

Expositions par répulsifs antimoustiques enregistrées par les Centres antipoison et de toxicovigilance, France, 2000-2006

Philippe Saviuc (psaviuc@chu-grenoble.fr)¹, Robert Garnier², Amandine Cochet³, pour le Comité de coordination de toxicovigilance

1 / Centre de toxicovigilance Grenoble, France 2 / Centre antipoison et de toxicovigilance, Paris, France 3 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Pour décrire la toxicité aiguë des répulsifs antimoustiques, les cas d'expositions par répulsifs enregistrés dans la base nationale de cas des centres antipoison et de toxicovigilance français (5 centres au moment de l'étude) ont été recensés : 396 cas d'exposition ont été étudiés. Les circonstances rassemblaient une intoxication volontaire, 12 mésusages, 13 effets indésirables et 370 expositions accidentelles (93,4 %). Il s'agissait dans la quasi-totalité de répulsifs à usage corporel ; ils contenaient principalement de l'IR3535 (46,2 %) et du DEET (33,8 %), souvent en mélange (23 %), fréquemment associés à des terpènes (70,5 %). Des symptômes étaient présents dans 29,8 % des cas, moins fréquemment lorsque le répulsif était ingéré, plus fréquemment lors d'un contact oculaire. Les enfants de moins de 5 ans ne constituaient pas une population sensible, sauf quand le répulsif contenait du DEET (fréquence accrue de symptômes). La toxicité des principales substances actives est résumée.

Il ressort comme principal résultat de cette étude une conséquence très modérée des expositions aux répulsifs dans des conditions d'exposition accidentelle.

Mosquito repellent poisoning: cases recorded in French Poison Control Centers, 2000-2006

To describe mosquito repellents toxicity, exposure cases to repellents were recorded in the French Poison Control Center database were analyzed (5 Poison Control Centers recorded 396 cases at the time of the study). Circumstances were 1 voluntary intoxication, 12 misuses, 13 adverse reactions and 370 accidental poisonings (93.4%). In almost all cases, the mosquito repellent was for body use. The repellent formulation contained mainly IR3535 (46.2%) and DEET (33.8%), often mixed with other active agents (23%), and frequently associated with terpenes (70.5%). Symptoms were present in 29.8% of the cases, appearing less frequently when the repellent was swallowed, and more frequently when there was ocular contact. Children under 5 years old did not constitute a sensitive population, except when the repellent contained DEET (increased symptom occurrence). Toxicity of the main active substances is summarized.

The main result of this study was the very moderate repellent exposure consequence for accidental exposure conditions.

Mots clés / Key words

Toxicovigilance, répulsifs antimoustiques / Toxicovigilance, mosquito repellents

Durant l'année 2006, la lutte contre l'épidémie de chikungunya à La Réunion s'est traduite notamment par un renforcement de l'utilisation des répulsifs anti-insectes à usage corporel. La préoccupation de la sécurité d'utilisation de ces répulsifs a été renforcée par la répétition d'épidémies de dengue dans les départements français d'Amérique. Comme il n'existait pas de système de surveillance des effets adverses des répulsifs, la Direction générale de la santé (DGS) s'est adressée aux Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) qui répondent à toute demande d'évaluation de risques ou de conseil concernant les intoxications humaines. Une étude a donc été menée afin de décrire le risque toxique lié à l'utilisation des différents répulsifs, basée sur l'analyse des données d'activité des CAPTV.

Matériel et méthodes

Un « cas » a été défini comme un sujet exposé à un répulsif antimoustique ayant fait l'objet d'un enregistrement dans le système d'information des centres antipoison (Sicap) entre 2000 et 2006.

Le recueil rétrospectif a été opéré par la sélection de répulsifs à partir de listes de produits existantes (DGS, Institut de recherche pour le développement et Agence française de sécurité sanitaire des

produits de santé) complétées par l'interrogation de la base produits du Sicap.

En avril 2007, seuls les dossiers enregistrés par les CAPTV d'Angers, Marseille (couvrant notamment La Réunion et Mayotte), Nancy, Paris (couvrant notamment les Antilles et la Guyane) et Toulouse étaient accessibles à partir du Sicap (soit cinq CAPTV sur 10).

