

# **COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE**

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)  
Secrétariat : Dr Philippe TUPPIN et Amandine COCHET (InVS)  
CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims, CAP  
Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA  
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS  
DGS

## **Exposition à des répulsifs antimoustiques : cas enregistrés dans la BNCI**

**Rapport fait à la demande de la Direction Générale de la Santé**

**Rapport final  
novembre 2007**

**Rapporteurs :**  
**Philippe Saviuc, Anaïck Moisan, CTV de Grenoble**  
tél : 04 76 76 59 46 ; mél : PSaviuc@chu-grenoble.fr

### **Groupe de travail « Médicament »**

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)  
Coordination technique : Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Irène Bidault (Afssaps), Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc De Haro (CAP Marseille), Luc Ferrari (CAP Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Hervé Lelouet (CRPV Henri Mondor), Michel Mallaret (CEIP de Grenoble), Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Fernand Widal).

## Remerciements

Ce travail est le reflet de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge arrivant dans les centres antipoison et de toxicovigilance, du suivi de dossiers, de l'enregistrement des données.

- J. Manel et ses collaborateurs du centre antipoison et de toxicovigilance de Nancy ont effectué l'interrogation de la base « produit » du système d'information des centres antipoison pour établir une liste de répulsifs, et ont assuré les compléments de recherche de composition et de leur mise à jour, le cas échéant.
- G. Guyodo du centre antipoison et de toxicovigilance a assuré l'interrogation de la base « cas » et la sélection des dossiers d'intérêt.
- Les CAPTV de Angers, Marseille, Nancy, Paris et Toulouse ont assuré le renseignement de la feuille de recueil.

## Validation

Ce rapport a été :

- relu par : R. Garnier (CAPTV Paris), C. Huynh-Delerme (Afsaps), les experts du GT « médicament »
- validé par le GT médicament le : 25 octobre 2007
- validé par la cellule opérationnelle le : 23 novembre 2007
- validé par le comité de coordination le : 23 novembre 2007

## Diffusion

DGS (EA (EA1), CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims, CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA, Afssa, Afsaps, Afsset, InVS.

# Sommaire

Résumé.....	4
1. Contexte et objectifs .....	6
2. Méthodes : interrogation du réseau des CAP-TV .....	6
3. Résultats.....	7
3.1. Description générale.....	7
3.1.1. Population d'étude.....	7
3.1.2. Répulsifs.....	8
3.1.3. Expositions et symptômes .....	9
3.2. Intoxications « non accidentelles ».....	12
3.2.1. Intoxication volontaire .....	12
3.2.2. Mésusage.....	12
3.2.3. Effets indésirables.....	12
3.2.4. Grossesse.....	13
3.3. Intoxications accidentelles .....	13
3.3.1. Répulsifs à usage cutané.....	13
3.3.2. Répulsifs destinés à un usage non « corporel » .....	17
3.3.3. Répulsifs dont l'usage n'a pas pu être précisé .....	17
3.4. Analyse selon la substance active contenue dans le répulsif .....	18
3.4.1. DEET .....	19
3.4.2. KBR .....	21
3.4.3. Terpènes.....	21
4. Discussion .....	22
4.1. Synthèse des résultats .....	22
4.2. Représentativité .....	22
4.3. Toxicité des substances actives .....	23
4.3.1. EHD (éthylhexanediol) .....	23
4.3.2. KBR 3023 (picaridine) .....	23
4.3.3. IR3535 .....	23
4.3.4. Citronnelle .....	24
4.3.5. DEET (diéthyltoluamide) .....	24
5. Conclusion .....	26
6. Références .....	26
Annexe 1. Saisine.....	28
Annexe 2. Les différentes listes.....	29
Annexe 3. BEH 2006; 23-24, recommandations voyageurs 2006 .....	34
Annexe 4. Principales caractéristiques des différentes substances actives.....	36
Annexe 5. Feuille de recueil. ....	39

## Résumé

Durant l'année 2006, la lutte contre l'épidémie de Chikungunya sur l'île de la Réunion s'est traduite notamment par un renforcement de la lutte antivectorielle et de l'utilisation des répulsifs anti insectes à usage cutané.

La Direction générale de la santé a souhaité connaître le risque spécifique des différents répulsifs antimoustiques susceptibles d'être utilisés.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la toxicité des répulsifs qui ont fait l'objet d'un recours aux centres antipoison et de toxicovigilance, par l'interrogation du système d'information (SICAP, 5 centres au moment de l'interrogation en avril 2007).

396 dossiers d'exposition ont été analysés :

- la grande majorité des répulsifs impliqués contenait principalement de l'IR3535 (46,2%) et de DEET (33,8%), souvent en mélange (23%), très fréquemment associés à des terpènes (74,8%) ;
- quand l'usage a pu être précisé (86,6%), il s'agissait dans la quasi totalité d'un usage corporel ;
- les expositions sont pour l'essentiel accidentelles (93,4%), intéressant alors principalement la voie orale (71,9%) et oculaire (14,5%) ;
- les circonstances non accidentelles rassemblaient :
  - o une intoxication volontaire (asymptomatique) ;
  - o 3 expositions pendant la grossesse (asymptomatique, absence de suivi) ;
  - o 9 mésusages (symptomatiques dans 6 cas) ;
  - o 13 effets indésirables (imputabilité probable ou possible dans 7 cas, douteuse sinon) ;
- des symptômes étaient présents dans 29,8% des 396 expositions, avec une imputabilité possible ou probable dans 91,5% des dossiers avec symptômes. La gravité était nulle dans tous les dossiers sauf 5 dans lesquels elle a été considérée comme « minime » ;  
Les symptômes étaient :
  - o présents dans 26,8% des 370 cas d'exposition accidentelle ;
  - o présents dans 13% des expositions orales ;
  - o quasi systématiques après une exposition oculaire ;
- les enfants de moins de 5 ans représentent 76% des expositions mais 19,9% des intoxications ; ils ne constituent pas une population sensible, sauf vraisemblablement quand le répulsif contient du DEET ;
- une analyse selon la substance active a montré :
  - o une fréquence accrue de symptômes avec les préparations contenant du DEET (43,8% quand le DEET est la seule substance active versus 25,2% sans le DEET), notamment chez l'enfant de moins de 5 ans ;
  - o une fréquence accrue de symptômes avec les préparations contenant du KBR (40% versus 26,8% sans le KBR), mais semble-t-il pas chez l'enfant de moins de 5 ans (les effectifs sont petits) ;
  - o que la présence de terpènes n'est pas associée à une fréquence accrue de symptômes même chez l'enfant de moins de 5 ans.

Il ressort principalement des résultats de cette étude :

- une conséquence très modérée des expositions aux répulsifs dans les conditions de ce recueil : symptômes peu graves dans 30% des expositions, principalement accidentelles ;
- un mésusage présent, peu fréquent dans les conditions de ce recueil, mais difficile à apprécier compte tenu d'un recueil rétrospectif qui n'a pas mis l'accent sur les conditions précises de l'exposition, et pour lequel la dénomination précise, exacte, entière du répulsif pouvait manquer : il est donc très vraisemblablement sous estimé. Ce mésusage est cependant accompagné de symptômes dans les 2/3 des cas. Il pourrait, malgré des résultats peu étayés, faire l'objet d'une information préventive insistant sur le respect des conditions d'utilisation, notamment si l'utilisation large de répulsifs devait être recommandée ;
- des effets indésirables peu fréquents. Ne s'agissant pas d'un recueil spécifique ciblé sur les effets indésirables des répulsifs, mais d'une analyse à partir du recours à l'une des composantes du système de soins (avis d'un CAP), toute interprétation est difficile ;
- une fréquence plus importante de symptômes (non graves) lorsque le répulsif contenait du DEET

(notamment chez l'enfant de moins de 5 ans) ou du KBR (mais les effectifs sont faibles). Cependant, un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié dans cette étude. La présence de terpènes n'est pas associée à un risque accru d'intoxications même chez le jeune enfant ;

- l'inutilité d'étendre cette interrogation rétrospective à l'ensemble des CAPTV, compte tenu des résultats produits et des risques encourus faibles.

# 1. Contexte et objectifs

Durant l'année 2006, la lutte contre l'épidémie de Chikungunya sur l'île de la Réunion s'est traduite notamment par un renforcement de la lutte antivectorielle et de l'utilisation des répulsifs anti insectes à usage cutané. Dans le cadre du renouvellement par l'État des stocks de répulsifs, la Direction générale de la santé a souhaité connaître le risque spécifique des différents répulsifs susceptibles d'être utilisés, par l'interrogation des dossiers des Centres antipoison et de Toxicovigilance (cf. saisine en Annexe 1).

Les différentes spécialités disponibles ont, par ailleurs, récemment fait l'objet de plusieurs recensements et/ou évaluations par la Direction Générale de la Santé (DGS), l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Différentes listes de répulsifs provenant de ces institutions figurent en Annexe 2.

Une synthèse a été publiée dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) n°23-24 en juin 2006 [1] ; un extrait figure en Annexe 3.

De l'analyse de ces listes, il ressort au total que 7 substances actives sont principalement utilisées : IR3535, DEET, KBR, citriodiol, DMP, citronnelle et EHD. Leurs principales caractéristiques sont résumées en Annexe 4.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la toxicité des répulsifs qui ont fait l'objet d'un recours aux centres antipoison et de toxicovigilance.

## 2. Méthodes : interrogation du réseau des CAP-TV

Il s'agit d'un recueil rétrospectif des données disponibles en avril 2007 dans la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) des centres antipoison français (interrogation depuis 1999 pour Angers, juillet 1999 pour Paris, juillet 2004 pour Nancy, 2001 pour Toulouse et 2002 pour Marseille), concernant un patient ayant été en contact avec l'une des spécialités sélectionnées.

La liste des spécialités a été constituée à partir des listes mentionnées ci-dessus et de l'interrogation de la base nationale des produits et compositions (BNPC) réalisée par J. Manel (CAPTV de Nancy).

Les dossiers qui ne concernaient pas une exposition ont été exclus. A partir de la sélection des numéros de dossiers, chacun des centres a pu renseigner une fiche de recueil spécifique (cf. Annexe 5). Les fiches complétées ont été renvoyées par fax, e-mail ou par courrier au CTV de Grenoble. Les données ont été saisies dans Excel (Microsoft) et analysées avec Stata (StataCorp).

Pour les besoins de l'analyse :

- les circonstances ont été codées en exposition accidentelle, exposition volontaire, mésusage, effet indésirable et exposition durant la grossesse. Le mésusage regroupait les contre-indications liées à l'âge, l'usage corporel d'une spécialité destinée à traiter le tissu, l'usage d'un répulsif pour le traitement d'une piqûre... ;
- les spécialités ont été classées selon :
  - o leur usage en contact corporel, autres usages (tissu, moustiquaires...) ;
  - o leur composition :
    - présence ou non de terpènes. Comme une liste de répulsifs contenant des terpènes a pu être produite par le CAPTV de Nancy, la présence de terpènes dans certains répulsifs a pu être établie alors que la dénomination du répulsif était incomplète (du fait de l'appartenance à une gamme dont toutes les préparations contenaient des terpènes par exemple) ;
    - mélange ou non de plusieurs substances actives hors terpènes ;
    - famille de molécules actives (DEET, KBR, IR3535, DMP...).

La composition a été obtenue à partir de la Base nationale des produits et compositions (BNPC), complétée le cas échéant par un important travail de mise à jour (E. Puskarczyk, CAPTV de Nancy) ;

- l'âge a été recodé en :
  - o 0 - moins de 5 ans : [0 - 5[ ;
  - o 5 ans - moins de 15 ans : [5 - 15[ ;

- 15 ans et plus : [15 & +.
- les symptômes ont été regroupés en cutanés (y compris lèvres), oculaires (y compris paupières), digestifs (y compris bouche et pharynx), respiratoires (y compris voies aériennes supérieures), et généraux (traduisant une action au-delà du retentissement locorégional). La présence isolée d'une odeur de l'haleine (10 cas) n'a pas été considérée comme un symptôme mais comme un marqueur de l'exposition. A l'inverse, la présence d'un goût désagréable / amère dans la bouche (6 cas), a été considérée comme un symptôme, alors classé dans le groupe oro-digestif ;
- le codage de la gravité, compte tenu des effets toxiques attendus a priori bénins des répulsifs, a été limité en gravité « nulle » et gravité « minime », cette dernière modalité regroupant par exemple : troubles neurologiques (agitation, somnolence...), kératite, crise d'asthme, réaction urticarienne généralisée. Le PSS [2] a été jugé ici trop peu sensible. Un court résumé d'observation accompagne les quelques dossiers d'intoxications de gravité non nulle ;
- l'imputabilité a été établie selon les principes de la méthode française d'imputabilité [3] en cours en pharmacovigilance (chronologie, sémiologie) par deux personnes (consensus d'accord) et cotée en douteux, possible et probable ; elle a été établie par dossier ;
- l'analyse a été axée sur le type de produits (usage corporel versus autre usage), la présence ou non de terpènes (conformément à la demande exprimée dans la saisine) ; elle a été détaillée pour les effets indésirables, les mésusages tels que précédemment définis, les intoxications volontaires, les intoxications accidentelles et certaines substances actives, sans pouvoir séparer l'effet de la substance active du possible effet d'un excipient. Les comparaisons ont été testées avec le Chi2 (test exact de Fisher).

Le résultat de cette évaluation devait permettre de juger l'opportunité d'étendre dans un 2<sup>e</sup> temps l'interrogation à l'ensemble des CAPTV non reliés au moment de l'interrogation à la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI).

### 3. Résultats

#### 3.1. Description générale

##### 3.1.1. Population d'étude

Trois-cent-quatre-vingt-seize (396) dossiers impliquant une exposition à un répulsif ont été renseignés par les centres d'Angers (80), de Marseille (98), de Nancy (25), de Paris (146) et de Toulouse (47) qui alimentaient en mars 2006 la BNCI du Sicap.

La répartition par tranches d'âge et sexe des 396 cas est rapportée tableau 1. L'âge était connu dans 392 cas et le sexe dans 383 cas.

**Tableau 1. Répartition des cas par tranches d'âge et sexe.**

Âge	Sexe			Total
	masculin	féminin	non précisé	
[0 - 5[	160	132	9	301
[5 - 15[	23	20	3	46
[15 & +	14	31	0	45
non précisé	0	3	1	4
<b>Total</b>	<b>197</b>	<b>186</b>	<b>13</b>	<b>396</b>

Le profil de cette répartition traduit la prédominance des expositions accidentelles : prédominance des moins de 5 ans (301/392; 76,8%), prédominance parmi ces derniers des garçons (160/292 ; 54,8%). Ce constat est vérifié par l'analyse stratifiée selon le caractère accidentelle ou non de l'exposition (tableau 2).

