PBO)	Autres

■ **Les substances actives autorisées ou en cours d'évaluation dans le cadre de la réglementation européenne phytosanitaires**

Tableau 15 : Substances actives identifiées comme insecticides dans le cadre de la réglementation européenne phytosanitaires au 27 septembre 2010

Substance active	Famille	Statut réglementaire
Paraformaldéhyde	Polymères d'aldéhydes	Exclue
Amitraz	Amidines	Exclue
Chlorantraniliprole	Anthranilamides	En cours d'évaluation
Abamectine (= avermectine)	Avermectines	Autorisée
Emamectine benzoate	Avermectines	En cours d'évaluation
Diflubenzuron	Benzoyl urées	Autorisée
Lufénuron	Benzoyl urées	Autorisée
Téflubenzuron	Benzoyl urées	Autorisée
Novaluron	Benzoyl urées	En cours d'évaluation
Chlorfluazuron	Benzoyl urées	Exclue
Flufenoxuron	Benzoyl urées	Exclue
Hexaflumuron	Benzoyl urées	Exclue
Triflumuron	Benzoyl urées	Exclue
FEN 560	Biopesticides	Autorisée
<i>Adoxophyes orana</i> GV strain BV-0001	Biopesticides	En cours d'évaluation
Huile d'orange	Biopesticides	En cours d'évaluation
Huile de <i>Tagetes</i>	Biopesticides	En cours d'évaluation
Huile de thym	Biopesticides	En cours d'évaluation
Azadirachtine	Biopesticides	Exclue
Bs	Biopesticides	Exclue
Nicotine	Biopesticides	Exclue
Huiles végétales / Citronellol	Biopesticides	Exclue

Substance active	Famille	Statut réglementaire
Huiles végétales / Huile de soja, époxylée	Biopesticides	Exclue
Quassia	Biopesticides	Exclue
Roténone	Biopesticides	Exclue
Huiles acides de goudron	Biopesticides	Exclue
Huiles de goudron	Biopesticides	Exclue
delta-endotoxines de <i>Bti</i>	Biopesticides	Exclue
Acide borique	Borates	Exclue
Formétanate	Carbamates	Autorisée
Méthiocarbe (= mercaptodiméthur)	Carbamates	Autorisée
Méthomyl	Carbamates	Autorisée
Oxamyl	Carbamates	Autorisée
Pirimicarbe	Carbamates	Autorisée
Alanycarbe	Carbamates	Exclue
Aldicarbe	Carbamates	Exclue
Bendiocarbe	Carbamates	Exclue
Benfuracarbe	Carbamates	Exclue
Butocarboxim	Carbamates	Exclue
Butoxycarboxim	Carbamates	Exclue
Carbaryl	Carbamates	Exclue
Carbofuran	Carbamates	Exclue
Carbosulfan	Carbamates	Exclue
Dioxacarbe	Carbamates	Exclue
Ethiofencarbe	Carbamates	Exclue
Fénoxycarbe	Carbamates	Exclue
Furathiocarbe	Carbamates	Exclue
Isolane	Carbamates	Exclue
Metolcarbe	Carbamates	Exclue
Promécarbe	Carbamates	Exclue
Propoxur	Carbamates	Exclue
Thiodicarbe	Carbamates	Exclue
Thiofanox	Carbamates	Exclue
Triazamate	Carbamoyltriazoles	Exclue
Hexythiazox	Carboxamides	Exclue
Acide formique	Acides carboxyliques	Exclue
Cyanures : calcium, hydrogène, sodium	Cyanures	Exclue
Méthoxyfenozide	Diacyl hydrazines	Autorisée
Tébufenozide	Diacyl hydrazines	Exclue
Chromafenozide	Dibenzoyl hydrazines	En cours d'évaluation
DNOC	Dinitriophénols	Exclue
Metam (dont -potassium and -sodium)	Dithiocarbamates	Exclue
Ethyl formate	Esters d'acides carboxyliques	Exclue
Acide caprique (CAS 334-48-5)	Acides gras	Autorisée
Acide caprylique (CAS 124-07-2)	Acides gras	Autorisée
Acides gras C7 à C20	Acides gras	Autorisée
Acides gras C7-C18 et C18 sels de potassium non-saturés (CAS 67701-09-1)	Acides gras	Autorisée
Acides gras C8-C10 méthyl esters (CAS 85566-26-3)	Acides gras	Autorisée
Acide laurique (CAS 143-07-7)	Acides gras	Autorisée