Une feuille de recueil standardisée a permis d'effectuer le recueil des circonstances d'exposition (exposition accidentelle, tentative de suicide, effets indésirables apparus après une utilisation conforme aux recommandations, mésusage ou utilisation non conforme comme dans le cas d'une contre-indication liée à l'âge, d'une indication erronée, d'une exposition durant la grossesse, etc.), du type d'usage (corporel, non corporel comme l'imprégnation d'un support, la recharge pour diffuseur électrique, ou non précisé), de la composition : substance active (SA) (encadré), mélange de SA hors terpènes, présence de terpènes (principalement la citronnelle). L'âge des exposés (<5 ans, 5-15 ans, >15 ans) et les symptômes (cutanés, oculaires, digestifs, respiratoires...) ont également été renseignés.

La gravité a été codée en « minime », « modérée » ou « sévère ». L'imputabilité (« douteuse », « possible » ou « probable ») a été établie selon les

principes de la méthode d'imputabilité utilisée en pharmacovigilance [1]. La fréquence des symptômes apparus après exposition a été calculée à partir des cas d'imputabilité « possible » ou « probable » pour les principales SA (seules, en mélange avec ou sans terpènes) selon l'âge et, pour le DEET, selon sa concentration (<10 %, 10-20 %, >20 %). L'éventuel effet surajouté d'un excipient n'a pas pu être apprécié. La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par un test du Chi2 (test exact de Fisher, le cas échéant).

Résultats

Cette enquête a permis de dénombrier 396 exposés, symptomatiques dans 29,8 % des cas. Deux cas exposés étaient à l'étranger, 10 dans les départements et collectivité d'outremer (Guyane 1, Martinique 5, Mayotte 1, La Réunion 3) et les autres en métropole, dans les départements des zones d'intervention des centres participants. Les circonstances se répartissent en exposition accidentelle (370), tentative de suicide (1), effets indésirables (13) ou mésusage (12). L'usage du répulsif était le plus souvent corporel (331), moins souvent non corporel (12) ou non précisé (53). Les répulsifs contenaient principalement de l'IR3535 (46,2 %) et du DEET (33,8 %), souvent en mélange (23 %), très fréquemment associés à des terpènes (70,5 %) ; aucun ne contenait du citriodiol.

DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide)

Il est commercialisé depuis 1957, utilisé chaque année par plusieurs dizaines de millions de personnes. C'est à ce jour la substance la mieux évaluée. Chez l'homme, 6-8 % d'une dose cutanée sont résorbés dans les conditions normales d'utilisation [3]. Le DEET peut être stocké dans la peau et les graisses, ce qui rend possible la survenue d'effets lors d'applications répétées. Les effets indésirables les plus communs sont un érythème et un prurit. Des manifestations cutanées allergiques, une anaphylaxie ont également été rapportées.

Des signes neurologiques ont été 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, insomnie, tremblements et convulsions [4]. Une psychose aiguë (adulte), une encéphalopathie (adulte et enfant) [5] ont été rapportées. Dans une revue de 17 publications chez l'enfant, des convulsions sont rapportées dans 3/4 des cas [6].

En dehors de la relative surexposition de l'enfant (rapport « surface corporelle / poids » défavorable), aucune explication (différence de métabolisme, plus grande sensibilité) n'a été démontrée. Le rôle éventuel du vecteur a été mis en avant : la présence d'une solution alcoolique peut favoriser la résorption et avoir des effets propres [5].

La possibilité d'une simple coïncidence a été évoquée chez l'enfant en mettant en parallèle le petit nombre de cas de convulsions rapportées avec le DEET compte tenu de la prévalence de l'exposition au DEET (aux Etats Unis, 23-29 % des enfants sont exposés au moins une fois dans l'année) et la prévalence des convulsions toutes causes confondues (3-5 % chez l'enfant).

EHD (éthylhexanediol)

Il est appelé à disparaître.