**Tableau 2. Répartition des expositions accidentelles et non accidentelles par âge et sexe.**

Âge	Expositions accidentelles				« Expositions non accidentelles »			
	masculin	Féminin	non précisé	Total	masculin	féminin	non précisé	Total
[0 - 5[	156	130	9	295	4	2	0	6
[5 - 15[	18	18	3	39	5	2	0	7
[15 & +	11	21	0	32	3	10	0	13
non précisé	0	3	1	4	0	0	0	0
Total	185	172	13	370	12	14	0	26

Les circonstances concernaient pour la plupart une exposition accidentelle (370, 93,4% des cas). Les 26 dossiers d'expositions non accidentelles comprenaient une intoxication volontaire (asymptomatique), 13 effets indésirables, 9 mésusages et 3 expositions pendant la grossesse. Pour la suite de ce rapport, ces 26 cas sont qualifiés d'« expositions non accidentelles ».

### 3.1.2. Répulsifs

Les répulsifs commerciaux sont souvent caractérisés par une désignation complexe, comportant parfois 6 à 7 mots (ex. : « Cinq sur cinq antimoustiques lotion préventive spray », ou bien « Moustidose lotion adultes et enfants de plus de 3 ans »). L'une des difficultés résidait dans l'affectation à chacun des produits mentionnés dans cette étude d'une désignation certaine pour permettre de connaître précisément l'usage et surtout la composition.

La dénomination étant souvent incomplète, la désignation était alors probable (homogénéité de la composition qualitative au sein d'une gamme), ou tout simplement impossible.

Les produits commerciaux ont été répartis selon leur usage « corporel » (y compris certains à base de citronnelle), « autre » (imprégnation d'un support - tissu le plus souvent, recharge pour diffuseur électrique-, activité insecticide associée) ou « usage non précisé » (tableau 3), puis selon les substances actives et la présence ou non de terpènes (tableau 4).

**Tableau 3. Répartition des expositions selon l'usage.**

Utilisation	Expositions		Total
	accidentelles	« non accidentelles »	
corporelle	310	21	331
autre	10	2	12
non précisée	50	3	53
Total	370	21	396

Dans 50 cas, l'usage de la spécialité, prévu par le fabricant, n'a pas pu être précisé, le plus souvent à la suite d'une dénomination incomplète et donc équivoque de la spécialité en cause dans le dossier.

Les substances actives rencontrées sont :

- l'IR3535 (183/396, soit 46,2%), le DEET (134/396, soit 33,8%), l'EHD (toujours associé, 41/396, soit 10,4%), le KBR (15/396, soit 3,8% et le DMP (9/396, soit 2,3%) ;
- parfois associés à des terpènes (citronnelle seule, ou sous forme de mélanges d'huiles essentielles) dans 74,8% des dossiers ;
- parfois sous forme de mélanges plus complexes (incluant dans 4 cas le R790 ou le R2612).

Les répulsifs sont répartis selon leur usage et leur composition tableau 4.



**Tableau 4. Répartition des répulsifs selon l'usage et leur composition.**

Usages	« corporel »	autre	non préc. <sup>1</sup>	Total
<b>Substances actives</b>				
. IR3535 T <sup>-2</sup>	33	0	0	33
. IR3535 T <sup>+</sup>	99	0	0	99
. DEET T <sup>-</sup>	16	0	0	16
. DEET T <sup>+</sup>	32	1	0	33
. DEET Tnp	4	0	0	4
. KBR T <sup>-</sup>	14	0	0	14
. KBR T <sup>+</sup>	1	0	0	1
. DMP	1	0	0	1
. DMP T <sup>+</sup>	3	0	0	3
. citronnelle seule	11	0	42	53
. mélange <sup>3</sup> T <sup>-</sup>	1	0	0	1
. mélange T <sup>+</sup>	90	0	0	90
. composition impréc. <sup>4</sup>	26	11	11	48
Total	331	12	53	396

<sup>1</sup> non préc. : usage qui n'a pas pu être précisé.

<sup>2</sup> T<sup>+</sup> : présence de terpènes ; T<sup>-</sup> : absence de terpènes ; Tnp (non précisé) : statut inconnu quant à la présence de terpènes.

<sup>3</sup> mélange : association de plusieurs substances actives hors terpènes

<sup>4</sup> composition impréc. : l'identité précise de la spécialité n'est pas suffisamment détaillée pour attribuer à cette dernière une composition univoque (nom de gamme par exemple).

Au total dans cette série :

- sont impliqués de façon isolée l'IR3535 dans 132 cas (33%), le DEET dans 53 cas, le KBR dans 15 cas et le DMT dans 3 cas ;
- le répulsif est constitué d'un mélange de plus d'une de ces 4 substances actives dans 23% des dossiers ;
- la citronnelle est présente comme seule substance active dans 13,4% des dossiers ;
- en dehors de la citronnelle, un terpène est présent dans un tiers des dossiers.

### 3.1.3. Expositions et symptômes

Une seule voie de contact était concernée dans 90% des cas (tableau 5) :

- préférentiellement la voie orale (74,3%) puis la voie oculaire (11,7%) pour les expositions accidentelles ;
- principalement la voie cutanée (81,0%) pour les « expositions non accidentelles ».

Au total, les 396 expositions impliquaient 436 voies de contact (orale 289, cutanée 61, oculaire 54, respiratoire 23, autres 9).

**Tableau 5. Voies de contact des expositions accidentelles et non accidentelles.**

	Expositions		Total
	accidentelles	« non accidentelles »	
Voie unique	337	21	358
. orale	265	1	266
. cutanée	30	17	47
. oculaire	42	-	42
. respiratoire	10	3	13
. autre	9	-	9
. non précisée	2	-	2
2 voies	29	5	34
3 voies	4	-	4
Total	370	26	396

L'exposition a pu être limitée à un contact avec un produit sans conséquence clinique. Elle était accompagnée de symptômes dans 118 dossiers (29,8% de l'ensemble des cas).

Cette fréquence est très différente selon la circonstance de l'exposition et l'âge du cas exposé :

- circonstance accidentelle (99 dossiers avec symptômes sur 370 dossiers, soit 26,8%) : c'est l'exposition qui le plus souvent motive l'appel au CAPTV ;
- circonstance non accidentelle (19/26, soit 73,1%) : c'est le plus souvent l'apparition de l'effet qui motive l'appel au CAPTV ;
- âge : 19,6% des moins de 5 ans présentent des symptômes versus 62,6% des 5 ans et plus.

Les symptômes ont été regroupés en 5 appareils ou « systèmes » :

- oculaire : irritation oculaire, hyperhémie/érythème conjonctival, conjonctivite, kératite superficielle, érythème conjonctival, œdème palpébral bilatéral ;
- oro-digestif : nausées, vomissement, odeur particulière de l'haleine, goût amer, picotements ;
- respiratoire : irritation des voies aériennes supérieures, gêne respiratoire, toux ;
- cutané : sensation de brûlures, plaques érythémateuses, œdème des lèvres, « urticaire locale » ;
- « systémique » : bouffées de chaleur, malaise, céphalées, angine, adénopathie, pouvant (à l'imputabilité près) traduire une action à distance de la voie d'exposition.

Ils ont ensuite été répartis selon l'usage de la spécialité et la substance active tableau 6.

**Tableau 6. Répartition des symptômes selon les substances actives.**

Substances	Usage	« corporel »														autre	NP <sup>1</sup>		
		IR3535		DEET			KBR		DMP		Mélange		NP <sup>1</sup>		citro			Total	
Terpènes		T <sup>-2</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	np	T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>+</sup>	Terpènes			
Symptômes <sup>3</sup>	<b>n</b>																		
. cutanés	17	0	4	1	1	0	1	0	0	0	0	4	1	0	3	14	1	3	
. oculaires	51	2	12	3	0	0	2	1	0	0	1	11	1	0	7	39	0	5	
. oro-digestifs	43	3	15	3	0	0	2	0	0	0	0	6	2	4	4	34	3	4	
. respiratoires	10	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	2	1	1	6	1	1	
. systémiques	12	2	3	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	7	0	1	
Total cas symptomatique	118	7	30	7	1	0	5	1	0	0	1	25	7	5	14	91	5	14	
Total produit	396	33	99	16	2	4	14	1	1	3	1	90	33	15	53	294	12	53	

<sup>1</sup> NP. : usage ou substance active qui n'a pas pu être précisé.

<sup>2</sup> T<sup>+</sup> : présence de terpènes ; T<sup>-</sup> : absence de terpènes.

<sup>3</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié.

Parmi les 118 cas d'exposition symptomatique, les symptômes intéressaient un seul appareil 105 fois, deux appareils 12 fois et trois appareils une fois. Les appareils sont principalement oculaires (51) et digestifs (43), avec la notable différence que 95% des expositions oculaires sont suivies de signes oculaires, alors que 15% des expositions orales sont suivies de signes oro-digestifs.

L'imputabilité permet d'apprécier la force de la relation entre exposition et effet (tableau 7). La cotation a été ici simplifiée (douteux, possible et probable).

**Tableau 7. Symptômes, gravité et imputabilité des 396 dossiers selon la circonstance d'exposition.**

Symptômes		Expositions		Total n = 396
		accidentelles n = 370	« non accidentelles » n = 26	
		99	19	
Imputabilité				
. douteuse		3	7	10
. possible		21	10	31
. probable		75	2	77
Gravité	nulle	367	24	391
	minime	3	2	5
Imputabilité	possible	1	2	3
	probable	2	0	2

L'imputabilité est « probable » ou « possible » dans 92% des cas :

- dans 96% des expositions accidentelles, notamment après un contact oculaire : ici l'apparition

- rapide d'un effet après le contact avec une muqueuse très sensible facilite l'appréciation ;
- dans 12 dossiers sur 19 lors d'une intoxication « non accidentelle ».

Cinq cas d'intoxication avait une gravité « minime », 3 après une exposition accidentelle, 2 après une « exposition non accidentelle » (tableau 7). Ils sont résumés tableau 8.

**Tableau 8. Résumé des dossiers avec une gravité « minime ».**

Sexe Age (num)	Circonstances	Substance active concentration	Voie	Délai	Signes <sup>1</sup>	Imputabilité	Commentaires
F, 25 a (15)	accidentelle	KBR 25%	oculaire	immédiat	kératite	probable	
F, 15 m (130)	traitement	IR3535 12%	cutanée	12 heures	urticaire	possible	prise simultanée de Bactrim®
H, 28 m (218)	traitement	IR3535 ?% terpènes	inhalation cutanée	3 heures	crise d'asthme	possible	antécédent de bronchite asthmatiforme
H, 3 a (290)	accidentelle	DEET 7% terpènes	orale	1 heure	somnolence	probable	
F, 3 m (370)	accidentelle	DEET 5% IR3535 20% terpènes	inhalation	4 heures	somnolence /agitation	possible	pulvérisation autour du lit

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

Enfin, les dossiers avec symptômes ont été répartis selon leur imputabilité, leur gravité, la substance active et la présence de terpènes (tableau 9).

**Tableau 9. Symptômes, gravité et imputabilité par substances actives<sup>1</sup> et selon la présence de terpènes.**

Substances actives	Exposition	Symptômes <sup>1</sup>		Imputabilité			Gravité minime	Imputabilité		
		n	n	%	douteux	possible		probable	possible	probable
<i>Substances actives uniques</i>										
. IR3535	T <sup>2</sup> -	33	7	21,2	0	3	4	1	1	0
. IR3535	T+	99	30	30,3	2	11	17	0	0	0
. DEET	T-	16	7	43,8	0	1	6	0	0	0
. DEET	T+	33	16	48,5	5	3	8	1	0	1
. DEET	Tnp	4	0	-	0	0	0	0	0	0
. KBR	T-	14	5	35,7	0	2	3	1	0	1
. KBR	T+	1	1	-	0	0	1	0	0	0
. DMP	T-	1	0	-	0	0	0	0	0	0
. DMP	T+	3	7	21,2	0	0	0	0	0	0
. citronnelle	T+	53	14	26,4	1	3	10	0	0	0
<i>Mélange<sup>3</sup> de substances actives</i>										
. mélange	T-	1	1	-	0	0	1	0	0	0
. mélange	T+	90	25	27,8	1	4	20	1	1	0
<i>Composition imprécise<sup>4</sup></i>										
. compo imp.		33	7	21,2	1	3	3	1	1	0
. compo imp.	T+	15	5	33,3	0	1	4	0	0	0
<b>Total</b>		<b>396</b>	<b>118</b>	<b>29,8</b>	<b>10</b>	<b>31</b>	<b>77</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<i>Terpènes</i>										
. T+		279	86	30,8	9	21	56	2	1	1
. T-		65	20	30,8	0	6	14	2	1	1
. Tnp		52	12	23,1	1	4	7	1	1	0

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

<sup>2</sup> T+ : présence de terpènes ; T- : absence de terpènes ; Tnp (non précisé) : statut inconnu quant à la présence de terpènes.

<sup>3</sup> mélange : association de plusieurs substances actives hors terpènes

<sup>4</sup> composition imprécise : l'identité précise de la spécialité n'est pas suffisamment détaillée pour attribuer à cette dernière une composition univoque (nom de gamme par exemple).

On rappelle que dans cette étude l'appréciation de la gravité a pris en compte la bénignité a priori

attendue des effets de l'exposition à une spécialité d'utilisation ubiquitaire. Ce codage, est plus sensible que le PSS (poison severity score) habituellement utilisé en toxicologie [2] : en effet toutes les observations symptomatiques sont classées dans le niveau 1 du PSS.

## 3.2. Intoxications « non accidentelles »

### 3.2.1. Intoxication volontaire

La seule intoxication volontaire, asymptomatique, avec un répulsif contenant de la citronnelle, est rapportée tableau 10.

**Tableau 10. Intoxication volontaire : résumé du dossier.**

Sexe Age (num)	Circonstances	Substance active concentration	Voie	Délai	Signes	Imputabilité	Commentaires
F, 15 a (326)	volontaire	citronnelle	orale	-	aucun	-	quantité non précisée

### 3.2.2. Mésusage

Neuf dossiers concernaient un mésusage (tableau 11). Le plus souvent, il s'agissait d'une contre-indication liée à l'âge, de l'utilisation pour indication autre que comme insectifuge ou pour une localisation non conforme (application comme crème apaisante sur les lèvres par exemple). La dénomination parfois incomplète du répulsif (notamment l'absence de la précision adulte, enfant ou bébé) a très vraisemblablement entraîné une sous représentation de cette circonstance.