Substance active	Famille	Statut réglementaire
Acide oléique (CAS 112-80-1)	Acides gras	Autorisée
Acide pélargonique (CAS 112-05-0)	Acides gras	Autorisée
<i>Beauveria bassiana</i> (ATCC 74040 et GHA)	Champignons	Autorisée
<i>Lecanicillium muscarium</i> (Ve6) (ex <i>Verticillium lecanii</i>)	Champignons	Autorisée
<i>Metarhizium anisopliae</i> (BIPESCO 5F/52)	Champignons	Autorisée
<i>Aschersonia aleyrodes</i>	Champignons	Exclue
Méthyl bromure	Alcanes halogénés	Exclue
Phosphore d'aluminium	Inorganiques	Autorisée
Kieselguhr (terre diatomée)	Inorganiques	Autorisée
Phosphore de magnésium	Inorganiques	Autorisée
Fluorure de sulfuryle	Inorganiques	Autorisée
Fluosilicate de baryum	Inorganiques	Exclue
Polysulfure de baryum	Inorganiques	Exclue
Disulfure de carbone	Inorganiques	Exclue
Chaux soufrée (Polysulfure de calcium)	Inorganiques	Exclue
Azote	Inorganiques	Exclue
Arsénite de sodium	Inorganiques	Exclue
Fluosilicate de sodium	Inorganiques	Exclue
Tetraborate de sodium	Inorganiques	Exclue
Kinoprène	Régulateurs de croissance	Exclue
Méthoprène	Régulateurs de croissance	Exclue
Méthyl décanoate (CAS 110-42-9)	Methyl esters d'acides gras	Autorisée
Méthyl octanoate (CAS 111-11-5)	Methyl esters d'acides gras	Autorisée
Huile de paraffine (CAS 64742-46-7)	Huiles minérales	Autorisée
Huile de paraffine (CAS 72623-86-0)	Huiles minérales	Autorisée
Huile de paraffine (CAS 8042-47-5)	Huiles minérales	Autorisée
Huile de paraffine (CAS 97862-82-3)	Huiles minérales	Autorisée
Huile d'anthracène	Huiles minérales	Exclue
Huile de paraffine (CAS 64742-54-7)	Huiles minérales	Exclue
Huile de pétrole	Huiles minérales	Exclue
Huile de pétrole (CAS 92062-35-6)	Huiles minérales	Exclue
Milbemectine	Mylbemicines	Autorisée
Lepimectine	Mylbemicines	Exclue
Acétamipride	Néonicotinoïdes	Autorisée
Clothianidine	Néonicotinoïdes	Autorisée
Imidaclopride	Néonicotinoïdes	Autorisée
Thiaclopride	Néonicotinoïdes	Autorisée
Thiaméthoxam	Néonicotinoïdes	Autorisée
Bensultap	Analogues de la néreistoxine	Exclue
Cartap	Analogues de la néreistoxine	Exclue
Thiocyclam	Analogues de la néreistoxine	Exclue
Aramite	Organochlorés	Exclue
Bromocyclen	Organochlorés	Exclue
Endosulfan	Organochlorés	Exclue
Kelevan	Organochlorés	Exclue
Lindane	Organochlorés	Exclue
Méthoxychlor	Organochlorés	Exclue
Tétradifon	Organochlorés	Exclue

Substance active	Famille	Statut réglementaire
Chlorpyrifos	Organophosphorés	Autorisée
Chlorpyrifos-méthyle	Organophosphorés	Autorisée
Diméthoate	Organophosphorés	Autorisée
Ethoprophos	Organophosphorés	Autorisée
Malathion	Organophosphorés	Autorisée
Phosmet	Organophosphorés	Autorisée
Pirimiphos-méthyle	Organophosphorés	Autorisée
Acéphate	Organophosphorés	Exclue
Azaméthiphos	Organophosphorés	Exclue
Azinphos-éthyle	Organophosphorés	Exclue
Azinphos-méthyle	Organophosphorés	Exclue
Carbophenothion	Organophosphorés	Exclue
Chlorfenvinphos	Organophosphorés	Exclue
Chlorméphos	Organophosphorés	Exclue
Déméton-S-méthyle	Organophosphorés	Exclue
Déméton-S-méthyle sulphone	Organophosphorés	Exclue
Dialifos	Organophosphorés	Exclue
Diazinon	Organophosphorés	Exclue
Dichlorvos	Organophosphorés	Exclue
Dicrotophos	Organophosphorés	Exclue
Dimefox	Organophosphorés	Exclue
Dioxathion	Organophosphorés	Exclue
Disulfoton	Organophosphorés	Exclue
EPN	Organophosphorés	Exclue
Ethion (= diéthion)	Organophosphorés	Exclue
Ethoate-méthyle	Organophosphorés	Exclue
Fénitrothion	Organophosphorés	Exclue
Fenthion	Organophosphorés	Exclue
Fonofos	Organophosphorés	Exclue
Heptenophos	Organophosphorés	Exclue
Isofenphos	Organophosphorés	Exclue
Isoxathion	Organophosphorés	Exclue
Mecarbam	Organophosphorés	Exclue
Mephosfolan	Organophosphorés	Exclue
Méthamidophos	Organophosphorés	Exclue
Méthidathion	Organophosphorés	Exclue
Mevinphos	Organophosphorés	Exclue
Monocrotophos	Organophosphorés	Exclue
Naled	Organophosphorés	Exclue
Ométhoate	Organophosphorés	Exclue
Oxydéméton-méthyle	Organophosphorés	Exclue
Parathion	Organophosphorés	Exclue
Parathion-méthyle	Organophosphorés	Exclue
Phenthoate	Organophosphorés	Exclue
Phorate	Organophosphorés	Exclue
Phosalone	Organophosphorés	Exclue
Phosphamidon	Organophosphorés	Exclue
Phoxim	Organophosphorés	Exclue