IR3535 (insect repellent 3535)

C'est la seule substance non déconseillée durant la grossesse [7]. Ses toxicités aiguë et chronique sont faibles. Chez l'animal, c'est un irritant ; les tests d'allergie sont négatifs. Chez le volontaire sain, aucune irritation ou allergie n'a été rapportée après 1 à 14 jours d'exposition cutanée [6]. D'après l'EPA, au regard de son utilisation pendant 20 ans en Europe sans effet indésirable significatif, le risque est considéré comme minime à nul [8].

KBR 3023 (picaridine, icaridine)

Il possède une configuration proche de celle du DEET. Les études expérimentales montrent une toxicité aiguë et chronique faible ; c'est un irritant oculaire faible, ni irritant ni allergisant cutané [9]. Une dermatite de contact a été rapportée [10].

Terpènes

Rassemblant des substances qui possèdent un groupement chimique éponyme, ils sont présents dans de nombreux végétaux et leurs dérivés (essence). Certains présentent une toxicité à type d'excitation du système nerveux (risque de convulsion chez l'enfant). Les répulsifs à base de terpènes regroupent le citriodiol et les essences de citronnelle, géranium, lavande...

- *Citriodiol* (p-menthane-3,8-diol). Cet analogue synthétique d'un dérivé de l'eucalyptus à odeur de citronnelle est très proche du menthol dont il est l'un des métabolites. La toxicité aiguë et chronique est faible. Chez l'animal, c'est un irritant cutané modéré et un irritant oculaire sévère [9].

- *Citronnelle*. Elle expose à des risques de réactions cutanées, d'eczéma de contact et de photosensibilisation. Un décès est rapporté chez un enfant âgé de 21 mois après l'ingestion de 15 mL [11]. Une agence canadienne juge préoccupants les effets toxiques sur la reproduction [12].

Exposition accidentelle

Cette circonstance intéressait 370 cas d'exposition lors d'un usage corporel (310), lié à l'imprégnation d'un tissu (10) ou non précisé (50) ; 26,8 % des personnes exposées accidentellement présentaient des symptômes.

Les 310 exposés à un répulsif à usage corporel étaient essentiellement des enfants : 79 % avaient moins de 5 ans, 91 % moins de 15 ans. Plusieurs voies d'exposition co-existaient chez 28 exposés avec une proportion de symptômes plus élevée (46,4 % vs 25,2 % quand une seule voie était impliquée, $p=0,03$), à type d'irritation, de gravité

minime. Les 282 exposés en contact avec le répulsif par une seule voie d'exposition sont répartis par voie et par symptômes dans le tableau 1.

Voie orale

C'était la plus souvent impliquée (77 %), correspondant le plus souvent à une ingestion accidentelle par un enfant. Elle était caractérisée par une fréquence de symptômes moindre (12,9 % vs 66,1 % pour les autres voies) ; les symptômes étaient apparus après l'utilisation de répulsifs à base de citronnelle (3), DEET (4), IR3535 (11) ou KBR (2), parfois en mélange (7), souvent associés à des terpènes (23). Un seul cas de gravité modérée a

été rapporté (sommolence chez un enfant de 3 ans après l'ingestion d'un répulsif à base de DEET 7 % et de terpènes).

Voie oculaire

La présence de symptômes était quasi-systématique (94,7 % vs 14,2 % pour les autres voies), à type d'irritation plus ou moins intense, à la suite de l'utilisation de répulsifs à base de citronnelle (1), DEET (9), IR3535 (15) ou KBR (2), parfois en mélange (9) et souvent associés à des terpènes (29). Un cas de kératite de gravité modérée a été rapporté avec le KBR 25 %.

Voie cutanée

Les 3 cas d'éruption ou d'irritation cutanée sont tous de gravité minime. Ils sont survenus après l'utilisation de répulsifs parfois en mélange à base de DEET (2), EHD (1), IR3535 (1) associés ou non à des terpènes (2).

Voie respiratoire

Dans 2 cas, il s'agissait d'une irritation minime des voies aériennes après l'utilisation de répulsifs à base de DEET et IR3535. Le troisième cas, de gravité modérée, est celui d'un enfant de 3 mois, exposé à un répulsif composé de DEET / IR3535 / terpènes, qui a présenté au réveil de sa sieste des épisodes d'agitation et de somnolence.