La symptomatologie se résumait à des signes cutanés (2), digestifs (2), respiratoire (1) et à une céphalée (2). La gravité était nulle dans tous ces dossiers.

**Tableau 11. Mésusage : résumé des dossiers.**

Sexe Age (num)	Substance active concentration	Voie	Délai	Signes <sup>1</sup>	Imputabilité	Commentaires
H, 5 a (2)	DEET 50%	inhalation	-	-	-	peau, contre-indication âge
F, 25 a (52)	IR3535 20% terpènes	cutanée	15 minutes	nausées vomissements céphalée	possible	peau, association insecticide
F, 60 a (108)	perméthrine	cutanée	6 heures	sensation de brûlure cutanée	possible	tissu
F, 38 a (115)	IR3535 12,5% terpènes	cutanée	10 minutes	oedème labial	possible	peau contre-indication
H, 7 a (151)	inconnue	inhalation cutanée	immédiat	gêne respiratoire	probable	usage inconnu ; sur oreiller
H, 2 a (174)	IR3535 10%	cutanée	-	-	-	peau
H, 82 a (182)	DEET 15% terpènes	inhalation	3 heures	douleur abdominale diarrhée	douteux	tissu
H, 2 a (262)	KBR 25%	cutanée	-	-	-	peau
H, 5 a (342)	DEET 50%	cutanée	4 heures	nausées céphalée	possible	peau, contre-indication âge

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

### 3.2.3. Effets indésirables

Dans 13 dossiers, l'appel au centre antipoison était motivé par un effet indésirable durant l'utilisation du répulsif conforme aux préconisations (tableau 12).

**Tableau 12. Effets indésirables : résumé des dossiers.**

Sexe Age (num)	Substance active concentration	Voie	Délai	Signes <sup>1</sup>	Imputabilité	Gravité	Utilisation	Commentaires
H, 15 a (32)	DEET 5% IR3535 20% terpènes	cutanée	5 minutes	urticaire	probable	nulle	peau	
H, 4 a (105)	DEET ?%	cutanée	?	oedème palpébral	douteux	nulle	peau	
F, 15 m (130)	IR3535 12%	cutanée	12	urticaire	possible	minime	peau	prise simultanée de Bactrim®
F, 19 a (148)	IR3535 20% DEET 5% terpènes	inhalation cutanée	immédiat	irritation des VAS	douteux	nulle	peau	
F, 13 a (159)	IR3535 15,6% terpènes	inhalation cutanée	immédiat	malaise bouffée de chaleur	possible	nulle	peau	
H, 8 a (163)	IR3535 15,6% terpènes	cutanée	8 heures	vomissement	douteux	nulle	peau	
F, 13 a (191)	DEET 18% terpènes	inhalation	immédiat	vomissements	douteux	nulle	peau	
F, 28 m (218)	IR3535 terpènes	inhalation cutanée	3 heures	crise d'asthme	possible	minime	peau	antécédent bronchite asthmatiforme
F, 2,3 a (228)	inconnu terpènes	inhalation	2 heures	douleur sous ombilicale	douteux	nulle	peau	
F, 35 a (244)	KBR 25%	cutanée	3 heures	céphalées, nausées, vertiges, tremblements	possible	nulle	peau	
H, 1 a (254)	DEET 12,5% EHD 12,5% terpènes	cutanée oculaire	12 heures	conjonctivite	possible	nulle	peau	
H, 10 a (332)	DEET 7% terpènes	cutanée	48 heures	éruption érythémato- papuleuse	possible	nulle	peau	
H, 10 a (394)	DEET 35% terpènes	cutanée	?	asthénie, céphalées, nausées	douteux	nulle	peau	

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

La réalité de la transmission de chacun de ces dossiers à la cosmétovigilance n'a pas été vérifiée.

### 3.2.4. Grossesse

Trois dossiers ont concerné une exposition durant la grossesse (dossier numéro 90, 268, 296). Les substances actives rassemblaient DEET 50%, KBR 25% et le mélange DEET 25%+EHD 15%. Aucun suivi au terme de la grossesse n'a été rapporté.

## 3.3. Intoxications accidentelles

370 cas d'exposition accidentelle ont été recueillis. Le répulsif était destiné à un usage cutané dans 310 cas, à l'imprégnation d'un tissu dans 10 cas ; cet usage n'a pas pu être précisé dans 50 cas.

### 3.3.1. Répulsifs à usage cutané

Il s'agit essentiellement d'expositions accidentelles d'enfants (79,4% ont moins de 5 ans ; 90,6% ont moins de 15 ans ; tableau 13)

**Tableau 13. Répartition des cas par tranches d'âge et sexe.**

Âge	Sexe			Total
	masculin	féminin	non précisé	
[0 - 5[	131	107	8	246
[5 - 15[	17	15	3	35
[15 & +	9	17	0	26
non précisé	0	2	1	3
Total	157	141	12	310

Les 310 expositions impliquaient :

- 3 voies d'exposition dans 3 cas dont 2 symptomatiques ;
- 2 voies d'exposition dans 25 cas dont 11 symptomatiques ;
- 1 voie d'exposition dans 282 cas dont 71 symptomatiques.

### 3.3.1.1. Voies d'exposition multiples

Des symptômes étaient présents dans deux des trois dossiers pour lesquels trois voies d'exposition coexistaient, ce qui traduit vraisemblablement une projection. Ils ont tous les deux une imputabilité probable et sont résumés tableau 14.

**Tableau 14. Intoxications accidentelles avec un répulsif « corporel » : résumé des 2 dossiers.**

#### 3 voies d'exposition

Sexe Age (num)	Substance active concentration	Voie	Délai	Signes <sup>1</sup>	Imputabilité	Gravité
F, 61 a (213)	IR3535 5%	cutanée oculaire inhalation	non précisé	irritation des voies aériennes toux	probable	nulle
H, 2 a (237)	DEET 14,25% terpènes	cutanée oculaire inhalation	15 minutes	irritation conjonctivale	probable	nulle

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

Les 11 dossiers avec symptômes pour lesquels 2 voies d'expositions étaient présentes sont résumés tableau 15.

**Tableau 15. Intoxications accidentelles avec un répulsif « corporel » : résumé des 11 dossiers.**

#### 2 voies d'exposition

Sexe Age (num)	Substance active concentration	Voie	Délai	Signes <sup>1</sup>	Imputabilité	Gravité
H, 14 m (54)	IR3535 20% DEET 5% terpènes	cutanée oculaire	instantané	hyperhémie conjonctivale	probable	nulle
F, 2 a (59)	IR3535 20% DEET 5% terpènes	orale inhalation	instantané	toux	probable	nulle
?, 7 a (62)	DEET 12,5% EHD 12,5% terpènes	cutanée oculaire	5 minutes	hyperhémie conjonctivale œdème palpébral	probable	nulle
F, 5 m (103)	IR3535 15,6% terpènes	orale cutanée	instantané	vomissements	probable	nulle
F, 57 a (104)	IR3535 12% terpènes	orale inhalation	instantané	nausées	probable	nulle
H, 19 a (161)	IR3535 25% terpènes	cutanée oculaire	2 minutes	douleur oculaire	possible	nulle
H, 18 m (178)	IR3535 7%	orale cutanée	5 minutes	vomissement hyperthermie	possible	nulle
H, 80 a (216)	non précisée	cutanée oculaire	instantané	conjonctivite	probable	nulle
F, 4 a (240)	DEET 12,5% EHD 12,5% terpènes	cutanée oculaire	10 minutes	éruption urticarienne	probable	nulle
F, 12 a (255)	DEET 7% terpènes	orale inhalation	10 minutes	irritation oropharyngée	possible	nulle
F, 7 a (382)	DEET 10% terpènes	orale cutanée	instantané	éruption conjonctivale	possible	nulle

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

### 3.3.1.2. Voies d'exposition uniques

Le tableau 16 décrit les cas d'intoxication symptomatiques par appareil, selon les différentes voies d'exposition (unique). Des symptômes apparaissent dans un quart des cas quelle que soit la voie d'exposition (25,2%), dans la quasi totalité des dossiers avec une exposition oculaire (94,7%), et dans 12,9% des expositions par ingestion.

**Tableau 16. Intoxications symptomatiques par appareil, selon la voie d'exposition.**

Voies	Symptômes					Total symptômes <sup>1</sup>	Total
	cutanés	oculaires	oro-digestifs	respiratoires	systémiques		
orale	2	3	21	3	3	28 (12,9%)	217
respiratoire	0	0	2	1	1	3 (60,0%)	5
cutanée	3	0	0	0	0	3 (27,3%)	11
oculaire	3	34	2	0	0	36 (94,7%)	38
non précisée	0	0	1	0	0	1 (9,1%)	11
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>37</b>	<b>25</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>71 (25,2%)</b>	<b>282</b>

<sup>1</sup> Pourcentage établi en rapportant l'effectif de la colonne à celui de la dernière colonne (Total symptômes / Total)

Les différentes voies d'exposition vont être envisagées successivement.

### 3.3.1.3. Voie d'exposition oculaire

Parmi les 38 expositions oculaires accidentelles, 36 étaient symptomatiques. La répartition par âge et sexe est rapportée tableau 17.

**Tableau 17. Répartition des cas symptomatiques par tranches d'âge et sexe.**

Âge	Sexe			Total
	masculin	féminin	non précisé	
[0 - 5[	13	6	1	20
[5 - 15[	4	7	1	12
[15 & +	1	3	0	4
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>36</b>

Pour cette voie d'exposition, la prédominance des enfants de moins de 5 ans est moins forte (20/36, soit 55,5%) ; les 2 tiers de ces enfants sont des garçons. Les symptômes sont naturellement oculaires (tableau 18) avec une imputabilité probable dans la quasi totalité des cas. Une kératite était présente lors d'une exposition avec du KBR.

**Tableau 18. Répartition des 36 expositions oculaires symptomatiques selon les substances actives.**

	Symptômes <sup>1</sup>			Imputabilité		Gravité minimale	Total
	oculaire	cutané	oro-digestif	possible	probable		
IR3535 T- <sup>2</sup>	2	0	0	0	2	0	2
IR3535 T+	12	2	1	1	12	0	13
DEET T-	3	0	0	0	3	0	3
DEET T+	6	1	0	0	6	0	6
KBR T-	1	0	0	0	1	1	1
KBR T+	1	0	0	0	1	0	1
mélange T-	1	0	0	0	1	0	1
mélange T+	7	0	1	0	8	0	8
citronnelle T+	1	0	0	0	1	0	1
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>35</b>	<b>1</b>	<b>36</b>

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

<sup>2</sup> T+ : présence de terpènes ; T- : absence de terpènes.

### 3.3.1.4. Voie d'exposition orale

Parmi les 217 expositions orales accidentelles, 28 (12,9%) étaient symptomatiques. Les dossiers sont répartis par âge et sexe tableau 19, et par symptômes et substances actives tableau 20.

**Tableau 19. Répartition des cas par tranches d'âge et sexe.**

Âge	Sexe			Total
	masculin	féminin	non précisé	
[0 - 5[	8	8	1	17
[5 - 15[	4	2	0	6
[15 & +	3	2	0	5
Total	15	12	1	28

**Tableau 20. Répartition des 28 expositions orales symptomatiques selon les substances actives.**

	Symptômes <sup>1</sup>				Imputabilité			Gravité minimale	Total
	oculaire	cutané	oro-digestif	respiratoire systémique	douteuse	possible	probable		
IR3535 T- <sup>2</sup>	0	0	1	0	0	0	1	0	1
IR3535 T+	0	1	9	1	1	6	3	0	10
DEET T-	0	1	1	0	0	0	2	0	2
DEET T+	0	0	1	0	2	1	1	1	2
KBR T-	1	0	1	0	0	1	1	0	2
mélange T+	1	0	5	1	0	1	6	0	7
non préc. T+	0	0	1	0	0	0	1	0	1
citronnelle T+	1	0	2	1	0	1	2	0	3
Total	3	2	20	2	2	9	17	1	28

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

<sup>2</sup> T+ : présence de terpènes ; T- : absence de terpènes.

### 3.3.1.5. Voie d'exposition cutanée

Parmi les 11 expositions cutanées accidentelles, 3 (27%) étaient symptomatiques. Les 3 dossiers sont résumés tableau 21.

**Tableau 21. Voie d'exposition cutanée : résumé des 3 dossiers symptomatiques.**

Sexe Age (num)	Substance active concentration	Délai	Signes <sup>1</sup>	Imputabilité	Gravité	Commentaires
F, 3 a (134)	DEET 5% IR3535 20% terpènes	5 minutes	éruption du visage	possible	nulle	
F, ? (310)	EHD 6% DEET 6% R790 terpènes	24 heures	éruption	possible	nulle	allergie formol au
F, ? (364)	KBR 25%	non précisé	irritation cutanée	probable	nulle	

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

### 3.3.1.6. Voie d'exposition respiratoire

Parmi les 5 expositions respiratoires accidentelles, 3 (60%) étaient symptomatiques. Les 3 dossiers sont résumés tableau 22.

**Tableau 22. Voie d'exposition respiratoire : résumé des 3 dossiers symptomatiques.**

Sexe Age (num)	Substance active concentration	Délai	Signes <sup>1</sup>	Imputabilité	Gravité
F, 53 a (45)	DEET	instantané	irritation nasale toux	probable	nulle
F, 28 a (212)	IR3535	1 heure	irritation oro-pharyngée	possible	nulle
F, 3 m (370)	IR3535 DEET terpènes	4 heures	somnolence agitation	possible	minime

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

Un cas d'agitation et de somnolence a été constaté au réveil d'un enfant de 3 mois exposé au mélange IR3535 / DEET / terpènes.



### 3.3.2. Répulsifs destinés à un usage non « corporel »

Pour ces 10 dossiers, il s'agissait d'un répulsif destiné à imprégner le tissu ou un autre support, associé au non à une activité insecticide ; 9 fois sur 10, un enfant de moins de 5 ans était concerné (tableau 23).

**Tableau 23. Répartition des 10 cas par tranches d'âge et sexe.**

Âge	Sexe		Total
	Masculin	Féminin	
[0 - 5[	5	4	9
[15 & +	0	1	1
Total	5	5	10

Dans 3 dossiers, l'exposition à une préparation destinée à un usage non corporel a été suivie de l'apparition de symptômes ; ils sont résumés tableau 24.