Substance active	Famille	Statut réglementaire
Pirimiphos-éthyle	Organophosphorés	Exclue
Profenofos	Organophosphorés	Exclue
Propétamphos	Organophosphorés	Exclue
Prothiofos	Organophosphorés	Exclue
Pyridaphenthion	Organophosphorés	Exclue
Quinalphos	Organophosphorés	Exclue
Sulfotep	Organophosphorés	Exclue
Sulprofos	Organophosphorés	Exclue
Téméphos	Organophosphorés	Exclue
Terbufos	Organophosphorés	Exclue
Tétrachlorvinphos	Organophosphorés	Exclue
Tetraéthyl pyrophosphate (TEPP)	Organophosphorés	Exclue
Thiométon	Organophosphorés	Exclue
Triazophos	Organophosphorés	Exclue
Trichlorfon	Organophosphorés	Exclue
Trichloronat	Organophosphorés	Exclue
Vamidotion	Organophosphorés	Exclue
Bromophos	Organophosphorés	Exclue
Bromophos-éthyle	Organophosphorés	Exclue
Cadusafos (= ebufos)	Organophosphorés	Exclue
Chlorthiophos	Organophosphorés	Exclue
Dichlofenthion	Organophosphorés	Exclue
Etrimfos	Organophosphorés	Exclue
Fenclorphos	Organophosphorés	Exclue
Formotion	Organophosphorés	Exclue
Iodofenphos	Organophosphorés	Exclue
Isazofos	Organophosphorés	Exclue
Methacrifos	Organophosphorés	Exclue
Prothoate	Organophosphorés	Exclue
Dioxyde de carbone	Autres	Autorisée
Protéines hydrolysées	Autres	Autorisée
Urée	Autres	Autorisée
Phosphane	Autres	En cours d'évaluation
Pyridalyl	Autres	En cours d'évaluation
Asomate	Autres	Exclue
Chlorfenson (= chlorfenizon)	Autres	Exclue
Fenthiosulf	Autres	Exclue
Gélatine	Autres	Exclue
Isothiocyanate de méthyle	Autres	Exclue
p-Chloronitrobenzène	Autres	Exclue
Indoxacarbe	Oxadiazines	Autorisée
Etoxazole	Oxazolines	Autorisée
Flubendiamide	Diamides de l'acide phtaliques	En cours d'évaluation
Fipronil	Pyrazoles	Autorisée
Cyenopyrafen	Pyrazoles	Exclue
Pyréthrines	Pyréthrines	Autorisée
Alpha-cyperméthrine (= Alphaméthrine)	Pyréthrinoïdes	Autorisée
Beta-cyfluthrine	Pyréthrinoïdes	Autorisée

Substance active	Famille	Statut réglementaire
Cyfluthrine	Pyréthrinoïdes	Autorisée
Cyperméthrine	Pyréthrinoïdes	Autorisée
Deltaméthrine	Pyréthrinoïdes	Autorisée
Esfenvalérate	Pyréthrinoïdes	Autorisée
Etofenprox	Pyréthrinoïdes	Autorisée
Lambda-cyhalothrine	Pyréthrinoïdes	Autorisée
Zeta-cyperméthrine	Pyréthrinoïdes	Autorisée
Gamma-cyhalothrine	Pyréthrinoïdes	En cours d'évaluation
Alléthrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Beta-cyperméthrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Bifenthrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Bioalléthrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Bioresméthrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Cyhalothrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Fenpropathrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Fenvalérate	Pyréthrinoïdes	Exclue
Flucythrinate	Pyréthrinoïdes	Exclue
Perméthrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Phénothrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Resméthrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Sumithrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Téfluthrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Tetraméthrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Tralométhrine	Pyréthrinoïdes	Exclue
Tau-fluvalinate	Pyréthrinoïdes	Exclue
Pyridabène	Pyridazinones	Exclue
Pymétrozine	Pyridine azomethines	Autorisée
Fonicamide	Pyridine carboxamides	Autorisée
Pyriproxyfène	Pyridines	Autorisée
Chlorfénapyr	Pyrroles	Exclue
Pyrifluquinazone	Quinazinalones	Exclue
Acides gras : sels de potassium – acide caprylique	Sels d'acides gras	Exclue
Acides gras : sels de potassium - Acides gras et huile de tall	Sels d'acides gras	Exclue
Métaflumizone	Semicarbazones	En cours d'évaluation
Spinosad	Spinosynes	Autorisée
Spinetoram	Spinosynes	En cours d'évaluation
Spirotetramat	Acides tétramiques	En cours d'évaluation
Spirodiclofen	Acides tétroniques	Autorisée
Spiromesifen	Acides tétroniques	En cours d'évaluation
Buprofezin	Thiadiazines	Exclue
Fenothiocarbe	Thiocarbamates	Exclue
Diafenthiuron	Thio-urées	Exclue
Cyromazine	Triazines	Autorisée
Azaconazole	Triazoles	Exclue
Hydraméthylnon	Trifluorométhyl aminohydrazone	Exclue
Cydia pomonella granulosis virus (CpGV)	Virus	Autorisée
Helicoverpa armigera nucleopolyhedrovirus	Virus	En cours d'évaluation

Substance active	Famille	Statut réglementaire
(HearNPV)		
Spodoptera littoralis nucleopolyhedrovirus	Virus	En cours d'évaluation
Agrotis segetum granulosis virus	Virus	Exclue
Mamestra brassica nuclear polyhedrosis virus	Virus	Exclue