Autres expositions

La seule exposition volontaire (tentative de suicide par citronnelle) était asymptomatique. Un mésusage a été identifié chez 12 exposés, dont 3 expositions asymptomatiques durant la grossesse et 6 avec des symptômes, de gravité minime (irritation de la voie de contact, céphalée). Les symptômes sont apparus après une exposition cutanée ou respiratoire à des répulsifs contenant DEET, IR3535 et/ou terpènes. Un effet indésirable a été retenu chez 13 exposés. Les 11 enfants et 2 adultes ont présenté des symptômes de gravité minime dans 11 cas (asthénie, céphalées, conjonctivite, douleur abdominale, éruption érythémato-papuleuse, irritation des voies aériennes, malaise, nausées, oedème palpébral, tremblements, urticaire, vertiges, vomissements) ou modérée dans 2 cas (crise d'asthme, urticaire généralisé), après l'utilisation de répulsifs à base de DEET (7), EHD (1), IR3535 (6), KBR (1) souvent associés à des terpènes (10).

Analyse selon la substance active (SA)

La fréquence de symptômes a été établie par SA, pour le DEET, l'IR3535, le KBR, les terpènes et les mélanges, dans les cas d'imputabilité possible ou probable (tableau 2). Toutes SA confondues, elle est de 27,3 % ; celles des mélanges de SA et des répulsifs contenant des terpènes sont voisines (y compris chez les enfants de moins de 5 ans).

Les symptômes sont plus fréquents quand le DEET est la seule substance active (44,0 % versus 18,3 % pour l'ensemble des autres SA présentes seules, $p=0,03$). Chez les 101 enfants de moins de 5 ans,

Tableau 1 Répartition des expositions accidentelles par symptômes et voie d'exposition unique (n = 282), France, 2000-2006 / Table 1 Distribution of accidental exposures by symptoms and unique exposure mode (n=282), France, 2000-2006

Voie	Symptômes					Total exposés symptomatiques		Total exposés
	Cutanés	Oculaires	Oro-digestifs	Respiratoires	Généraux	n	(%) ¹	
	n	n	n	n	n			
Orale	1	3	22	0	2	28	(12,9)	217
Oculaire	0	34	2	0	0	36	(94,7)	38
Cutanée	3	0	0	0	0	3	(27,3)	11
Respiratoire	0	0	0	2	1	3	(60,0)	5
Non précisée	0	0	1	0	0	1	(9,1)	11
Total exposés symptomatiques	4	37	25	2	3	71	(25,2)	282

¹ Pourcentage des exposés avec symptômes / nombre total d'exposés.

Tableau 2 Fréquence de symptômes selon les principales substances actives (386 dossiers d'imputabilité possible ou probable) / Table 2 Frequency of symptoms by main active substances (386 recorded cases of possible or probable causality), France, 2000-2006

Formulation	Substance active (SA) ¹					Total
	DEET	IR3535	KBR	Mélange	Terpènes	
	n (%) ²	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Seule SA	7 (43,8) *	7 (21,2)	5 (35,7)	–	13 (24,5)	20 (23,0)
Mélange de SA	24 (28,2)	16 (31,4)	0	–	24 (26,7)	25 (27,8)
Présence de terpènes	34 (29,1)	43 (29,1)	1 (–)	24 (26,7)	–	83 (29,0)
Total	42 (31,3)	51 (28,0)	6 (40,0)	25 (27,5)	82 (27,9)	108 (28,0)

¹ Un éventuel effet propre d'un excipient n'a pas pu être apprécié.

² Pourcentage de l'effectif pour la SA et la formulation.

* p=0,03.

quand un répulsif contenant du DEET (seul ou en mélange) est impliqué, la fréquence de symptômes est de 24,8 % *versus* 15,5 % en l'absence de DEET (p=0,06). Lorsque cette même analyse est réduite aux répulsifs ne contenant qu'une seule SA, ces fréquences sont respectivement de 40,0 % et de 11,8 % (p=0,04).

La fréquence de symptômes étudiée selon 3 classes de concentration en DEET ne présente pas d'augmentation claire quand la concentration de DEET augmente, que ce soit pour les préparations contenant du DEET seul, en mélange, ou associé à des terpènes.