**Tableau 24. Résumé des 3 dossiers avec symptômes.**

Sexe Age (num)	Substance active concentration	Voie	Délai	Signes <sup>1</sup>	Imputabilité	Gravité	Commentaires
H, 13 m (117)	non précisée	orale	10 minutes	vomissement	probable	nulle	
H, 2 a (201)	citronnelle	orale	non précisé	toux	probable	nulle	pour diffuseur
F, 3 a (225)	deltaméthrine	orale	12 heures	vomissement	possible	nulle	recharge

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

### 3.3.3. Répulsifs dont l'usage n'a pas pu être précisé

Dans une cinquantaine de cas, l'usage n'a pas pu être précisé du fait d'une information insuffisante pour désigner une spécialité précise. Ils sont répartis par âge et sexe tableau 25.

**Tableau 25. Répartition des cas par tranches d'âge et sexe.**

Âge	Sexe			Total
	Masculin	Féminin	Non précisé	
[0 - 5[	20	19	1	40
[5 - 15[	1	3	0	4
[15 & +	2	3	0	5
non précisé	0	1	0	1
Total	23	26	1	50

Dans 12 cas, l'exposition à une préparation dont l'usage n'a pas pu être précisé a été suivie de l'apparition de symptômes (tableau 26).

**Tableau 26. Résumé des 12 dossiers symptomatiques.**

Sexe Age (num)	Substance active concentration	Voie	Délai	Signes <sup>1</sup>	Imputabilité	Gravité
H, 2,5 a (175)	citronnelle	oculaire	instantané	hyperhémie conjonctivale	probable	nulle
H, 99 a (194)	citronnelle	orale	non préc.	éruption péribuccale	probable	nulle
F, 31 a (195)	citronnelle	oculaire	instantané	sensation brûlure oculaire	probable	nulle
F, 3,5 a (200)	citronnelle	cutanée	non préc.	érythème cutané	douteux	nulle
H, 4 a (220)	citronnelle	orale	6 heures	vomissement	possible	nulle
F, 2,5 a (223)	citronnelle	oculaire	10 minutes	éruption conjonctivale	probable	nulle
H, 10 a (297)	non précisée terpènes	cutanée, oculaire inhalation	30 minutes	douleur abdominale	possible	nulle
F, 59 a (318)	citronnelle	oculaire	instantané	douleur oculaire	probable	nulle
F, 2 a (327)	citronnelle	orale	instantané	vomissement	probable	nulle
H, 21 m (352)	citronnelle	orale	non préc.	éruption conjonctivale	probable	nulle
F, 9 a (369)	citronnelle	cutanée	non préc.	irritation cutanée	possible	nulle
H, 2 a (373)	non précisée	orale	instantané	irritation oro- pharyngée	probable	nulle

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

### 3.4. Analyse selon la substance active contenue dans le répulsif

L'objectif du tableau 27 est d'apprécier la fréquence des symptômes en fonction de la substance active présente dans le répulsif impliqué, avec la réserve suivante : l'éventuel effet d'un excipient n'a pas pu être pris en compte dans cette analyse.

Sont envisagés uniquement les dossiers pour lesquels l'imputabilité est possible ou probable. Le pourcentage moyen de symptômes figure en bas de tableau (27,3%). La case pour laquelle le pourcentage dépasse 30% apparaît en gris (gris clair si l'effectif est petit et l'information peu utilisable, gris foncé si l'effectif est conséquent).

**Tableau 27. Fréquence de symptômes selon la substance active présente dans le répulsif (dossiers d'imputabilité possible ou probable).**

Substances actives		Dossiers		Symptômes <sup>1</sup>	
		n	n	%	
<b>DEET</b>	seul	16	7	43,8%	
	en mélange	85	24	28,2%	
	+ terpènes	117	34	29,1%	
	total	134	42	31,3%	
<b>IR3535</b>	seul	33	7	21,2%	
	en mélange	51	16	31,4%	
	+ terpènes	148	43	29,1%	
	total	182	51	28,0%	
<b>EHD</b>	seul	0	0	-	
	en mélange	41	8	19,5%	
	+ terpènes	41	8	19,5%	
	total	41	8	19,5%	
<b>KBR</b>	seul	14	5	35,7%	
	en mélange	0	0	-	
	+ terpènes	1	1	100%	
	total	15	6	40,0%	
<b>DMP</b>	seul	1	0	0,0%	
	en mélange	5	1	20,0%	
	+ terpènes	8	1	12,5%	
	total	9	1	11,1%	
<b>R2612</b>	seul	0	0	-	
	en mélange	1	1	100%	
	+ terpènes	1	1	100%	
	total	1	1	100%	
<b>R790</b>	seul	0	0	-	
	en mélange	3	1	33,3%	
	+ terpènes	3	1	33,3%	
	total	3	1	33,3%	
<b>mélange</b>	tot.	91	25	27,5%	
	+ terpènes	90	24	26,7%	
<b>terpènes</b>	seul	53	13	24,5%	
	en mélange	90	24	26,7%	
	total	294	82	27,9%	
<b>non précisé</b>	tot.	44	9	20,5%	
	+ terpènes	16	5	31,3%	
<b>Total</b>		396	108	27,3%	

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

Selon les résultats de ce tableau, l'analyse des cas résultant de l'exposition aux préparations contenant deux des substances actives (DEET et KBR) vont être plus détaillées. Les cas dus à des préparations contenant des terpènes, directement visée par la saisine, vont aussi faire l'objet d'une analyse détaillée

### 3.4.1. DEET

La fréquence des symptômes est marquée (43,8% quand le DEET est la seule substance active, ce qui concerne 7 dossiers sur 16), et cette différence est statistiquement significative ( $p=0,003$ ). Ce constat justifie une analyse plus détaillée en fonction de l'âge, du sexe, du type d'intoxication, de la voie de contact et de la concentration, pour les dossiers dont l'imputabilité est possible ou probable.

Comme seulement 16 dossiers impliquaient un répulsif ne contenant que du DEET, l'analyse de sous groupes a été conduite avec la totalité des répulsifs contenant du DEET (association de plusieurs substances actives et/ou de terpènes ; tableau 28).

**Tableau 28. Fréquence de symptômes selon la présence ou non de DEET**  
(dossiers d'imputabilité possible ou probable).

	Répulsifs contenant du DEET			Répulsifs ne contenant pas du DEET			p
	Dossiers	Symptômes <sup>1</sup>	%	Dossiers	Symptômes <sup>1</sup>	%	
<b>Âge</b>	Total	n	%	Total	n	%	
< 5 ans	101	25	24,8	200	31	15,5	0,06
≥ 5 ans	31	16	51,6	60	34	56,7	0,66
total	132	41	31,1	260	65	25,0	0,23
			p=0,01			p< 0,001	
<b>Sexe</b>							
H	68	19	27,9	129	31	24,0	0,67
F	63	21	33,3	123	33	26,8	0,45
total	131	40	30,5	252	64	25,4	0,34
			p=0,60			p= 0,7	
<b>Type intoxication</b>							
accident.	122	38	31,1	248	58	23,4	0,14
non accident.	12	4	33,3	14	8	57,1	0,41
total	134	42	31,3	262	66	25,2	0,23
			p= 0,99			p=0,01	
<b>Voie</b>							
orale	92	14	15,2	197	27	13,7	0,90
cutanée	26	11	42,3	35	15	42,9	0,99
oculaire	23	22	95,6	31	28	90,3	0,99
respiratoire	7	4	57,1	16	8	50,0	0,99

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

Il n'existe pas de différence significative de fréquence de symptômes entre les répulsifs contenant et ne contenant pas de DEET, pour chacune des variables testées (31% de symptômes avec le DEET, 21% sans le DEET).

Chez les enfants de moins de 5 ans, la fréquence de symptômes est de 24,8% quand le répulsif contient du DEET, et de 15,5% sinon (différence non significative ; p=0,06). On peut néanmoins noter que cette fréquence de 24,8% avec les préparations contenant du DEET est la plus élevée (12,5% avec le KBR, 19% avec les spécialités contenant des terpènes, cf. infra).

Quand la même analyse est réduite aux situations où une substance active est présente seule (ni autre substance active, ni terpène associé), la fréquence de symptômes est de 40% avec le DEET seul et de 11,8% avec les autres substances actives seules. Cette différence est significative (p=0,04) même si les effectifs sont réduits.

La présence de DEET dans un répulsif apparaît être plus fréquemment associée à des symptômes chez l'enfant de moins de 5 ans.

De façon indirecte, alors que pour toutes les substances actives confondues, la fréquence d'apparition des symptômes est environ 3 fois plus faible chez l'enfant de moins de 5 ans, elle est 2 fois plus faible quand le répulsif contient du DEET versus 3,5 fois plus faible quand il n'en contient pas.

Pour rechercher une éventuelle relation entre la fréquence des symptômes et la concentration en DEET des répulsifs, une analyse complémentaire a été conduite. Compte tenu des effectifs (concentration connue dans 132 cas) et de la distribution des concentrations de DEET dans les formulations, 3 classes de concentration ont été retenues : 0-10%, 11-20% et plus de 20%. Cette analyse a été effectuée pour les dossiers d'imputabilité possible ou probable, pour 1) les répulsifs contenant DEET + autres substances actives + terpènes, 2) DEET + terpènes ou 3) DEET seul (tableau 29).

**Tableau 29. Fréquence de symptômes selon la concentration de DEET**  
(dossiers d'imputabilité possible ou probable).

Concentration	DEET + autres substances actives + terpènes			DEET + terpènes			DEET seul		
	Dossiers		Symptômes <sup>1</sup>	Dossiers		Symptômes <sup>1</sup>	Dossiers		Symptômes <sup>1</sup>
	Total	n	%	Total	n	%	Total	n	%
0-10%]	64	22	34,4	15	5	33,3	0	-	-
]10-20%]	51	15	29,4	22	9	40,9	6	3	50,0
]20% & +	17	5	29,4	10	4	40,9	9	4	44,4
total	132	42	31,8 <sup>2</sup>	47	18	38,3	15	7	46,7 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

<sup>2</sup>:établi sur un effectif de 132, au lieu de 134, tableau 27 (concentration en DEET non précisée) ;

<sup>3</sup> établi sur un effectif de 15, au lieu de 16, tableau 27 (concentration en DEET non précisée).

Que le DEET soit associé à d'autres substances actives et à des terpènes, associé uniquement à des terpènes ou formulé seul, il n'existe pas d'augmentation claire de fréquence des symptômes quand la concentration de DEET augmente (dans la limite de cette étude, avec des classes de concentration et des effectifs réduits).

### 3.4.2. KBR

Quand du KBR est présent dans le répulsif, la fréquence des symptômes est élevée (40% pour tous les répulsifs contenant du KBR, 35,7% quand le KBR est la seule substance active) mais les effectifs sont faibles et cette élévation n'est pas significative ( $p=0,42$ ). Une analyse de sous-groupes a été limitée à l'âge (tableau 30).

**Tableau 30. Fréquence de symptômes selon la présence ou non de KBR**  
(dossiers d'imputabilité possible ou probable).

Âge	Répulsifs contenant du KBR			Répulsifs ne contenant pas du KBR			p
	Dossiers		Symptômes <sup>1</sup>	Dossiers		Symptômes <sup>1</sup>	
	Total	n	%	Total	n	%	
< 5 ans	7	1	12,5	238	55	18,8	0,99
≥ 5 ans	1	4	80,0	39	46	54,1	0,38
total	8	5	38,5	277	101	26,7	0,35

$p=0,03$

$p<0,001$

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

Il n'existe pas de différence significative de fréquence de symptômes entre les répulsifs contenant et ne contenant pas de KBR.

De façon indirecte, alors que pour toutes les substances actives confondues, la fréquence d'apparition des symptômes est environ 3 fois plus faible chez l'enfant de moins de 5 ans, elle est beaucoup plus faible quand le répulsif contient du KBR (mais les effectifs sont petits) versus 3 fois plus faible quand il n'en contient pas.

Comme les répulsifs contenant du KBR impliqués dans cette étude sont formulés à 20% (2 dossiers) ou à 25% (13 dossiers), le lien entre la fréquence des symptômes et la concentration en KBR n'a pas été étudié.

### 3.4.3. Terpènes

Une analyse des symptômes en lien avec la présence de terpènes dans le répulsif impliqué a été ajoutée (tableau 31), pour mieux répondre à un point précis de la saisine.

**Tableau 31. Fréquence de symptômes selon la présence ou non de terpènes**  
(dossiers d'imputabilité possible ou probable).

	Répulsifs contenant des terpènes			Répulsifs ne contenant pas des terpènes			p
	Dossiers	Symptômes <sup>1</sup>		Dossiers	Symptômes <sup>1</sup>		
	Total	n	%	Total	n	%	
<b>Âge</b>							
< 5 ans	221	42	19,0	51	10	19,6	0,99
≥ 5 ans	70	39	55,7	17	9	52,9	0,99
total	291	81	27,8	68	19	27,9	0,80
			p< 0,001			p= 0,02	

<sup>1</sup> un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié

Il n'existe pas de différence de fréquence de symptômes entre les répulsifs contenant et ne contenant pas de terpènes. Dans les 2 groupes (répulsifs avec ou sans terpènes), la fréquence d'apparition des symptômes est 2,5 à 3 fois moindre chez les enfants de moins de 5 ans.

## 4. Discussion

### 4.1. Synthèse des résultats

Le recueil des cas d'exposition aux répulsifs antimoustiques, à partir des 5 CAPTV qui au moment de l'interrogation renseignaient la BNCI (avril 2007), a permis d'analyser 396 dossiers :

- la grande majorité des répulsifs impliqués contenait principalement de l'IR3535 (46%) et du DEET (33,8%), souvent en mélange (23%), très fréquemment associés à des terpènes (70,5%) ;
- quand l'usage a pu être précisé (86,6%), il s'agissait d'un usage corporel dans la quasi totalité des cas ;
- les expositions sont pour la plupart accidentelles (93,4%), intéressant alors principalement la voie orale (71,9%) et oculaire (14,5%) ;
- les circonstances non accidentelles rassemblaient :
  - o une intoxication volontaire (asymptomatique) ;
  - o 3 expositions pendant la grossesse (asymptomatique, sans suivi au terme de la grossesse) ;
  - o 9 mésusages (symptomatique dans 6 cas) ;
  - o 13 effets indésirables (imputabilité probable ou possible dans 7 cas, douteuse sinon) ;
- des symptômes étaient présents dans 29,8% des 396 expositions, avec une imputabilité possible ou probable dans 91,5% des dossiers symptomatiques. La gravité était nulle dans tous les dossiers sauf 5 dans lesquels elle a été considérée comme « minime » ; ces symptômes étaient :
  - o présents dans 26,8% des 370 intoxications accidentelles ;
  - o présents dans 13% des expositions orales ;
  - o quasi systématiques après une exposition oculaire ;
- les enfants de moins de 5 ans représentent 76% des expositions mais 19,9% des intoxications ; ils ne constituent pas une population sensible, sauf vraisemblablement quand le répulsif contient du DEET ;
- une analyse selon la substance active a montré :
  - o une fréquence accrue de symptômes quand le DEET est présent dans le répulsif comme seule substance active (43,8% versus 25,2% quand le DEET n'est pas présent), notamment chez l'enfant de moins de 5 ans ;
  - o une fréquence accrue de symptômes quand le KBR est présent dans le répulsif (40% versus 26,8% quand le KBR n'est pas présent), mais semble-t-il pas chez l'enfant de moins de 5 ans (les effectifs sont petits) ;
  - o que la présence de terpènes n'est pas associée à une fréquence accrue de symptômes même chez l'enfant de moins de 5 ans.