- Les substances actives utilisées par l'AFPMB en tant qu'insecticides (pas spécialement anti-moustiques)

Tableau 16 : Insecticides mis à disposition par l'AFPMB pour l'armée américaine au 1^{er} octobre 2010

Substance active	Formulation	Produits commerciaux
Abamectine	0,011%	Advance 360A Dual Choice Ant Bait Stations
	0,05%	Avert Dry Flowable Cockroach Bait Formula 1
	0,05%	Avert Cockroach Bait Stations Formula 1
Phosphure d'aluminium	55 % tablettes	Phostoxin/Fumitoxin
	55 % granulés	Phostoxin/Fumitoxin
<i>Bti</i>	10 %	Summit <i>Bti</i> Briquets
Acide borique	aérosol	Perma-Dust PT 249
Bifenthrine	7,9 % liquide	Talstar P Professional
Carbaryl	80 % WP	Sevin 80S/AllPro Carbaryl 80S
	43,4 % liquide	Carbaryl 4 L
Chlorfénapyr	21,45 % liquid	Phantom
Beta-cyfluthrine	11,8 %	Tempo SC Ultra
	10 %	Tempo Ultra WSP
Cyfluthrine	0,1 %, aérosol	PT crack & Crevice I Cyfluthrine
Lambda-cyhalothrine	0,05 % aérosol	PT 221L Residual
Cyperméthrine	0,10 % aérosol	Air-Devil HPX
	40 %	Demon WP
Deltaméthrine	0,03 %	Kills Bedbugs II
	0,05 %	Delta Dust
	0,06 %, aérosol	D-Force Residual
Dichlorvos	20 %	plastic strips
d-Phénothrine	2 % aérosol	
Alléthrine + perméthrine	0,25 % + 0,15 %, aérosol	Rid-a-Bug House & Garden Bug Killer
d-trans-Alléthrine + resméthrine	0,125 % + 0,2%, aérosol	Kill Zone House & Garden Insect Killer Formula 4
Etofenprox	20 %	Zenivex E20
Méthomyl	1,1 %, appât	Golden Malrin/Stimukil
Hydramethylnon		Amdro Fire Ant Bait
Fénoxycarbe		Award Brand of Logic
Fipronil	0,0143 %	Top Choice Fire Ant Granules
	blattes, grande taille	Combat Quick Kill
	blattes, taille normale	Combat Quick Kill
		Maxforce FC Roach Killer Bait Gel
		Maxforce FC Roach Killer Bait Gel
		Maxforce FC Ant Killer Bait Gel
		MaxForce FC Ant Bait

Substance active	Formulation	Produits commerciaux
		Termidor 80WG
		Termidor SC
Hydroprène	90,6 %	Gentrol Point Source
	9,0 % EC	Gentrol IGR
	0,36 %	Gentrol Aerosol
Imidaclopride		Maxforce Granular Fly Bait
		Maxforce Fly Spot Bait
	0,5% granulés	Merit 0,5 g
Indoxacarbe	0,016 %	Spectracide Fire Ant Killer Plus
Lambda-cyhalothrine	9,7 %	Demand CS
		Surrender Pesttab
Malathion	57,0 % EC	
	96,5 % liquide	Fyfanon ULV
Methoprène		Altosid XR Briquets
		Altosid Pellets
		Altosid Liquid Larvicide Conc.
Naled	87,4 % liquide	Dibrom
	78 % liquide	Trumpet EC
Naphthalène	en forme de balle	
Nithiazine	Papier à mouches	Quikstrike
p-Dichlorobenzène	cristal flacon	
	cristal GSA	
Perméthrine + pipéronyl butoxide	4,6 + 4,6%	Kontrol 4-4
Propétamphos	18,9 %	Catalyst
Propoxur		PT 250 Propoxur
Pyréthrine	3 % (avec synergistes) liquide	ULV fog concentrate
Phénothrine + alléthrine	0,120 % + 0,129 %, aerosol	Wasp-Freeze Wasp & Hornet Killer
Pyréthrine	aérosol	PT 565 Plus XLO
Resméthrine		Scourge
Spinosad	11,6 %	Conserve SC
Sumithrine + pipéronyl butoxide	10 % + 10 %	Anvil 10+10 ULV
Téméphos		Abate 4E
	5 %	Skeeter Abate
Mosquito Larvicide and Pupicide		Agnique MMF

■ Les substances actives utilisées comme médicaments antiparasitaires humains ou vétérinaires

Tableau 17 : Antiparasitaires à usage externe autorisées en médecine humaine en France en août 2008 (2010)