En ce qui concerne le KBR, la fréquence des symptômes apparaît élevée (40 % *vs* 27,5 %, p=0,37), mais les effectifs faibles n'ont pas permis d'analyse complémentaire.

Discussion

Ce recueil a permis de recenser 396 cas d'exposition à des répulsifs dont 86 % à usage corporel,

impliquant le plus souvent, du fait de la nature des données issues des CAPTV, une exposition aiguë accidentelle. Ces résultats apparaissent peu contributifs en matière d'évaluation des effets des expositions répétées. Du fait de la non exhaustivité et de l'hétérogénéité des zones d'intervention des CAPTV participants, l'estimation d'une incidence notamment géographique par l'utilisation de chiffres de volume de vente n'a pas été possible. Ainsi, il est fort probable que la fréquente implication de l'IR3535 et du DEET ne soit que le reflet de l'état du marché.

Dans les conditions de ce recueil, la conséquence des expositions aux répulsifs est très modérée (symptômes peu graves et présents dans seulement 29,8 % des expositions). Les répulsifs à base de DEET semblent être reliés à une fréquence accrue de symptômes, d'une gravité minimale (modérée dans un cas), en particulier chez l'enfant de moins de 5 ans ; le DEET reste cependant la SA la mieux évaluée, recommandée chez le jeune enfant dans

certaines conditions à partir de 2 mois, 6 mois, 1 an ou 30 mois selon différentes agences de sécurité sanitaires européennes et nord américaines [2]. Les répulsifs contenant des terpènes ne présentent pas de risque particulier.

Les effets indésirables sont peu fréquents. Un mésusage est présent ; bien que peu fréquent, il devrait faire l'objet d'une information préventive insistant sur le respect des conditions d'utilisation, notamment si l'utilisation large de répulsifs devait être recommandée.

Remerciements

Les centres d'Angers (P. Harry), Marseille (J. Arditti), Nancy (J. Manel), Paris (R. Garnier) et Toulouse (C. Cabot) ont mis à disposition leurs données. La mise à jour des compositions a été effectuée à Nancy (E. Puskarczyk).

Références

- [1] 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; 40:111-8.
- [2] Sorge F, Imbert P, Laurent C, Minodier P, Banerjee A, Khelifaoui F, Guérin N, Gendrel D. Groupe de pédiatrie tropicale; Société française de pédiatrie. Arch Pediatr. 2007; 14:1442-50.
- [3] Garretson L. Commentary - DEET: caution for children still needed. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35(5):443-5.
- [4] Osimitz TG, Murphy JV. Neurological effects associated with use of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35:435-41.
- [5] 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.
- [6] World Health Organization. Report of the fourth WHOPES Working Group meeting. Geneva, WHO document WHO/CDS/WHOPES/2001.2.
- [7] Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2006 (à l'attention des professionnels de santé). *Bull Epidemiol Hebd.* 2006; 23-24:154-63.
- [8] US Environmental Protection Agency. Pesticides: Reregulating Pesticides: 3-N-butyl-N-acetyl-aminopropionic acid, ethyl ester (IR3535) (113509), 08/2006. [http://www.epa.gov/opbpd1/biopesticides/ingredients/factsheets/factsheet_113509.htm].
- [9] 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.
- [10] Corazza M, Borghi A, Zampino MR, Virgili A. Allergic contact dermatitis due to an insect repellent: double sensitization to picaridin and methyl glucose dioleate. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(3):264-5.
- [11] Goodyer L, Behrens RH. Short report: the safety and toxicity of insect repellents. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 59:323-4.
- [12] 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.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Secrétaire de rédaction : Farida Mihoub, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Catherine Buisson, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ; Amandine Cochet, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Eric Jouglard, Inserm CépIdC ; Dr Bruno Morel, InVS ; Josiane Pillonel, InVS ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.
 N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH rédaction
 12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
 Tél : 01 55 12 53 25/26
 Fax : 01 55 12 53 35 - Mail : redactionbeh@invs.sante.fr
 Tarifs 2008 : France et international 52 € TTC
 Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr
Imprimerie : Maulde et Renou
 16-18, quai de la Loire - 75019 Paris