### 4.2. Représentativité

Cette étude a porté sur l'interrogation rétrospective des cas d'exposition aux répulsifs, enregistrés dans le système d'information des centres antipoison français, ce qui représentait 5 centres au

moment de la période d'étude, pendant les années 1999 à 2006, cette période pouvant varier d'un centre à l'autre. Ces résultats ne sont donc pas extrapolables à l'ensemble du territoire. Ils permettent d'établir une bonne photographie des effets liés aux expositions aux répulsifs.

### 4.3. Toxicité des substances actives

Les principales caractéristiques (non toxicologiques) des substances actives figurent en Annexe 4.

#### 4.3.1. EHD (éthylhexanediol)

Peu d'informations sont disponibles quant à la toxicité de ce répulsif. Il est bien toléré mais entraîne, en cas d'inhalation de fortes concentrations, une irritation des muqueuses de contact et, lors d'une ingestion, une toxicité neurologique (vertiges, dépression du SNC) [4]. Une revue récente a été publiée [5].

Aucune information supplémentaire ne peut être apportée à partir des résultats de la présente étude. L'EHD est toujours présent associé à d'autres substances actives et/ou à des terpènes. Ce mélange est associé à des symptômes dans 20% des expositions (versus 29,8% tous répulsifs confondus).

#### 4.3.2. KBR 3023 (picaridine)

La toxicité aiguë de cette substance active nouvelle, qui présente une configuration spatiale proche de celle du DEET, est faible pour toutes les voies (DL50 chez le rat par voie orale de 4740 mg/kg). La NOEL chez le rat par voie orale dans une étude 2 ans est de 200 mg/kg [6]. Le KBR a été inclus selon la WHO hazard classification category dans la Class III (« slightly hazardous » = faiblement toxique) [6]. Les études montrent une absence de cancérogénéité, de foetotoxicité et de tératogénéité par voie cutanée chez le rat [7]. Faible irritant oculaire [8], ce n'est ni un irritant ni un sensibilisant cutané chez l'animal. Des données issues du fabricant feraient état d'un retentissement hépatique de l'administration répétée chez le rat [8].

La résorption cutanée serait comprise entre 1,7 et 3,8% [8]. Une quinzaine de métabolites serait identifiée chez l'homme.

Le recul et les études manquent pour affirmer l'innocuité du KBR chez l'homme. Un cas de dermatite de contact a cependant été décrit [9]. Le KBR apparaît être peu toxique ; l'application cutanée serait dénuée d'effet systémique.

La présente étude montre :

- un nombre d'exposition à des répulsifs contenant comme seule substance active du KBR faible ;
- une fréquence de symptômes plus élevée qu'avec les autres répulsifs, pas très éloignée de celle des répulsifs contenant du DEET.

Une kératite dans un cas (femme de 25 ans, exposition oculaire accidentelle, imputabilité probable) et l'apparition de céphalées, nausées, vomissement et vertiges dans un autre cas (femme 35 ans, utilisation thérapeutique, signes apparus 2 heures après, imputabilité possible) ont été rapportés.

#### 4.3.3. IR3535

C'est un produit récent, le seul dont l'utilisation n'est pas déconseillée recommandé durant la grossesse [1]. Il n'existe pas de rapport d'intoxication humaine. Sa toxicité aiguë est faible (DL50 chez le rat par voie orale > 5 g/kg). La NOEL (rat, voie dermale, 90 j) est de 3 g/kg/j. Pour des doses dépassant 2 g/kg, tous les chiens présentent une hypersalivation et des vomissements. Un érythème cutané est habituel après l'application cutanée de solutions concentrées chez le rat, la souris et le chien. Des tests d'irritation sont positifs mais pas les tests de sensibilisation. Une toxicité oculaire (œdème, érythème, intolérance) est observée chez le lapin après instillation de solutions concentrées à 10 et 15% [7].

La résorption cutanée chez le rat est de 40% en 24 h [8]. Le métabolisme conduit à la forme acide ; l'élimination est rapide chez le rat et le lapin, majoritairement par voie urinaire (demi-vie d'élimination plasmatique de moins de 1 heure [8]).

Il existe très peu d'études sur l'innocuité de l'IR3535. Chez le volontaire sain, aucune irritation ou allergie n'a été rapportée après 1 jour à 2 semaines d'exposition cutanée [7]. D'après l'EPA, le risque est considéré comme minime à nul, cette appréciation étant basée sur la faible toxicité expérimentale, et sur une utilisation en Europe comme répulsif pendant 20 ans sans report d'effet indésirable significatif [10].

La présente étude montre quand l'IR3535 est la seule substance active présente dans un répulsif une fréquence de symptômes de 20% (la moins élevée parmi les répulsifs formulés avec une seule substance active). Parmi les cas les plus remarquables :

- femme, 25 ans, usage cutané, associé à un insecticide ; 15 minutes après l'application cutanée : nausées, céphalée, vomissement ; imputabilité possible ;
- fille, 15 mois, prise de Bactrim en cours ; à la 12e heure après application locale : urticaire ; imputabilité possible ;
- garçon de 28 mois, antécédent de bronchite asthmatiforme, crise d'asthme 3 heures après le traitement cutané par spray (+ inhalation) ; présence de terpènes dans la formulation.

#### 4.3.4. Citronnelle

Il s'agit d'huile essentielle de citronnelle. A une efficacité jugée médiocre s'ajoutent les risques de réactions cutanées d'intolérance locale, d'eczéma de contact, de photosensibilisation [11]. Un décès est rapporté chez un enfant âgé de 21 mois après l'ingestion de 15 ml [d'après 12].

Une réévaluation conduite par l'EPA en 1997 a conclu que l'usage actuel dans les conditions appropriées n'expose pas à un risque non raisonnable d'effets sur la santé [13].

Pour ce qui concerne les risques chroniques, l'agence de réglementation de la lutte antiparasitaire canadienne (ARLA) a produit une réévaluation en 2004 des risques concernant la citronnelle. La faiblesse du dossier et le manque de données pertinentes ont conduit cette agence à adopter des facteurs conservateurs pour prendre en compte toute l'incertitude. Les résultats concernant la tératogénicité et les effets toxiques sur la reproduction ont été jugés préoccupants [14]. La présence de méthyleugénol, un agent cancérigène connu, a été pointée [14], alors qu'une réglementation de la teneur en méthyleugénol existe en France pour les produits cosmétiques [15].

La présente étude ne permet pas d'apporter d'informations supplémentaires, la citronnelle étant le plus souvent associée à des substances actives ou mélangée à d'autres huiles essentielles. En la considérant comme un terpène, la fréquence des symptômes apparaît être du même ordre de grandeur que celle de l'ensemble des substances, même chez les jeunes enfants.

#### 4.3.5. DEET (diéthyltoluamide)

C'est à ce jour la substance active réputée la plus efficace, développée en 1946 pour l'armée américaine et commercialisée depuis 1957. Le recul et le fait qu'il ait été utilisé par plusieurs dizaines de millions de personnes chaque année en font la substance active la mieux évaluée à ce jour.

Chez l'animal, la résorption cutanée est rapide, environ 17% de la dose atteint la circulation sanguine avec une excrétion urinaire de 10 à 15%. La DL50 par voie orale chez le rat est de 2170-3664 mg/kg. La NOEL (voie orale) est de 100 mg/kg/j chez le rat (étude 2 ans), de 500 mg/kg/j chez la souris (étude 78 semaines) [8]. Les études de toxicité chronique ne montrent aucune cancérogénicité évidente [16]. Une revue récente fait le point sur les études expérimentales récentes explorant la neurotoxicité (microscopie, comportement) de l'application de faibles doses cutanées de DEET, en soulignant leurs résultats discordants avec les études plus anciennes (administration orale unique) [17].

Le DEET étant liposoluble, il peut être stocké dans la peau et les graisses, ce qui rend possible la survenue d'effets généraux lors d'applications répétées. Chez l'homme, il est estimé que 6 à 8% d'une dose cutanée sont résorbés dans les conditions normales d'utilisation [18]. La résorption transcutanée dépend de la concentration, du vecteur, de la durée / fréquence des doses, de l'intégrité cutanée, du site anatomique, de la sudation, de l'occlusion, et d'autres facteurs [19].

Environ 9000 cas d'exposition provenant des CAP des Etats-Unis ont été rassemblés entre 1985 et 1989. Les expositions étaient accidentelles dans 98,7% des cas (0,5% d'effets indésirables), un enfant de 0-5 ans était concerné dans 74% des cas. Des symptômes étaient présents dans 39,8%



des cas, dans :

- 12,5% des ingestions (elles représentaient 50% du total des expositions),
- 84,5% des expositions oculaires (elles représentaient 32% du total des expositions),
- 43,3% des inhalations (elles représentaient 2% du total des expositions),
- 31,9% des expositions (elles représentaient 4,2% du total des expositions).

La gravité était jugée mineure, modérée ou majeure dans respectivement 87%, 1,8% et 0,1% des cas symptomatiques. Un décès avait été rapporté après une ingestion volontaire massive [20].

Entre 1993 et 1997, plus de 20 000 expositions au DEET ont été colligées par le système d'information (TESS) des CAP des Etats-Unis, ce système n'étant pas strictement superposable au précédent [17]. Malgré un doublement du nombre de cas (plus de CAP ? plus d'expositions liées à la présence du West Nile Virus ?), les résultats étaient globalement similaires en ce qui concerne les distributions (sauf pour la voie cutanée et la gravité modérée) : circonstances accidentelles 95% ; enfants 83% ; expositions symptomatiques 30,1%. Des symptômes étaient présents dans :

- 9,6% des ingestions (elles représentaient 52% du total des expositions),
- 84,9% des expositions oculaires (elles représentaient 21,3% du total des expositions),
- 43,9% des inhalations (elles représentaient 2,5% du total des expositions),
- 10,5% des expositions cutanées (elles représentaient 10,5% du total des expositions).

La gravité était jugée mineure, modérée ou majeure dans respectivement 87%, 6,5% et 0,4% des cas symptomatiques. Deux décès avaient été rapportés [21].

Les effets indésirables les plus communs sont une irritation cutanée locale (érythème et prurit). Des manifestations cutanées allergiques ont également été rapportées [22]. Un cas d'anaphylaxie (avec une réadministration positive) a été signalé [23]. Lors d'une application régulière de fortes doses chez l'adulte (forestiers, militaires), une insomnie, des crampes musculaires, des troubles de l'humeur et un rash cutané sont décrits [24].

Des signes neurologiques sont rapportés chez l'enfant, après une application cutanée même brève, plus fréquemment après une application prolongée sur une grande surface cutanée, et chez l'adulte, après l'application de produits fortement concentrés. Ils regroupent ataxie, confusion, troubles d'élocution, crampes musculaires, insomnie, tremblements, contractions cloniques, et convulsions [25]. Un cas de psychose aiguë chez l'adulte après une surexposition [26], des observations d'encéphalopathie toxique sévère chez un adulte [27] et chez un enfant [28] ont été rapportés. Dans ce dernier rapport, les auteurs font la revue de 17 publications analogues chez l'enfant (convulsions dans 75% des cas), avec dans près de la moitié des cas une exposition brève [28]. La survenue du faible nombre de cas de convulsions rapportées au DEET chez l'enfant (le plus souvent sans enquête étiologique complète) a été mise en parallèle avec la prévalence des convulsions toutes causes confondues (3-5% chez l'enfant) et la prévalence de l'exposition au DEET (23-29% des enfants US sont exposés au moins une fois dans l'année). Au niveau cardio-vasculaire, une hypotension artérielle et une bradycardie ont été signalées chez l'adulte [29].

En résumé, les signes d'irritation sont les signes les plus banals après une exposition au DEET. Le principal risque est lié à l'apparition de convulsions chez l'enfant, notamment épileptique ou ayant des antécédents de convulsion. En dehors de la relative surexposition de l'enfant (rapport surface corporelle / poids défavorable à l'enfant), aucune explication cinétique (différence de métabolisme) ou dynamique (plus grande sensibilité du « récepteur ») n'a été démontrée. Un rôle éventuel du vecteur a été mis en avant, la présence d'une solution alcoolique pouvant favoriser la résorption et avoir des effets propres [28, 30].

Bien qu'au regard des millions d'expositions ce risque apparaisse extrêmement bas, il justifie une restriction d'utilisation chez l'enfant.

Dans la présente étude, une fréquence plus élevée de symptômes a été associée aux répulsifs contenant du DEET comme unique substance active. Cette élévation de fréquence semble plus impliquer les enfants de moins de 5 ans. Elle n'est pas accompagnée d'intoxication de sévérité accrue. Aucune convulsion et aucun décès n'a été rapporté. Le cas le plus remarquable est celui d'une petite fille de 3 mois qui, 4 heures après une inhalation accidentelle d'un produit contenant aussi des terpènes, a présenté une alternance d'épisodes de somnolence et d'agitation.

## 5. Conclusion

Cette étude a recherché les cas d'exposition aux répulsifs antimoustiques, enregistrés dans le système d'information des centres antipoison français (5 centres au moment de l'interrogation). Il ressort principalement des résultats de cette étude :

- une conséquence très modérée des expositions aux répulsifs dans les conditions de ce recueil : symptômes peu graves dans 30% des expositions, principalement accidentelles ;
- un mésusage présent, peu fréquent dans les conditions de ce recueil, mais difficile à apprécier compte tenu d'un recueil rétrospectif qui n'a pas mis l'accent sur les conditions précises de l'exposition, et pour lequel la dénomination précise, exacte, entière du répulsif pouvait manquer : il est donc très vraisemblablement sous estimé. Ce mésusage est cependant accompagné de symptômes dans les 2/3 des cas. Il pourrait, malgré des résultats peu étayés, faire l'objet d'une information préventive insistant sur le respect des conditions d'utilisation, notamment si l'utilisation large de répulsifs devait être recommandée ;
- des effets indésirables peu fréquents. Ne s'agissant pas d'un recueil spécifique ciblé sur les effets indésirables des répulsifs, mais d'une analyse à partir du recours à l'une des composantes du système de soins (avis d'un CAP), toute interprétation est difficile ;
- une fréquence plus importante de symptômes, non graves, lorsque le répulsif contenait du DEET (notamment chez l'enfant de moins de 5 ans) ou du KBR (mais les effectifs sont faibles). Cependant, un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié dans cette étude. La présence de terpènes n'est pas associée à un risque accru d'intoxication même chez le jeune enfant ;
- l'inutilité d'étendre cette interrogation rétrospective à l'ensemble des CAPTV, compte tenu des résultats produits et des risques encourus faibles.