Nom de spécialité	SA	Famille chimique	Présentation	Composition	Indication
ALTOPOU lotion	Méthoprène Perméthrine Pipéronyl butoxyde	Régulateur de croissance Pyréthri-noïde Synergiste	Flacon : 125 mL	Métho : 200 mg/100 g Permt : 400 mg/100 g P.But : 2 g/100 g	Poux et lentes du cuir chevelu
ASCABIOL lotion	Benzoate de Benzyl Sulfiram	Benzoate ester Sulfure	Flacon : 125 mL	2,5 g/flacon	Gale et aoûtats
ELENOL crème	Lindane	Organochloré	Tube : 90 g	0,9 g/tube	Gale, aoûtats et tiques.
SPREGAL lotion	Esdépalléthrine Pipéronyl butoxyde	Pyréthri-noïde Synergiste	Flacon pressurisé : 152 g	Esdép : 1,008 g/flacon P. But : 8,064 g/flacon	Gale
PRIODERM lotion	Malathion	Organophosphoré	Flacon pressurisé : 100 mL	500 mg/flacon	Poux et lentes du cuir chevelu
CHARLIEU ANTIPOUX shampooing	Perméthrine Pipéronyl butoxyde	Pyréthri-noïde Synergiste	Flacon : 150 mL	Permt : 288 mg/flacon P. But : 1,15 g/flacon	Poux et lentes du cuir chevelu
HEGOR ANTIPOUX shampooing	d-Phénothrine	Pyréthri-noïde	Flacon : 150 mL	345 mg/flacon	Poux et lentes du cuir chevelu
ITAX shampooing	d-Phénothrine	Pyréthri-noïde	Flacon : 150 mL & 300 mL	450 mg /150 mL	Poux et lentes du cuir chevelu
ITEM ANTIPOUX lotion	d-Phénothrine	Pyréthri-noïde	Flacon avec pompe : 150 mL	450 mg /flacon	Poux et lentes du cuir chevelu
ITEM ANTIPOUX shampooing	d-Phénothrine	Pyréthri-noïde	Flacon : 150 mL	600 mg /flacon	Poux et lentes du cuir chevelu
NIX crème capillaire	Perméthrine	Pyréthri-noïde	Flacon : 56 g	0,56 g/flacon	Poux et lentes du cuir chevelu
PARA PLUS sol. pulv. cut	Perméthrine Malathion Pipéronyl butoxyde	Pyréthri-noïde Organophosphoré Synergiste	Flacon pressurisé : 116 g	Permt : 1g/100g Malath : 500 mg/100g P. But : 4g/100g	Poux et lentes du cuir chevelu
PARA SPECIAL POUX sol. Applic. Locale	Dépalléthrine Pipéronyl butoxyde	Pyréthri-noïde Synergiste	Flacon pressurisé : 116 g	Dép : 1,8 g/100g P. But : 7,2 g/100g	Poux et lentes du cuir chevelu
PARA SPECIAL POUX shampooing	Dépalléthrine Pipéronyl butoxyde	Pyréthri-noïde Synergiste	Flacon : 150 mL & 300 mL	Dép: 1,4 g/125 mL P. But : 5,6 g/125 mL	Poux et lentes du cuir chevelu
PARASIDOSE shampooing	Phénothrine	Pyréthri-noïde	Flacon : 200 mL	200mg/100g	Poux et lentes du cuir chevelu
PYREFLOR lotion	Perméthrine Pipéronyl butoxyde	Pyréthri-noïde Synergiste	Flacon vaporisateur : 100 mL Flacon : 125 mL	Permt : 0,3g/100 mL P. But : 1g/100 mL	Poux et lentes du cuir chevelu
PYREFLOR shampooing	Perméthrine Pipéronyl butoxyde	Pyréthri-noïde Synergiste	Flacon : 125 mL	Permt : 0,3g/100 mL P. But : 1g/100 mL	Poux et lentes du cuir chevelu
SPRAY PAX sol. pulv.cutanée	Pyrèthre Pipéronyl butoxyde	Pyréthrine Synergiste	8 gr dans flacon pulvérisateur : 24 mL	Pyrèth : 290,4 mg/flacon P. But : 581,6 mg/flacon	Poux et lentes de pubis

Tableau 18 : Familles chimiques et substances actives correspondantes dans les produits antiparasitaires à usage externe pour animaux domestiques en août 2008 (2010)

FAMILLES CHIMIQUES	SA CORRESPONDANTES
Avermectines	Selamectine
Benzimidazoles	Thiabendazole
Carbamates	Bendiocarbe Propoxur
Imidazoles	Enilconazole
Formamidines	Amitraze
Milbémycines	Moxidectine
Non classés	Crotamiton Métaflumizone
Néonicotinoïde	Imidaclopride
Organophosphorés	Coumafos Dichlorvos Dimpylate = diazinon Fénitrothion Fenthion Propétamphos Tétrachlorvinphos
Phénylpyrazoles	Fipronil Pyriprole
Pyréthroïdes	Bioalléthrine Cyperméthrine Deltaméthrine Fluméthrine Perméthrine Sumithrine (= Phénothrine) Tetraméthrine
Régulateurs de croissance	S-méthoprène Pyriproxifène

Tableau 19 : Familles chimiques et substances actives correspondantes dans les produits antiparasitaires à usage externe pour animaux d'élevage en août 2008 (2010)

USAGE	FAMILLE CHIMIQUE	SUBSTANCES ACTIVES
EXTERNE 32 produits	Avermectine	Doramectine
		Eprinomectine
		Ivermectine
	Conazole	Enilconazole
	Formamidine	Amitraze
	IGR	Dicyclanil
	Milbémycine	Moxidectine
	Organophosphoré	Dympilate = diazinon
		Phoxime
	Pyréthroïde	Bioalléthrine
		Cyhalothrine
		Cyfluthrine
		Cyperméthrine
Deltaméthrine		

USAGE	FAMILLE CHIMIQUE	SUBSTANCES ACTIVES
		Fenvalérate
		Fluméthrine
		Perméthrine
		Tau-fluvalinate
	Synergiste	Pipéronyl butoxyde.
INTERNE 58 produits	Avermectine	Abamectine
		Doramectine
		Ivermectine
	Milbémycine	Moxidectine
	Non classés (antihelminthiques)	Closantel
		Niclosamide
		Pipérazine

Annexe 5 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
IP	Interventions ponctuelles (travaux scientifiques, rapports d'expertise, activités de conseil, conférences, colloques, actions de formation ...)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'une structure dont l'expert est responsable ou dans laquelle il exerce une responsabilité scientifique (correspond à la rubrique 3 de la DPI)
SR	Autres liens sans rémunération (Parents salariés dans des personnes morales visées par la loi – voir paragraphe de la notice de la DPI ; autres intérêts considérés comme préjudiciables à l'impartialité de l'expert)

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
ARZUL	Geneviève Aucun lien déclaré	23/11/2009 11/06/2010 26/01/2011
ANALYSE ANSES :	/	
CALMELS	Régis LD Capital Qualité Conseil : Consultant QSHE, Ecotoxicologue et Qualiticien IP Laboratoires d'essais – Sociétés : Qualité - audit- assistance donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance	24/10/2009 21/02/2011 03/03/2011
ANALYSE ANSES :	Pas de risque de conflit d'intérêts	

CAMEL	Valérie Aucun lien déclaré	24/10/2009 16/02/2011 29/03/2011
Analyse Anses :	/	
CHIRON	Serge Aucun lien déclaré	14/01/2008 06/09/2010
Analyse Anses :	/	
DEVILLERS	James IF CTIS (Statut de Sarl) : 95 % du capital LD CTIS : Fondateur (depuis 1989) IP Taylor & Francis (UK) : Editeur journal donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (depuis 1993) CPE (Lyon) : Cours donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (depuis 1993) Université de Metz : Cours donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (1987-2005)	23/10/2009 11/06/2010 31/01/2011 08/03/2011
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêts	
JAEG	Jean-Philippe Aucun lien déclaré	14/01/2008 11/06/2010 07/02/2011
Analyse Anses :	/	
LAPIED	Bruno LD CRITT (Centre Régional d'Innovation et de Transfert de Technologie - Université de Tours) INNOPHYT (Appui à la protection biologique et intégrée et développement de méthodes durables) : Conseil scientifique (Aucune rémunération) (depuis 2004)	01/07/2008 08/06/2010 09/02/2011 14/03/2011

	<p>IP</p> <p>Universités d'Angers et de Nantes : Co-inventeur d'un brevet (Rémunération personnelle) (depuis 2003)</p> <p>ANR : Projet blanc (Aucune rémunération) (2005)</p> <p>Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable : appel d'offre "Pesticides" (Aucune rémunération) (2006)</p> <p>Région Bretagne : projet de recherche pour obtenir un financement de la Région (Aucune rémunération) (2007)</p> <p>AFPP (Association française de protection des plantes) : Commission Toxicologie, Groupe Toxicovigilance (Aucune rémunération) (depuis septembre 2006)</p> <p>VIRBAC : Association insecticides (Aucune rémunération) (depuis 2008)</p> <p>Intervet : Association insecticides (Aucune rémunération) (depuis 2009)</p> <p>Université d'Angers : président du Conseil scientifique (Aucune rémunération) (depuis 2002)</p> <p>Université d'Angers : organisation - Commission recherche pour l'UFR Sciences (Aucune rémunération) (Réunion annuelle)</p> <p>FENS (<i>Federation of European Neuroscience Societies</i>) : congrès scientifique (Aucune rémunération) (Réunion tous les 2 ans)</p> <p><i>Physiological society</i> : colloque scientifique (Aucune rémunération) (Réunion annuelle)</p> <p>VB</p> <p>Région Pays de la Loire : Subvention programme de recherche donnant lieu à versement au Laboratoire RCIM de l'Université d'Angers</p> <p>Industriels : contrats recherche donnant lieu à versement au Laboratoire RCIM de l'Université d'Angers (60 % du budget)</p> <p>ANR : Programme de recherche SEST (Programme Santé-environnement et Santé-travail) donnant lieu à versement au Laboratoire RCIM de l'Université d'Angers (20 % du budget)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêts</p>	
<p>LATTES</p>	<p>Armand</p> <p>LD</p> <p>Micro entreprise personnelle : auto-entrepreneur depuis</p>	<p>26/10/2009</p> <p>04/12/2010</p> <p>29/01/2011</p>