## 6. Références

1. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2006 (à l'attention des professionnels de santé). BEH 2006; 23-24 : 154-163.
2. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1998; 36(3): 205-213.
3. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie 1985; 40(2): 111-118.
4. Bismuth C. Toxicologie clinique. 5<sup>e</sup> ed. Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 2000.
5. Ballantyne B. 2-Ethyl-1,3-hexanediol. J Appl Toxicol 2005; 25(3): 248-259.
6. US Environmental Protection Agency. New pesticide fact sheet: picaridine, 2000/05.
7. World Health Organization. Report of the fourth WHOPES Working Group meeting. Geneva, WHO document WHO/CDS/WHOPES/2001.2.
8. Kot EWY. Evaluation de l'efficacité et de la toxicité des répulsifs dans le cadre de l'épidémie de chikungunya. Thèse d'exercice, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université René Descartes Paris 5, 9 mars 2007, 105 p.
9. Corazza M, Borghi A, Zampino MR, Virgili A. Allergic contact dermatitis due to an insect repellent: double sensitization to picaridin and methyl glucose dioleate. Acta Derm Venereol 2005; 85(3): 264-265.
10. US Environmental Protection Agency. Pesticides: Reregulating Pesticides: 3-N-butyl-N-acetyl]-aminopropionic acid, ethyl ester (IR3535) (113509), 08/2006. [[http://www.epa.gov/oppbppd1/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet\\_113509.htm](http://www.epa.gov/oppbppd1/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet_113509.htm)].
11. Testud F. Intoxication aiguë par un répulsif contre les moustiques contenant du DEET. Vigotex 2000; 14: 1-2.
12. Goodyer L, Behrens RH. Short report: the safety and toxicity of insect repellents. Am J Trop Med Hyg 1998; 59(2): 323-324.

13. US EPA. Oil of citronella. Reregistration Eligibility Decision Facts, Prevention Pesticide And Toxic Substances (EPA-738-F-97-002) 1997/02. [<http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/factsheets/3105fact.pdf>].
14. Agence de Réglementation de la Lutte Antiparasitaire (Pest Management Regulatory Agency). Réévaluation de l'huile de citronnelle et des composés apparentés pour l'utilisation comme insectifuge personnel. PACR 2004-36. Santé Canada, 2004.
15. Arrêté du 22 janvier 2003 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques (NOR: SANP0320204A), J.O. n°30 du 5 février 2003, page 2191, texte n°26.
16. United States Environmental Protection Agency. OPPTS. Registration Eligibility Decision: DEET. 1998, EPA738-R 98-010:1-118. [<http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/0002red.pdf>].
17. Sudakin DL, Trevathan WR. DEET: a review and update of safety and risk in the general population. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41(6): 831-839.
18. Garrettson L. Commentary - DEET: caution for children still needed. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35(5): 443-445.
19. DeWitt C, Dart RC. Repellents. In: Dart RC. *Medical Toxicology*, 3rd ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 1534-1536.
20. Veltri JC, Osimitz TG, Bradford DC, Page BC. Retrospective analysis of calls to poison control centers resulting from exposure to the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) from 1985-1989. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32(1): 1-16.
21. Bell JW, Veltri JC, Page BC. Human exposures to N,N-diethyl-m-toluamide insect repellents reported to the American Association of Poison Control Centers 1993-1997. *Int J Toxicol* 2002; 21(5): 341-352.
22. Amichai B, Lazarov A, Halevy S. Contact dermatitis from diethyltoluamide. *Contact Dermatitis* 1994; 30(3): 188.
23. Miller JD. Anaphylaxis associated with insect repellent. *N Engl J Med* 1982; 307(21): 1341-1342.
24. Utah Poison Control Center. DEET insect repellent toxicity. *Utox Update* 2005; 4(2): 1-3.
25. Osimitz TG, Murphy JV. Neurological effects associated with use of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35(5), 435-441.
26. Snyder JW, Poe RO, Stubbins JF, Garrettson LK. Acute manic psychosis following the dermal application of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in an adult. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986; 24: 429-439.
27. Hampers LC, Oker E, Leikin JB. Tropical use of DEET insect repellent as a cause of severe encephalopathy in a healthy adult male. *Acad Emerg Med* 1999; 6: 1295-1297.
28. Briassoulis G, Narlioglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy associated with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20(1): 8-14.
29. Clem JR, Havemann DF, Raebel MA. Insect repellent (N,N-diethyl-m-toluamide) cardiovascular toxicity in an adult. *Ann Pharmacother* 1993; 27(3): 289-293.

## **Annexe 1. Saisine.**

**De:** BOUDOT, Jocelyne

**Date:** dim. 26/11/2006 17:19

**À:** SALINES Georges

**Cc:** LEQUELLEC-NATHAN, Martine; SAPORI, Jean-Marc; LEFEVRE, Barbara; ROUGE, Michel; PAUL, Caroline

**Objet :** répulsifs

Bonjour,

Lors de l'épidémie de chikungunya, l'utilisation de répulsifs a été largement encouragée, l'Etat ayant notamment acheté ces produits pour distribution aux personnes à risques (femmes enceintes et enfants) et aux personnes en difficulté. Toutefois, ces produits qui entrent dans la catégorie des biocides n'ont pas encore été évalués dans le cadre de la directive biocides et les avis des instances d'expertise (CSHPF et AFSSAPS) ne sont pas totalement concordants en particulier sur l'existence de répulsifs utilisables pour les nourrissons. L'AFSSAPS poursuit son évaluation sur la base des informations fournies par les producteurs. Il serait utile dans ce cadre d'une part de savoir si certains de ces produits figurent dans la base de données gérée par le CAP de Nancy et si ces données peuvent être communiquées à l'AFSSAPS, d'autre part, si il y a eu des signalements aux CAP suite à l'utilisation de ces produits, notamment chez des nourrissons et jeunes enfants et en particulier avec des produits contenant des terpènes.

C'est bien entendu assez urgent. Merci pour les réponses que vous pourrez nous apporter.

J. Boudot

## Annexe 2. Les différentes listes.

### 2.1. Evaluation au 6 avril 2006, conduite par l'Afssaps (source : DGS)

NOM	LABORATOIRE	SUBSTANCE ACTIVE	Avis du groupe d'experts pour une utilisation dans le cadre de l'épidémie de Chikungunya
CINQ SUR CINQ TROPIC lotion	BAYER HEALTH CARE	IR 3535 25%	Avis favorable
AKIPIC - Gel	LABORATOIRES ASEPTA	IR 3535 20%	Avis favorable sous réserve
DUOPIC lotion adulte	EVOLUPHARM	IR 3535 20%	Avis favorable sous réserve
INSECT ECRAN peau adulte gel	COOPER	DEET 50%	Avis favorable sous réserve
INSECT ECRAN peau adulte spray	COOPER	DEET 50%	Avis favorable sous réserve
KING	SICO	DEET 40%	Avis favorable sous réserve
MOUSKITO Spray	GIFRER	IR 3535 20%	Avis favorable sous réserve
MOUSKITO Roller	GIFRER	IR 3535 30%	Avis favorable sous réserve
MOUSKITO Tropic Spray	GIFRER	DEET 30%	Avis favorable sous réserve
MOUSKITO Tropic Roller	GIFRER	DEET 30%	Avis favorable sous réserve
MOUSKITO Travel Stick	GIFRER	DEET 30%	Avis favorable sous réserve
MOUSKITO Tropical Spray	GIFRER	DEET 50%	Avis favorable sous réserve
MOSIGUARD	Ketadyn/Atmos'Air (distributeur)	Citriodiol 40%	Avis favorable sous réserve
PREBUTIX- gel zones tropicales	Pierre Fabre	IR3535 25%	Avis favorable sous réserve
PREBUTIX- lotion zones tropicales	Pierre Fabre	IR 3535 25%	Avis favorable sous réserve
REPEL INSECT ADULTES	CATTIER DISLAB	DEET 50%	Avis favorable sous réserve
AKIPIC - Lotion	LABORATOIRES ASEPTA	IR 3535 12%	Sursis à statuer
BIOPROTECT-	SMELLWELL -QUALITE IMPORT SARL	Huiles essentielles	Sursis à statuer
BIOSTOP	VEZEDES	Citronelle de java géranium rosat	Sursis à statuer
BIOVECTROL naturel	ATMOSPH'AIR	Citriodiol	Sursis à statuer
CINQ SUR CINQ lotion	BAYER HEALTH CARE	IR 3535 15,6%	Sursis à statuer
INSECT ECRAN peau enfant, spray	COOPER	KBR 302320%	Sursis à statuer
INSECT ECRAN spécial tropiques, spray	COOPER	KBR 25%	Sursis à statuer
MANOUKA, PA'TOUCH gel anti-moustiques framboise, zones tempérées	TERRA SANTE	IR 35/35 15%	Sursis à statuer
MANOUKA, PA'TOUCH gel anti-moustiques citronnelle verte, zones tempérées	TERRA SANTE	IR 35/35 15%	Sursis à statuer
MANOUKA, lotion citronnelle, zones tempérées	TERRA SANTE	IR 35/35 15%	Sursis à statuer
MANOUKA crème anti-moustiques citronnelle, zones tropiques	TERRA SANTE	IR 35/35 25%	Sursis à statuer
MANOUKA, lotion citronnelle, zones tropicales	TERRA SANTE	IR 35/35 25%	Sursis à statuer
MOUSTICOLOGNE special zones infestées	OMEGA PHARMA	DEET 20% ETHYL HEXANEDIOL 15%	Sursis à statuer
MOUSTIDOSE- crème adulte	LABORATOIRES GILBERT	IR 35 35 8% + DEET 8%	Sursis à statuer
MOUSTIDOSE lotion adulte	LABORATOIRES GILBERT	IR 35 35 14% + DEET 5%	Sursis à statuer

MOUSTIDOSE crème bébés- enfants, peaux sensibles	LABORATOIRES GILBERT	IR 35 35 15%	Sursis à statuer
MOUSTIDOSE lotion bébés- enfants, peaux sensibles	LABORATOIRES GILBERT	IR 35 35 12%	Sursis à statuer
MOUSTIDOSE lotion tropicale	LABORATOIRES GILBERT	DEET 25% + EHD 15%	Sursis à statuer
MOUSTIFLUID - gel protecteur visage et corps	MERCK	IR3535 (20%) + DEET (5%)	Sursis à statuer
MOUSTIFLUID - lotion protectrice corps	MERCK	IR3535 (20%) + DEET (5%)	Sursis à statuer
MOUSTIFLUID - haute protection zone infestée lotion	MERCK	IR3535 (25%)	Sursis à statuer
MOSQUITOX Crème adulte -enfant	laboratoire FERRIER (groupe ARKOPHARMA)	IR3535 16% + EHD 8%	Sursis à statuer
MOSQUITOX Lotion Spécial Tropiques	laboratoire FERRIER (groupe ARKOPHARMA)	IR3535 25%	Sursis à statuer
MOSQUITOX Lotion Spécial Enfants	laboratoire FERRIER (groupe ARKOPHARMA)	IR3535 12%	Sursis à statuer
MOSQUITOX Lotion Spécial Bébé	laboratoire FERRIER (groupe ARKOPHARMA)	IR3535 15%	Sursis à statuer
PREBUTIX-lait corporel	Pierre Fabre	IR 3535 20%	Sursis à statuer
PREBUTIX- crème enfants- bébé	Pierre Fabre	IR 3535 10%	Sursis à statuer
REPEL MOUSTIC LOTION BIO	CATTIER DISLAB	Mosquito Protector 20%	Sursis à statuer
REPEL INSECT ENFANT	CATTIER DISLAB	IR 35/35 12,5%	Sursis à statuer
REPEL MOUSTIC LOTION	CATTIER DISLAB	KBR 302310%	Sursis à statuer
REPEL MOUSTIC GEL	CATTIER DISLAB	KBR 302310%	Sursis à statuer
REPEL INSECT GEL	CATTIER DISLAB	IR 35/35 7%	Sursis à statuer
KELTOR Spray de Protection anti-Moustique	GARTEMIS	Mosquito Protector	Sursis à statuer
DUOPIC crème enfant	EVOLUPHARM	Huiles essentielles	Avis défavorable
MOUSTICOLOGNE - lotion peaux sensibles, enfants, bébés	OMEGA PHARMA	IR 3535 12,5%	Avis défavorable
MOUSTIFLUID - jeunes enfants eau protectrice	MERCK	IR3535 10%	Avis défavorable

## 2.2. Récapitulatif de l'état des stocks (source : DGS)

### Répulsifs corporels : récapitulatif sur état des stocks et production ou distribution métropole

#### Nom du produit, forme, cible (population et ou classe d'âge concernée)

insectifuge vapo 100 ml **KING**

**REPEL** Insect Adulte

REPEL Insect Enfant

REPEL Insect gel

REPEL Insect vêtement

REPEL Insect trempage

REPEL Insect cheveux

REPEL Moustic lotion bio

REPEL Moustic lotion

REPEL Moustic gel

**DUOPIC** Adulte lotion spray 75ml

Duopic Enfant crème 40ml

**Mosiguard** Stick

Mosiguard Spray

**Biovectrol** Naturel

Biovectrol Deet 50%

Biovectrol 35/35

**Mouskito** Spray 100 ml

Mouskito Spray 50 ml Pocket

Mouskito Roller 75 ml

Mouskito Tropic Roller 75 ml

Mouskito Tropic Spray 100 ml

**INSECT ECRAN**, gel Adultes

INSECT ECRAN, spray Enfants

INSECT ECRAN, spray Adultes

INSECT ECRAN, spray Tropiques

INSECT ECRAN, vêtement spray

INSECT ECRAN, vêtement trempage

INSECT ECRAN, vêtements tiques et aoutats

**PREBUTIX** LT 100ML-Z.TROPIC (704031)

PREBUTIX GEL ROLL ON-Z.TROPIC (704032)

**Cinq sur Cinq Tropic, lotion (adultes et enfants à partir de 36 mois)**

### 2.3. Information sur les répulsifs proposés en officine.

Le tableau a été élaboré par des experts du comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHHPF) et actualisé en janvier 2006. Il n'a recensé que les répulsifs à rémanence relativement longue, proposés en pharmacie pour utilisation en pays tropical. La liste indiquée n'est donc pas exhaustive.

Les durées d'action figurant sur ce tableau sont celles indiquées par le fabricant. Toutefois la durée d'action est variable selon les individus, selon la température et le degré d'humidité. Par ailleurs en cas d'augmentation de la température ambiante, de sudation ou sur peau mouillée, l'efficacité peut diminuer de manière importante.

Il existe aussi un grand nombre de répulsifs en vente en grande surface ou en ligne sur internet, mais les dénominations commerciales étant très variables, le recensement n'a pu être réalisé. Il est recommandé pour l'achat de ces produits de se référer au tableau qui précise les noms des principes actifs et de comparer avec leur composition qui doit figurer sur l'emballage ou le flacon.

Les répulsifs ne sont pas à ce jour soumis à une procédure d'évaluation telle que celle des médicaments (la législation européenne relative aux Biocides prévoit la mise en place d'une procédure type AMM en 2008). De ce fait, il n'existe que peu d'études sur la toxicité d'associations de plusieurs principes actifs ou d'interactions entre les principes actifs et les excipients. De même l'impact de leur utilisation à long terme n'a pas fait l'objet d'évaluation. De façon générale, il est connu que les huiles essentielles utilisées seules ont un pouvoir répulsif plus faible que les produits de synthèse. Leur rémanence est également plus faible et elles peuvent être à l'origine d'une sensibilisation allergique ou d'une photosensibilisation.

Non Commercial	Fabricant	Principe actif	Concent.	Autres composants	Formul.	Réman.
Akipic	Asepta	IR3535	12,0%	HE (citronnelle, orange douce, géranium) 0,7%	vapo 75 ml	8h
Akipic	Asepta	IR3535	20,0%	HE (calendula)	gel 75 ml	8h
Cinq sur Cinq lotion préventive et apaisante	Roche Nicholas	IR3535	15,0%	filtre UVB 2%, enoxolone 1%	spray 50 ml	4-6h
Cinq sur Cinq crème anti-insectes	Roche Nicholas	IR3535	12,0%	filtre UVB 2%, enoxolone 1%	crème 40 g	4-6h
Cinq sur Cinq tropic	Roche Nicholas	IR3535	25,0%	filtre UVB 2%	spray 75 ml	8h
Duopic répulsif adulte	Evolupharm	IR3535	20,0%	huile de neem 2%	spray 75 ml	8h
Insect Ecran (adulte)	Laboratoire Osler	DEET	50,0%	alpha bisabolol	gel 50 ml	5h
Insect Ecran (enfant)	Laboratoire Osler	KBR3023 <sup>2</sup>	20,0%		spray 50 ml	
Insect Ecran spécial tropique	Laboratoire Osler	KBR3023	25,0%		spray 50 ml	10h
Mosi guard naturel	Labo Atmosph'Air	PMD6	40,0%		spray 100 ml	8h
Mosi guard naturel	Labo Atmosph'Air	PMD	30,0%		roll on 60 ml	6h
Mosquitox kid (lotion contre les moustiques)	Ferrier	IR3535	12,0%		spray 100 ml	6h
Mosquitox (crème contre les moustiques)	Ferrier	IR3535 + EHD	15,0%	filtre solaire 3%, linomène, allantoïne	crème 50 ml	6h
Mosquitox (lotion spécial tropiques)	Ferrier	IR3535	sp	allantoïne	spray 75 ml	8h
Mosquitox kid	Ferrier	IR3535	15,0%	allantoïne 0,2% + filtre solaire 3%	crème	6h
Mosquitox roll and stick	Ferrier	IR3535		allantoïne	gel	
Mouskito	Gifrer et Barbezat	IR3535	20,0%		spray 100 ml / 50 ml	6h
Mouskito	Gifrer et Barbezat	IR335	30,0%		roller 75 ml	6h
Mouskito Travel milk	Gifrer et Barbezat	DEET	30,0%	Citronnelle 1%, Lavande 1%	lait	np
Mouskito Travel stick	Gifrer et	DEET	30,0%	citronnelle 3%	stick	6h



	Barbezat					
Mouskito Tropical spray	Gifrer et Barbezat	DEET	30,0%		spray 100 ml	8h
Mousticologne (peaux sensibles, enfants, bébés)	Clément Thekan	IR3535	12,5%	enoxolone 0,5%	lotion 90 ml	6h
Mousticologne (peaux sensibles, enfants, bébés)	Clément Thekan	IR3535	12,5%	enoxolone 0,5%	crème 40 ml	6h
Mousticologne (zones infestées)	Clément Tekan	DEET+EHD <sup>4</sup>	20%+15%	enoxolone 0,5%, filtre Solaire IP5, alcool 35°	vapo 90 ml	12h
Mousticologne (zones infestées)	Clément Tekan	DEET+EHD	20%+15%	enoxolone 0,5%, filtre Solaire IP5, alcool 35°	gel 40 ml	12h
Mousticologne classic	Clément Tekan	IR3535+EHD	12,5%+12,5%	enoxolone 0,5%, filtre Solaire IP5, alcool 35°	vapo	9h
Mousticologne classic	Clément Tekan	IR3535+EHD	12,5%+12,5%	enoxolone 0,5%, filtre Solaire IP5, alcool 35°	crème	9h
Moustidose crème (action prolongée)	Gilbert	DEET + IR3535 + EHD	total 24%	HE (citonnella, geraniol) enoxolone 0,1%	crème	
Moustidose crème (peau sensible bébé, nourisson)	Gilbert	IR3535	15,0%	essence de lavande 0,4%, enoxolone 0,5%, filtre UVB 2%	crème 5 ml	np
Moustidose lotion anti-moustiques	Gilbert	DEET + IR3535 + EHD	total 24%	enoxolone 0,1%, exc. Alcoolique 11°	spray 100 ml	np
Moustidose lotion (béb, nourisson)	Gilbert	IR3535	12,0%	enoxolone 0,5%	lotion	np
Moustidose lotion tropicale	Gilbert	DEET + EHD	total 40%		spray 50 ml	np
Moustifluid (double protection)	Merck médication familiale	IR3535	20,0%	MGK264 2%, MGK326 1%, copaiba 0,2%, anti UVA UVB 17%	Emulsion 75 ml	np
Moustifluid (gel protecteur visage corps)	Merck médication familiale	DEET + IR3535	5% + 20%	bioresméthrine 2%, copaïba 0,3%	gel 50 ml	6h
Moustifluid (Eau protectrice jeunes enfants)	Merck médication familiale	IR3535	10,0%	copaïba 1%	lotion 75 ml	6h
Moustifluid (lotion corps)	Merck médication familiale	DEET + IR3535	5%+ 20%	bisabolol, copaïba 0,3%	spray	6h
Moustifluid (lotion zones infestées)	Merck médication familiale	IR3535	20,0%	MGK264 2%, MGK326 1%, andiroba 1%, copaiba 0,2%	spray 75 ml	6h
Prebutix (gel applicateur à bille)	Pierre FABRE	IR3535	20,0%	filtre solaire 3%, allantoïne 0,05%	gel 40 ml	10h
Prebutix (lait protecteur et hydratant)	Pierre FABRE	IR3535	20,0%	adipate d'isopropyle 5%	spray	8 h
Prebutix (lotion haute protection)	Pierre FABRE	IR3535	25,0%	menthol 0,3%, allantoïne 0,1%	spray 100 ml	8h
Prebutix (crème peau sensible, enfant)	Pierre FABRE	IR3535	10,0%	filtre solaire 5%, allantoïne 0,1%	crème	4h
PréVipiq	Searle	DEET <sup>1</sup>	10,0%	Huiles essentielles : citronnelle, lavande, géranium	spray 75 ml	8h
PréVipiq	Searle	DEET	20,0%	Huiles végétales	lait 30 ml	8h
Prévipiq Gel	Searle	DEET	24,5%	Huiles végétales 1,6%	gel 75 ml	8h
Repel Insect adulte	Cattier	DEET	50,0%	alpha bisabolol	spray	5 h
Repel Insect enfant	Cattier	IR3535	12,5%	alpha bisabolol	spray	2 h

<sup>1</sup> DEET : diéthyltoluamide

<sup>2</sup> KBR3023 ou Bayerrepel ou Icaridin : hydroxyéthyl isobutyl pipéridine carboxylate

<sup>3</sup> IR3535 : 3-(N-n-butyl-N-acetyl)-aminopropionic acid ethyl ester

<sup>5</sup> EHD : éthyl hexanediol

<sup>6</sup> PMD ou citriodiol : p-Menthane-3,8-diol

## Annexe 3. BEH 2006; 23-24, recommandations voyageurs 2006 (extrait : pp. 159-160) [2]

On doit mettre en garde le voyageur sur l'utilisation de sa propre initiative d'autres antipaludiques, non disponibles en France, aisément accessibles dans certains pays d'endémie, notamment ceux qui contiennent des dérivés de l'artémisinine en monothérapie. Seul un médecin est habilité à prescrire et surveiller l'efficacité de ces traitements.

Le fait de disposer d'un médicament de réserve ne dispense pas le voyageur de suivre les conseils prodigués en matière de chimioprophylaxie ou de protection contre les moustiques.

Un traitement de réserve ne doit jamais être pris au retour en France sans avis médical et sans un examen sanguin préalable.

### 3 - RISQUES LIÉS AUX INSECTES ET AUTRES ANIMAUX

#### 3.1 - MOUSTIQUES

La lutte contre les moustiques est la première ligne de défense dans la prévention du paludisme. Les anophèles, vecteurs du paludisme, piquent habituellement entre le coucher et le lever du soleil : c'est pendant cette période que la protection doit être maximale.

Un certain nombre d'arboviroses sont transmises par des moustiques qui peuvent piquer de l'aube jusqu'au soir pour les *Aedes* vecteurs de la dengue et du chikungunya (sur l'actualité de ces deux maladies voir [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) et [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)), et plutôt la nuit pour les *Culex* vecteurs d'encéphalite japonaise.

La dengue, affection fébrile et algique, sévit sur un mode endémo-épidémique dans les Caraïbes et sur le continent latino-américain, en Océanie, dans les îles de l'Océan Indien, en Asie du Sud et du Sud-Est, et, à un moindre degré, dans les pays de l'Afrique intertropicale. Le Chikungunya est responsable d'épidémies survenant principalement en Afrique, dans les îles de l'Océan Indien, et dans certains pays d'Asie.

Il est recommandé de porter des vêtements longs (autant que possible imprégnés de pyréthriinoïdes ou de répulsifs pour vêtements) et protéger pieds et chevilles aux heures où les moustiques piquent.

Pour éviter les piqûres d'anophèle : dormir sous moustiquaire (imprégnée) dans des pièces dont les ouvertures (fenêtres, portes) sont de préférence protégées par des grillages - moustiquaires en bon état, éviter de sortir la nuit, même un court moment, sans protection anti-moustiques (et a fortiori de dormir la nuit à la belle étoile sans moustiquaire), sont des mesures capitales pour réduire l'exposition aux piqûres, mais malgré tout, insuffisantes à elles seules, pour assurer la prévention du paludisme.

Utiliser des insecticides le soir dans les chambres : diffuseur électrique avec tablette ou flacon de liquide (penser à l'adaptateur de prises de courant). A l'extérieur ou dans une pièce aérée, on peut utiliser des tortillons fumigènes. Le fait d'utiliser la climatisation, réduit l'agressivité des moustiques mais ne les empêche pas de piquer, et ne doit pas dispenser d'utiliser des insecticides.

La moustiquaire imprégnée de pyréthriinoïdes (deltaméthrine ou perméthrine) assure la meilleure protection contre les piqûres de moustiques nocturnes du fait de son effet insecticide et de son effet insectifuge. Elle doit être en bon état et utilisée correctement (soit bordée sous le matelas, soit touchant le sol). On peut se procurer des moustiquaires déjà imprégnées ou les imprégner soi-même avec des kits d'imprégnation. La rémanence du produit est de 6 mois. A noter qu'il existe maintenant des moustiquaires imprégnées à longue durée d'efficacité, résistantes à des lavages successifs. Les vêtements et les toiles de tente doivent être imprégnés par pulvérisation (spray) ou par trempage (l'insecticide utilisé doit alors être la perméthrine ou l'étofenprox). On peut se procurer en pharmacie et dans les magasins spécialisés des flacons vaporisateurs de perméthrine ou d'étofenprox. La pulvérisation se fait sur les parties externes des vêtements. Le traitement permanent des fibres textiles avec des pyréthriinoïdes se développe. Il assure une protection efficace pendant 2 ans et résiste à plusieurs lavages. On trouve sur le marché des textiles pré-traités à la perméthrine pour la confection de vêtements.

#### Répulsifs cutanés

Les répulsifs cutanés contiennent un principe actif qui éloigne les insectes sans toutefois les tuer. Ils sont appliqués sur toutes les parties découvertes du corps, visage compris, ainsi que sur les parties pouvant se trouver découvertes à l'occasion de mouvements. La durée de la protection varie de 6 à 12 heures : elle dépend de la concentration du produit et de la température extérieure. Les produits seront renouvelés plus fréquemment en fonction de la transpiration ou des bains et des douches. L'utilisation de crèmes solaires (antiUV) diminue l'efficacité de protection des répulsifs et réciproquement.

Ces produits peuvent être toxiques s'ils sont ingérés : éviter tout contact avec les muqueuses buccales ou oculaires. Des précautions d'emploi sont à respecter notamment chez l'enfant et chez la femme enceinte (qui doit appliquer scrupuleusement les mesures de protection contre les piqûres de moustiques, et veiller à ne pas dépasser la dose de répulsif recommandée et à suivre strictement les indications du fabricant). Il convient de prendre conseil auprès d'un médecin ou d'un pharmacien (tableau 3).

#### RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS)

Le groupe d'experts sur les produits biocides de l'AFSSAPS s'est réuni et a élaboré, dans le cadre de l'épidémie de Chikungunya, une liste bénéficiant d'un avis favorable (voir ci-dessous). Cette liste pourra être révisée en fonction des données complémentaires portées à la connaissance du groupe. Compte-tenu des changements possibles dans les formulations mises sur le marché, il convient de s'assurer de la composition exacte du produit avant son acquisition.

Tableau 3

Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'AFSSAPS

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
de 30 mois à 12 ans	Citriodiol <sup>1</sup>	30 à 50 %	Mosiguard (spray)
	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel) <sup>2</sup> , Duopic lotion adulte, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion), Cinq sur cinq Tropic lotion <sup>4</sup>
>12 ans	DEET <sup>2</sup>	20 à 35 %	Mouskito Tropic <sup>2</sup> (spray ou roller), Mouskito Travel <sup>2</sup> stick
	Les mêmes substances que pour la catégorie précédente	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 30 à 50 %	Tous ceux cités plus haut + Insect écran peau adulte (gel ou spray), King, Mouskito Tropical spray <sup>5</sup> , Repel insect adultes
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel), Duopic lotion adulte, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion) Cinq sur cinq tropic lotion

<sup>1</sup>Sauf si antécédents de convulsions.

<sup>2</sup>Sauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du diéthyl toluamide (DEET) avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes, attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3).

<sup>3</sup>Le fabricant le recommande à partir de 4 ans.

<sup>4</sup>Le fabricant le recommande à partir de 36 mois.

<sup>5</sup>Le fabricant le recommande à partir de 5 ans.

**Précautions d'emploi :** Pas plus de 3 applications / jours. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

**Pour les enfants en dessous de 30 mois,** en raison de l'immatrité de la barrière hémato-encéphalique et du système enzymatique et/ou de l'absence de données de sécurité chez l'animal juvénile, l'AFSSAPS, par précaution, ne recommande aucun produit.

Le CSHPF considère que devant le risque de contracter une maladie grave, que ce soit dans un contexte épidémique ou pour un séjour de courte durée, aucun moyen de protection vis à vis des piqûres de moustiques ne doit être négligé pour les enfants de moins de 30 mois et que l'utilisation des répulsifs cutanés ne peut être totalement exclue.

Les risques et les bénéfices attendus doivent être évalués, en prenant en compte la tolérance et l'observance pour chaque moyen de protection (vêtements imprégnés, moustiquaires) qui ne pourront être que partielles pour des nourrissons ou de jeunes enfants de moins de 30 mois. Le CSHPF considère qu'à l'instar des recommandations émises aux USA par les « Centers for diseases control and prevention », des produits à base de DEET<sup>5</sup> peuvent être utilisés dès l'âge de 2 mois, à condition de ne pas dépasser certaines concentrations (30 %) et de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi.

Malgré une large utilisation de produits à base de DEET (qui sont utilisés régulièrement par environ 1/4 des enfants américains) les effets indésirables graves qui ont été rapportés sont rares<sup>6</sup>. L'étude de ces effets, soit n'a pu établir un lien de causalité avec l'utilisation du produit, soit a mis en évidence qu'ils résultaient d'un mésusage.

L'emploi de moustiquaires de berceau, si possible imprégnées d'insecticides pyréthrinoïdes (perméthrine, deltaméthrine), est le moyen prioritaire de protection efficace chez les jeunes enfants. Ces produits sont d'une grande sécurité d'emploi et de longue durée d'action. En dehors des périodes de séjour au berceau, la protection par le port de vêtements couvrants imprégnés de pyréthrinoïdes constitue une alternative.

Les répulsifs peuvent également être appliqués sur des tissus afin de conférer une protection. Ces répulsifs absorbés dans les fibres des tissus s'évaporent très lentement, augmentant ainsi la rémanence, et confèrent une protection à plus long terme. Ceci offre des avantages en termes de persistance, de coût et de sécurité d'emploi (contact avec la peau fortement réduit par rapport à une application cutanée).

**En résumé, pour se protéger des moustiques vecteurs du paludisme :**

- porter des vêtements longs, imprégnés d'insecticide dès le coucher du soleil ;
- utiliser le soir dans les pièces d'habitation, un insecticide et une moustiquaire ;
- la nuit, éviter de sortir même un court moment, sans protection anti-moustiques.

### 3.2 - AUTRES ARTHROPODES (MOUCHES, PUNAISES, TIQUES)

Diverses infections, bactériennes, parasitaires ou virales, sont susceptibles d'être transmises par des arthropodes dont il est nécessaire de se protéger (leishmanioses par piqûre de phlébotome, trypanosomoses par piqûre de glossine en Afrique ou par déjection de réduve en Amérique).

Un vaccin existe contre la méningo encéphalite à tiques, mais la seule prévention contre les autres infections transmises par les tiques (maladie de Lyme, fièvres récurrentes, rickettsioses...), réside là aussi dans les mesures de protection anti-vectorielle.

Il est important que les mesures de protection soient prises durant les heures d'activité de ces insectes vecteurs. Utiliser des répulsifs (cf. chapitre 3.1), des vêtements couvrants et imprégnés d'insecticides pyréthrinoïdes, et la nuit, des moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Par ailleurs il faut craindre les surinfections des piqûres en particulier chez l'enfant par grattage : prévention par douches répétées et savonnage abondant.

### 3.3 - RISQUES LIÉS AUX SCORPIONS ET AUX SERPENTS

Secouer ses habits, ses draps, son sac de couchage, ses chaussures avant usage.

En zone de végétation dense : porter des chaussures fermées, un pantalon long et frapper le sol en marchant.

### 3.4 - CONTACT AVEC LES ANIMAUX

Les animaux peuvent transmettre à l'homme des maladies graves, dont certaines sont mortelles. C'est le cas par exemple, de la rage<sup>7</sup>.

Le chien<sup>8</sup> est le principal réservoir du virus dans les pays en développement, mais tous les mammifères (y compris les chauves souris), peuvent être atteints. L'infection se transmet par la salive de l'animal, qui peut être contagieux avant de présenter les signes de la maladie ; la durée d'incubation est variable et peut être longue.

La règle est donc de ne pas approcher les animaux, même familiers, de ne pas les caresser et de consulter rapidement en cas de morsure ou de griffure.

Compte-tenu du risque potentiel de grippe aviaire en Asie du Sud-Est il convient également d'éviter tout contact avec les volailles (un dossier complet à ce sujet est accessible sur le site du ministère chargé de la Santé : [www.grippeaviaire.gouv.fr](http://www.grippeaviaire.gouv.fr)).

De plus, l'importation d'animaux domestiques ou sauvages est strictement interdite (sanctions pénales et financières lourdes), sauf s'ils répondent aux conditions réglementaires d'importation (espèces dont le commerce est autorisé, statut sanitaire et vaccinal faisant l'objet d'un certificat officiel).

## 4 - DIARRHÉE DU VOYAGEUR

La diarrhée est le problème de santé qui affecte le plus fréquemment les voyageurs, son taux d'attaque pouvant dépasser les 50 % dans certaines études. Il s'agit généralement d'un épisode diarrhéique aigu bénin, spontanément résolutif en 1 à 3 jours, mais qui peut être particulièrement inconfortable en voyage.

Secondaire à une contamination d'origine plus souvent alimentaire qu'hydrique, la diarrhée du voyageur ou turista est due en majorité à des infections ou toxi-infections bactériennes (*E. coli* enterotoxinogène venant en tête des germes causals).

Éviter l'ingestion d'aliments (crudités ou aliments cuits consommés froids, même conservés au réfrigérateur) et de boissons à risque (eau locale non embouteillée et glaçons). L'hygiène des mains reste primordiale, vu l'importance de la transmission manu-portée. Il n'y a pas encore de vaccin disponible contre la diarrhée du voyageur. La chimioprophylaxie est déconseillée, en dehors de situations particulières.

Les formes légères de l'adulte peuvent être atténuées et écourtées par la prise d'un anti-diarrhéique moteur ou sécrétoire. Une antibiothérapie n'est indiquée que dans les formes moyennes ou sévères, fébriles et/ou avec selles glairo-sanglantes ou, éventuellement, quand la diarrhée est particulièrement gênante, au cours d'un déplacement par exemple. La préférence doit alors être donnée à une fluoroquinolone (avec toutefois risque de photosensibilisation et contre-indication chez l'enfant et en cas d'antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone), en traitement bref de 1 à 3 jours, en 2 prises quotidiennes ou en une prise unique initiale à double dose (déconseillé en cas de grossesse et chez la femme allaitante).

Pour éviter ou corriger la déshydratation, pour les jeunes enfants et les personnes âgées, il est important de boire abondamment et, si la diarrhée est profuse, d'utiliser des sels de réhydratation orale (sachets ou comprimés à diluer).

Une consultation médicale est recommandée : chez l'enfant de moins de deux ans dans tous les cas, et aux autres âges dans les formes moyennes ou sévères, fébriles ou avec selles glairo-sanglantes, ou prolongées au delà de 48 heures.

<sup>5</sup> Sauf si antécédents de convulsions.

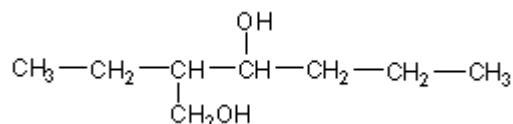
<sup>6</sup> Koren G & al - DEET-based insect repellent: safety implications for children and pregnant and lactating women. CMAJ 2003; 169(3):209-12.

<sup>7</sup> Cas de rage importés les plus récents : une chauve-souris en provenance d'Égypte en 1999 ; et en provenance du Maroc : un chiot en 2001, un chiot en 2002 et trois chiens en 2004.

<sup>8</sup> Y compris les chiots (ne pas mésestimer le risque de transmission par léchage).

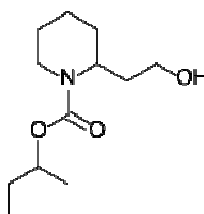
## Annexe 4. Principales caractéristiques des différentes substances actives.

1. **EHD** = 2-éthyl-1,3-hexanediol (CASRN 94-96-2)



L'EHD possède une activité insectifuge moindre, plus limitée dans le temps, que celle du DEET. Il agit en synergie, et n'est jamais présent seul. Sa concentration optimale est de 20 à 50%.

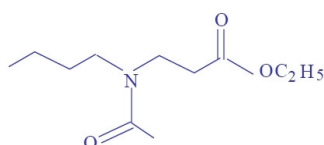
2. **KBR 3023** = picaridine, icaridine  
1-piperidinecarboxylic acid, 2-(2-hydroxyethyl), 1-methylpropyl ester  
(CASRN 119515-38-7)



KBR 3023

Ce dérivé pipéridine est une nouvelle substance active (1996), issue d'études de relation structure activité [3], qui possède la même configuration spatiale que le DEET. Sa concentration optimale est de 20%.

3. **IR3535** = 3-(N-butyl-N-acetyl)aminopropionic acid ethyl ester  
éthylbutylacetylaminopropionate  
N-acétyl-N-butyl-bêta-alanilate-d'éthyle  
(CASRN 52304-36-6)

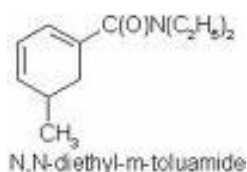


C'est un produit récent, analogue structural de la bêta-alanine. Alors que l'IR3535 présente un bon profil toxicologique, il n'existe que peu d'études sur son innocuité. Sa concentration optimale est de 20 à 35%. C'est le seul répulsif que l'Afssaps recommande chez la femme enceinte [1].

### 4. Citronnelle

Il s'agit d'huile essentielle de citronnelle ; son efficacité est discutée.

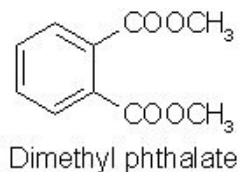
## 5. DEET = N,N-diéthyl-m-toluamide (CASRN 134-62-3)



Cet alkylamide aromatique est le répulsif le plus utilisé dans le monde. C'est aussi un solvant de certains polymères, et les montures de lunettes, bracelets de montre... peuvent être altérés.

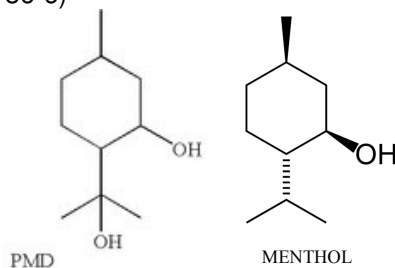
Il aurait une action neurotoxique sur le moustique [3]. L'isomère méta et le moins toxique pour l'homme. Sa concentration optimale est de 30 à 50% chez l'adulte (il existe un effet de plateau au-delà de 50%). Pour l'Afssaps, compte tenu du risque neurologique et de l'absence de données pertinentes, la concentration optimale recommandée chez l'enfant de 30 mois à 12 ans est de 20 à 35% ; de la même façon que les autres substances actives, le DEET n'est pas recommandé en dessous de l'âge de 30 mois [1]. Pour sa part, malgré l'absence de données de sécurité pertinente chez le jeune enfant, et compte tenu du risque de contracter certaines maladies infectieuses en l'absence de protection par insectifuge, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France rejoint l'avis du CDC des Etats-Unis en considérant que les produits à base de DEET peuvent être utilisés dès l'âge de 2 mois, à condition de ne pas dépasser la concentration de 30% et de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi [1].

## 6. DMP = diméthylphthalate diméthylbenzène 1-2 dicarboxylate (CASRN 131-11-3)



Ce répulsif a été découvert en 1929. Son efficacité est réduite dans le temps. Il est peu résistant à la chaleur : c'est le moins efficace des répulsifs de synthèse. Sa concentration optimale est de 40% [2]. Le produit irrite les muqueuses de contact à forte concentration (oculaire, digestive et respiratoire). Après ingestion peuvent apparaître des nausées, des vertiges et une dépression du système nerveux central [2].

## 7. Citriodiol = PMD p-menthane-3,8-diol (CASRN 42822-86-6)



Le PMD est un analogue synthétique d'un dérivé de l'eucalyptus à odeur de citronnelle (*Eucalyptus maculata citriodora*). C'est un terpène qui présente une analogie structurale avec le menthol dont il est l'un des métabolites principaux. La DL50 par voie orale chez le rat dépasse 5 g/kg. La NOEL est de 1 g/kg/j (rat, voie dermale, étude 90 j) [3]. Les tests montrent une irritation cutanée modérée chez le rat et une irritation oculaire sévère chez le lapin [3].

Comme les terpènes sont responsables de nombreux cas de convulsions chez le jeune enfant, l'Afssaps recommande de ne pas utiliser le citriodiol avant l'âge de 30 mois [1].

Aucune information complémentaire n'a pu être produite dans la présente étude.

### **Références**

1. Médecine des voyages : Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2006; 23-24: 159-160.
2. Combenale P. La prescription des répulsifs. Med Trop 2001; 61: 99-103.
3. Kot EWY. Evaluation de l'efficacité et de la toxicité des répulsifs dans le cadre de l'épidémie de chikungunya. Thèse d'exercice, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université René Descartes Paris 5, 9 mars 2007, 105 p.