	<p>le 01/07/2010</p> <p>IP</p> <p>ARKEMA : Consultances ponctuelles (Honoraires) (depuis 2010) SUBVENTIUM : Expert indépendant (Honoraires) AB7 Industries avec laboratoires du CNRS : Consultances (Aucune rémunération) Fondation internationale de la maison de la chimie : conseil d'administration maison de la chimie (2 fois par an) (Aucune rémunération)</p> <p>VB</p> <p>ARKEMA : Consultances ponctuelles donnant lieu à versement à la micro entreprise personnelle (10 % du budget) SUBVENTIUM : Expert indépendant donnant lieu à versement à la micro entreprise personnelle (90 % du budget)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêts</p>	
MARIS	<p>Pierre</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : /</p>	<p>27/10/2009 11/05/2010 26/01/2011</p>
MAZELLIER	<p>Patrick</p> <p>IP</p> <p>OSEO – ANVAR : Evaluation technique d'un dossier de demande de subvention pour un réacteur UV "innovant". Pas de lien avec l'entreprise demandeuse. Rapport d'expertise transmis à OSEO-ANVAR (Salaire) (Décembre 2006-janvier 2007)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêts</p>	<p>20/11/2009 25/08/2010 27/01/2011</p>
QUINIOU	<p>Françoise</p> <p>LD</p> <p>Auto-entrepreneur</p> <p>IP</p> <p>Préfecture de Nantes : Conseil scientifique de l'estuaire de la Loire (Prise en charge frais de déplacement)</p>	<p>20/11/2009 19/05/2010 14/02/2011</p>

	<p>(2009-2013)</p> <p>Ministère en chargé de l'Ecologie : Conseil scientifique appel d'Offre Pesticides (Prise en charge frais de déplacement) (2009-2013)</p> <p>L'Oréal : Proposition d'un protocole d'évaluation des risques pour l'environnement marin de s.a. cosmétiques (contrat avec avenant) (2009-2010)</p> <p>GPMDK (Grand Port Maritime de Dunkerque) : Expertise d'un dossier de demande d'autorisation de dragage (contrat d'expertise) (2010)</p> <p>SR</p> <p>Crodarom –Chanac : fille salariée (depuis 2005)</p> <p>Nautix, Chef du projet Paintclean : Partenaire du projet Paintclean concernant les TP21 - Projet financé par le Ministère de l'industrie (2007-2011)</p> <p>Blancolor, Chef du projet Ecopaint : Retraitée d'Ifremer, partenaire du projet Ecopaint concernant les TP21 - Projet financé par le Ministère de l'industrie (2007-2011)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêts</p>	
<p>RONGA-PEZERET</p>	<p>Sylvaine</p> <p>IF</p> <p>EDF, Suez- Gaz de France : Actions</p> <p>LD</p> <p>EDF : Salariée (2002-2011)</p> <p>Ville de Paris : Salariée (2002-2011)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêts</p>	<p>23/11/2009</p> <p>15/03/2011</p>
<p>ROQUES</p>	<p>Christine</p> <p>LD</p> <p>Fonderephar : Vice-présidente (1992-2007) (Rémunération personnelle)</p> <p>IP (travaux scientifiques)</p> <p>Pierre Fabre : Antimicrobiens (Aucune rémunération) (1985-2007)</p> <p>Salveco : Antimicrobiens (Aucune rémunération) (2000-2007)</p> <p>Palumed : Antimicrobiens (Aucune rémunération) (2003-2007 et 2010)</p>	<p>30/11/2009</p> <p>28/06/2010</p> <p>22/02/2011</p> <p>03/03/2011</p>

	<p>AB7 : Antimicrobiens (Aucune rémunération) (2005) Stériscience : Antimicrobiens (Aucune rémunération) (2010) CVE : Antimicrobiens (Aucune rémunération) (2006) GLOSTER : Antimicrobiens (Aucune rémunération) (2003) BSE : Antimicrobiens (Aucune rémunération) (2009) ETE : Antimicrobiens (Aucune rémunération) (2009)</p> <p>Pierre Fabre : Rapport d'expertise Veybirol (Frais de déplacement et vacation) (2003-2004) Expanscience : Rapport d'expertise Produits cosmétiques (Aucune rémunération) (2006-2007)</p> <p>Pierre Fabre : Conférence Antibiotiques, antiseptiques (Aucune rémunération) SANOFI : Formation donnant lieu à versement à Fonderephar (Juin-juillet 2010)</p> <p>VB (contrats)</p> <p>Cerper : « Microflore cutanée » donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (Laboratoire de microbiologie industrielle, Université Paul Sabatier de Toulouse) (2005-2008) Afreth : « Ecosystème des boues thermales » donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (2007-2009) ANR : « Biocides – Biofilm » donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (50 % du budget du laboratoire) Région : « Microflores » donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (20 % du budget du laboratoire) VLM : « Biofilms » donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (20 % du budget du laboratoire) Prestations (Polymem) : « Filtration-écosystèmes » donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (10 % du budget du laboratoire)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêts</p>	
<p>VILLARD</p> <p>Analyse Anses : /</p>	<p>Pierre-Henri</p> <p>Aucun lien déclaré</p>	<p>26/10/2009 31/01/2011</p>

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES EXPERTS PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière ...)
IP	Interventions ponctuelles (travaux scientifiques, rapports d'expertise, activités de conseil, conférences, colloques, actions de formation ...)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'une structure dont l'expert est responsable ou dans laquelle il exerce une responsabilité scientifique (correspond à la rubrique 3 de la DPI)
SR	Autres liens sans rémunération (Parents salariés dans des personnes morales visées par la loi – voir paragraphe de la notice de la DPI ; autres intérêts considérés comme préjudiciables à l'impartialité de l'expert)

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	Prénom <i>Rubriques de la DPI</i> Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	Date de déclaration des intérêts
DARRIET	Frédéric Aucun lien déclaré	21/05/2010 06/05/2011
DELORME	Robert Aucun lien déclaré	08/06/2010 16/03/2011
DEPARIS	Xavier Aucun lien déclaré	20/05/2010 09/05/2011
DEVILLERS	James (Membre du comité d'experts spécialisés « Évaluation des risques liés aux substances et produits biocides ») IF CTIS (Statut de Sarl) : 95 % du capital	23/10/2009 11/06/2010 31/01/2011 08/03/2011

	<p>LD</p> <p>CTIS : Fondateur (depuis 1989)</p> <p>IP</p> <p>Taylor & Francis (UK) : Editeur journal donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (depuis 1993) CPE (Lyon) : Cours donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (depuis 1993) Université de Metz : Cours donnant lieu à versement à l'organisme d'appartenance (1987-2005)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêts</p>	
JAEG	<p>Jean-Philippe (Membre du comité d'experts spécialisés « Évaluation des risques liés aux substances et produits biocides »)</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : /</p>	<p>14/01/2008 11/06/2010 07/02/2011</p>
LAGADIC	<p>Laurent</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : /</p>	<p>05/02/2010 11/05/2011</p>
LAGNEAU	<p>Christophe</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : /</p>	<p>11/06/2010 08/03/2011</p>
LAPIED	<p>Bruno (Membre du comité d'experts spécialisés « Évaluation des risques liés aux substances et produits biocides »)</p> <p>LD</p> <p>CRITT (Centre Régional d'Innovation et de Transfert de Technologie - Université de Tours) INNOPHYT (Appui à la protection biologique et intégrée et développement de méthodes durables) : Conseil scientifique (Aucune rémunération) (depuis 2004)</p> <p>IP</p> <p>Universités d'Angers et de Nantes : Co-inventeur d'un brevet (Rémunération personnelle) (depuis 2003)</p> <p>ANR : Projet blanc (Aucune rémunération) (2005)</p>	<p>01/07/2008 08/06/2010 09/02/2011 14/03/2011</p>

	<p>Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable : appel d'offre "Pesticides" (Aucune rémunération) (2006)</p> <p>Région Bretagne : projet de recherche pour obtenir un financement de la Région (Aucune rémunération) (2007)</p> <p>AFPP (Association française de protection des plantes) : Commission Toxicologie, Groupe Toxicovigilance (Aucune rémunération) (depuis septembre 2006)</p> <p>VIRBAC : Association insecticides (Aucune rémunération) (depuis 2008)</p> <p>Intervet : Association insecticides (Aucune rémunération) (depuis 2009)</p> <p>Université d'Angers : président du Conseil scientifique (Aucune rémunération) (depuis 2002)</p> <p>Université d'Angers : organisation - Commission recherche pour l'UFR Sciences (Aucune rémunération) (Réunion annuelle)</p> <p>FENS (Federation of European Neuroscience Societies) : congrès scientifique (Aucune rémunération) (Réunion tous les 2 ans)</p> <p>Physiological society : colloque scientifique (Aucune rémunération) (Réunion annuelle)</p> <p>VB</p> <p>Région Pays de la Loire : Subvention programme de recherche donnant lieu à versement au Laboratoire RCIM de l'Université d'Angers</p> <p>Industriels : contrats recherche donnant lieu à versement au Laboratoire RCIM de l'Université d'Angers (60 % du budget)</p> <p>ANR : Programme de recherche SEST (Programme Santé-environnement et Santé-travail) donnant lieu à versement au Laboratoire RCIM de l'Université d'Angers (20 % du budget)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêts</p>	
<p>QUINIOU</p>	<p>Françoise (Membre du comité d'experts spécialisés « Évaluation des risques liés aux substances et produits biocides »)</p> <p>LD</p> <p>Auto-entrepreneur</p> <p>IP</p>	<p>20/11/2009</p> <p>19/05/2010</p> <p>14/02/2011</p>

	<p>Préfecture de Nantes : Conseil scientifique de l'estuaire de la Loire (Prise en charge frais de déplacement) (2009-2013)</p> <p>Ministère en charge de l'Ecologie : Conseil scientifique appel d'Offre Pesticides (Prise en charge frais de déplacement) (2009-2013)</p> <p>L'Oréal : Proposition d'un protocole d'évaluation des risques pour l'environnement marin de s.a. cosmétiques (contrat avec avenant) (2009-2010)</p> <p>GPMDK (Grand Port Maritime de Dunkerque) : Expertise d'un dossier de demande d'autorisation de dragage (contrat d'expertise) (2010)</p> <p>SR</p> <p>Crodarom –Chanac : fille salariée (depuis 2005)</p> <p>Nautix : Chef du projet Pantclean : Partenaire du projet Paintclean concernant les TP21 - Projet financé par le Ministère de l'industrie (2007-2011)</p> <p>Blancolor, Chef du projet Ecopaint : Retraitée d'Ifremer, partenaire du projet Ecopaint concernant les TP21 - Projet financé par le Ministère de l'industrie (2007-2011)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêts</p>	
<p>YEBAKIMA</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>André</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>/</p>	<p>10/06/2010</p> <p>26/05/2011</p>

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr